

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**  
 Estelamaris Tronco Monego e Paulo César Veiga Jardim

Número 3 – Julho / Setembro  
**Rigidez Arterial**  
 Marcos Vinícius B. 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**

Fernando Nobre

**Editores-Assistentes**

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

**Editor Convidado**

Fernando Antônio de Almeida

**Secretária Executiva**

Aparecida Luiza Rufato

**Conselho Editorial**

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

## Sociedade Brasileira de Cardiologia



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

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

### **Conselho Fiscal**

<i>Membros Efetivos</i>	Aristóteles Comte de Alencar Filho João David de Souza Neto Paulo Ernesto Leães
<i>Membros Suplentes</i>	Mauricio Batista Nunes Renato Abdala Karam Kalil Ricardo Quental Coutinho



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

<i>Presidente</i>	Marco Antônio Mota Gomes
<i>Vice-Presidente</i>	Andrea Araujo Brandão
<i>Secretário</i>	Oswaldo Passarelli Junior
<i>Tesoureiro</i>	Marcio Kalil



Revista Brasileira de  
 **HIPERTENSÃO**  
Brazilian Journal of Hypertension

209 **CARTA DO EDITOR**

210 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL**

- 211 American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison  
*Giuseppe Mancia and Guido Grassi*

217 **EDITORIAL**

*Fernando Antônio de Almeida*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

- 218 Hipertensão arterial refratária: uma visão geral  
*Cibele Isaac Saad Rodrigues, Ricardo Augusto de Miranda Cadaval, Fernando Antônio de Almeida*
- 223 Lesão renal como fator responsável pela refratariedade da hipertensão arterial  
*Ronaldo D’Ávila, Enio Marcio Maia Guerra, Maria Valéria Pavan*
- 230 Outras formas de hipertensão secundária como causa de hipertensão refratária  
*José Nery Praxedes*
- 240 Obesidade e refratariedade da hipertensão arterial  
*João Carlos Ramos-Dias, Maria Teresa Verrone Quilici, Maria Helena Senger*
- 246 Efeito do avental branco como causa da refratariedade da hipertensão  
*Alexandre Braga Libório, Giovanio Vieira da Silva, Décio Mion Júnior*
- 251 Síndrome da apnéia do sono: causa de hipertensão arterial e de refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo  
*Cassio José de Oliveira Rodrigues, Agostinho Tavares*
- 256 Hipertensão refratária e tabagismo  
*Heitor Moreno Jr., Juan Carlos Yugar Toledo, Francisco A. H. Fonseca*
- 262 Fluxograma para a abordagem do paciente com hipertensão refratária  
*Luiz Aparecido Bortolotto*

**COMUNICAÇÕES BREVES**

*Andréa Araújo Brandão*

- 267 Efeito do exercício por dança na pressão arterial de mulheres hipertensas  
*Maria Andréia Delbin, Camila de Moraes, Angelina Zanescio*
- 270 Normotensão do jaleco branco: diagnóstico e valor clínico  
*Erika Maria Gonçalves Campana*

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

- 272 Diretrizes e prática clínica no tratamento da hipertensão arterial: como o conhecimento pode conduzir aos benefícios

*Otávio Berwanger, Hélio Penna Guimarães, Fernanda Avezum, Álvaro Avezum***Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial***Nereida Kílza da Costa Lima e Robson A. S. Santos*

- 275 Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial

*Fernanda M. Consolim-Colombo, Eduardo Moacyr Krieger*

- 279 Sistema simpático e hipertensão arterial: o uso de drogas na prática clínica

*Yoná Afonso Francisco, Rui Póvoa***LITERATURA ATUAL***Flávio D. Fuchs*

- 282 Retinal Arteriolar Diameter and Risk for Hypertension

*Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, José Gustavo Olijnyk, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs*

- 283 Extent of Cardiovascular Risk Reduction Associated with Treatment of Isolated Systolic Hypertension

*Comentários: Sandro Cadaval Gonçalves, Erlon Oliveira de Abreu Silva, Flávio Danni Fuchs*

- 284 Association between Alcoholic Beverage Consumption and Incidence of Coronary Heart Disease in Whites and Blacks. The Atherosclerosis Risk in Communities Study

*Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, Sandro Cadaval Gonçalves***CASO CLÍNICO**

- 286 Hipertensão na gravidez

*Davi Nogueira Matos, Fabrício Ribeiro Las Casas, Herla Carla Nascimento Baptista, Valeska Siqueira Leite, Eustáquio Ferreira Neto, Denise Paula Rosa, Flávia Maria Carlucci Schimmelpfeng, Iracema Ioco Kibuchi Umeda, Luciana Maria de Oliveira Bueno, Leonildo de Araújo Correia, Márcio Gonçalves de Souza, Oswaldo Passarelli Júnior, Flávio Antonio de Oliveira Borelli, Celso Amodeo, Ana Regina Elnec, Fábio Bruno da Silva, Maisa Guadalupe Ribeiro Champi, Januário de Andrade*

- 291 **AGENDA 2004**

- 292 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



**H** à grandes desafios para o diagnóstico, o tratamento e o seguimento das doenças crônicas e degenerativas.

Em relação ao tratamento, que, nessas circunstâncias, deverá ser continuado ao longo do tempo, repousa o maior problema.

Se a doença a ser tratada cursa com sintomas e a ação medicamentosa os mitiga ou os suprime, isto, por si só, é forte razão para que os pacientes sejam fiéis e obedientes ao tratamento proposto. Entretanto, com relação à hipertensão arterial, não é isso que se observa.

Em decorrência de inúmeros fatores que passam pela cultura médica vigente, pelo conhecimento restrito dos benefícios que o tratamento pode determinar e, sobretudo, pela falta da informação de que a privação dos pacientes das condutas terapêuticas apropriadas pode resultar em prognóstico sombrio, temos um cenário muito aquém do desejado.

Ao analisarmos o índice de hipertensos diagnosticados em nosso país, veremos que não há um quadro favorável.

Dados disponíveis apontam que, nas consultas médicas, não mais que em um terço das vezes a pressão arterial foi medida. Assim, o diagnóstico é fortemente comprometido.

Por análises indiretas, baseadas na quantidade de medicamentos anti-hipertensivos comercializados pela indústria farmacêutica brasileira, estima-se que somente cerca de 20% dos hipertensos no Brasil estejam utilizando medicamentos e, portanto, sob tratamento. Dessa forma, o tratamento também fica diretamente comprometido.

Em estudos da Unidade Clínica de Hipertensão, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, reproduzidos em outros serviços similares, não mais que 40% dos pacientes em tratamento fazem seguimento regular. Assim, ainda que de outra forma, o seguimento está irremediavelmente comprometido.

De outro lado, muitos pacientes sob tratamento não mantêm a pressão arterial adequadamente controlada, o que representa uma outra, e importante, limitação para o desejado benefício com o tratamento anti-hipertensivo adequado.

Ações de sociedades médicas, governos e instituições de ensino médico são necessárias para resolver – ou amenizar – esse cenário perverso.

Neste número da **Revista Brasileira de Hipertensão** são discutidos temas relevantes relacionados ao tratamento da hipertensão arterial, particularmente voltados para os pacientes que, embora sob tratamento, não mantêm a pressão controlada nos limites apontados pelas diretrizes, e sabidamente benéficos.

As causas e orientações para essa condição, algumas vezes reconhecidas como **hipertensão refratária** ou **hipertensão resistente**, são amplamente discutidas em artigos de experientes profissionais ligados à hipertensão.

As demais seções nos proporcionam informações úteis e leitura recomendada.

**Fernando Nobre**  
Editor



## Alagoas será sede do II Simpósio Nacional de Hipertensão do SBC/DHA

Como afirmamos no primeiro editorial de nossa gestão à frente do Departamento de Hipertensão, cada diretoria que assume honra os compromissos da gestão anterior e procura deixar também a sua marca. A realização do I Simpósio Nacional em Recife ficará como uma marca da gestão 2004-2005. A experiência de realizar um evento de expressão nacional foi tão positiva que vamos repeti-la esse ano. O local escolhido foi o meu Estado e, por enquanto, a Comissão Organizadora está dividida entre duas opções. Está sendo travada uma “luta” entre a razão e o coração. A razão diz que Maceió, por possuir uma infra-estrutura mais própria a um evento desse porte, por ser uma cidade com vocação para o turismo e por possuir vários hotéis que acomodariam o público esperado, despertará mais interesse por parte de nossos convidados e de todos os participantes; no entanto, o coração “bate” também por outra opção, que é a cidade litorânea de Maragogi, dotada de boa rede hoteleira e que oferece como sede para o evento o Hotel Salinas de Maragogi, um belo e paradisíaco *resort* localizado à beira-mar. Uma vantagem adicional a favor de Maragogi é que, sendo esta a escolha, poderíamos associar a razão ao coração por dois motivos: Maragogi fica na metade do caminho entre Recife e Maceió, e os colegas pernambucanos e paraibanos poderiam se deslocar facilmente até o local do evento; também teríamos a chance de utilizar, para receber os muitos convidados que se deslocarão de todo o Brasil, dois modernos aeroportos que ficam equidistantes (Maceió e Recife).

Embora quanto ao local ainda não tenhamos uma completa definição, com respeito à data não temos mais dúvidas: será nos dias 13, 14 e 15 de outubro deste ano. Como o dia 12 é feriado nacional, os colegas que atenderem ao nosso convite poderão aproveitar para ter um final de semana prolongado, trazendo também seus familiares para desfrutarem das maravilhas que Alagoas (sendo em Maceió ou em Maragogi) em pleno verão oferece.

A programação científica já está sendo cuidada por uma Comissão presidida pelo colega Décio Mion, contando com a participação inicial de toda a atual Diretoria. Em fevereiro, o evento, já todo montado e definido, estará sendo apresentado aos prováveis financiadores.

É um sonho desta Diretoria já ter, para apresentação à classe médica, no período do evento, o mais completo livro-texto de hipertensão arterial já produzido. Esse livro é um projeto que está sendo desenvolvido sob a coordenação da colega Andréa Brandão, atual Vice-Presidente do DHA/SBC.

Assinalem todos no calendário essa reserva de datas, pois garanto que não se arrependarão.

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

# Effects of Race and Socioeconomic Status in the Incidence of Hypertension and Increased Left Ventricular Mass: a Review

Jorge Rivero-Becerra<sup>1</sup>, Carlos Jose Rodriguez<sup>1</sup>

## ABSTRACT

Cardiovascular disease remains the leading cause of death in the United States, and for still unexplained reasons, some groups have higher incidence. Specifically, blacks, Hispanics and those of lower socioeconomic status have increased incidence of hypertension and increased left ventricular mass (LVM). Several mechanisms have been proposed as underlying these associations including genetics, kidney development, diet, stress, sympathetic nervous system activation, increased peripheral resistance, cardiovascular reactivity, 24-hour blood pressure and nighttime dipping of blood pressure. The evidence supporting these associations, underlying mechanisms as well as the implications of increased hypertension and LVM in these groups is reviewed in this article.

## KEY WORDS

Race, socioeconomic, hypertension, ventricles.

Cardiovascular disease remains the leading cause of mortality in the United States despite improvements in prevention and treatment of cardiovascular disease (CVD). Still, there is a disparity in the morbidity and mortality due to CVD in different races, with blacks having increased mortality compared to whites<sup>1,2</sup>. The reason for this difference is not explained by traditional risk factors for CVD such as smoking, hypercholesterolemia, and diabetes.

Arterial hypertension causes premature CVD<sup>3</sup>, left ventricular hypertrophy (LVH)<sup>4</sup>, heart failure<sup>5</sup>, cerebrovascular accidents (CVA)<sup>6</sup> including intracerebral hemorrhage and ischemic stroke<sup>7</sup>, hypertensive nephrosclerosis as well as acceleration of pre-existing renal disease leading to end-stage renal disease<sup>8</sup>, and hypertensive emergencies<sup>9</sup>. Similarly, increased left ventricular mass (LVM) is independently associated with increased cardiovascular morbidity and mortality<sup>10,11</sup> including a higher incidence of heart failure, ventricular arrhythmias, death following myocardial infarction<sup>12,13</sup>, sudden cardiac death<sup>14</sup>, and CVAs<sup>15</sup>. Blacks are known to have a higher average LVM than whites<sup>16-19</sup>, with generally less information available about Hispanics although they may have similar LVM to blacks<sup>16</sup>. These associations are independent of arterial hypertension, diabetes mellitus, and other cardiovascular risk factors. The higher prevalence of increased LVH may account for some, if not most, of the increased cardiovascular mortality among blacks. However, the reason(s) why its prevalence is higher among minorities is largely unknown. Whether these differences are a result of genetic or environmental precursors is unknown. Underlying psychosocial factors, may contribute to the differential burden of increased LVM seen in various race-ethnic groups. Independently from race, those in the lower socioeconomic status (SES) are also at increased risk of developing both hypertension and LVH<sup>16,20</sup>. This article reviews the impact race and SES has on the incidence of hypertension and increased LVM as well as hypotheses of the underlying mechanisms.

Recebido: 11/10/2004 Aceito: 18/11/2004

<sup>1</sup> Department of Medicine. Columbia University, New York, NY.

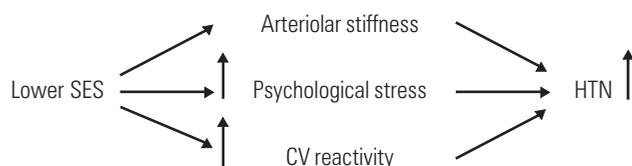
Correspondence to: Carlos J Rodriguez M.D., M.P.H., Columbia University, Department of Medicine/Division of Cardiology, 622 W 168th street; PH 3-342, New York, NY 10032, USA. Phone: 212 342 4523, fax: 212 342 2904, e-mail: cjr10@columbia.edu

## SOCIOECONOMIC STATUS AND HYPERTENSION

It is known that the incidence of hypertension with aging is inversely correlated with SES<sup>20</sup>. To explain this correlation several hypotheses have been postulated, including early development of arterial stiffness, psychological stressors, and increased cardiovascular reactivity (Figure 1). Firstly, earlier development of carotid artery distensibility has been found in those with lower SES<sup>21</sup>. Arterial stiffness and loss of elasticity are predictors of increased risk of developing hypertension as well as markers of early atherosclerosis<sup>22</sup>, possibly related to mechanical factors or renal end-organ damage. It is unclear how lower SES predisposes to arterial stiffness, but it may be related to diet, poorer health care, and/or increased stress as discussed below.

It is also known that lower SES is associated with increased psychological stress, which has been strongly implicated to the development of hypertension<sup>23,24</sup>. For example, in a recent study involving women only, increasing levels of anger, decreasing levels of social support, and high anxiety increased the likelihood of development of hypertension in midlife<sup>25</sup>. Thus, psychological stressors experienced by those in lower SES may be a significant contributing factor to the development of hypertension.

Cardiovascular reactivity, which may be linked to psychological stress mentioned above, is also increased in those of lower SES. It has also been shown that lower SES is independently associated with greater hostility and consequently greater cardiovascular reactivity to laboratory stressors, such as mental and physical tasks<sup>26</sup>. Furthermore, the magnitude of the blood pressure reactivity to laboratory stressors is a predictor of increments in both systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) overtime<sup>27</sup>. Increased psychological stress and heightened cardiovascular reactivity to stress may be working in conjunction to increase the incidence of hypertension in lower SES groups.



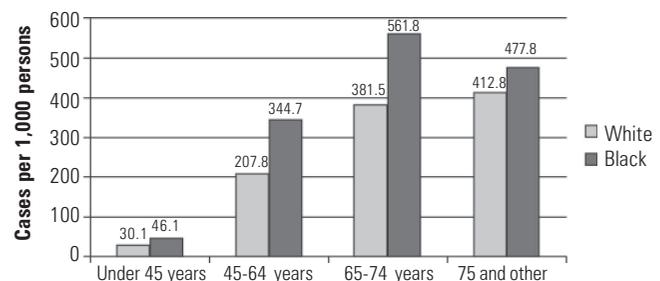
**Figure 1.** Proposed mechanisms for the relationship between lower SES and increased incidence of hypertension.

SES: socioeconomic status; CV: cardiovascular; HTN: hypertension.

## RACE AND HYPERTENSION

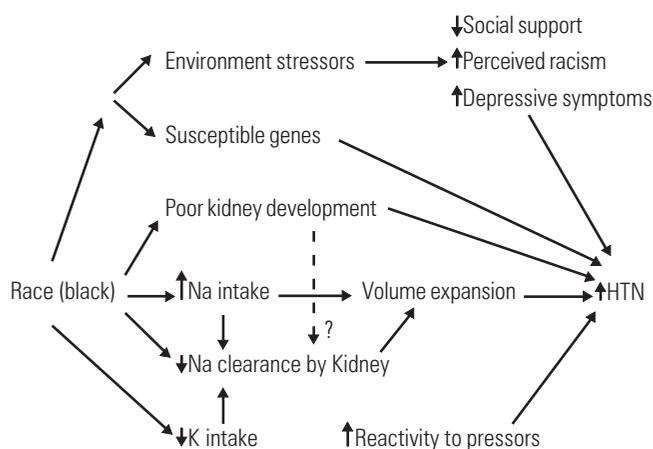
It is also known that the prevalence of hypertension varies between races, being highest among blacks<sup>28</sup> (Figure 2). In fact, among blacks, the incidence and the magnitude of blood pressure elevation was higher among those with darker skin complexion<sup>29</sup>. However, the association was dependent on SES. The association of skin color with blood pressure only in low SES may be due to people of darker skin color being subjected to a higher level of psychosocial stressors, such as increased perceived racism, lower social support, and a higher prevalence of depressive symptoms. Another school of thought is that these findings are also consistent with an interaction in people of darker skin color that may have a higher prevalence of susceptible genes predisposing to hypertension when exposed to the increased environmental/psychosocial stress associated with low SES. With our current evidence it is difficult to determine which factors have more influence, but given that hypertension is multifactorial, genetic and environmental factors will play important roles.

Many hypotheses regarding the higher prevalence of hypertension among blacks have been postulated (Figure 3). As mentioned, environmental factors such as lower SES have been implicated and in fact, blacks do have the highest rates of poverty and lack of health insurance in the United States<sup>30</sup> predisposing blacks to higher levels of psychosocial stress and worsened access to health care. Dietary factors such as the consumption of a high sodium/low potassium diet have also been suggested as possible cause of the racial difference in hypertension prevalence. This is based on several observations suggesting increased salt sensitivity among blacks. For example, among normotensives and hypertensives who are challenged to increased salt intake, a higher



**Figure 2.** Hypertension Case Rates per 1,000 Persons by Race and Age – 1995.

Source: Centers for Disease Control and National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey and National Hospital Discharge Survey.



**Figure 3.** Proposed mechanisms for the relationship between race and increased incidence of hypertension.

Na: sodium; K: potassium; HTN: hypertension

proportion of blacks compared to whites exhibit a hypertensive response to the sodium load<sup>31-33</sup>. This difference is believed to be secondary to decreased salt excretion by the kidney in blacks<sup>34-36</sup>. Low potassium intake may also be associated with increased risk of hypertension, due to mechanisms that are not completely understood. However, it has been found that potassium consumption contributes to salt excretion by the kidneys and that increasing dietary intake of potassium in those who are not sodium restricted reduces the need for antihypertensives<sup>37</sup>. Although poorly studied, people of lower SES may have altered dietary patterns, thus, by themselves or in combination, increased sodium intake, decreased potassium intake and inability to excrete sodium may contribute to the increased incidence of hypertension in blacks.

Lastly, there is literature suggesting that fetal influences such as poor intrauterine kidney growth may be a risk factor for developing hypertension in adult life<sup>38,39</sup>. Given that blacks are at increased risk of low birth weight compared to whites<sup>40</sup> and that related poor maternal nutrition with low SES leads to low birth weight, it may be that low birth weight resulting in less developed kidneys may be a component factor to the higher prevalence of hypertension seen in blacks<sup>41</sup>.

Hispanics are a poorly studied group. Their prevalence of hypertension may be high and given that Hispanics in the United States are also more likely to be in lower SES, this may not be surprising. However, among Hispanics of Mexican background, the prevalence of hypertension was found to be less than in blacks, but higher than in whites<sup>28</sup>. Similar

incidences of hypertension in blacks and Hispanics were found among Caribbean-Hispanics in the Northern Manhattan Study (NOMAS)<sup>16</sup>. It is worth noting that these two Hispanic populations are known have somewhat different racial background, Mexican-Americans are mostly of white and Native American descent, while Caribbean-Hispanics are mostly of white and African descent. This observation supports the notion that Hispanics are a varied group, and findings in one subgroup may not necessarily apply to another.

### RACE AND LEFT VENTRICULAR MASS

Blacks are more likely to have LVH than whites, independent of arterial hypertension. It has been demonstrated several times that given a level of blood pressure, blacks have a greater left ventricular wall thickness than whites, both in normotensives<sup>42-44</sup> and hypertensives<sup>18,45-48</sup>.

One hypothesis is that blacks have increased systemic peripheral resistance with a low-normal cardiac output when compared to whites with similar blood pressure, represented below:

$$\begin{aligned} \text{Whites: } & \text{MAP} = \uparrow \text{CO} \times \downarrow \text{TPR} + \text{VP} \\ \text{Blacks: } & \text{MAP} = \downarrow \text{CO} \times \uparrow \text{TPR} + \text{VP} \end{aligned}$$

(MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; TPR, total peripheral resistance; VP, venous pressure).

This relationship has been observed in some<sup>43,45</sup>-but not all studies<sup>49</sup>, which showed increased forearm vascular resistance in blacks. These observations are supported by findings of decreased nitric oxide (NO) bioavailability in the vascular wall in blacks compared to whites. In one study, blacks showed increased degradation of NO, thus, decreasing the total NO available in the vascular tissue<sup>50</sup>. NO is known to be a powerful vasodilator as well as an inhibitor of smooth muscle cell proliferation and migration, adhesion of leukocytes to the endothelium, and platelet aggregation. Constantly increased peripheral vascular resistance may be causing strain leading to cardiac hypertrophy.

Another possible explanation is that blacks have overall higher blood pressure than whites, but are not being detected by conventional, random clinic visit blood pressure measurements. For example, blacks with similar diurnal ambulatory blood pressure as whites have significantly higher nocturnal systolic and diastolic blood pressure<sup>51</sup>, thus the mean 24-hour blood pressure is higher among these subjects. It is important to mention that random clinic blood pressure measurements may not be sensitive enough in identifying subjects who may ultimately have overall higher 24-hour blood pressure. Furthermore, when comparing subjects with similar

mean 24-hour blood pressure, blacks show a decrease in nighttime dipping and increase in LVM index compared to whites<sup>48</sup>. In general, blacks are twice as likely not to have a 10% dip in the SBP at night compared to whites<sup>17</sup>, called non-dipping status. Nocturnal non-dipping of blood pressure has been shown to be mediated by a blunted decrease in sympathetic nervous system activity at night and its direct effect on alpha 1-adrenergic receptors<sup>51</sup>. These non-dipping hypertensives have twice the risk of LVH compared with dippers, and those who are variable night dippers (i.e. sometimes dip, sometimes do not dip) it seems are at intermediate risk<sup>52</sup>. Thus, the higher incidence of nocturnal non-dipping status may account for the increased incidence of increased LVM in blacks compared to whites (Figure 4).

Only one study has addressed the issue of diurnal rhythm of blood pressure among Hispanics<sup>53</sup>, and found that Hispanic men, but not women, were more likely to be non-dippers than whites. However, these were Mexican-Americans (the study was conducted in Houston, Texas), and no studies to date have reported what happens in Caribbean-Hispanics.

There is also a well-known hereditary component to LVH, as demonstrated by data from twin studies and other large studies in both blacks and whites<sup>54-56</sup>. However, if the presence of LVH is genetic in origin, it is unknown whether the potential genetic trait(s) leads to a primary increase in production of intracellular and extracellular components in the myocardium, or to hemodynamic changes that would eventually lead to LVH, as discussed above. Furthermore, how much of LVH is the result of genetic versus environmental factors is still to be determined.

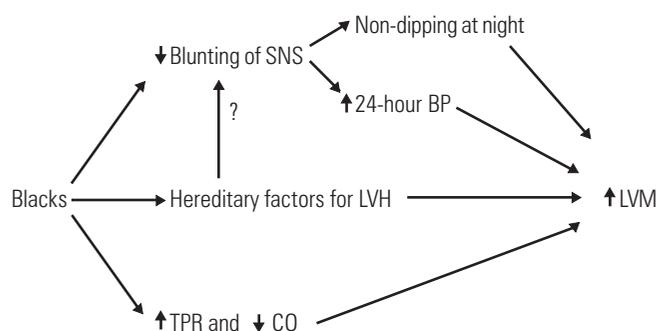


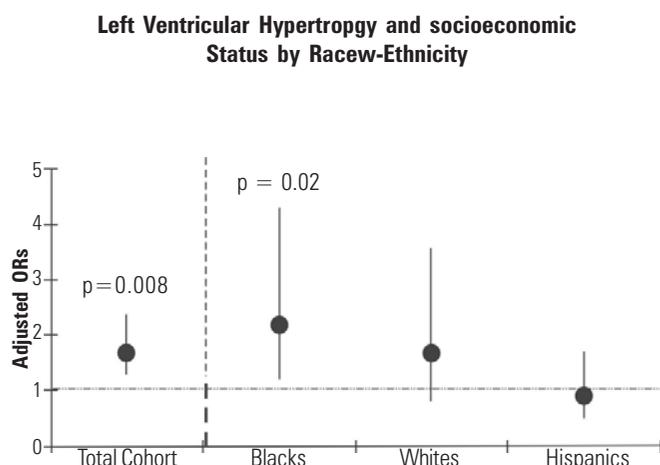
Figure 4. Some proposed mechanisms for the relationship between race and increased left ventricular mass.

SNS: sympathetic nervous system; BP: blood pressure; LVH: left ventricular hypertrophy; LVM: left ventricular mass; TPR total peripheral resistance; CO: cardiac output.

## SOCIOECONOMIC STATUS, RACE AND LEFT VENTRICULAR MASS

Recently, NOMAS studied the relationship between SES, race and LVM<sup>16,20</sup>. A cross-sectional study was performed in 1,916 community participants free of stroke and myocardial infarction who had undergone transthoracic echocardiography to assess LVM and were interviewed for SES assessment. SES was characterized on the basis of educational attainment. Education level was divided into 4 categories (> high school, completed high school, some college, >college graduate). LVM was indexed according to height at the allometric power of 2.7 and analyzed as a continuous variable. SES was significantly associated with race-ethnicity, with blacks and Latinos having lower SES compared to whites ( $p < 0.0001$ ). LVM varied by race (blacks-48.9 g/m<sup>2.7</sup>, Latinos-48.4 g/m<sup>2.7</sup>, whites-45.6 g/m<sup>2.7</sup>,  $p = 0.004$ ). Using ANCOVA there was a significant inverse and graded association between mean LVM and SES for the total cohort. Mean LVM was 48.4 g/m<sup>2.7</sup>, 48.6 g/m<sup>2.7</sup>, 47.1 g/m<sup>2.7</sup>, 45.3 g/m<sup>2.7</sup>, for the lowest to the highest educational level category, ( $P$  trend = 0.0004). This relationship was observed among normotensives ( $P$  trend = 0.0005), and was present for blacks ( $P$  trend = 0.009) but not for whites ( $P$  trend = 0.86) or Latinos ( $P$  trend = 0.47). The difference in mean LVM between the highest and lowest categories of education was 5.3 g/m<sup>2.7</sup> for blacks, 0.0 g/m<sup>2.7</sup> for whites, and 1.0 g/m<sup>2.7</sup> for Latinos.

Furthermore, in the total cohort, 34% of subjects had LVH, defined as LVM  $\geq 51$ g/m<sup>2.7</sup>, and blacks and Latinos had a significantly higher prevalence of LVH compared to whites (37% and 36% vs. 27%  $p = 0.005$ ). A multivariate logistic regression analysis was performed with adjustments for age, sex, hypertensive status, diabetes, BMI, and physical activity to determine the risk of having LVH as a function of SES category, with the highest SES category used as the reference. In the total cohort, one was significantly more likely to have LVH if one was in the lowest SES category compared to the highest SES category (OR 1.7; 1.3-2.4,  $p = 0.008$ ). On race-ethnic analysis, blacks carried a greater than 2-fold risk of having LVH if they were in the lowest SES level when compared to blacks in the highest SES level (OR 2.2 1.2-4.3,  $p = 0.02$ ). This increase in risk was not seen among whites ( $p = 0.18$ ) or Latinos ( $p = 0.88$ ) (Figure 5). Thus, for the first time demonstrating that lower SES is an independent predictor of increased LVM among black adult subjects free of clinically overt cardiovascular disease. Since this relationship was seen among normotensives, other factors beyond poor blood pressure control in a lower SES cohort may be responsible. The contribution of a higher sympathetic tone among lower SES subjects, possibly related to psychosocial stress associated with lower SES, merits further investigation.



**Figure 5.** Race-ethnic analysis of risk of LVH as a function of SES category, with the highest SES category used as the reference.

Another smaller study involving black and white children and adolescents had similar results<sup>26</sup>. In both white and black children there was an increase in hostility level, cardiovascular reactivity and LVM index with decreasing SES, although the latter was marginally significant for blacks. In blacks, both neighborhood and family SES showed significant correlation with LVM; however, in whites this was only true for family SES. This study was limited by its small size (147 subjects), the lack of Hispanic representation, and that the group of black participants consisted of those who returned to have the echocardiogram done, possibly excluding blacks from the lowest SES who never returned for this part of the study. However, the study did show a definite correlation of SES with LVM in both white and black children and adolescents.

Possible explanations for the relationship between lower SES and increased LVM are: increased sympathetic nervous system (SNS) activation in those in the lowest SES, higher 24-hour blood pressure or non-dipping blood pressure, and differences in diet.

#### ACTIVATION OF SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

As previously described, it is known that lower SES is associated with increased psychological stress, hostility, increased sympathetic activity and cardiovascular reactivity. All of these factors have been implicated to the development of hypertension. Even in the absence of overt hypertension, chronic or intermittent adrenergic stimulation, more commonly experienced by those with lower SES, can cause increase LVM.

#### 24-HOUR BLOOD PRESSURE AND NIGHTTIME DIPPING STATUS

Also described above, blacks are twice as likely to have less than 10% dip in SBP at night, which is called non-dipping. Higher SBP at night, mediated by a non-blunted adrenergic stimulation, and an increase overall 24-hour mean blood pressure and nighttime SBP. Both non-dipping status and a higher 24-hour mean blood pressure have been associated with increased LVM. Blacks and possibly Hispanics are increased risk for being non-dippers and, thus, having increased LVM compared to whites.

#### DIET

Dietary differences may contribute to the increased LVM with decreasing SES. People of lower SES may have higher dietary sodium consumption than those higher SES causing greater intravascular volume expansion, and increases in blood pressure. Also, lower dietary intake of potassium may contribute to LVH. As discussed above, potassium consumption contributes to salt excretion by kidneys, less reactivity to vasopressors and decrease in antihypertensive use.

#### CONCLUSION

As evidenced above, people of lower SES, blacks and, although less well studied, Hispanics have increased incidence of hypertension and increased LVM. It is well known that hypertension and increased LVM significantly increase the risk of cardiovascular disease mortality and morbidity. These groups are known to have less access to health care compared to whites, given their lower SES, level of education, lack of health insurance, and cultural as well as, in the case of Hispanics, language barriers. All this makes those in the lower SES at greater risk of having more advanced hypertension and higher LVM for longer periods before therapy is implemented. Perhaps this group needs more aggressive screening and treatment for hypertension and LVH. This approach may help contribute to the elimination health care disparities.

#### REFERENCES:

1. Association AH. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. 2001.
2. Montgomery LE, Carter-Pokras O. Health status by social class and/or minority status: implications for environmental equity research. *Toxicol Ind Health* 1993;9:729-73.
3. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
4. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-41.
5. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L *et al*. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
7. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996;27:2020-5.

8. Coresh J, Wei GL, McQuillan G. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207-16.
9. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. *Lancet* 1994;344:1335-8.
10. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-8.
11. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
12. Verdecchia P, Carini G, Circo A *et al*. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829-35.
13. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:641-7.
14. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-9.
15. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G *et al*. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-44.
16. Rodriguez CJ, Sciacca RR, Diez-Roux AV *et al*. Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass: the Northern Manhattan study. *Hypertension* 2004;43:775-9.
17. Mayet J, Chapman N, Li CK, Shahi M, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA. Ethnic differences in the hypertensive heart and 24-hour blood pressure profile. *Hypertension* 1998;31:1190-4.
18. Koren MJ, Mensah GA, Blake J, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:815-23.
19. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H *et al*. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Circulation* 1995;92:380-7.
20. Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS *et al*. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. *Circulation* 2002;106:703-10.
21. Din-Dzietham R, Couper D, Evans G, Arnett DK, Jones DW. Arterial stiffness is greater in African Americans than in whites: evidence from the Forsyth County, North Carolina, ARIC cohort. *Am J Hypertens* 2004;17:304-13.
22. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA *et al*. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999;34:201-6.
23. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Julkunen J, Salonen JT. Anger expression and incident hypertension. *Psychosom Med* 1998;60:730-5.
24. Markovitz JH, Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN. Psychological, biological and health behavior predictors of blood pressure changes in middle-aged women. *J Hypertens* 1991;9:399-406.
25. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2001;38:798-802.
26. Gump BB, Matthews KA, Raikonen K. Modeling relationships among socioeconomic status, hostility, cardiovascular reactivity, and left ventricular mass in African American and White children. *Health Psychol* 1999;18:140-50.
27. Carroll D, Ring C, Hunt K, Ford G, Macintyre S. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. *Psychosom Med* 2003;65:1058-64.
28. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ *et al*. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
29. Klag MJ, Whelton PK, Coresh J, Grim CE, Kuller LH. The association of skin color with blood pressure in US blacks with low socioeconomic status. *JAMA* 1991;265:599-602.
30. de Navas-Walt CBD, Mills RJ. US Census Bureau, Current Population Reports, Income, Poverty and Health Insurance Coverage in the United States, 2003. US Government Printing Office, Washington, DC. 2004:60-226.
31. Falkner B, Kushner H. Interaction of sodium sensitivity and stress in young adults. *Hypertension* 1991;17:162-5.
32. Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991;17:161-8.
33. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996;27:481-90.
34. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-50.
35. van Paassen P, de Zeeuw D, de Jong PE, Navis G. Renin inhibition improves pressure natriuresis in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1813-8.
36. Aviv A, Hollenberg NK, Weder AB. Sodium glomerulopathy: tubuloglomerular feedback and renal injury in African Americans. *Kidney Int* 2004;65:361-8.
37. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991;115:753-9.
38. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815-31.
39. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-41.
40. David RJ, Collins JW, Jr. Differing birth weight among infants of U.S.-born blacks, African-born blacks, and U.S.-born whites. *N Engl J Med* 1997;337:1209-14.
41. Lopes AA, Port FK. The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin-dependent diabetes, and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;25:350-6.
42. Chaturvedi N, Athanassopoulos G, McKeigue PM, Marmot MG, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1499-505.
43. Hinderliter AL, Light KC, Willis PWT. Racial differences in left ventricular structure in healthy young adults. *Am J Cardiol* 1992;69:1196-9.
44. Flack JM, Gardin JM, Yunis C, Liu K. Static and pulsatile blood pressure correlates of left ventricular structure and function in black and white young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999;138:856-64.
45. Hammond IW, Alderman MH, Devereux RB, Lutas EM, Laragh JH. Contrast in cardiac anatomy and function between black and white patients with hypertension. *J Natl Med Assoc* 1984;76:247-55.
46. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ *et al*. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1492-8.
47. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH *et al*. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:639-50.
48. Mayet J, Shahi M, Foale RA, Poulter NR, Sever PS, MC GTSA. Racial differences in cardiac structure and function in essential hypertension. *BMJ* 1994;308:1011-4.
49. Messerli FH, DeCarvalho JG, Christie B, Frohlich ED. Essential hypertension in black and white subjects. Hemodynamic findings and fluid volume state. *Am J Med* 1979;67:27-31.
50. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular diseases. *Circulation* 2004;109:2511-7.
51. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002;15:111-8.
52. Cuspidi C, Meani S, Salerno M *et al*. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
53. Hyman DJ, Ogbonnaya K, Taylor AA, Ho K, Pavlik VN. Ethnic differences in nocturnal blood pressure decline in treated hypertensives. *Am J Hypertens* 2000;13:884-91.
54. Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, Savage DD, Anderson SJ. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990;3:538-43.
55. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997;30:1025-8.
56. Arnett DK, Hong Y, Bella JN *et al*. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am J Hypertens* 2001;14:1226-30.

## Caros Colegas



Foi com grande prazer que recebi do Prof. Dr. Fernando Nobre, editor desta conceituada publicação, a responsabilidade de editar este número da **Revista Brasileira de Hipertensão** sobre o tema “hipertensão refratária”. A tarefa de escolher os autores de cada tópico que considerava importante foi facilitada pelo grande número de especialistas hoje em atividade em nosso meio. Porém, pela mesma razão, aumentou o risco de cometermos “injustiças” com pessoas que não tiveram a oportunidade de apresentar sua experiência.

O conceito mais difundido de hipertensão arterial refratária (ou resistente) ao tratamento leva em conta a falta de controle pressórico (pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou diastólica superior a 90 mmHg) em indivíduos que estejam em uso regular de pelo menos três classes diferentes de agentes anti-hipertensivos, em doses adequadas, e incluindo entre eles um diurético.

Este conceito, entretanto, não contempla as recomendações hoje aceitas pela maioria das diretrizes de que a meta de controle pressórico em indivíduos com diabetes melito, doença renal e insuficiência cardíaca deva ser inferior aos 140 x 90 mmHg presentes no conceito clássico da hipertensão refratária. Em minha opinião, o conceito de hipertensão refratária para os pacientes com tais doenças associadas deveria considerar como refratários os indivíduos com pressão arterial superior à meta recomendada para estes casos e que estivessem em tratamento com três classes de drogas em doses adequadas, incluindo um diurético.

O simples fato de incluir no conceito a necessidade de o paciente estar usando doses adequadas de um diurético chama a atenção de imediato para a importância da sobrecarga de sódio como fator de resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Neste sentido, o texto do Dr. Ronaldo D’Ávila *et al.* revê com detalhes e traz orientações precisas sobre este e outros aspectos do problema em pacientes com déficit de função renal.

O artigo escrito pela Dra. Cibele Saad Rodrigues *et al.* nos oferece uma visão panorâmica sobre os principais mecanismos envolvidos na refratariedade ao tratamento, assim como os fatores que devem ser lembrados pelo médico diante de tais pacientes. O Dr. José Nery Praxedes revê outras formas comuns de hipertensão secundária, com ênfase na hipertensão renovascular e hiperaldosteronismo primário.

Os endocrinologistas liderados pela Dra. Maria Helena Senger trazem sua experiência no importante problema da obesidade como causa da refratariedade ao tratamento. Da mesma forma, o Dr. Décio Mion Jr. revê como o fenômeno do avental branco pode nos ajudar no diagnóstico e na conduta prática destes casos. Já os Drs. Cássio Rodrigues e Agostinho Tavares discutem o problema particular da síndrome da apnéia do sono dificultando o controle pressórico.

O fumo, um aspecto muitas vezes subestimado pelos médicos como causa de resistência ao tratamento, é abordado de forma muito atual, com toda a vivência do Dr. Heitor Moreno *et al.* Finalmente, o Dr. Luiz Bortolotto resume de forma prática, por meio de um fluxograma, a abordagem investigatória e o plano de tratamento.

Assim, em nome de todos os autores, gostaria de expressar que esperamos ter atendido às expectativas dos colegas e contribuído para uma revisão detalhada, porém prática, do assunto. Boa leitura!

**Fernando Antônio de Almeida**  
Editor Convidado

# Hipertensão arterial refratária: uma visão geral

## Refractory arterial hypertension: an overview

*Cibele Isaac Saad Rodrigues<sup>1</sup>, Ricardo Augusto de Miranda Cadaval<sup>1</sup>, Fernando Antônio de Almeida<sup>1</sup>*

### RESUMO

Denomina-se hipertensão refratária aquela apresentada por alguns pacientes resistentes ao tratamento convencional. Numerosos fatores estão envolvidos nesta pobre resposta à múltipla terapêutica anti-hipertensiva, incluindo a falta de adesão às recomendações de tratamento, uso de medicamentos em doses insuficientes, interações medicamentosas, presença de sobrecarga de sódio/volume ou de condições clínicas associadas e, finalmente, pseudo-hipertensão ou hipertensão do avental branco. Eliminadas essas situações, devemos afastar também possíveis causas de hipertensão secundária. Assim, cada paciente referenciado para atendimento em centro terciário deve ser investigado cuidadosamente por especialistas, que ajustarão seu tratamento na tentativa de alcançar o alvo, ou seja, valores inferiores a 140 x 90 mmHg.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão refratária, hipertensão resistente, adesão ao tratamento.

### ABSTRACT

Some patients have hypertension resistant to conventional treatment, what is called refractory hypertension. Numerous factors are involved in this poor response to multiple antihypertensive agents, including, non compliance with recommended therapy, suboptimal therapeutic regimen, drug-interaction, presence of sodium/volume overload or associated clinical conditions and, finally, pseudo or white coat hypertension. Besides investigating these conditions, we also have to check for secondary causes of hypertension. So, every single patient referred to a tertiary center has to be investigated carefully by specialists who will adjust his or her treatment attempting to achieve the goal of reducing blood pressure to values lower than 140 x 90 mmHg.

### KEY WORDS

Refractory hypertension, resistant hypertension; treatment adherence.

A hipertensão arterial (HA) é sabidamente o maior fator de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovascular e cerebrovascular. Seu tratamento ainda está muito aquém das metas pressóricas estabelecidas consensualmente, quer em países desenvolvidos<sup>1</sup>, quer em desenvolvimento<sup>2</sup>. Há algumas décadas, as doenças do aparelho circulatório são a primeira causa de morte no Brasil, segundo registros oficiais. No ano 2000, corresponderam a mais de 27% do total de óbitos (255.585), ou seja, uma pessoa morre a cada dois minutos por este motivo em nosso país. No SUS, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 1.150.000 internações/ano, com um custo aproximado de 475 milhões de reais, não estando inclusos os gastos com procedimentos de alta complexidade<sup>3</sup>.

A despeito das campanhas educacionais e das ações governamentais como o HIPERDIA<sup>4</sup>, coordenado pelo Ministério da Saúde, em recente avaliação, identifica-se que apenas 39% dos indivíduos matriculados neste programa nas Unidades Básicas de Saúde de Sorocaba (SP) tinham sua pressão arterial (PA) controlada (< 140 x 90 mmHg). Ainda no mesmo estudo, 33% dos pacientes em acompanhamento apresentavam valores pressóricos compatíveis com estágios 2 e 3 de HA<sup>5</sup>. Esta realidade não é diferente nos Estados Unidos, onde a porcentagem de controle adequado foi de 34%<sup>1</sup>.

Afastadas as causas de pseudo-resistência e de prescrição de doses ou associações inadequadas, a falta de adesão ao tratamento é a principal responsável por esses achados alarmantes e se constitui no grande desafio a ser enfrentado

Recebido: 14/09/2004 Aceito: 26/10/2004

<sup>1</sup> Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC/SP.

Correspondência para: Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC/SP.) Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290. Fone/fax: (0xx15) 3212-9879; e-mail: cibelesr@globo.com

pelas autoridades e equipes de saúde. A solução perpassa pelo desenvolvimento de estratégias educacionais inovadoras e atraentes, que levem em conta todas as possíveis variáveis envolvidas, e que possam ser aplicadas com amplitude geográfica, indistintamente às condições socioeconômicas.

## DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

Hipertensão arterial refratária ou resistente é definida como PA superior a 140 x 90 mmHg em pacientes com idade inferior a 60 anos e acima de 160 x 90 mmHg nos idosos, na vigência de mudanças no estilo de vida e tratamento farmacológico comprovado, com três ou mais classes de medicações anti-hipertensivas, sendo uma delas representada por um diurético, administradas em doses adequadas<sup>1,6,7</sup>.

É fato que os dados da literatura são bastante díspares quando observada a prevalência de refratariedade em estudos clínicos antigos<sup>8</sup>, ou mais recentes<sup>9</sup>, variando de 2,9% a 47% respectivamente. Várias são as explicações para essas discrepâncias; entre elas, destacamos as características da população estudada, que pode não representar o universo dos indivíduos hipertensos e a variabilidade de respostas diante da terapêutica.

A maioria dos pesquisadores concorda com os possíveis fatores etiológicos atribuídos à resistência, diferentemente do que ocorre em relação ao conceito e especialmente aos dados de prevalência. As principais causas estão listadas no quadro 1.

## PSEUDO-REFRATARIEDADE

### HA OU EFEITO DO AVENTAL BRANCO

Em 20% a 40% dos pacientes podemos encontrar elevação persistente da PA, independentemente do diagnóstico de

hipertensão ou normotensão, quando a medida é efetuada no consultório pelo médico. Esse achado não se confirma pela monitorização ambulatorial de 24 horas (MAPA) ou pela medida residencial (MRPA<sup>10</sup>). Embora os mecanismos envolvidos na resposta hipertensiva desses pacientes ainda não estejam totalmente elucidados, sua importância não deve ser subestimada. Em um estudo prospectivo com 86 pacientes portadores de HA refratária, a MAPA foi utilizada para discriminá-los em três tertis de PA, embora todos apresentassem a mesma média de PA de consultório (175 a 180/105 a 110 mmHg), na vigência de tratamento correto com três ou mais drogas anti-hipertensivas. A incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento de 45 meses foi significativamente diferente do menor para o maior tertil: 2,2; 9,5 e 13,6 por 100 pacientes/ano, respectivamente<sup>11</sup>.

Devemos suspeitar de HA do avental branco em pacientes resistentes ao tratamento, na ausência de lesões em órgãos-alvo, que refiram valores pressóricos aferidos em seu ambiente domiciliar inferiores aos obtidos pelo médico e ainda que, inclusive, possam estar com sintomas hipotensivos (fraqueza, tonturas, hipotensão postural<sup>12</sup>). A identificação deste fenômeno é relativamente simples e, considerando sua prevalência, devemos recomendar que todos os pacientes hipertensos devam ser estimulados a medir sua PA em casa ou fora dos ambientes de consultório ou hospitalar. Nos pacientes refratários ao tratamento, a MAPA deve ser sempre considerada como procedimento diagnóstico não-invasivo a ser realizado.

### PSEUDO-HIPERTENSÃO

Alguns pacientes idosos apresentam artérias endurecidas, eventualmente calcificadas, que, para serem ocluídas durante o procedimento de medida da PA, necessitam maior pressão de insuflação do manguito do que aquela existente no interior da artéria. Com isso, os valores pressóricos sistólico e diastólico encontrados pelo método indireto são consideravelmente superiores aos obtidos pelo método direto, em consequência da perda de complacência arterial, secundária principalmente à aterosclerose<sup>13</sup>. A suspeita clínica de pseudo-hipertensão inclui a presença de HA grave, na ausência de lesão de órgãos-alvo; existência de sintomatologia de hipoperfusão, sem redução correspondente da PA com a medicação; calcificação radiológica de artéria braquial; pressão braquial maior que a aferida nas extremidades inferiores e, finalmente, hipertensão sistólica isolada com níveis pressóricos muito elevados.

A incidência de pseudo-hipertensão é variável em diferentes *trials*. No estudo SHEP foi de 7% entre os idosos selecionados e em outro chegou a 25%<sup>14,15</sup>.

A manobra de Osler utilizada para rastreamento diagnóstico consiste em palpar a artéria braquial ou radial do mesmo

---

### Quadro 1. Causas de hipertensão arterial refratária.

---

#### Pseudo-refratariedade

- HA do avental branco
- Pseudo-hipertensão
- Mensuração inadequada da PA

#### Falta de adesão ao tratamento

Prescrição inapropriada dos agentes anti-hipertensivos

#### Interação medicamentosa

#### Presença de comorbidades e fatores de risco

- Obesidade/resistência insulínica
- Abuso de álcool
- Fumo
- Apnéia do sono
- Hipervolemia por dieta hipersódica ou por insuficiência renal

#### HA secundária

---

lado, insuflando o manguito de pressão a um nível mais elevado do que a pressão sistólica. A manobra é considerada positiva quando há persistência da palpabilidade dessas artérias, apesar de ocluídas. Ao contrário, se colabadas e não palpáveis, a pesquisa é negativa. No entanto, os resultados obtidos são pouco reprodutíveis, com grande variabilidade entre diferentes observadores<sup>15</sup>.

A medida da pressão intra-arterial é o padrão-ouro para o diagnóstico da pseudo-hipertensão. No entanto, trata-se de método invasivo e não deve ser aplicado de modo rotineiro.

#### MENSURAÇÃO INADEQUADA DA PA

Desde a primeira medida da pressão sanguínea intra-arterial, em 1733, pelo reverendo inglês Stephen Hales, muito se tem aprimorado a técnica de medida correta da PA, e as principais recomendações estão descritas nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>2</sup>. Na utilização da medida indireta da PA, sempre se deve considerar as limitações do método, que vão desde o equipamento e o ambiente até o paciente e seu observador. Tais interferências podem ser minimizadas quando as medidas são realizadas estritamente de acordo com o recomendado pelas diretrizes. O uso de aparelhos eletrônicos, cada vez mais simples, baratos, de fácil manuseio e manutenção, permite acessibilidade de medidas acuradas, mesmo pelo leigo, constituindo assim uma boa recomendação.

#### FALTA DE ADESÃO AO TRATAMENTO

Muitas variáveis devem ser consideradas no mau controle pressórico, mas certamente a adesão do paciente às necessárias mudanças no estilo de vida e ao tratamento farmacológico é fator inegável, tendo merecido ampla abordagem por especialistas nacionais<sup>16</sup>. Como já enfatizado, pode-se afirmar que a adesão representa o ponto crucial em busca da melhora dos baixos índices de controle da pressão arterial (PA), requerendo múltiplas estratégias para atingir esse objetivo. Métodos diretos e indiretos de monitoração da adesão terapêutica, inclusive eletrônicos, estão disponíveis, mas são pouco utilizados na prática clínica para orientação das decisões médicas<sup>17</sup>.

Estão entre fatores decisivos para um bom controle pressórico: a proximidade na relação médico-paciente; a educação continuada para médicos e pacientes sobre a doença e suas conseqüências; o estabelecimento de programas governamentais de diagnóstico, acompanhamento e fornecimento de medicação; o uso de drogas eficazes, com comodidade posológica e poucos efeitos colaterais, entre outros.

Cabe ressaltar que a má adesão é subestimada e subdiagnosticada, de tal forma que a verdadeira doença hipertensiva refratária ou resistente é rara<sup>18</sup>.

#### PRESCRIÇÃO INAPROPRIADA DOS ANTI-HIPERTENSIVOS

A causa mais facilmente corrigível de resistência ao tratamento é o uso de prescrição incorreta de drogas, seja no tipo de associação ou no uso de doses subótimas. Há ainda entre os médicos um considerável conformismo mediante a falta de controle adequado da PA, como preceitua a boa prática clínica. Assim, em estudo conduzido em 91 pacientes referenciados para um centro de atendimento terciário em Yale (EUA), Yakovlevitch e Black identificaram que o uso incorreto de anti-hipertensivos foi responsável por 43% dos casos de HA refratária<sup>19</sup>. Em um outro estudo com 800 pacientes tratados no Hospital dos Veteranos – *Veterans Administration Hospital*, a principal causa de controle inadequado da PA foi a falta de ajuste de drogas hipotensoras pelos médicos, que paradoxalmente não aumentavam as doses, a despeito do mau controle pressórico<sup>20</sup>.

Pacientes hipertensos graves necessitam de diferentes classes de drogas sinérgicas potentes nas maiores doses possíveis, sendo uma delas sempre um diurético, este último visando eliminar a possibilidade de expansão de volume extracelular. A adequação do regime farmacológico pode corrigir pelo menos a metade dos casos de refratariedade<sup>1</sup>.

#### INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

É de suma importância durante a elaboração da anamnese que se dê especial atenção ao uso de possíveis medicamentos com efeito hipertensor, promovendo refratariedade. As drogas que comumente provocam elevação da PA encontram-se listadas no quadro 2 e devem ser retiradas sempre que possível. Naqueles casos em que são imprescindíveis, suas doses devem ser reduzidas e o acompanhamento da PA efetuado com maior rigor, prevenindo aumentos exagerados não diagnosticados<sup>18</sup>.

De todos os agentes hipertensores, destacamos os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), cuja utilização extrapola o universo do receituário médico, sendo consumidos indiscriminadamente e vendidos em farmácias sem qualquer exigência ou cuidado. Mesmo aqueles específicos, ou seja, inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2), inibem prostaglandinas vasodilatadoras renais e aumentam a resposta vasoconstritora às substâncias vasopressoras endógenas, provocando retenção de sódio e água e expansão do volume extracelular, com conseqüente elevação pressórica. Esses efeitos parecem ser mais evidentes em idosos e em pacientes que utilizam inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>21,22</sup>. Por outro lado, os corticóides produzem ações semelhantes aos AINE, determinando também HA volume-dependente, mas por apresentarem atividade mineralocorticóide.

**Quadro 2. Interação medicamentosa.**

- Antiinflamatórios não-hormonais
- Corticóides
- Anticoncepcionais orais
- Simpaticomiméticos: descongestionantes nasais anorexígenos
- Antidepressivos tricíclicos
- Cocaína
- Eritropoetina
- Ciclosporina
- Tacrolimus

O uso de anticoncepcionais orais pode determinar o aparecimento de HA, e mulheres que utilizam esta medicação têm duas a três vezes mais hipertensão arterial do que aquelas que não usam. Obesidade, idade avançada e tabagismo são fatores associados a pior controle pressórico nas usuárias desse método contraceptivo<sup>23</sup>.

A intoxicação aguda pelo uso de cocaína ou anfetamina determina sintomatologia similar e deve ser considerada em pacientes que se apresentem com crise hipertensiva em unidades de emergência<sup>24</sup>.

Na revisão dos possíveis agentes indutores de aumentos da PA, não devem ser esquecidas as aminas simpaticomiméticas contidas nos descongestionantes nasais, orais ou em spray, bem como nos anorexígenos. Antidepressivos tricíclicos, ciclosporina, tacrolimus e eritropoetina também fazem parte das substâncias potencialmente hipertensoras, que necessitam consideração em pacientes com resistência<sup>7</sup>.

**PRESENÇA DE COMORBIDADES E FATORES DE RISCO**

Obesidade, resistência insulínica e apnéia do sono são importantes variáveis de refratariedade no tratamento da HA e serão motivos de abordagem específica em artigos desta revista.

Abuso de álcool é causa conhecida de aumento circunstancial da PA, apresentando reversibilidade. Os efeitos agudos são devidos a alterações funcionais vasculares secundárias, sobretudo à hiperatividade simpática e liberação de substâncias vasoativas. Tem sido descrita também resistência à terapêutica anti-hipertensiva por efeito direto do álcool, bem como pior adesão do indivíduo alcoolista a qualquer orientação médica. Por isso, o consumo de álcool deve ser desencorajado, principalmente em doses superiores a 30 mL de etanol, nos pacientes hipertensos de modo geral e em especial naqueles com resistência ao tratamento<sup>2,7,25</sup>.

O tabagismo está associado ao aumento transitório e persistente da PA, além de determinar variabilidade pressórica e interferir com certas medicações, como os betabloqueadores<sup>26</sup>.

Expansão relativa ou absoluta do volume extracelular pelo uso de dieta rica em sódio, uso de vasodilatadores potentes de ação direta ou, ainda, por insuficiência renal é fator reconhecidamente importante de resistência ao tratamento da hipertensão arterial<sup>27</sup>. Balanço positivo de sódio por desequilíbrio entre ingestão e excreção pode ser responsável por dificuldade de controle pressórico. Metodologias modernas de aferições hemodinâmicas e neuro-humorais estão sendo cada vez mais utilizadas em centros de referência<sup>28</sup>. Entretanto, na prática clínica, a investigação cuidadosa da presença de edema, ainda que pequeno, o ganho de peso abrupto e valores elevados de sódio na urina de 24h são parâmetros úteis na avaliação da sobrecarga de volume, permitindo administração segura de diuréticos. Nos pacientes com função renal comprometida (< 50%), nos indivíduos portadores de insuficiência cardíaca e de outros estados edematosos, recomenda-se utilizar diuréticos de alça, em doses apropriadas, em substituição ou em associação aos tiazídicos habitualmente prescritos para pacientes com hipertensão arterial não complicada.

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA**

Obviamente, quando se caracteriza de fato refratariedade e adesão ao tratamento, pacientes referenciados a centros terciários especializados devem ser investigados para etiologias secundárias de HA.

As doenças renais (nefropatia diabética, glomerulopatias, doenças túbulo-intersticiais, doença renal policística e outras) respondem pela maioria dos casos de HA secundária. A seguir, vem a hipertensão renovascular por estenose de artéria(s) renal(is). Neste caso, a angiografia ainda se constitui no padrão-ouro diagnóstico, mas uma história clínica cuidadosa e procedimentos menos invasivos devem precedê-la. Outras causas podem estar presentes, das quais se destacam: hiperaldosteronismo primário por adenoma ou hiperplasia de adrenal e feocromocitoma por tumor de células cromafins (Quadro 3).

**Quadro 3. HA secundária e refratariedade.**

- Doença parenquimatosa renal
- Estenose de artéria renal
- Hiperaldosteronismo primário
- Feocromocitoma
- Endocrinopatias: tireoidopatias, hiperparatireoidismo e Síndrome de Cushing
- Coarctação da aorta

## CONCLUSÕES

Nada substitui a história e o exame físico minuciosos no sentido de configurar ou não resistência ao tratamento. A abordagem deve ser individual e global, focada na relação médico-paciente, em que a participação do interessado seja efetiva e consciente. São passos obrigatórios as detecções de fatores de risco e de lesões em órgãos-alvo, além da realização de exames laboratoriais básicos e especializados, estes últimos limitados aos casos suspeitos e solicitados por profissional preparado. É conveniente que os serviços terciários tenham algoritmos de pesquisa e de tratamento de HA refratária, baseados em evidências, possibilitando um seguimento horizontal de todos os casos sob seus cuidados. A realização de diretrizes específicas pelas Sociedades Brasileiras de Hipertensão, Nefrologia e Cardiologia pode ser uma idéia a ser aplicada.

O tratamento não-medicamentoso dos indivíduos realmente resistentes deve ser realizado por equipe multiprofissional, restando ao médico especialista a árdua tarefa da prescrição de pelo menos três fármacos sinérgicos em associação, em doses apropriadas, preferencialmente de ação prolongada, que permitam administração única diária. A boa prática incluirá sempre um diurético adequado às condições de balanço de sódio. Os bloqueios do sistema renina-angiotensina-aldosterona do sistema nervoso simpático periférico e central e dos canais de cálcio são anteriores ao uso de vasodilatadores orais de ação direta. Há ainda a possibilidade de associação de antagonistas de aldosterona, como a espironolactona e a eplerenona, como alternativas que ainda requerem maiores estudos<sup>29,30</sup>. Não existem comparativos de seguimento de longo prazo, nacionais ou internacionais, sobre a terapêutica medicamentosa de pacientes resistentes, mas é de se supor que os benefícios sejam preponderantes sobre os efeitos colaterais esperados.

Finalizando, propõe-se que a tônica do tratamento deva ser o inconformismo do médico e de seu paciente, até que se clareiem as causas e se obtenha sucesso quanto à meta pressórica adequada, com a melhor qualidade de vida possível.

## REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Rev Bras Hipertens* 2002;9:359-408.
- <http://www.datasus.gov.br/>
- <http://hiperdia.datasus.gov.br/>
- Almeida FA, Santana IMC, Faria CSD *et al.* O conhecimento sobre a doença do paciente com hipertensão arterial nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Sorocaba. IX Encontro Paulista de Nefrologia. *J Bras Nefrol* 2003;24(1):41 (abstract).
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
- Vidt DG. Resistant hypertension. In: *Hypertension: A Companion to Brenner and Receptor's The Kidney*. Oparil S, Weber MA (eds). Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; p. 564-72.
- Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lampion B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11(Suppl II):171-5.
- Cushman WC, Black HR, Probstfield JL *et al* for the ALLHAT Group. Blood pressure control in the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1998;11:17A.
- Pierin AMG, Mion Jr. D. A medida da pressão arterial: A hipertensão e o efeito do avental branco. *Rev Bras Hipertens* 2000;1:39-43.
- Rendon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
- Mejia AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ. Artifacts in measurement of blood pressure and lack of target organ damage involvement in the assessment of patients with treatment resistant hypertension. *Ann Intern Med* 1990;112:270.
- Sgambatti MS, Pierin AMG, Mion Jr. D. A medida da pressão arterial no idoso. *Rev Bras Hipertens* 2000;1:65-70.
- Wright JC, Looney SW. Prevalence of positive Osler's manoeuvre in 3,387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hum Hypertens* 1997;11:285-9.
- Tsapatsaris NP, Napolitana GT, Rothchild J. Osler's maneuver in an outpatient clinic setting. *Arch Intern Med* 1991;151:2209-11.
- Nobre F, Pierin AMG, Mion Jr. D. Adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão. São Paulo, Lemos Editorial; 2001, p. 1-118.
- Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens* 2003;21(Suppl2):S37-42.
- Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. *Postgrad Med* 2000;107(5):57-70.
- Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1786-92.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC *et al.* Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998 (27);339:1957-63.
- Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003;25(1):1-18.
- Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG, for SUCCESS – VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90(9):959-63.
- Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003;67(1):19-24.
- Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T *et al.* Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. *Am J Hypertens* 1998;11:1279-83.
- Thadhani R, Camargo Jr. CA, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WR, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med* 2002;162:5.
- Toledo JCY, Melo SEF, Toretta LIM, Moreno Jr. H. Hipertensão refratária: diagnóstico e tratamento. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;1:164-75.
- Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-8.
- Basile J. Serial hemodynamic measurements allow better blood pressure control than clinical judgment in those with refractory hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4(6):434-5.
- Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.
- Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Medica* 2003;94(4):201-14.

# Lesão renal como fator responsável pela refratariedade da hipertensão arterial

Renal lesion as a responsible factor for refractory hypertension

Ronaldo D'Ávila<sup>1</sup>, Enio Marcio Maia Guerra<sup>1</sup>, Maria Valéria Pavan<sup>2</sup>

## RESUMO

A associação de acometimento renal e hipertensão arterial é muito freqüente, não sendo muitas vezes possível apontar sua origem. A insuficiência renal compromete a excreção de sódio, sendo este um fator importante na resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Outros fatores podem dificultar o controle pressórico na insuficiência renal, em particular a proteinúria, a hiperatividade adrenérgica e a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Lesões renais, como as induzidas pelo diabetes melito e pela doença renal policística, são causas adicionais de maior refratariedade ao tratamento da hipertensão arterial. A gravidade da hipertensão arterial aumenta a incidência de complicações cardiovasculares e a progressão da doença renal, por isso, recomenda-se metas de valores pressóricos mais baixas (< 130 x 80 mmHg ou < 125 x 75 mmHg se a proteinúria for > 1 g/dia). Para atingir tais metas, são necessárias medidas dietéticas mais restritivas em relação à ingestão de sódio e maior agressividade no tratamento farmacológico, combinando-se os agentes anti-hipertensivos de forma sinérgica e em doses adequadas. O uso de diuréticos de alça (mais potentes) em doses altas e a associação com tiazídicos são úteis no controle da hipervolemia. Os bloqueadores do SRAA têm indicação específica, pois contribuem para o controle pressórico e oferecem proteção renal e cardiovascular. A complementação com antagonistas dos canais de cálcio, simpatolíticos, betabloqueadores e vasodilatadores pode ser necessária.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão refratária, insuficiência renal, tratamento da hipertensão arterial.

## ABSTRACT

The association of hypertension and renal insufficiency is very common. Frequently it is impossible to determine which comes first. Impaired sodium excretion induced by renal insufficiency is an important factor for resistance to hypertension treatment. Other factors such as proteinuria, adrenergic hyperactivity and sodium-renin-angiotensin-aldosterone system imbalance may difficult blood pressure control. The etiology of renal diseases (diabetes or polycystic kidney disease) is an additional cause for inadequate control of hypertension. Since severity of hypertension is associated with a higher incidence of cardiovascular complications and progression of renal disease, lower blood pressure goals is recommended in these individuals (< 130 x 80 mmHg or < 125 x 75 mmHg if proteinuria were > 1 g/day). To achieve these goals a more aggressive restriction of salt intake, a synergic combination and adequate doses of anti-hypertensive agents are necessary. High doses of loop diuretics (more potent), sometimes associated to thiazides, are useful to control hypervolemia. Blockers of renin-angiotensin-aldosterone system are particularly indicated to reduce blood pressure offering additional renal and cardiovascular protection. Addition of a calcium channel blockers, sympatholitics agents, beta-blockers and vasodilators are frequently necessary.

## KEY WORDS

Refractory hypertension, renal insufficiency, treatment of hypertension.

Recebido: 18/11/2004 Aceito: 06/12/2004

1 Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC/SP.

2 Disciplina de Fisiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC/SP.

Correspondência para: Prof. Dr. Ronaldo D'Ávila. Departamento de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – PUC/SP. Praça José Ermírio de Moraes, 290 – 18030-230 – Sorocaba – SP; e-mail: rondavila@globocom

## INTRODUÇÃO

O ovo ou a galinha? Hipertensão arterial levando à lesão renal ou lesão renal levando à hipertensão arterial? Todo médico acostumado a cuidar de pacientes hipertensos seguramente já fez esse questionamento que, aliás, é bastante antigo. Antes mesmo da disponibilidade de aparelhos capazes de medir a pressão arterial já se suspeitava da relação entre essas variáveis. Em 1836, Richard Bright associava as doenças cardiovasculares às renais, ao descrever a presença de hipertrofia ventricular esquerda sem lesão valvular na autópsia de pacientes que apresentavam proteinúria e nefrite<sup>1</sup>.

A associação entre hipertensão arterial e lesões renais é freqüente, podendo ocorrer em diferentes estágios ou tipos de comprometimento renal, desde hematúrias e proteinúrias leves até a insuficiência renal crônica terminal. Estima-se que nos pacientes em tratamento dialítico a incidência de hipertensão arterial seja superior a 70%, e menos de 30% destes pacientes apresentam adequado controle pressórico<sup>2,3</sup>. Este último achado é bastante semelhante ao da população hipertensa americana, que registra cerca de 27% dos pacientes com hipertensão controlada<sup>4</sup>.

Além da elevada freqüência, chama a atenção o fato de que a hipertensão arterial constitui importante fator de risco para os pacientes em diálise, visto ser esta a principal causa de hipertrofia ventricular esquerda<sup>5</sup> e de morbidade e mortalidade cardiovasculares, mesmo em pacientes relativamente jovens e sem outras comorbidades<sup>6</sup>.

Assim como a hipertensão arterial é um fator de risco cardiovascular, em pacientes hipertensos, a presença de insuficiência renal, mesmo de grau leve ou moderado, representada por valores de creatinina sérica entre 1,5 mg/dL e 3,0 mg/dL, constitui fator de risco cardiovascular significativo e independente<sup>7</sup>.

A hipertensão arterial é o segundo fator etiológico mais comum para o desenvolvimento de insuficiência renal crônica, sendo descrito que entre 23% e 27% dos pacientes que iniciam diálise têm como fator etiológico a nefropatia hipertensiva<sup>8,9</sup>. Além disso, a gravidade da hipertensão arterial correlaciona-se positivamente e de maneira estatisticamente significativa com o risco de desenvolver insuficiência renal crônica terminal<sup>10</sup>. O risco relativo para desenvolver insuficiência renal crônica, mesmo quando ajustado para outras variáveis de risco, pode chegar a ser 22 vezes superior em pacientes portadores de hipertensão muito severa<sup>10</sup>.

Portanto, independentemente da origem da hipertensão arterial, o seu controle adequado em pacientes com lesão renal deve ser visto como uma das medidas mais importantes para evitar o agravamento da lesão renal e das complicações cardiovasculares. O déficit de função renal, no entanto, confere alguns aspectos especiais ao tratamento da hipertensão arte-

rial, que serão discutidos após uma breve revisão das principais relações entre a lesão renal e a hipertensão arterial.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CAUSA DE LESÃO RENAL

A hipertensão arterial não complicada, também chamada de hipertensão "benigna", pode provocar nos rins lesões como a hialinose arteriolar, espessamento da íntima por miofibroblastos e colágeno, duplicação da lamina elástica e fibrose da íntima<sup>11</sup>.

Tais lesões podem estar associadas ao aumento do risco cardiovascular, antes mesmo da piora significativa da creatinina plasmática. Schillaci *et al.*<sup>13</sup>, analisando hipertensos essenciais não complicados e não tratados, demonstraram 30% de aumento no risco cardiovascular em indivíduos com pequenos aumentos da creatinina plasmática (apenas 0,23 mg/dL, portanto, com valores de creatinina ainda dentro da faixa de normalidade).

Em razão da transmissão direta da pressão sistêmica aumentada ao glomérulo, a hipertensão arterial acarreta alterações hemodinâmicas intraglomerulares, o que provoca alterações em sua permeabilidade seletiva e pode prejudicar a reabsorção tubular de albumina<sup>14</sup>, culminando com o aparecimento de microalbuminúria. Atualmente, sabe-se que a microalbuminúria é detectada em quase 40% dos indivíduos com hipertensão estabelecida, particularmente naqueles não controlados satisfatoriamente com anti-hipertensivos<sup>15</sup>.

A presença de microalbuminúria estaria associada à maior probabilidade de complicações cardiovasculares nos pacientes hipertensos diabéticos e não-diabéticos<sup>16-18</sup>, sendo considerada também fator preditivo de deterioração renal progressiva<sup>19</sup>. Em um grande estudo transversal envolvendo 7.728 indivíduos não-diabéticos, Pinto-Sietsma *et al.*<sup>20</sup> encontraram significativa associação inversa entre microalbuminúria e função renal. Nestes pacientes, a excreção aumentada de albumina estaria associada ao perfil metabólico, semelhante à síndrome de resistência insulínica. Concluem os autores que a pesquisa de albumina urinária poderia identificar indivíduos não-diabéticos com risco de desenvolver perda de função renal. Trabalho mais recente conclui que a microalbuminúria é um fator de risco independente da resistência insulínica em pacientes hipertensos essenciais não-diabéticos nunca tratados. A microalbuminúria, mais freqüente em hipertensos obesos, estaria associada a maiores cifras pressóricas que a resistência insulínica<sup>21</sup>.

A existência de hipertensão não controlada no período de tratamento conservador da doença renal crônica aumenta em 79% o risco de mortalidade geral e em 193% o risco de mortalidade por causas cardiovasculares quando estes pacientes iniciam terapia dialítica<sup>22</sup>. Portanto, a hipertensão não controlada deve ser vista como fator de maior importância no acompanhamento e risco futuro desses pacientes.

## A LESÃO RENAL COMO CAUSA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A doença parenquimatosa renal cursando com redução da taxa de filtração glomerular em pacientes não-dialisados associa-se de maneira gradativa e independente ao risco de morte, eventos cardiovasculares e além de hospitalização<sup>23</sup> constituir a causa mais comum de hipertensão secundária, sendo responsável por aproximadamente 5% dos casos<sup>24</sup>. Os fatores fisiopatológicos podem ser os mais variados e estão resumidos no quadro 1.

## A LESÃO RENAL COMO FATOR DE REFRATARIEDADE PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Pacientes que apresentam hipertensão arterial com déficit de função renal são mais freqüentemente medicados<sup>26</sup>. Vários são, entretanto, os fatores que podem diminuir a resposta aos fármacos anti-hipertensivos nos pacientes com doença renal e eles estão resumidos no quadro 2<sup>27</sup>.

## O PAPEL DA DOENÇA RENAL DE BASE

Como se observa no quadro 3, a prevalência de hipertensão em pacientes com doenças renais, não-dialisados e não-transplantados, varia de acordo com a doença renal de base. Como esperado, a presença de hipertensão arterial aproxima-se a 100% nos pacientes com doença vascular renal; em contrapartida, nos pacientes com tubulopatias perdedoras de sódio, é muito baixa<sup>28</sup>.

**Quadro 1.** Mecanismos fisiopatológicos hipotéticos da elevação da pressão arterial na doença renal crônica (adaptado de National Kidney Foundation<sup>25</sup>).

- Hipertensão essencial preexistente
- Expansão do volume extracelular
- Estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Aumento da atividade simpática
- Fatores endógenos semelhantes às substâncias digitálicas
- Prostaglandinas/bradicininas
- Alterações nos fatores derivados do endotélio (óxido nítrico/endotelina)
- Aumento no peso corporal
- Administração de eritropoetina
- Hiperparatireoidismo/aumento do cálcio intracelular/hipercalcemia
- Calcificação da árvore arterial
- Estenose arterial renal e doença renovascular

### Transplante renal

- Disfunção crônica do enxerto renal/estenose arterial no rim transplantado
- Enxertos renais de doadores cadáveres com história familiar de hipertensão
- Ciclosporina, tacrolimus, outros imunossupressores e terapia com corticosteróide

**Quadro 2.** Principais causas de dificuldade no controle pressórico em pacientes com doença renal crônica.

- Doença renal de base (nefropatia diabética, doença renal policística autossômica dominante)
- Dificuldades na observância à dieta hipossódica
- Prescrição insuficiente de drogas anti-hipertensivas
- Prescrição de diuréticos de alça em doses inadequadas para o grau de insuficiência renal
- Receio por parte dos médicos de efeitos colaterais dos agentes anti-hipertensivos

A nefropatia diabética é a maior causa de insuficiência renal no mundo ocidental<sup>9,29</sup>, e o controle adequado da pressão arterial é o fator de maior impacto sobre a evolução da doença<sup>30,31</sup>.

Hipertensão refratária é conceituada pelo JNC VII como a presença de valores pressóricos superiores a 140 x 90 mmHg em pacientes utilizando regularmente doses máximas de três ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo, entre eles, doses adequadas de diuréticos<sup>32</sup>. Embora esta e outras diretrizes precizem metas mais estritas de controle pressórico no paciente com diabetes, esses valores não foram considerados na conceitualização de hipertensão refratária nesses pacientes.

Dois estudos recentes, desenhados especificamente para o tratamento da hipertensão no paciente com nefropatia diabética, demonstraram a dificuldade em atingir-se os níveis considerados adequados para este grupo especial de pacientes, mesmo com a utilização de mais de três medicamentos

**Quadro 3.** Prevalência de hipertensão de acordo com o tipo de nefropatia<sup>28</sup>.

Nefropatia	%
Doença vascular renal	93
Nefropatia diabética	87
Doença renal policística	74
Microalbuminúria	73
Doença renal crônica de origem indeterminada	69
Pielonefrite crônica	63
Nefropatia túbulo-intersticial crônica	62
Glomerulonefrite	54
Nefropatia lúpica	54
Vasculites	39
Pielonefrite aguda	28
Insuficiência renal aguda (acompanhamento)	28
Nefrolitíase	27
Micro-hematúria	22
Doenças congênitas	19
Tubulopatias	5

anti-hipertensivos, incluindo, entre eles, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aterosclerose, freqüentemente presente nos pacientes com diabetes melito e insuficiência renal, reduz a complacência das grandes artérias e eleva desproporcionalmente a pressão sistólica, forçando a utilização de um número maior de drogas anti-hipertensivas para que se possa atingir os valores recomendados de pressão sistólica (< 130 mmHg). Deve-se ressaltar que, nestes estudos controlados, há estrito controle da aderência à medicação anti-hipertensiva<sup>33,34</sup>. Portanto, é pouco provável que a inobservância ao regime terapêutico seja a causa de refratariedade ao tratamento.

Outros fatores devem, então, dificultar o controle pressórico do paciente com diabetes melito e insuficiência renal, incluindo-se o inadequado controle glicêmico, neuropatia autonômica, aterosclerose das grandes artérias e a retenção hidrossalina.

Nos dois estudos citados anteriormente, os valores relatados de hemoglobina glicosilada permaneceram acima dos parâmetros de normalidade<sup>33,34</sup>. O mau controle glicêmico aponta para transgressões dietéticas, atividade física insuficiente ou ausente, resistência à ação da insulina e aumento de sua necessidade, fatores que sabidamente dificultam o controle da pressão arterial.

A neuropatia diabética é uma das complicações mais freqüentes em longo prazo, acarretando significativa morbidade e mortalidade. Constitui a forma mais comum de neuropatia nos países desenvolvidos, sendo responsável por mais interações que todas as outras complicações combinadas do diabetes e por 50% a 70% das amputações não-traumáticas. As estimativas de sua prevalência variam de 10% a 90% nos pacientes diabéticos, dependendo dos critérios e métodos utilizados em sua definição<sup>35</sup>. O controle pressórico na posição supina é dificultado pela presença de hipotensão postural conseqüente à neuropatia autonômica. Além disso, é comum a perda do decréscimo noturno da pressão arterial nestes pacientes<sup>36</sup>.

Pacientes portadores de doença renal policística autossômica dominante desenvolvem hipertensão arterial precocemente e esta acelera a progressão da doença para insuficiência renal terminal<sup>37</sup>, particularmente nos pacientes com dupla deleção (DD) para o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina<sup>38</sup>. Esta alteração pode constituir, por si só, causa de refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo.

## RETENÇÃO HIDROSSALINA E DIETA HIPOSSÓDICA

A presença de hipertensão na doença renal crônica está intimamente ligada ao balanço positivo de sódio, que é relacionado à redução da taxa de filtração glomerular. Esta expansão do volume extracelular, que corresponde a aproxi-

madamente 5% a 10% do peso corporal, mesmo na ausência de edema periférico<sup>26</sup>, restaura o balanço de sódio, porém à custa de aumento no conteúdo corporal total deste íon e hipertensão persistente<sup>39</sup>. Os mecanismos fisiopatológicos e a seqüência de eventos estão bem descritos em revisões extensas e de grande interesse<sup>25,39</sup>. No paciente renal crônico submetido à hemodiálise, a expansão aguda do volume extracelular, caracterizada por ganho de peso no período interdialítico, constitui exemplo ilustrativo desta afirmativa. Rahman *et al.*<sup>41</sup> demonstraram que cada quilograma de ganho de peso esteve associado a aumentos de 4,08 mmHg na pressão arterial diastólica pré-diálise. Este dado corroborou os achados de Sherman *et al.*<sup>42</sup>, que encontraram aumentos de 5,28 mmHg na pressão arterial média para cada quilograma de ganho de peso em pacientes volume-responsivos.

Ressalta-se que a retenção de sódio não somente desempenha importante papel na patogênese da hipertensão secundária em pacientes com doença renal crônica, como também impede o ótimo controle da pressão arterial durante o tratamento farmacológico com agentes anti-hipertensivos não diuréticos, especialmente as drogas vasodilatadoras<sup>43,44</sup>.

## ORIENTAÇÕES GERAIS PARA O TRATAMENTO DO PACIENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL E DÉFICIT DE FUNÇÃO RENAL

De acordo com a orientação das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial e do JNC VII, os pacientes com hipertensão arterial, insuficiência renal e proteinúria superior a 1 g/dia, e especialmente aqueles com proteinúria maior que 3 g/dia, apresentarão menor taxa de declínio da função renal com o controle rigoroso da pressão arterial. Recomenda-se para esses pacientes que a pressão arterial seja mantida em níveis inferiores a 130 x 80 mmHg e < 125 x 75 mmHg se a proteinúria for > 1 g/dia<sup>32,45</sup>.

Excetuando poucos casos de doenças túbulo-intersticiais, nas quais ocorrem defeitos na reabsorção tubular de sódio que acarretam depleção do volume extracelular (nefropatias perdedoras de sal) e podem até provocar hipotensão arterial, a restrição dietética de sal é recomendada em pacientes com doença renal crônica. Baseado nos resultados do DASH e DASH-Sodium, o grupo de trabalho da National Kidney Foundation recomenda que a ingestão diária de sódio deveria ser inferior a 100 mmol ao dia (2,4 g)<sup>46,47</sup>. Reduções adicionais na ingestão para níveis abaixo de 50 mmol ao dia (< 1,2 g) poderiam diminuir mais ainda a pressão arterial, porém a adesão seria ainda mais difícil<sup>25</sup>.

## DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS

A progressão da doença renal aumenta a prevalência e a severidade da hipertensão, podendo ser esta muito impor-

tante, mesmo com elevações discretas da creatinina<sup>48</sup>. Stefanski *et al.*<sup>49</sup> demonstraram aumentos pressóricos em pacientes com glomerulonefrites, mesmo em presença de taxas normais de filtração glomerular. Esta situação faz com que apenas uma pequena minoria de pacientes possa ter controle adequado da pressão arterial com apenas um agente anti-hipertensivo. No relato de Schwenger *et al.*<sup>48</sup>, apenas 15,4% dos pacientes renais crônicos obtiveram controle pressórico com a utilização de apenas uma droga anti-hipertensiva. Mais que 50% dos pacientes necessitaram de pelo menos três classes de anti-hipertensivos. A análise multivariada estabeleceu que o sexo masculino, a presença de diabetes melito e a idade mais avançada constituíram as situações que necessitaram utilização de maior número de drogas anti-hipertensivas. Pacientes renais crônicos submetidos a tratamento dialítico igualmente necessitaram maior número de medicamentos para obter controle pressórico<sup>50</sup>.

### **PRESCRIÇÃO DE DIURÉTICOS DE ALÇA EM DOSES ADEQUADAS PARA O GRAU DE INSUFICIÊNCIA RENAL**

As reduções na taxa de filtração glomerular e a concomitante redução na carga filtrada de sódio fazem com que os diuréticos sejam fundamentais no tratamento da hipertensão secundária à doença renal crônica. Pacientes com insuficiência renal leve (RFG > 50 mL/min) podem ainda ser tratados adequadamente com a administração de diuréticos tiazídicos<sup>51</sup>. A progressão da doença renal e a redução acentuada no número de néfrons funcionantes praticamente condiciona o uso de altas doses de diuréticos de alça. Em pacientes com taxas de filtração glomerular de aproximadamente 15 mL/min, somente 10% a 20% do diurético de alça é secretado no fluido tubular quando comparado a pessoas normais<sup>52</sup>. Este fato condiciona a utilização de doses extremamente elevadas destas drogas, que podem chegar a 400 mg ao dia de furosemida. Apesar da redução na depuração de todos os diuréticos de alça e conseqüente acúmulo, esses medicamentos são bem tolerados, podendo ocasionar raros efeitos colaterais, notadamente ototoxicidade<sup>53</sup>. Alguns investigadores propõem a combinação de diuréticos de alça com tiazídicos. A inibição da reabsorção de sódio em múltiplos sítios do néfron tem duas principais vantagens: a efetividade do diurético de alça é ampliada pelo diurético tiazídico, uma vez que este último preveniria a reabsorção aumentada de sódio nos segmentos distais, e a eficácia natriurética dos tiazídicos seria maior quanto maior fosse a oferta de sódio nas porções distais do túbulo pelo uso dos diuréticos de alça<sup>26,54</sup>.

### **RECEIO POR PARTE DOS MÉDICOS DE EFEITOS COLATERAIS DOS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS**

O receio em utilizar alguns medicamentos ou atingir as doses máximas preconizadas na insuficiência renal pode dificultar o controle pressórico<sup>54,56</sup>. As razões citadas pelos nefrologistas para não aumentar a dose das drogas anti-hipertensivas em pacientes com controle pressórico inadequado foram analisadas por Tonelli *et al.*: 1) "pressão arterial já no alvo" (44%); 2) "hipertensão de consultório" (21%); 3) "relação custo-benefício desfavorável" (12%); 4) sem justificativa (19%); e 5) desconhecimento do regime anti-hipertensivo atual e considerações sobre aderência/tolerância nos casos restantes<sup>57</sup>. O custo das drogas não foi apontado como razão relevante<sup>57</sup>. Entre os medicamentos com potencial para o desenvolvimento de efeitos colaterais nos pacientes com insuficiência renal crônica, devem-se mencionar os diuréticos poupadores de potássio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina, que podem provocar hiperpotassemia, e os vasodilatadores diretos, pelo risco de hipervolemia.

### **O BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: UMA ESTRATÉGIA VENCEDORA**

Desde o final da década de 1990, a comunidade científica vem reunindo uma série de evidências clínicas, por meio de grandes estudos multicêntricos randomizados, de que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), além de ser importante estratégia para melhorar o controle pressórico, apresenta efeitos benéficos sobre a progressão da lesão renal e da proteinúria<sup>33,34,58-60</sup>. Tais efeitos foram observados tanto com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>58-60</sup> como com os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II (BRA)<sup>33,34</sup>. Esses estudos demonstraram também que a intensidade de redução da proteinúria induzida pelos IECA e BRAs, observada já nos primeiros meses de tratamento, serve como um bom indicador do benefício futuro sobre progressão da nefropatia<sup>58-59</sup>. Os estudos que utilizaram os BRAs indicam que esta classe de anti-hipertensivos pode ter outros benefícios adicionais, tais como reduzir o desenvolvimento de novos casos de insuficiência cardíaca<sup>33,34</sup>. Por esta razão, hoje há concordância de que, desde que não haja contra-indicação formal, os bloqueadores do SRAA (IECA ou BRA) devem fazer parte do esquema terapêutico contra a hipertensão arterial no paciente com déficit de função renal. A rigor, as contra-indicações formais são a hiperpotassemia e a presença de estenoses importantes das artérias renais que possam limitar o fluxo sanguíneo renal ou a redução da fil-

tração glomerular por alteração da hemodinâmica intraglomerular<sup>54</sup>. Na prática, sugerimos que, antes do início do uso de bloqueadores do SRAA, devem-se determinar os valores de potássio e creatinina e, em pacientes com déficit de função renal, repeti-los depois de sete a dez dias<sup>54</sup>. Pequenos aumentos de potássio e creatinina não devem intimidar o clínico, tendo em vista o benefício em longo prazo dessa estratégia terapêutica. A utilização de doses mais elevadas de diuréticos e a restrição dietética mais intensa de potássio poderão ser suficientes para evitar o risco da hiperpotassemia<sup>61</sup>.

Após o uso dos diuréticos em doses adequadas e bloqueadores do SRAA, recomenda-se a adição de drogas com efeitos diversos, podendo ser escolhidos bloqueadores de canais de cálcio, simpatolíticos, betabloqueadores ou associações<sup>54</sup>. Eventualmente, até os vasodilatadores de ação direta (hidralazina e minoxidil) podem ser necessários<sup>54</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Bright R. Tubular view of morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836;1:380-400.
- Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK and the HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: Baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001;21(4):280-8.
- Agarwal R. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115:291-7.
- Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-6.
- Canella G, Paoletti E, Ravera G *et al.* Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:260-8.
- De Lima JGG, Vieira MLC, Abensur H, Krieger EM. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:793-7.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K *et al.* Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
- VIII Registro Brasileiro de Diálise, 1997. Apresentado no XIX Congresso Brasileiro de Nefrologia em Porto Alegre/RS, 11-14 de outubro de 1998. <http://www.unifesp.br/dis/gamba/97/rghd97.htm#tabdia974>. Endereço acessado em 25/10/04.
- National Institutes of Health. *U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2003.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-8.
- Zucchelli PC. Hypertension-induced renal failure. *J Nephrol* 2001;14(1):52-67.
- Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001;38:171-6.
- Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:886-91.
- Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1998;54(Suppl)(68):S51-4.
- Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertension* 2003;21:1213-20.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH *et al.* for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
- Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q *et al.* for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individual. *JAMA* 2001;286:421-6.
- Agarwal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
- Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:143-7.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, Hillege HL, Navis G, de Zeeuw D, de Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882-8.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G *et al.* Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *J Hypertens* 2003;21:1163-9.
- Lucas MF, Quereda C, Teruel JL, Orte L, Marcen R, Ortuño J. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:814-21.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Buckalew VM, Berg RL, Wang S-R, Porush JG, Rauch S, Schulman G and the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study Baseline Cohort. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-21.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(suppl 1):S1-290.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Decreased Kidney Function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V *et al.* for the Investigators of TABLE in CKD Study Group. Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: A salty question? *Am J Kidney Dis* 2004;43:782-95.
- Ridao N, Luño J, de Vinuesa SG, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:70-3.
- Raine AE. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993;36:1099-104.
- Parving HH, Smidt UM, Hommel E *et al.* Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993;22:188-95.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR *et al.* for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 2004;88:947-99.
- Yasuda G, Hasegawa K, Kuji T. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: Relation to sympathetic nervous activity in subjects with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2004;17:14-20.
- Peters DJM, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet* 2001;358:1439-44.
- Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
- Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1772-9.
- Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998;32:705-19.
- Rahman M, Dixit A, Donley V *et al.* Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:498-506.
- Sherman RA, Daniel A, Cody RP. The effect of interdialytic weight gain on predialysis blood pressure. *Artif Organs* 1993;17:770-4.
- Omwik P, Tarazi RC, Bravo EL. Regulation of sodium balance in hypertension. *Hypertension* 1980;2:515-23.

44. Seldin DW, Preisig PA, Alpern RJ. Regulation of proximal reabsorption by effective arterial blood volume. *Semin Nephrol* 1991;11:212-9.
45. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Rev Bras Hiperten* 2002;9:359-408.
46. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E *et al*. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
47. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM *et al*. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
48. Schwenger V, Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3091-5.
49. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996;50:1321-6.
50. Agrawal R, Nissensson AR, Batlle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115:291-7.
51. Wilcox CS. New insight into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798-805.
52. Sica DA, Gehr TWB. Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Op Nephrol Hyperten* 2003;12:483-90.
53. Halpern NA, Pastores SM, Price JB, Alicea M. Hearing loss in critical care: An unappreciated phenomenon. *Crit Care Med* 1999;27:211-9.
54. Almeida FA, D'Ávila R, Guerra EMM, Cadaval RAM, Rodrigues CIS. Tratamento da hipertensão arterial no paciente com déficit de função renal. *Rev Bras Hipertens* 2002;9:288-92.
55. Maschio G. How good are nephrologists at controlling blood pressure in renal patients? *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:2075-7.
56. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998;279:1813-6.
57. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibition use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1426-33.
58. Maschio G, Alberti D, Janin G and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in progressive renal insufficiency study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
59. GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici I Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
60. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T *et al*. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
61. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.

# Outras formas de hipertensão secundária como causa de hipertensão refratária

Other forms of secondary hypertension causing refractory hypertension

José Nery Praxedes<sup>1</sup>

## RESUMO

Hipertensão secundária está freqüentemente relacionada com dificuldade de controle tensional e de manipulação terapêutica, estando associada a escapes de controle com anti-hipertensivos previamente eficazes, necessidade de esquemas complexos multidrogas e refratariedade, segundo os critérios atuais. A presença de mecanismos hipertensógenos específicos que interagem ou acionam outros mecanismos pró-hipertensivos fora da abrangência de ação dos anti-hipertensivos habituais pode determinar tal situação. Muitos pacientes nesta condição passam despercebidos, sendo rotulados e tratados como hipertensos essenciais, quando na verdade são portadores de uma causa específica que pode, em muitos casos, ser abordada e tratada, mudando-se o perfil de resposta terapêutica e resultando, muitas vezes, em um quadro hipertensivo de fácil controle com pouco e, às vezes, nenhum anti-hipertensivo. Sendo geralmente de baixa prevalência na população hipertensiva em geral, cerca de 10% dos hipertensos adultos, a hipertensão secundária representa um importante contingente em pacientes efetivamente refratários encaminhados a centros de referência terciários. Neste artigo são abordadas sucintamente algumas formas de hipertensão secundária relacionadas a quadros refratários de hipertensão arterial. Hipertensão renovascular após as doenças renais aparece como importante causa de refratariedade, cuja prevalência vem crescendo recentemente, principalmente em portadores de doença renovascular aterosclerótica, em que é elevada a freqüência de lesões bilaterais com conseqüente compro-

metimento da função renal, o que, junto a outros mecanismos específicos, representa um importante fator de resistência à terapêutica anti-hipertensiva. Hiperaldosteronismo primário, que já foi considerado causa rara de hipertensão secundária, quando procurada no meio do contingente de hipertensos refratários, tem apresentado números surpreendentes de portadores, com cifras da ordem de 5% a 10%. Feocromocitoma também é abordado, pois, embora classicamente visto como causa de hipertensão lábil e paroxística, na verdade, com grande freqüência associa-se a quadros de hipertensão sustentada e refratária. Outras causas como hipertensão induzida por drogas etc. são também abordadas.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão secundária, hipertensão refratária, diagnóstico.

## ABSTRACT

Secondary hypertension is frequently associated with difficult to treat hypertension, escape to control, complex and multi-drug therapy and, according to the present criteria, refractoryness. The existence of a specific hypertensive mechanism that interact and triggers some other resistant mechanisms may be responsible for the poor effect of the usual anti-hypertensive drugs, leading to this clinical condition. Many patients in this situation are treated as having essential hypertension if a secondary cause of hypertension that could be treated and removed, improving the response to treatment, is not detected. Having low prevalence among the general hypertensive

population, about 10% of the adults, secondary hypertension is much more frequent in the group of the real refractory patients, referred to tertiary medical centers. In this article we will address some secondary causes of hypertension related to difficult to treat and refractory hypertension. Renovascular hypertension, after the renal diseases appears as an increasing important cause of refractory hypertension, especially when caused by atherosclerotic renovascular disease, frequently associated to bilateral renal artery stenosis and renal failure. Primary aldosteronism formerly

considered a rare cause of secondary hypertension, when searched among refractory groups of patients have being detected in surprisingly elevated prevalence of about 5% to 10%. Pheochromocytoma is also addressed because even being considered causing only paroxistic hypertension, indeed is frequently related to sustained and refractory hypertension. Other secondary causes as drug induced hypertension, etc. are also briefly addressed.

#### KEY WORDS

Secondary hypertension, refractory hypertension, diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Na abordagem de um paciente com quadro de hipertensão refratária, após descartadas situações clínicas como pseudo-resistência, falta de adesão ao tratamento, estados de hipervolemia, esquemas terapêuticos inadequados, interações medicamentosas e condições associadas, como obesidade, etilismo, ansiedade etc., um aspecto de grande relevância, e o que deve direcionar a investigação clínica é a possibilidade da presença de alguma forma secundária de hipertensão arterial<sup>1</sup>.

A presença de uma forma secundária de hipertensão pode determinar um quadro de refratariedade primariamente, de forma isolada, já na abertura do quadro hipertensivo, ou se superpor no curso de uma forma primária preexistente, até então responsiva, alternando seu padrão de resposta aos esquemas terapêuticos habituais.

Por outro lado, analisando-se indicadores clínicos de hipertensão secundária relativos a alguns aspectos específicos da hipertensão arterial (quadro 1), identificamos características que também podem ser comuns aos hipertensos refratários<sup>2,3</sup>.

Entre as formas de hipertensão secundária que podem determinar um quadro de refratariedade terapêutica, destacam-se a hipertensão causada por doenças renais, a hiper-

tensão renovascular, causas endócrinas de hipertensão secundária, particularmente o hiperaldosteronismo primário e hipertensão induzida por drogas<sup>2,3</sup>.

## HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

É definida como um estado hipertensivo crônico determinado por uma estenose hemodinamicamente significativa de uma ou ambas as artérias renais, capaz de afetar o fluxo sanguíneo renal. Pode ser determinada por uma doença intrínseca das artérias renais (aterosclerose, fibrodysplasia muscular e arterite) ou por compressões extrínsecas (tumores, hematomas, fibrose etc.), ou ainda por lesões não-estenotantes que são capazes de determinar desvios ou turbulência do fluxo sanguíneo renal (fístulas arteriovenosas ou aneurismas)<sup>4</sup>.

Eventualmente, estenose de artéria renal pode ser identificada de forma "incidental" em pacientes portadores de hipertensão essencial sem vinculação de causa e efeito com o quadro hipertensivo. Trata-se geralmente de doença renovascular de natureza aterosclerótica, em que as características clínicas do quadro hipertensivo são de hipertensão leve ou moderada ou até mesmo de níveis tensionais normais, portanto, clinicamente diferente do quadro de hipertensão severa ou refratária freqüentemente observado quando se trata efetivamente de hipertensão renovascular<sup>5</sup>.

Hipertensão renovascular é considerada a segunda causa de hipertensão secundária precedida pelas doenças renais. Sua prevalência é estimada em 2% da população de hipertensos, entretanto, tem-se observado uma prevalência diferenciada quando se considera a faixa etária e o perfil clínico dos pacientes, sendo baixa a prevalência em hipertensos leves não-complicados e elevada em hipertensos severos, refratários ou acelerados e em pacientes mais idosos<sup>6,7</sup>.

Estudo de necropsia e achados de arteriografia periférica e angiografia coronariana demonstram que a doença renovas-

### Quadro 1. Fatores de risco para hipertensão secundária.

- Baixa resposta terapêutica (hipertensão resistente)
- Piora do controle tensional em paciente hipertenso previamente estável

*Hipertensão em estágio 3*

*(sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg)*

- Início ou piora da hipertensão antes dos 20 ou após os 50 anos
- Ausência de história familiar
- Comprometimento significativo de órgãos-alvo

cular é efetivamente uma condição subdiagnosticada, quando se considera o perfil clínico dos pacientes. Estes estudos indicam 25% a 30% de estenose de artéria renal em portadores de doença coronária e doença vascular periférica, freqüentemente não diagnosticada em bases clínicas<sup>7,8</sup>.

A causa mais comum de estenose de artéria renal, provocada por doença intrínseca da artéria é, de acordo com a literatura, a doença ateromatosa, respondendo por até 90% dos casos, seguida pela displasia fibromuscular. Entretanto, em nosso meio temos observado uma freqüência marcante de casos de arterite, principalmente arterite de Takayasu<sup>5</sup>.

Além da hipertensão arterial de caráter refratário, a doença renovascular vem sendo demonstrada também como uma causa comum de insuficiência renal, chamada de nefropatia isquêmica ou azotemia renovascular, sendo inclusive diagnosticada em pacientes em fase dialítica<sup>8</sup>, principalmente em pacientes ateroscleróticos mais idosos, mas também em nosso meio, em pacientes mais jovens portadores de arterite. Nestas situações é onde se observam as formas de hipertensão mais difíceis de manipular e efetivamente refratárias ao tratamento medicamentoso, provavelmente pela associação dos mecanismos hipertensivos da isquemia renal que determinam aumento da resistência periférica (sistemas renina-angiotensina-aldosterona, simpático renal, prostaglandina etc.) com a retenção de volume determinada pela disfunção renal<sup>8,9</sup>.

Estudos em pacientes com doença coronariana aterosclerótica, assim como em portadores de miocardiopatias, apontam também a presença de estenose de artéria renal como um fator independente fortemente preditor de mortalidade, sendo a sobrevida de quatro anos, nestes pacientes, influenciada inversamente pela severidade da estenose e pela presença de estenose bilateral, mesmo quando os pacientes foram tratados com angioplastia e *stents* coronarianos<sup>5</sup>.

O diagnóstico da doença renovascular é dado pela demonstração da estenose da artéria renal pela arteriografia intra-arterial. Já os diagnósticos de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica são feitos de forma definitiva pelo resultado de um procedimento bem-sucedido de revascularização renal na pressão arterial e na função renal.

Considerando a baixa prevalência da causa renovascular nos hipertensos em geral, o rastreamento dos casos suspeitos deve ser conduzido no sentido de otimizar a relação custo-benefício na investigação. Portanto, dados clínicos obtidos na anamnese e no exame físico devem ser valorizados, pois, em conjunto, podem estabelecer índices de probabilidade de possíveis portadores, podendo orientar o rastreamento dos casos suspeitos. Neste aspecto, o caráter refratário, severo ou ambos da hipertensão arterial, é um indicador clínico relevante<sup>4,7,8</sup>.

Este rastreamento, baseado em dados clínicos ou em métodos complementares, deve direcionar a investigação para a detecção da doença renovascular e também para estabelecer sua relação com a hipertensão arterial e a insuficiência renal, se existir.

O quadro 2 resume essa abordagem clínica com indicação de métodos de rastreamento, baseados em sugestões das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>10</sup>.

Embora seja a arteriografia renal intra-arterial o método diagnóstico de referência, ainda é considerado um exame que envolve riscos por ser invasivo e por utilizar radiocontrastes nefrotóxicos. Por isso, em muitos casos a decisão de realizar a arteriografia é orientada por métodos não-invasivos de triagem que ajudam na detecção dos possíveis portadores<sup>4,5,8</sup>.

Estes métodos se baseiam no rastreamento morfológico da estenose ou nos seus efeitos hemodinâmicos e funcionais. O quadro 3 mostra o potencial diagnóstico desses métodos através de suas sensibilidades e especificidades<sup>4</sup>.

Em relação à abordagem, sabe-se que há algum tempo ela visava primordialmente ao tratamento da estenose em si e secundariamente os efeitos da correção da estenose sobre a hipertensão arterial e a função renal. Recentemente, em vista principalmente da incidência crescente de aterosclerose como causa de estenose de artéria renal, em que os efeitos da revascularização renal com angioplastia ou *stent* nem sempre resultam em benefícios evidentes, além de envolverem riscos maiores, a decisão sobre a abordagem da doença renovascular tem sido determinada pela relação risco-benefício: risco da intervenção *versus* melhoria do controle pressórico e da função renal<sup>5,8,10</sup>. Para otimizar os resultados e minimizar os riscos, alguns dos métodos de rastreamento, assim como parâmetros clínicos, podem oferecer informações que ajudem a prever o resultado. Quando se avaliam séries de pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica submetidos à revascularização renal, principalmente por angioplastia ou colocação de *stents*, constata-se que, mesmo diante de sucesso técnico, os resultados clínicos, tanto no controle da pressão arterial quanto, principalmente, na recuperação da função renal, nem sempre representam uma melhora, e às vezes precipitam a necessidade do tratamento dialítico, embora na maioria das vezes ocorra o contrário. Assim é que ao analisarmos resultados de diferentes centros, constatamos, tanto em relação à pressão arterial como em relação à função renal, um expressivo percentual de resultado *inalterado* ou *piorado*. Portanto, são necessários métodos capazes de prever o resultado com razoável acurácia a fim de evitar intervenções que envolvem riscos e que podem não produzir benefícios<sup>7-10</sup>. Recentemente, Radermacher, avaliando prospectivamente o resultado de pacientes ateroscleróticos tratados com angioplastia, obteve

**Quadro 2.** Hipertensão renovascular. Indicadores clínicos de probabilidade e proposta de investigação.

Indicadores clínicos de probabilidade	Recomendação	
<b>Baixa (0,2%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão limítrofe, leve ou moderada não complicada</li> </ul>	Acompanhamento clínico Tratar fatores de risco	
<b>Média (5% a 15%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão severa ou refratária</li> <li>Hipertensão recente abaixo dos 30 ou acima dos 50 anos</li> <li>Presença de sopros abdominais ou lombares</li> <li>Assimetria de pulsos</li> <li>Tabagistas, diabéticos ou doença aterosclerótica evidente (coronária, carótida etc.)</li> <li>Déficit de função renal não definido por outras causas</li> <li>Hipocalcemia</li> <li>Disfunção cardíaca congestiva inexplicada</li> <li>Resposta pressórica exagerada aos IECA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultra-sonografia com Doppler de artérias renais</li> <li>Cintilografia renal com captopril</li> <li>Angiografia por ressonância magnética com gadolínio ou</li> <li>Angiotomografia</li> </ul>	<p style="text-align: center;">↑ Não sugestivos de estenose de artéria renal</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Estenose de artéria renal evidente ou sugestiva ↓</p>
<b>Alta (25%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão severa ou refratária com insuficiência renal progressiva</li> <li>Hipertensão acelerada/maligna</li> <li>Hipercreatinemia induzida por inibidores de ECA</li> <li>Assimetria de tamanho ou função renal</li> </ul>	Arteriografia com ou sem intervenção	

**Quadro 3.** Sensibilidade e especificidade de métodos de rastreamento para detecção de hipertensão renovascular.

Tipo de teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
<b>Métodos funcionais</b>		
Renina periférica isolada	57	66
Renina periférica estimulada com captopril	73-100	72-100
Renograma com captopril	92-94	95-97
Renina de veias renais	62-80	60-100
<b>Métodos de imagem</b>		
Ultra-sonografia com Doppler	90	95-97
Angiografia por ressonância magnética	88	90
Angiotomografia	88-99	93-98

alto valor preditivo de resultado tanto na pressão arterial como na função renal, utilizando o índice de resistividade renal medido pelo Doppler realizado previamente à intervenção. Comparando o índice de resistividade com outros parâmetros detectou valor preditivo próximo, porém inferior apenas para o renograma com captopril<sup>11</sup>. Entretanto, como o Doppler é um método operador-dependente, os dados citados necessitam ser validados por outros estudos. Temos utilizado em nossos pacientes o valor preditivo da ecogenicidade do parênquima renal, semiquantitativamente pela ultra-sonografia. Quando a

ecogenicidade está preservada ou pouco alterada, os resultados têm sido melhores. Quando há hiperecogenicidade com perda da delimitação corticomedular, os resultados em geral são frustrantes. Trabalhos mais recentes têm utilizado índices de ecogenicidade, comparando o do córtex renal com o parênquima hepático. Entretanto, tais métodos ainda necessitam ser estudados e confirmados por novos estudos. Portanto, além dos métodos disponíveis, a decisão ainda é individualizada e baseada no bom senso, na avaliação e na experiência clínica<sup>7,8,11</sup>.

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão sugerem avaliação individualizada considerando idade, comorbidades, tempo de hipertensão, viabilidade renal, natureza, extensão e localização da lesão, entre outros, com as seguintes alternativas:

- Tratamento clínico exclusivo:
  - impossibilidade técnica de intervenção;
  - alto risco para intervenção;
  - recusa do paciente;
  - idosos com bom controle pressórico e função renal preservada;
  - podendo-se usar qualquer droga, evitando-se inibidor da enzima conversora da angiotensina na presença de lesão renal bilateral ou de rim único. Tratar fator de riscos associados com redutor do colesterol, antiagregantes plaquetários etc.
- Tratamento cirúrgico exclusivo:
  - obstrução total crônica das artérias renais;
  - grandes fístulas arteriovenosas e aneurismas;
  - lesões de aorta englobando as artérias renais;
  - insucesso do tratamento endovascular.

A nefrectomia clássica ou laparoscópica pode ser indicada se houver evidências de inviabilidade renal e de participação do rim a ser removido na dificuldade do controle tensional.

O tratamento endovascular deverá ser a abordagem inicial nas outras situações. A angioplastia por balão pode ser realizada em lesões fibrodisplásicas, lesões ateroscleróticas de terço médio/distal e arterites. Uso de *stent* está indicado em lesões ostiais ou lesões calcificadas, na recidiva, no insucesso ou nos traumas com o uso do balão<sup>10</sup>.

## HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

É uma das causas secundárias de hipertensão que mais estreitamente se relacionam, sob aspectos clínicos, com formas refratárias de hipertensão. É causada pela produção excessiva ou inadequada de aldosterona e sua fisiopatologia é a mesma dos modelos de hipertensão por mineralocorticoide, centralizada na retenção salina determinada pelo excesso de um esteróide, no caso a aldosterona. A retenção salina causada pela ação da aldosterona em receptores mineralocorticóides dos túbulos distal e coletor renais determina um estado de hipervolemia, clinicamente imperceptível, que se associa a um aumento da resistência periférica decorrente de ajustes compensatórios ao hiperfluxo tecidual e também pela ação de fatores natriuréticos vasoconstritores, como a digoxina-símile, desencadeados pelo próprio estado de expansão<sup>13-15</sup>.

Tradicionalmente, o hiperaldosteronismo primário tem sido considerado uma forma rara de hipertensão secundária, respondendo por uma incidência inferior a 1% da população geral de hipertensos, quando rastreados e identificados e

partir da característica clínica de hipertensão arterial associada à hipocalcemia espontânea<sup>5,13,14</sup>.

Recentemente, entretanto, diversos trabalhos apontam para incidências bem mais elevadas, chegando a níveis até de 10% a 15%. Partindo-se das constatações de que percentuais elevados de portadores de hiperaldosteronismo primário são normocalêmicos, nestes trabalhos o rastreamento de possíveis portadores tem sido feito pela dosagem simultânea da atividade de renina e nível de aldosterona no plasma e estabelecendo-se a relação aldosterona/renina (AP/ARP). Níveis elevados desta relação aldosterona/renina indicariam pacientes com aldosterona elevada e renina suprimida, portanto, prováveis portadores de hiperaldosteronismo, independentemente dos níveis de potássio sérico ou urinário. Com a repercussão destes trabalhos, indicando incidência mais elevada de hiperaldosteronismo primário, neste perfil de pacientes já se estabelecem controvérsias e debates no sentido de considerar o hiperaldosteronismo primário até mesmo como a causa mais freqüente de hipertensão secundária<sup>16,17</sup>.

Os critérios de investigação então passam a ser clínicos, baseados na presença de hipertensão refratária, ausência de história familiar e, eventualmente, na presença de hipocalcemia, se houver, não apenas espontânea, mas também induzida<sup>14,16,17</sup>.

Os valores da relação AP/ARP (aldosterona plasmática expressa em ng/dL e renina plasmática em ng/mL/h) ainda são controversos, sugerindo-se como prováveis portadores pacientes com valores iguais ou superiores a 20 ou 30 e ainda mais prováveis se os valores alcançam 50 ou mais. Alguns autores propõem a potencialização da relação AP/ARP com captopril 50 mg administrado uma hora antes da coleta. A inibição da enzima conversora com o captopril normalmente tende a reduzir a aldosterona e a elevar a renina invertendo a ordem de grandeza e, portanto, reduzindo os valores da relação AP/ARP. A persistência desta em níveis elevados seria então um indício ainda mais forte de hiperaldosteronismo. Existem argumentos de que nesta faixa de valores da relação AP/ARP, principalmente entre 20 e 30, encontram-se pacientes portadores de hipertensão essencial com renina baixa que apresentam valores de aldosterona plasmática inadequadamente elevados ou não reduzidos para aquele nível de renina, com relação AP/ARP elevada, e que não seriam efetivamente portadores de hiperaldosteronismo primário, embora sejam igualmente refratários. Mesmo assim, estes pacientes merecem uma abordagem diferenciada, eventualmente com o uso de inibidores de aldosterona, em vista das evidências dos efeitos pró-fibróticos da aldosterona em miocárdio e rins, podendo agravar a evolução de pacientes com disfunção destes órgãos<sup>16,17</sup>.

De qualquer maneira, a confirmação do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário deve ser feita com teste de

supressão utilizando expansão volêmica aguda ou sobrecarga oral de sal.

A expansão aguda é feita com soro fisiológico 2.000 mL infundidos em quatro horas (avaliar previamente a função miocárdica), descartando-se hiperaldosteronismo se os níveis séricos de aldosterona caírem a níveis inferiores a 10 ng/dL, se a suspeita for adenoma e 5 ng/dL, se for hiperplasia. Opcionalmente, pode-se realizar a sobrecarga oral de sal com 12 gramas ao dia, durante três dias, dosando-se a excreção urinária de sódio e aldosterona que permanecerá elevada (acima de 12 a 14 mcg por 24 horas) nos casos positivos<sup>13-15</sup>. A sobrecarga oral poderá ser potencializada com mineralocorticóide (DOCA ou fludrocortisona).

Para diferenciação dos pacientes com hiperaldosteronismo primário portadores de adenoma daqueles portadores de hiperplasia bilateral, recomenda-se o teste postural. Após coleta basal de cortisol e aldosterona pela manhã, o paciente deve permanecer em pé, deambulando de duas a quatro horas, e então novas coletas são feitas. Como o teste é realizado no início da manhã, a aldosterona sérica será modulada por dois mecanismos opostos: a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela postura e deambulação e a inibição do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela elevação circadiana do cortisol no período da manhã. Os pacientes portadores de adenomas produtores de aldosterona são resistentes à angiotensina mas são modulados pelo ACTH, observando-se então queda ou estabilidade nos níveis de aldosterona plasmática mesmo em posição ortostática, enquanto os portadores de hiperplasia bilateral respondem com pequena elevação, pois são sensíveis à angiotensina II<sup>5,13,15</sup>.

Níveis plasmáticos basais de precursores de aldosterona como a 18-hidroxycorticosterona (18-OH-B) encontram-se elevados no hiperaldosteronismo, principalmente nos adenomas, sendo úteis para diferenciar as duas formas principais.

Portanto, níveis iguais ou superiores a 65 ng/dl indicam adenoma e níveis inferiores sugerem hiperplasia, com elevado índice discriminatório<sup>5,13</sup>.

Métodos de imagem não só ajudam a diferenciar entre adenoma e hiperplasia como são importantes na sua localização e planejamento cirúrgico. A TC e a RNM das supra-renais têm-se mostrado eficientes para detectar os adenomas produtores de aldosterona, que são tumores pequenos, de crescimento lento. Entretanto, o diagnóstico pode ser prejudicado pelas hiperplasias macronodulares, que podem simular pequenos adenomas, ou pela presença dos tumores verdadeiros, porém não-secretores, detectados casualmente (incidentalomas) em portadores de hiperplasia. A cintilografia da adrenal, que se baseia na sua afinidade com o colesterol marcado com iodo ou selênio radioativos (<sup>131</sup>I ou <sup>75</sup>Se), pode ser usada como imagem funcional. Particularmente, a cintilografia com o iodo colesterol (NP59) pode ser útil na detecção dos adenomas, podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos, desde que realizada após a supressão com dexametasona (4 mg/dia) por uma semana<sup>13-15</sup>. O quadro 4, a seguir, resume as características operacionais (sensibilidade e especificidade) desses métodos.

Como a conduta atual é remover os adenomas e conservar as hiperplasias, a diferenciação entre ambos é realmente uma etapa importante para se tomar a conduta correta e, em muitos casos, pode haver a necessidade da coleta de amostras de sangue das veias supra-renais para dosagem de aldosterona e cortisol<sup>13-15</sup>, procedimento que recentemente vem sendo recomendado até mesmo em fases precoces de investigação, pois quando há lateralização dos níveis de aldosterona ou da relação aldosterona/cortisol, indica fortemente adenoma ou hiperplasia unilateral, passíveis de indicação cirúrgica. Entretanto, nem sempre é bem-sucedida por dificuldades anatômicas de cateterização ou por *contaminação* com sangue de outras veias tributárias, principalmente a veia hepática à direita.

**Quadro 4.** Características dos testes para diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Tipo de Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Potássio sérico < 3,5 mEq/L (sem uso de diurético)	87	95
Baixa atividade da renina plasmática (com dieta geral)	95	75
Tomografia computadorizada de adrenal	75	90
Relação aldosterona/renina estimulada com captopril	100	80
Cintilografia com iodo-colesterol	Indeterminada	Indeterminada
Aldosterona plasmática ou urinária	Não pode ser interpretada sem dosagem concomitante de renina	
Dosagem de aldosterona das veias supra-renais	100	Indeterminada

## FEOCROMOCITOMA

Classicamente, considera-se feocromocitoma como produzindo quadros de hipertensão arterial hábil com paroxismo de hipertensão associado à tríade cefaléia, sudorese e palpitações. Entretanto, vários estudos revelam que aproximadamente 50% dos portadores de feocromocitoma apresentam quadros de hipertensão sustentada, freqüentemente refratária à medicação usual, muitas vezes superposta com episódios paroxísticos clássicos<sup>5,15,18</sup> e, às vezes, exibindo até uma resposta paradoxal a alguns anti-hipertensivos<sup>3</sup>.

Os feocromocitomas são tumores secretores de catecolaminas, principalmente noradrenalina, e, em virtude das ações hemodinâmicas e metabólicas destes hormônios, sua apresentação clínica pode ser típica ou ocorrer de forma tão variada, que o paciente freqüentemente procura vários médicos de diferentes especialidades antes que o diagnóstico seja feito. Suas manifestações clínicas podem simular, entre outras, hipertensão essencial, inclusive na forma refratária, infarto do miocárdio, hipertireoidismo, síndrome do pânico, distúrbios psiquiátricos etc. Em alguns pacientes, podem estar associados com outros tumores ou outras síndromes neuroendócrinas, como na neoplasia endócrina múltipla (MEN tipo II), neurofibromatose e doença de von Hippel-Lindau<sup>5,15,19</sup>. Em cerca de 90% são benignos de crescimento lento, e sua "malignidade" decorre principalmente das manifestações clínicas e dos efeitos dramáticos dos níveis elevados das catecolaminas séricas<sup>5</sup>.

Sua apresentação clínica clássica é característica, principalmente quando se manifesta em crises. Entretanto, é exatamente este fato que se confunde com outras condições de hiperatividade do sistema nervoso simpático, tornando difícil o diagnóstico diferencial. Particularmente, a tríade constituída por cefaléia, taquicardia e sudorese, em pacientes

hipertensos, tem sido relatada como de sensibilidade diagnóstica superior a 90%<sup>5</sup>. Mesmo assim há uma grande superposição do quadro clínico de casos verdadeiros com os de pseudofeocromocitoma, de maneira que se suspeita com uma freqüência muito maior do que se detecta e, por outro lado, pacientes realmente portadores podem permanecer durante muito tempo não detectados, principalmente quando se apresentam com hipertensão sustentada ou refratária<sup>5,15</sup>.

De qualquer maneira, a triagem laboratorial é sempre indicada a partir de uma suspeita clínica ou do achado acidental de imagem de supra-renal em paciente hipertenso, levando-se em conta a eficiência dos testes de triagem (Quadro 5)<sup>5,18</sup>.

A etapa inicial é a demonstração da existência do feocromocitoma pela determinação das catecolaminas plasmáticas ou da excreção urinária de catecolaminas livres e seus metabólitos. É importante considerar o custo e a disponibilidade além da eficiência do método. Em nosso meio, recomenda-se iniciar pela dosagem dos metabólitos urinários, de preferência a metanefrina, que são mais disponíveis e menos onerosos e apresentam grande sensibilidade diagnóstica, principalmente quando dosados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC)<sup>5,18</sup>.

Havendo disponibilidade, na dúvida, podem ser dosadas também as catecolaminas livres na urina de 24 horas, que, no feocromocitoma, apresentam valores superiores ao dobro do limite máximo da normalidade. Convém lembrar que portadores de pseudofeocromocitoma podem apresentar valores elevados devidas à hiperatividade simpática. A dosagem das catecolaminas plasmáticas pode ser usada para triagem inicial e, principalmente, para confirmar o diagnóstico ou determinar o curso posterior da investigação. Valores superiores a 2.000 pg/mL (epinefrina mais norepinefrina) confirmam o diagnóstico. Valores intermediários, entre 1.000 e 2.000 pg/mL, são

**Quadro 5.** Características dos testes para detecção de feocromocitomas.

Tipo de teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Metanefrina plasmática*	99	89
Metanefrina urinária	83	95
Excreção urinária de VMA	81	95
Catecolaminas urinárias	82	95
Catecolaminas plasmáticas	82	95
MIBG	90	96
RNM	92	80

VMA = ácido vanil-mandélico; MIBG = metaiodobenzilguanidina;

RNM = ressonância nuclear magnética.

\*Ainda não disponível em nosso meio

altamente sugestivos, e inferiores a 500 pg/mL praticamente descartam feocromocitoma. Quando os níveis se encontram na faixa intermediária entre 500 e 2.000 pg/mL, deve-se proceder a um teste de supressão com clonidina. Se os níveis plasmáticos das catecolaminas caírem abaixo de 500 pg/mL, duas horas após a administração por via oral de 0,3 mg de clonidina, a hipótese de feocromocitoma é bastante improvável<sup>5,15,18</sup>. Um método para dosagem de metanefrina plasmática foi desenvolvido recentemente e, embora ainda pouco disponível, tem apresentado elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de feocromocitoma, pelo fato de a metanefrina encontrar-se livre no plasma, e não conjugada como na urina. Trata-se de um método com potencial para, isoladamente, confirmar ou descartar o diagnóstico<sup>19,20</sup>. Testes provocativos (histamina, glucagon etc.) estão praticamente abandonados, entretanto, em algumas situações, o uso da metoclopramida tem sido sugerido<sup>21</sup>.

Detectada a existência do feocromocitoma, a tarefa seguinte é encontrar ou confirmar sua localização. É importante lembrar que aproximadamente 97% dos feocromocitomas localizam-se no abdome, devendo o rastreamento concentrar-se nesta região, sabendo-se que de 10% a 15% estão fora das supra-renais.

A tomografia computadorizada (TC) tem boa definição diagnóstica, mesmo para tumores pequenos, o que não ocorre com a ultra-sonografia. Já a ressonância nuclear magnética (RNM), embora com menor definição do que a TC, tem a propriedade de produzir imagens dos feocromocitomas com intensidade de sinal diferenciada, ou seja, quando adquiridas em peso  $T_1$ , são imagens de pouca intensidade (isossinal em relação ao fígado), mas quando adquiridas em peso  $T_2$  se apresentam como imagens muito intensas e brilhantes (hipersinal), que se destacam em relação ao fígado e outros órgãos abdominais, ajudando na localização de tumores extra-adrenais<sup>18</sup>. Um método de imagem funcional de grande utilidade para localização dos feocromocitomas é a cintilografia com a metaiodobenzilguanidina (MIBG), um análogo da noradrenalina<sup>15,18,20</sup>. A benzilguanidina, marcada com iodo radioativo ( $I^{131}$  ou raramente  $I^{123}$ ), tem grande afinidade com as catecolaminas, fixando-se em seus depósitos. Pode-se então realizar mapeamentos de corpo inteiro, localizando-se não apenas os tumores solitários, mas também os bilaterais ou múltiplos e possíveis metástases, facilitando a ressecção cirúrgica e a cura do paciente. Imagens semelhantes podem ser obtidas usando-se a octreotida, um análogo da somatostatina<sup>15,20</sup>.

Imagens funcionais obtidas pela técnica de emissão de pósitrons (PET-scan) têm sido utilizadas por produzirem imagens quase imediatas dos tumores. Mais recentemente, o uso da fluordopamina como marcador acrescentou maior

sensibilidade ao PET-scan, tornando-o superior ao MIBG<sup>19,20</sup>, embora seja um método ainda pouco disponível.

Os feocromocitomas malignos ocorrem em cerca de 10% dos tumores, mais frequentemente nos extra-adrenais, múltiplos, familiares ou associados à síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN II). O diagnóstico de malignidade é feito apenas pela demonstração de metástases, ou seja, presença de tumor em órgãos que não sejam de origem do tecido cromaffínico. Essas metástases podem estar presentes por ocasião do diagnóstico ou aparecerem tempos depois da retirada do tumor principal<sup>5</sup>.

Por ocasião do diagnóstico e da ressecção cirúrgica do tumor, na ausência de metástases, o comportamento do tumor quanto à malignidade é difícil de ser previsto. O caráter invasivo ou infiltrativo de veia renal ou cava pode ser compatível com comportamento totalmente benigno.

Possíveis marcadores tumorais, como avaliações por citometria de fluxo de índice de ploidia do DNA não têm se mostrado de grande sensibilidade ou especificidade para indicar malignidade. O estudo imunoistoquímico de substâncias presentes nos feocromocitomas, como a cromogranina A e a enolase, também não define com precisão o comportamento tumoral<sup>5,15</sup>. Por isso, todo paciente operado de feocromocitoma deve ser seguido com dosagens de catecolaminas e seus metabólitos ou com cintilografia com MIBG a cada ano durante pelo menos cinco anos, e em menos de um ano nos pacientes de maior probabilidade de recidiva (extra-adrenais, múltiplos etc.).

## HIPERTENSÃO ARTERIAL INDUZIDA POR DROGAS

Muitas substâncias, medicamentos ou drogas ilícitas, de fácil obtenção, podem desencadear hipertensão arterial em pessoas predispostas ou agravar um estado hipertensivo preexistente, determinando escape ao controle pressórico e refratariedade. Entre as mais comuns, merecem destaque os anticoncepcionais, antiinflamatórios não-hormonais, anoréticos, antidepressivos, psicotrópicos, imunossupressores e drogas de ilícitas (Quadro 6)<sup>1,2,22</sup>.

Os mecanismos da elevação da pressão arterial são variados, existindo em comum entre eles o fato de que o estado hipertensivo é reversível com a suspensão do medicamento ou droga, podendo retornar se o uso for retomado. Algumas destas substâncias podem desencadear estados hipertensivos severos ou acelerados, às vezes com complicações graves em órgãos-alvo, podendo também persistirem quadros residuais de hipertensão com a sua retirada.

O diagnóstico depende de uma investigação cuidadosa e detalhada na anamnese, lembrando que um simples descon-

**Quadro 6. Substâncias indutoras de hipertensão sistêmica.****Agentes químicos**

- Cloreto de sódio (excesso de sal), alcaçuz ("licorice"), chumbo, cádmio, lítio, cafeína

**Agentes terapêuticos**

- Hormônios: contraceptivos, estrógenos, andrógenos e anabolizantes
- Antiinflamatórios não-hormonais
- Inibidores de COX-2
- Derivados do ergot: ergotamina, ergonovina
- Anorexígenos: anfepramona, sibutramina etc.
- Mineralocorticóides: fludrocortisona (Florinef<sup>®</sup>)
- Antidepressivos: inibidores da monoamina-oxidase, agentes tricíclicos etc.
- Simpatomiméticos: fenilefrina, pseudoefedrina (descongestionantes nasais)
- Imunossupressores: corticosteróides, ciclosporina, tacrolimus
- Outras: eritropoetina, dissulfiram

**Drogas ilícitas**

- Estimulantes (anfetamina), crack, cocaína, ecstasy etc.

gestionante nasal, ou uma inocente pastilha de alcaçuz, em uso abusivo, podem determinar um estado hipertensivo ou desencadear uma condição de refratariedade terapêutica. Eventualmente, o nível sérico de algumas substâncias pode ser avaliado. Quando se trata de um medicamento de uso obrigatório, medidas adicionais de controle pressórico devem ser acrescentadas, e a atenção e o cuidado redobrados.

Algumas causas de hipertensão secundária que menos freqüentemente se associam com hipertensão refratária encontram-se no quadro 7<sup>1-3</sup>.

**Quadro 7. Causas menos freqüentes de hipertensão secundária em associação com hipertensão refratária.**

Causas	Sinais clínicos	Métodos de rastreamento	Diagnóstico/Localização
Coarctação da aorta	Pulsos femorais diminuídos Gradiente de pressão sistólica entre os membros superior e inferior Sopro sistólico	Raio X de tórax (imagem do 3)	Ecocardiograma, aortografia, angiografia por ressonância magnética
Síndrome de Cushing	Obesidade central, moon face, acne, estrias	Teste de supressão com dexametasona	Cortisol urinário (24 h) ACTH plasmático CT abdome
Hiper ou hipotireoidismo	Hiper: ansiedade, tremor, taquicardia, perda de peso, amenorréia Hipo: letargia, depressão, intolerância ao frio, ganho de peso, lentidão	Hormônio tireoideano calcitonina sérica	Hiper: TSH diminuído, tireóide aumentada Hipo: TSH aumentado, tireóide diminuída
Hiperparatireoidismo	Calculose renal recidivante, perda de massa óssea, poliúria, gastrite	Cálcio, fósforo e PTH séricos	Hipercalcemia, hipofosfatemia, PTH aumentado

**REFERÊNCIAS**

1. Ram CVS. Management of refractory hypertension. *Am J Therap* 2003;10:122-6.
2. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. *Am Fam Physician* 2003;67(1):67-74.
3. Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med* 2003;94: 201-14.
4. Bloch MJ, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. *J Clin Hypertens* 2003;5(3):210-8.
5. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*, 8<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 2002.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:(Suppl)179-S183.
7. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344(6):431-42.
8. Textor SC. Managing renal arterial disease hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:260-7.
9. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1974-82.
10. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Rev Bras Hiperten* 2002;9:359-408.
11. Bloch MJ, Basile J. The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective – Part II. *J Clin Hypertens* 2003;5(4):261-8.
12. Radermacher J, Haller H. The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 2):S19-S24.
13. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(4):591-605.

14. Nadar S, Lip GYH, Beevers DG. Primary hyperaldosteronism. *Ann Clin Biochem* 2003;40:439-52.
15. Failor RA, Capell PT. Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: new tricks and tests. *Prim Care Clin Office Pract* 2003;30:801-20.
16. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension?: aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J Human Hypertens* 2002;16:153-8.
17. Freel EM, Connell JMC. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1993-2001.
18. Kudva YC, Sawka AM, Young Jr. WFY. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4533-9.
19. Pacak K, Lineham WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
20. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):479-91.
21. Shimizu K, Miura Y. Metoclopramide test. *Nippon Rinsho* 1997;55(Suppl 2):360-2.
22. Clyburn EB, Di Pezze DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. *Semin Nephrol* 1995;15(2):72-86.

# Obesidade e refratariedade da hipertensão arterial

## Obesity and refractoriness of hypertension

João Carlos Ramos-Dias<sup>1</sup>, Maria Teresa Verrone Quilici<sup>1</sup>, Maria Helena Senger<sup>1</sup>

### RESUMO

O número de indivíduos portadores de sobrepeso ou obesidade em diversos países vem aumentando significativamente nas últimas décadas. Está bem estabelecida a relação entre a presença de obesidade e o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial e doença cardiovascular neste grupo de pacientes, principalmente naqueles com obesidade central. A fisiopatologia da hipertensão arterial na obesidade é complexa e envolve hiperatividade simpática, relacionada à resistência à insulina e hiperinsulinemia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e hiperleptinemia. Além disso, são importantes os fatores hemodinâmicos, os efeitos mecânicos e a disfunção do barorreflexo arterial. Diversos aspectos podem influenciar no diagnóstico da refratariedade da hipertensão arterial no obeso, como a técnica de aferição da pressão arterial, o uso de medicações e a apnéia obstrutiva do sono. O tratamento em longo prazo destes pacientes é um grande desafio e envolve mudanças persistentes na alimentação e nos hábitos de vida, com abandono do sedentarismo, além do uso de medicamentos e, mais recentemente, com a indicação da cirurgia bariátrica.

### PALAVRAS-CHAVE

Obesidade, hipertensão, síndrome metabólica

### ABSTRACT

A significant increase in the number of overweight and obese individuals has been observed in many countries in the last few decades. There is a clear relationship between obesity and risk for hypertension and cardiovascular disease development in these subjects, mainly in those with central obesity. The mechanisms underlying the physiopathology of hypertension in obesity are complex and involve sympathetic hyperactivity, secondary to insulin resistance and hyperinsulinemia, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and hyperleptinemia. Moreover, hemodynamic changes, mechanical effect and arterial baroreflex dysfunction are important factors in this process. Different features may influence the diagnosis of refractoriness of hypertension in obesity such as technique of blood pressure measurement, use of medications and the obstructive sleeping apnea. The long term treatment of these patients is complex and challenging, depending on diet and lifestyle changes, mainly the sedentarism abandon, practice of physical exercises, use of medications and more recently the indication of bariatric surgery.

### KEY WORDS

Obesity, hypertension, metabolic syndrome

## INTRODUÇÃO

A obesidade, juntamente com diabetes melito (DM), hipertensão arterial (HA), dislipidemia e aterosclerose, compõe o quadro da síndrome metabólica, que tem por base a resistência à insulina<sup>1</sup>. Infelizmente, outras comorbidades têm sido agregadas a este quadro funesto, como a diminuição da função cognitiva na presença da associação entre obesidade e hipertensão<sup>2</sup>.

Nos últimos tempos, tem-se demonstrado um aumento alarmante no número de indivíduos com sobrepeso e obesidade, os quais são caracterizados pela Organização Mundial da Saúde como aqueles portadores de um índice de massa corpórea (IMC) de 25 a 29,9 e > 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Em diversos países, tanto nos desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, observa-se uma tendência secular de

Recebido: 23/10/2004 Aceito: 25/11/2004

<sup>1</sup> Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – PUC/SP.  
Correspondência para: Maria Helena Senger. Praça José Ermírio de Moraes, 390 – 18030-230 – Sorocaba – SP. Fone/fax: (15) 3212 9879; e-mail: mhsenger@sorocaba.pucsp.br

expansão da obesidade<sup>3</sup>. Estudos populacionais americanos estimam que existem atualmente mais de 97 milhões de adultos com sobrepeso ou obesidade, com aproximadamente 60% dos homens e 50% das mulheres acima do peso ideal<sup>4</sup>. Os índices também são preocupantes na população infantil, atingindo 20% das crianças e adolescentes<sup>5</sup>. Este aumento na prevalência da obesidade também foi demonstrado em inquéritos nacionais, atingindo ambos os sexos e diferentes níveis socioeconômicos<sup>3</sup>.

A obesidade pode ser considerada hoje como um problema de saúde pública, em virtude do aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular observado nos indivíduos que estão acima do peso<sup>6,7</sup>. Há muitos anos, conforme demonstrado no estudo de Framingham (1967), está bem estabelecida uma relação causal direta da obesidade com o risco aumentado de HA, que naquela população foi de 65% nas mulheres e 78% nos homens<sup>8</sup>. Este efeito deletério da obesidade para o risco de doença cardiovascular foi comprovado em outros estudos epidemiológicos, inclusive nacionais<sup>9,10</sup>. O maior risco de HA e doença cardiovascular está relacionado à obesidade central, também denominada de visceral, abdominal, andróide ou "em maçã"<sup>11</sup>. Por outro lado, existem dados mostrando que a redução de peso, mesmo que discreta, acarreta uma diminuição na pressão arterial e redução da mortalidade<sup>12,13</sup>.

A relação da obesidade com a HA é complexa e envolve uma interação entre fatores raciais, ligados ao sexo, demográficos, genéticos e neuro-hormonais<sup>14</sup>. Também está demonstrado que a obesidade pode afetar a resposta terapêutica às drogas anti-hipertensivas, contribuindo com a refratariedade da HA<sup>15</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA HA NA OBESIDADE

### ATIVACÃO SIMPÁTICA

Estudos em modelos animais e humanos têm demonstrado a importância da ativação do sistema nervoso (SN) simpático na HA associada à obesidade, de tal forma que esta hiperatividade do SN autônomo tem sido considerada característica deste tipo de hipertensão<sup>16</sup>.

Os fatores envolvidos nesse aumento da atividade simpática, em maior ou menor grau, incluem: a) resistência insulínica e conseqüente hiperinsulinemia; b) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA); e c) hiperleptinemia<sup>16,17</sup>.

### RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERINSULINEMIA

O estado de resistência insulínica encontrado na obesidade caracteriza-se por uma menor utilização da glicose, principalmente na musculatura esquelética. Com isso, existe um maior estímulo para a produção de insulina, resultando em hiperin-

sulinismo<sup>1,18</sup>. Este excesso de insulina promove uma hiperatividade simpática, levando à vasoconstrição e ao aumento do débito cardíaco, com conseqüente elevação da pressão arterial. Soma-se a isso a ação da insulina na proliferação da musculatura lisa da parede arterial<sup>19</sup>.

A ativação do SN simpático pela insulina ocorre particularmente no hipotálamo medial<sup>20</sup>. No rim, a hiperinsulinemia causa um aumento da reabsorção tubular de sódio e água, elevação da atividade simpática e maior secreção de aldosterona por incremento da responsividade à angiotensina II<sup>14,21</sup>.

A resistência à insulina e hiperinsulinismo são características dos indivíduos portadores de obesidade visceral. Esta é clinicamente definida por uma relação cintura-quadril maior que 0,95 em homens e maior que 0,85 em mulheres, ou uma circunferência da cintura maior que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres<sup>17,20</sup>. Metabolicamente, a obesidade visceral caracteriza-se por uma menor ação antilipolítica da insulina em relação à observada no tecido adiposo subcutâneo, facilitando o acúmulo central de gordura. Também existe um fluxo sanguíneo aumentado no tecido adiposo visceral, com conseqüente aporte de grandes quantidades de ácidos graxos livres ao fígado. Isso contribui para a insulinoresistência por alteração da metabolização hepática da insulina e, conseqüentemente, favorece o aparecimento de HA. Em conjunto, esses distúrbios do metabolismo glicolipídico levam a um aumento do risco cardiovascular nestes indivíduos<sup>22-24</sup>.

### ATIVACÃO DO SRA

Apesar da expansão de volume e da retenção de sódio, observa-se uma ativação do SRA nos indivíduos obesos<sup>21</sup>. Também está demonstrada a expressão do RNAm do angiotensinogênio no tecido adiposo humano. Estudos experimentais apontam que o angiotensinogênio ali produzido pode contribuir para seus níveis circulantes e favorecer o desenvolvimento das doenças relacionadas à obesidade, como a HA e a síndrome metabólica<sup>25</sup>. É sabido que o tecido adiposo possui a capacidade de sintetizar todos os componentes do SRA, e a geração local de angiotensina II contribui na diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, por meio da produção de prostaciclina<sup>17,25</sup>.

### HIPERLEPTINEMIA

A leptina, um peptídeo produzido principalmente nos adipócitos, atua no SN central culminando com redução do apetite e aumento do gasto energético por meio da ativação do sistema adrenérgico. Também está demonstrado que a leptina tem efeito na função cardiovascular, podendo representar a ligação entre obesidade e hipertensão<sup>16</sup>. Os níveis circulantes de leptina estão elevados nos indivíduos obesos, comparados com os magros, sugerindo a existência de um estado de "resistência" à ação da leptina na obesidade. Entretanto, esta

“resistência” parece ser seletiva aos efeitos metabólicos da leptina, preservando a simpato-ativação. Esta possibilidade em humanos ainda é especulativa, visto que os estudos comprobatórios existentes se restringem apenas a modelos animais<sup>16</sup>. Além disso, há evidência de que a obesidade gínóide (ou periférica) cursa com níveis mais elevados de leptina que a obesidade visceral, embora esta última seja muito mais relacionada à HA<sup>26</sup>.

#### FATORES HEMODINÂMICOS

As alterações hemodinâmicas encontradas na associação obesidade/hipertensão podem ser resumidas em aumento do débito cardíaco, aumento da volemia e uma resistência periférica inapropriadamente normal. Estes achados, no entanto, não podem ser responsabilizados de forma isolada pela HA, uma vez que as diferenças hemodinâmicas existentes entre indivíduos obesos e não-obesos desaparecem quando há uma adequação para a superfície corporal. Outros fatores, portanto, devem interagir para explicar as relações entre HA e obesidade<sup>27,28</sup>.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) é outro importante achado hemodinâmico. Sabe-se que a obesidade é um fator de risco independente para a HVE. Esta, por sua vez, aumenta a probabilidade de doenças cardiovasculares (arritmias, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva) e de mortalidade, que pode ser seis a oito vezes maior nos obesos<sup>29,30</sup>. Em contraposição à hipertrofia excêntrica encontrada na obesidade e à concêntrica dos hipertensos essenciais, nos pacientes obesos e hipertensos, observa-se uma hipertrofia mista<sup>28</sup>.

Hanevold *et al.* demonstraram em estudo retrospectivo uma alta prevalência de HVE em crianças com peso acima do ideal, chamando a atenção para o aumento do risco cardiovascular no futuro delas<sup>31</sup>.

#### DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A obesidade está associada à presença de disfunção endotelial por mecanismos que envolvem aumento na vasoconstrição, redução na vasodilatação e estado de hipercoagulabilidade, predispondo o aparecimento da HA, doença cardiovascular e trombose<sup>17,32</sup>.

O estresse oxidativo é fator importante relacionado à disfunção endotelial na obesidade. Estudos demonstram que tal fator nos vasos sanguíneos e rins estaria envolvido na fisiopatologia da HA. O estresse oxidativo induz a vasoconstrição por meio de diversos mecanismos, que incluem o bloqueio da óxido nítrico sintase ou a inativação do óxido nítrico, com conseqüente redução de seus níveis. Também ocorre ativação de receptores da angiotensina II e tromboxano, aumento na geração de endotelina-1 e efeito direto do superóxido e peróxido de hidrogênio nas células musculares lisas dos vasos<sup>32,33</sup>.

Além disso, a obesidade visceral é fonte de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6, proteína C reativa e inibidor do ativador do plasminogênio do tipo I<sup>17</sup>. Embora não esteja comprovada uma relação causa-efeito, é possível que este estado de inflamação sistêmica presente na obesidade esteja implicado na etiopatogenia da disfunção endotelial, contribuindo para aumento do risco de doença cardiovascular<sup>32</sup>.

#### EFEITOS MECÂNICOS

A presença de obesidade central leva a um aumento da pressão intra-abdominal e intra-renal (pelo acúmulo de tecido adiposo que envolve o rim), causando um prejuízo na natriurese e contribuindo com a HA relacionada à obesidade. Também existem alterações histológicas na medula renal que culminam com aumento da matriz extracelular, proliferação de células endoteliais e acúmulo de lípidos intrarenais. Em conjunto, estas alterações causam uma distorção das forças mecânicas locais, com aumento da pressão hidrostática do fluido intersticial renal, lentificação do fluxo sanguíneo na medula renal, aumento da reabsorção de sódio e ativação do SRA<sup>34</sup>.

#### DISFUNÇÃO DO BARORREFLEXO ARTERIAL

A ativação crônica do barorreflexo arterial em conseqüência à hiperatividade simpática parece estar relacionada com o desenvolvimento da HA em animais obesos<sup>35</sup>. Em humanos, esta disfunção é observada particularmente na obesidade visceral<sup>36</sup>.

## FATORES QUE INTERFEREM NO DIAGNÓSTICO DA REFRTARIEDADE DA HA EM OBESOS

#### AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

O diagnóstico precoce e preciso da HA nos obesos é importante em virtude da alta prevalência da associação entre obesidade e HA, além do risco cardiovascular elevado desta combinação<sup>6</sup>. Entretanto, a aferição da pressão arterial nesses pacientes tem algumas particularidades. O principal fator de erro está associado à relação inadequada entre o tamanho da bolsa de borracha do manguito e a circunferência do braço, que pode levar a um falso diagnóstico de HA por compressão inadequada da artéria braquial. Este fator também constitui uma das causas de “pseudo-refratariedade” da HA<sup>37</sup>.

É recomendado que para uma correta medida da pressão arterial, a bolsa de borracha do manguito tenha uma largura que corresponda a 40% da circunferência do braço e um comprimento que envolva pelo menos 80% deste<sup>37</sup>.

A mesma dificuldade diagnóstica também existe na realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), por problemas com tamanho e posicionamento do manguito nos indivíduos obesos<sup>37</sup>.

### USO DE MEDICAÇÕES

O uso indiscriminado de determinados medicamentos, como analgésicos – acetaminofeno em especial – e antiinflamatórios não-esteróides, pode contribuir para a elevada prevalência de HA em obesos<sup>38</sup>. Isso é relevante, considerando-se que o consumo desses medicamentos é alto nesse grupo de pacientes por razões variadas, como queixas musculoesqueléticas e dismenorréia<sup>39</sup>.

O abuso de medicações simpaticomiméticas freqüentemente prescritas em “fórmulas para emagrecimento” também pode ser causa de refratariedade da HA em obesos<sup>40</sup>.

### APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)

A AOS está freqüentemente associada à obesidade e é uma causa importante de HA. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos neste processo são complexos, e várias evidências sugerem que a AOS provavelmente contribui e/ou exacerba a hipertensão relacionada com a obesidade. A presença de AOS “oculta” em pacientes obesos pode contribuir para a refratariedade da HA, por levar à ativação do sistema nervoso simpático, sendo o seu reconhecimento muito importante<sup>32,41</sup>.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO PACIENTE OBESO HIPERTENSO

Como mencionado anteriormente, a obesidade pode contribuir para a refratariedade da HA. Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da HA na obesidade sejam multifatoriais, é bem conhecido o papel da redução do peso, mesmo que em pequenas proporções, na melhora da HA nesse grupo de pacientes<sup>13</sup>. Dados mostram que há uma redução entre 0,3 e 1 mmHg na pressão arterial para cada quilograma de peso perdido<sup>12</sup>. Os recursos disponíveis para o manejo desses indivíduos incluem: a) reeducação alimentar; b) abandono do sedentarismo; c) tratamento medicamentoso da obesidade e da hipertensão; e d) cirurgia bariátrica.

### REEDUCAÇÃO ALIMENTAR

A reeducação alimentar é peça-chave no tratamento do paciente obeso. A orientação dietética consiste basicamente em uma dieta hipocalórica e fracionada, observando-se o consumo de alimentos pobres em gordura, além da ingesta equilibrada de carboidratos e proteínas, levando-se em conta o gasto energético do indivíduo. Também deve ser incentivado o consumo de alimentos ricos em fibras, como frutas e vegetais<sup>42</sup>. Vale lembrar que um dos mecanismos propostos para a fisiopatologia da HA no obeso seria um aumento na ingestão de sal acompanhando o aumento da ingestão calórica. Portanto, um menor consumo de alimentos acarretaria menor consumo de sal, com efeitos benéficos na HA<sup>43</sup>.

Embora o tratamento dietético seja aparentemente simples, na prática, há uma grande dificuldade de aderência em

longo prazo dos indivíduos obesos em relação a essa abordagem para combater o excesso de peso.

### ABANDONO DO SEDENTARISMO

O sedentarismo é fator importante no desenvolvimento da obesidade, que pode ser considerada como um estado de balanço energético cronicamente positivo, levando ao acúmulo de tecido adiposo, em consequência de a ingesta ultrapassar o gasto calórico. Existe uma relação inversa entre o nível de atividade física e o ganho de peso. Embora a dieta ainda seja o fator mais importante para a redução de peso, está bem demonstrado o papel do exercício físico regular no emagrecimento, que, além de outros efeitos benéficos, promove um aumento da sensibilidade à insulina<sup>44</sup>.

### TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE E DA HIPERTENSÃO

Os anorexígenos de ação central disponíveis em nosso meio incluem medicamentos catecolaminérgicos (dietilpropiona, femproporex, mazindol e fenilpropanolamina) e aqueles com mecanismos serotoninérgicos e noradrenérgicos (sibutramina)<sup>45</sup>. Seu uso como adjuvantes no tratamento da obesidade é contraindicado nos pacientes com hipertensão severa, podendo inclusive colaborar com a refratariedade da HA, conforme mencionado anteriormente<sup>40</sup>. Da mesma forma, o uso de drogas termogênicas também não é indicado nesses pacientes<sup>46</sup>.

Os inibidores da lipase (orlistat) podem ser utilizados nos indivíduos com HA severa, já que atuam apenas no intestino, diminuindo a absorção de gorduras. São medicamentos úteis no manejo da síndrome metabólica, pois há evidências que seu uso, além de atuar na redução de peso, auxilia na melhora da dislipidemia. Além disso, o emagrecimento resultante melhora a HA, a resistência à insulina e a hiperglicemia<sup>47</sup>.

Os medicamentos que atuam por via serotoninérgica, como fluoxetina e sertralina, levam a um aumento na saciedade e podem ser úteis nos pacientes obesos hipertensos, principalmente naqueles com humor depressivo ou com comportamento alimentar compulsivo<sup>48</sup>.

Na abordagem medicamentosa da HA no paciente obeso, deve-se evitar o uso de drogas que tenham efeitos deletérios no metabolismo glicídico e lipídico, como os diuréticos e os betabloqueadores. Entretanto, pequenas doses de diuréticos tiazídicos contribuem para o controle da HA, por reduzir a retenção de sódio. Há estudos sugerindo que os betabloqueadores podem acarretar menor redução ou até ganho de peso. Embora os mecanismos aqui implicados não estejam esclarecidos, a redução na atividade simpática pode ocasionar menor gasto energético basal e/ou diminuir o efeito inibidor das catecolaminas sobre o apetite. Assim, os anti-hipertensivos de escolha no paciente obeso são os inibidores da enzima conversora, os antagonistas da angiotensina II e os bloqueadores de canal de cálcio<sup>49</sup>.

## CIRURGIA BARIÁTRICA

Os métodos conservadores de tratamento nos pacientes obesos grau II (IMC: 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) com comorbidades e grau III (IMC:  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) não têm se mostrado, até agora, tão efetivos e duradouros para causar uma perda de peso que afete as doenças associadas e a qualidade de vida dos pacientes<sup>50,51</sup>. O estudo SOS (*Swedish Obese Subjects*) mostrou que a redução de peso alcançada após dois anos da cirurgia bariátrica determinou uma diminuição de 32 vezes na incidência de DM, em comparação ao grupo controle e, após dez anos de acompanhamento, os níveis médios de glicemia e insulina plasmáticos permaneciam significativamente mais baixos<sup>52</sup>. No sistema cardiovascular, a perda de peso também causa mudanças estruturais e funcionais favoráveis, retardando o processo aterosclerótico nos pacientes que foram operados, pois a melhora na dislipidemia se mantém após dez anos de acompanhamento<sup>52</sup>. Em relação à HA, sua incidência após dois anos da cirurgia foi 2,6 vezes menor no grupo cirúrgico<sup>52</sup>. Porém, após dez anos, a melhora do controle pressórico já não era evidente. Isto porque, provavelmente, os pacientes operados não se mantiveram no processo de emagrecimento e permaneceram com sobrepeso ou obesidade grau I (IMC: 30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>), já que é conhecido o impacto do peso e da idade sobre o desenvolvimento natural da hipertensão<sup>52</sup>. Assim, a cirurgia bariátrica melhora alguns, mas não todos os fatores de riscos cardiovasculares em longo prazo. É importante que maiores perdas de peso sejam alcançadas e mantidas, com mudanças no estilo de vida, aumento de atividade física e diminuição da ingestão calórica, melhorando a qualidade de vida e conseqüentemente trazendo efeitos benéficos sobre as comorbidades<sup>53,54</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há fatores interferentes que contribuem para o insucesso do tratamento da HA no indivíduo obeso. Entre eles podem-se destacar o fumo, consumo de álcool, gênese secundária da HA, inadequação do estilo de vida (persistência de sedentarismo e não-aderência ao plano alimentar), prescrição de associações e/ou doses inadequadas das drogas anti-hipertensivas, presença de apnéia obstrutiva do sono não diagnosticada, uso abusivo de analgésicos, antiinflamatórios e anorexígenos, além de fatores genéticos. Observa-se que alguns desses fatores são dependentes da atuação médica, enquanto outros estão implicados mais diretamente aos pacientes.

Sem dúvida, ainda existem grandes desafios na abordagem e no seguimento do paciente obeso hipertenso. Fatores genéticos relacionados ao ganho de peso e à HA exercem um papel inquestionável. Uma história familiar positiva para a obesidade provavelmente implica maior resistência à queda

dos níveis pressóricos obtida pela perda de peso, tendo como mecanismo mediador uma hiperativação simpática<sup>55</sup>.

A mudança no estilo de vida permanece como um ponto instigante para o sucesso do tratamento em longo prazo do paciente obeso hipertenso. Embora a intervenção na obesidade seja óbvia, na prática cotidiana percebe-se que esta visão simplista cai por terra. As estratégias motivacionais para a aderência dos pacientes às mudanças comportamentais ainda necessitam ser mais bem elaboradas. Muitas vezes, o que motiva o paciente a emagrecer são parâmetros estéticos e culturais e não os riscos cardiovasculares inerentes à obesidade. Conforme foi recentemente demonstrado por Klein *et al.*, a lipoaspiração, mesmo que de grandes volumes, não é eficiente para a melhora da ação da insulina e de riscos cardiovasculares, justamente por atuar apenas na gordura subcutânea, sem interferir na gordura visceral<sup>56</sup>. Assim, a obtenção de um balanço energético negativo, por meio de uma dieta adequada e abandono do sedentarismo, continua sendo crucial para o emagrecimento e melhora dos parâmetros metabólicos e cardiovasculares do paciente obeso. Pode-se concluir que a elaboração de pesquisas, intervenções e investimentos contínuos nessa árdua tarefa são fundamentais para que a obesidade não mais persista como um "fator de peso" na refratariedade da HA.

## REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-606.
2. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham Heart Study. *Int J Obes* 2003;27:260-8.
3. Monteiro CA. Epidemiologia da obesidade. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT (eds). *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998; pp. 15-30.
4. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1074-81.
5. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* 1998;22:39-47.
6. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
7. Mahamat A, Richard F, Arveiller D *et al.* Body mass index, hypertension and 5-year coronary heart disease incidence in middle aged men: the PRIME study. *J Hypertens* 2003;21:519-24.
8. Kannel W, Brand N, Skinner Jr JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1967;67:48-59.
9. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
10. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA, Franco LJ, lunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol* 2000;10:103-10.
11. Baumgartner R, Roche A, Chumlea W, Siervogel R, Glueck C. Fatness and fat patterns: association with plasma lipids and blood pressures in adults 18 to 57 years of age. *Am J Epidemiol* 1987;126:614-28.
12. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E *et al.* Weight loss intervention in phase 1 of trials of hypertension prevention. *Arch Int Med* 1993;153:849-58.

13. Willianson DF, Pamuk E, Thun M. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41.
14. Coatmellec-Taglioni G, Ribière C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:305-8.
15. Kaplan NM. Resistant hypertension: what to do after trying "the usual"? *Geriatrics* 1995;50:24-38.
16. Rhamouni K, Haynes WG. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension. *Drugs Today* 2002;38:807-17.
17. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:823-54.
18. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
19. Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Garcia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypert* 1994;7:1492-8.
20. Zanella MT. Obesidade e anormalidades cardiovasculares. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT (ed). *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998; pp. 171-80.
21. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
22. Hennes MMI, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 1996;28:120-6.
23. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Ferreira SRG, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002;10:1203-6.
24. Watanabe J, Tochikubo O. Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:199-208.
25. Tamura K, Umemura S, Yamakawa T, Nyui N. Modulation of tissue angiotensinogen gene expression in genetically obese hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;272:R1704-11.
26. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity and hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001;14:103S-15S.
27. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(Suppl 1):156-60.
28. Reisin E, Hutchinson. Obesity-Hypertension: effects on the cardiovascular and renal systems – the therapeutic approach. In: Oparil S, Weber MA (eds.). *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; pp. 207-11.
29. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
30. Messerli FH, Ketelhut R. Left ventricular hypertrophy: a pressure independent cardiovascular risk factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 1):S7-13.
31. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the international pediatric hypertension association. *Pediatrics* 2004;113:328-33.
32. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers V. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
33. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:36-40.
34. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
35. Lohmeier TE, Warren S, Cunningham JT. Sustained activation of the central baroreceptor pathway in obesity hypertension. *Hypertension* 2003;42:96-102.
36. Beske SD, Alvarez GE, Ballard TP, Davy KP. Reduced cardiovascular baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H630-5.
37. Pierin AMG, Mion Jr D. Medida da pressão arterial no paciente obeso: o método indireto com técnica auscultatória e a monitorização ambulatorial. *Rev Bras Hipertens* 2000;7:161-5.
38. Curhan GC, Willet WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204-8.
39. Najman DM, Kapoor P, Serrano A, Tckachenko D. Hypertension and obesity. *Arch Int Med* 2003;163:1114-5.
40. Mazza A, Rocca FD, Casiglia E, Pessina AC. When hypertension is resistant... We think it over! *Am J Hypertens* 1997;10:578-83.
41. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
42. Braguinsky J. Dietoterapia e obesidade. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT (eds.). *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998; pp. 227-45.
43. Tuck M. Role of salt in the control of blood pressure in obesity and diabetes mellitus. *Hypertension* 1991;17 (suppl 1):135-42.
44. Negrão CE, Trombetta IC, Tinucci T, Forjaz CLM. O papel do sedentarismo na obesidade. *Rev Bras Hipertens* 2000;2:149-55.
45. Halpern A, Mancini M. Como diagnosticar e tratar obesidade. *Rev Bras Med* 1999;56:131-40.
46. Food and Drug Administration: New safety measures are proposed for dietary supplements containing ephedrine alkaloids. *JAMA* 1997;278:15.
47. Bakris G, Calhoun D, Egan B et al. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002;20:2257-67.
48. Yanovski SZ, Nelson JE, Dubbert BK, Spitzer RL. Association of binge eating disorder and psychiatric co-morbidity in obese subjects. *Am J Psychiatry* 1993;150:1472-9.
49. Ribeiro AB, Zanella MT. Tratamento da hipertensão arterial no paciente obeso. *Rev Bras Hipertens* 2000;2:172-8.
50. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000;404:672-7.
51. Cordero RA. Treatment of clinically severe obesity, a public health problem: introduction. *World J Surg* 1998;22:905-6.
52. Naslund I. The effects of surgically induced weight loss on obesity co-morbidity: results from the SOS-study. In: Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C (ed). *9th International Congress on Obesity. Progress in Obesity Research: 9*. United Kingdom: John Libbey Eurotext Ltd., 2003;951-5.
53. Sjöström CD, Peltonem M, Sjöström L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) intervention study. *Obes Res* 2001;9:188-95.
54. Sjöström CD. Effects of 10 year weight loss retention on cardiovascular risk factors: results from the Swedish Obese Subjects study. In: Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C (ed). *9th International Congress on Obesity. Progress in Obesity Research: 9*. Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C (ed). United Kingdom: John Libbey Eurotext Ltd., 2003;202:973-6.
55. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Differences in mechanisms between weight loss-sensitive and – resistant blood pressure reduction in obese subjects. *Hypertens Res* 2001;24:371-6.
56. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factor for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.

# Efeito do avental branco como causa da refratariedade da hipertensão

## White-coat effect as cause of resistant hypertension

Alexandre Braga Libório<sup>1</sup>, Giovanio Vieira da Silva<sup>2</sup>, Décio Mion Júnior<sup>3</sup>

### RESUMO

A abordagem de pacientes hipertensos com pressão arterial de difícil controle no consultório, a chamada hipertensão arterial refratária, deve ser realizada de maneira planejada para evitar excesso de medicamentos e/ou exames desnecessários. Em virtude da alta prevalência do efeito do avental branco em pacientes com hipertensão arterial refratária, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) deve ser realizada na etapa inicial da avaliação. O algoritmo de investigação proposto neste artigo para identificar pacientes com suspeita de hipertensão arterial resistente tem na MAPA o instrumento central e definidor de condutas nesta situação, empregada com o objetivo principal de excluir pacientes com um efeito de avental branco exacerbado.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão resistente, monitorização ambulatorial da pressão arterial, efeito do avental branco.

### ABSTRACT

The approach to hypertensive patients whose blood pressure is difficult to control with office appointments, the so-called refractory hypertension, should be performed in a planned way so as to avoid excessive medications and/or unnecessary exams. Due to the high prevalence of the white coat effect on patients with refractory hypertension, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) should be performed at the initial phase of the evaluation. The algorithm of the investigation proposed in this article to identify patients suspected of having resistant hypertension has in the ABPM its central and defining guideline tool for this situation, and it is used with the main objective of excluding patients affected by the exacerbated white coat effect.

### KEY WORDS

Resistant hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, white-coat effect.

## INTRODUÇÃO

Antes do uso amplo da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e dos conhecimentos que este método proporcionou, o diagnóstico de hipertensão arterial refratária era realizado considerando-se somente a medida da pressão arterial no consultório. Assim, nessa época, ela era considerada refratária quando as medidas de pressão arterial no consultório eram persistentemente elevadas, iguais ou acima de 140 x 90 mmHg, apesar do uso de três ou mais medicamentos

anti-hipertensivos em doses plenas e da certeza de adesão do paciente à terapêutica<sup>1</sup>. Às vezes, havia ainda nesta definição a exigência de que um dos medicamentos fosse um diurético.

A principal dificuldade que havia aí era a ausência de critérios específicos para avaliação da adesão do paciente ao tratamento. A frase "certeza de adesão do paciente à terapêutica" é uma afirmação superficial, particularmente quando se sabe que não existem métodos fidedignos de avaliação da adesão

Recebido: 06/11/2004 Aceito: 18/12/2004

1 Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Prof. Dr. Décio Mion Júnior. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 7ª andar – Sala 7032 – 05403-000 – São Paulo – SP. Fone/Fax: (11) 3082-2659, e-mail: deciomion@uol.com.br

do paciente ao tratamento na prática clínica. Na realidade, a única maneira de se identificar se um paciente não é aderente ao tratamento é o seu próprio relato de que não toma corretamente os medicamentos prescritos.

Outro problema desta definição se refere ao número de medicamentos empregados. Há alguns anos, este número era um indício da gravidade da hipertensão, pois quanto maior o número de medicamentos, maior a gravidade. No entanto, de acordo com as diretrizes atuais, a estratégia a ser empregada é usar vários medicamentos de classes diferentes em doses baixas, porque se identificou que a monoterapia não é suficiente para controlar os níveis elevados de pressão na maioria dos pacientes, principalmente diante da necessidade de controle mais rigoroso da pressão arterial<sup>2-4</sup>.

Além disso, a exigência do uso de diuréticos também não se justifica porque pode haver intolerância a estes medicamentos.

Finalmente, em virtude da experiência adquirida com a MAPA, não se pode mais diagnosticar hipertensão arterial refratária levando em consideração somente a pressão arterial medida no consultório. Atualmente, está muito bem estabelecido que a avaliação feita no consultório sempre sofre influência do “fenômeno do avental branco”, apresentando valores falsamente mais elevados que a medida obtida pela MAPA. Ademais, a medida realizada por ela mostra melhor correlação com órgãos-alvo do que a medida de consultório. Dessa maneira, a avaliação da eficácia terapêutica em hipertensos tratado mostrou que considerável grupo de pacientes diagnosticados como refratários apresentavam, na verdade, comportamento normal da pressão arterial durante as 24 horas, fenômeno conhecido como “efeito do avental branco”. Com o uso da MAPA na prática clínica diária, assim como o da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), a identificação das diferenças entre estas medidas de pressão arterial realizadas fora do consultório e os valores obtidos no consultório passaram a ser amplamente acessíveis e facilitaram o diagnóstico do efeito do avental branco<sup>5</sup>.

Assim, de acordo com os conhecimentos atuais, a hipertensão arterial deve ser considerada refratária quando a média de pressão arterial no período de vigília da MAPA estiver acima dos valores considerados de normalidade (135 x 85 mmHg) apesar do uso do melhor esquema terapêutico para o paciente, excluindo-se os casos evidentes de falta de adesão ao tratamento. O esclarecimento diagnóstico desses pacientes deve ser feito de forma racional para evitar excesso de medicações e/ou exames desnecessários.

## DENOMINAÇÃO

Para diferenciar esse diagnóstico baseado na MAPA dos diagnósticos anteriormente realizados com base na pressão arte-

rial de consultório, seria conveniente especificar na denominação qual foi o método empregado. Desse modo, este diagnóstico receberia a denominação de hipertensão arterial refratária pela MAPA em contraposição à denominação de hipertensão arterial refratária pela medida da pressão no consultório. Essas denominações parecem ser mais adequadas do que hipertensão arterial refratária verdadeira, que não esclarece o método que foi empregado. Além disso, seria importante esclarecer se há ou não efeito do avental branco e na denominação poderia ser especificado, por exemplo, hipertensão arterial refratária pela MAPA com efeito do avental branco ou hipertensão arterial refratária pela MAPA sem efeito do avental branco.

## FENÔMENO DO AVENTAL BRANCO

A elevação da pressão arterial na presença do médico é chamada de fenômeno do avental branco e envolve duas situações:

### HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO

Caracterizada por níveis pressóricos elevados em medidas isoladas no consultório ( $\geq 140 \times 90$  mmHg) e normais na MAPA realizada durante o período de vigília ( $\leq 135 \times 85$  mmHg), com prevalência de 20% em estudo realizado em nosso meio<sup>5</sup>.

### EFEITO DO AVENTAL BRANCO

Caracterizado por pressão arterial medida em consultório elevada em relação à média de pressão de vigília na MAPA sem haver alteração do diagnóstico, seja de hipertensão ou de normotensão, com prevalência de aproximadamente 40% quando se considera aumento  $\geq 20$  mmHg na sistólica e  $\geq 10$  mmHg na diastólica<sup>5</sup>.

A importância do reconhecimento e da identificação do fenômeno do avental branco não é só diagnóstica, mas também prognóstica. Assim, estudos de coorte demonstraram maior correlação entre a morbimortalidade cardiovascular e os níveis de pressão obtidos pela MAPA do que com as medidas obtidas em consultório<sup>6-8</sup>. Ademais, a benignidade da hipertensão do avental branco vem sendo contestada, com alguns estudos mostrando que esses pacientes apresentam mais frequentemente lesões de órgãos-alvo, alteração de complacência da parede arterial, dislipidemia e resistência à insulina do que os normotensos, entretanto, com prevalência e gravidade menores que os hipertensos pela MAPA<sup>9-11</sup>. Em outro estudo, Verdecchia mostrou que 37% dos pacientes com hipertensão do avental branco tornavam-se espontaneamente hipertensos em um prazo de seguimento de até seis anos<sup>12</sup>. Entretanto, estudo liderado por este mesmo autor não encontrou correlação entre hipertensão do avental branco e risco cardiovascular, alimentando ainda mais essa controvérsia<sup>13</sup>.

Tanto a hipertensão do avental branco pode levar ao tratamento desnecessário, quanto o efeito do avental branco em

hipertensos pode ocasionar aumento das doses ou acréscimo de medicamentos desnecessários, expondo o paciente a doses e/ou medicações excessivas e aos seus efeitos colaterais, onerando o sistema de saúde.

## PREVALÊNCIA DO FENÔMENO DO AVENTAL BRANCO COMO CAUSA DE REFRATARIEDADE DA HIPERTENSÃO

Apesar da fácil aplicação e grande disponibilidade da MAPA, poucos trabalhos estudaram o fenômeno do avental branco em hipertensos refratários. A prevalência encontrada nesses estudos, embora tenha sido elevada, não foi uniforme, variando entre 28% e 74%<sup>14-16</sup>. Essas diferenças se devem, pelo menos em parte, à falta de padronização dos valores de normalidade da pressão arterial na MAPA. Independentemente dos critérios utilizados, verificou-se a importância da confirmação da refratariedade da hipertensão pela MAPA antes que sejam feitas investigações mais invasivas e dispendiosas.

Brown *et al.* mostraram que mesmo em pacientes tidos como hipertensos refratários, a medida realizada por uma enfermeira resultou em menor efeito do avental branco do que quando realizada pelo médico, com variações na sistólica de 17 mmHg *versus* 26 mmHg, respectivamente, podendo ser empregada como uma alternativa inicial à MAPA<sup>15</sup>. Estudos que comparam a MAPA com a MRPA mostraram uma boa correlação entre estes tipos de medidas em população de normotensos e hipertensos. Entretanto, ainda há poucos estudos desse tipo em subpopulações específicas, como a de hipertensos refratários, limitando o uso da MRPA como alternativa à MAPA nestes casos, embora, teoricamente, esta opção seja muito atraente<sup>17</sup>.

Dado importante encontrado em estudo brasileiro foi que, mesmo naqueles pacientes com hipertensão refratária verdadeira, houve uma elevação importante da pressão arterial em consultório em virtude do efeito do avental branco, pois a média da PA sistólica/diastólica em consultório foi 178 x 99 mmHg, enquanto na MAPA durante a vigília foi 156 x 90 mmHg (Tabela 1)<sup>14</sup>. Isto sugere que a MAPA deve ser utilizada não apenas para o diagnóstico da hipertensão refratária verdadeira, mas também para o acompanhamento da terapêutica nesses pacientes.

## ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO REFRATÁRIA UTILIZANDO A MAPA

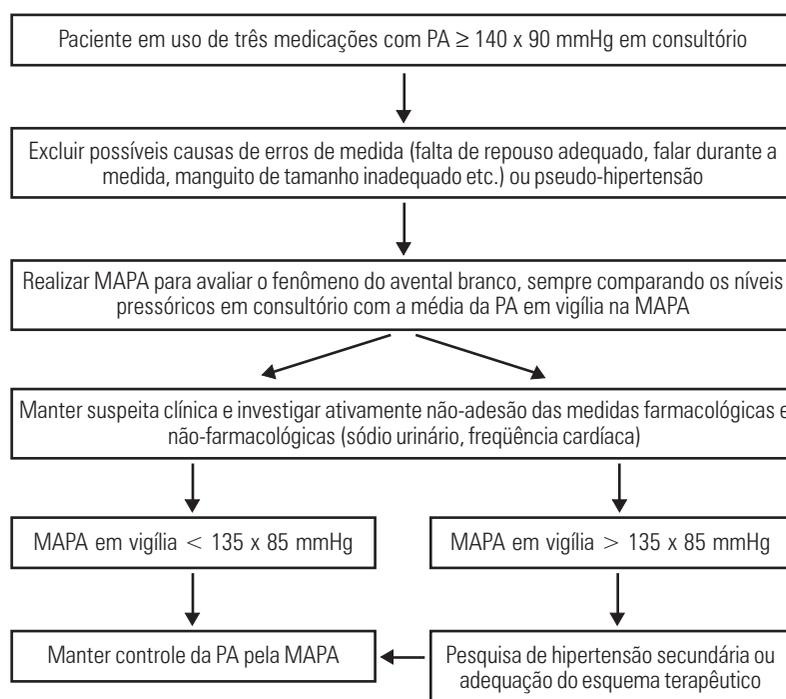
Em razão da alta prevalência do fenômeno do avental branco em casos de hipertensão refratária, a MAPA deve ser realizada precocemente na avaliação desse grupo de pacientes. De fato, as diretrizes de MAPA, inclusive a brasileira, são unânimes em recomendar o uso da MAPA para o diagnóstico da hipertensão arterial refratária<sup>18,19,21</sup>.

Seguindo o algoritmo proposto na figura 1, após a exclusão de erros de medida da pressão arterial no consultório, pseudo-hipertensão e falta de adesão à terapia medicamentosa, a MAPA deve ser realizada.

A pseudo-hipertensão geralmente ocorre em pacientes idosos com parede arterial muito rígida, na qual há dificuldade de o manguito colabar a parede arterial, resultando em medidas falsamente elevadas<sup>20</sup>. Deve ser suspeitada em idosos com níveis pressóricos muito elevados que possuem pouca lesão em órgãos-alvo. A manobra de Osler, na qual a artéria radial continua palpável mesmo quando a artéria braquial foi colapsada pela insuflação do manguito a níveis de pressão

**Tabela 1.** Correlação entre as medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no consultório e na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e lesão em órgãos-alvo na hipertensão refratária verdadeira ou em hipertensos com efeito do avental branco.

	Hipertensão refratária verdadeira (n = 161)	Efeito do avental branco (n = 125)	p
<b>Pressão arterial no consultório</b>			
PAS (mmHg)	178,1 ± 29,6	174,0 ± 27,7	0,41
PAD (mmHg)	99,6 ± 17,1	96,7 ± 16,5	0,17
<b>MAPA</b>			
Média da PAS em vigília (mmHg)	156,6 ± 16,7	127,4 ± 10,3	< 0,0001
Média da PAD em vigília (mmHg)	90,8 ± 13,2	75,2 ± 8,7	< 0,0001
<b>Lesão em órgãos-alvo</b>			
Índice de massa de ventrículo esquerdo (g/m <sup>2</sup> )	152,3 ± 50,2	139,1 ± 41,3	0,03
Nefropatia (%)	40,1	23,9	0,007



**Figura 1.** Algoritmo proposto para a investigação de hipertensão arterial refratária.

superiores à pressão sistólica do paciente, tem valor discutível para a identificação desse pequeno grupo de pacientes.

Questão difícil de avaliar, sem dúvida nenhuma, é a adesão do paciente ao plano terapêutico na prática clínica, havendo poucos recursos para serem utilizados na investigação deste aspecto. Na realidade, somente quando o paciente informa que não está tomando corretamente a medicação é que o médico pode confiar no relato do paciente e estabelecer que ele não é aderente. Um dado que pode ser útil é a constatação de frequência cardíaca mais baixa em usuários de betabloqueador. Esta constatação sugere que o paciente é aderente a esta medicação, embora não signifique que seja aderente aos outros medicamentos. Para avaliar a ingestão de sal, a medida do sódio urinário nas 24 horas pode ser empregada para pesquisar o real consumo de sal pelo paciente, valores acima de 200 mEq de sódio (cerca de 12 gramas de cloreto de sódio) são indicativos de importante transgressão alimentar. No entanto, uma dosagem de sódio urinário baixo não significa que o paciente manteve baixa ingestão de sal nos dias anteriores à dosagem. A contagem de comprimidos, útil em ensaios clínicos, é difícil de ser empregada na prática clínica.

Caso se confirme a hipertensão durante a vigília na MAPA (PA  $\geq$  135 x 85 mmHg), deve-se proceder à conduta adequada, seja a investigação de causas secundárias de hipertensão ou a simples mudança da abordagem terapêutica. Uma alternativa interessante

antes de proceder às etapas seguintes de investigação é a introdução de um diurético tiazídico ao esquema terapêutico do paciente, caso esta droga já não venha sendo utilizada, pois potencializa a ação dos demais anti-hipertensivos<sup>21</sup>.

A reavaliação dos níveis pressóricos pela MAPA após introdução de novo anti-hipertensivo é recomendada, pois, como visto acima, esses pacientes podem continuar hipertensos em consultório pela persistência do efeito do avental branco.

Um aspecto a ser avaliado é o custo da realização da MAPA nessa investigação. Os dados têm mostrado que tal custo pode ser compensado pelo emprego de menor número de medicações e a necessidade de menor número de consultas médicas, como verificado por Staessen *et al.*, apesar da falta de estudos que avaliem custos em nosso meio<sup>22</sup>.

Em pacientes que se mostrem normotensos na MAPA, o seguimento deve ser mantido, pois há uma correlação independente entre os valores obtidos na MAPA e o risco cardiovascular, mesmo em hipertensos tratados, e há consenso na literatura de que a pressão arterial é mais bem avaliada pelas medidas ambulatoriais que pelas de consultório<sup>23</sup>.

Para evitar a realização da MAPA em todos os hipertensos refratários, procurou-se identificar parâmetros clínicos que pudessem caracterizar um grupo de risco para o efeito do avental branco. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre aqueles com hipertensão refratária verda-

deira ou relacionada ao fenômeno do avental branco. Em estudo que avaliou 286 pacientes com hipertensão refratária, a pressão arterial em consultório foi semelhante entre os dois grupos, assim como outros parâmetros, tais como idade, sexo, índice de massa corpórea e número de medicações em uso<sup>16</sup>. Outro estudo encontrou menores níveis de pressão sistólica em consultório naqueles que apresentavam hipertensão refratária relacionada ao fenômeno do avental branco, porém, como se trata de um dado isolado, individualmente, esta informação tem pouca aplicabilidade clínica<sup>17</sup>.

### IMPLICAÇÃO PROGNÓSTICA DA HIPERTENSÃO REFROTÁRIA RELACIONADA AO FENÔMENO DO AVENTAL BRANCO

Como visto anteriormente, os estudos mostram haver uma melhor correlação entre a morbimortalidade cardiovascular e as lesões de órgãos-alvo com as médias pressóricas na MAPA do que com medidas realizadas pelo médico no consultório. Porém, não há estudos observacionais prospectivos avaliando o efeito do avental branco em hipertensos refratários.

Estudos transversais são os únicos disponíveis e mostram maior gravidade de lesões em órgãos-alvo (índice de massa de ventrículo esquerdo e nefropatia) em hipertensos refratários “verdadeiros” (Tabela 1)<sup>16</sup>. Outros parâmetros analisados pela MAPA mostram que os pacientes com hipertensão refratária “verdadeira” têm menor descenso durante o sono (31,3% versus 51,4% – definido como queda  $\geq 10\%$  da pressão arterial durante o sono) e maior pressão de pulso (65,8 versus 51,5 mmHg – diferença entre a pressão sistólica e a diastólica), que podem estar associados a risco cardiovascular aumentado<sup>24,25</sup>.

Portanto, a hipertensão refratária relacionada ao efeito do avental branco talvez não tenha uma evolução tão ruim quanto a dos hipertensos refratários “verdadeiros”, nem seja tão benigna quanto aquela dos hipertensos que se mostram controlados em consultório, estabelecendo assim um prognóstico intermediário.

Estudos prospectivos devem ser realizados para definir o real prognóstico do fenômeno do avental branco em pacientes com hipertensão, seja ela verdadeiramente refratária ou não. Com os dados disponíveis no momento, a investigação e a terapêutica devem ser guiadas pela MAPA, evitando o tratamento e a investigação excessivas.

### CONCLUSÃO

O fenômeno do avental branco é freqüente nos casos de hipertensão refratária, devendo ser excluído nas fases iniciais da avaliação por meio da realização de MAPA em todos os pacientes que apresentarem difícil controle da pressão arterial no consultório.

### REFERÊNCIAS

- McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol* 1996;12:822-8.
- IV Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Suppl IV):15-22.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Segre CA, Ueno RK, Warde KRJ *et al*. White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clínicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:117-21.
- Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4:249-56.
- Schrader J, Luders L, Zuchner Z, Herbold M, Schrandt G. Practice versus ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomized, prospective long term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypert* 2000;14:435-40.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G *et al*. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- Khatter SR, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-7.
- Karter Y, Çungunlu, A. Altinisk S *et al*. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Pressure* 2003;12:307-13.
- Bjorklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow up. *Circulation* 2002;106:63.
- Verdecchia P. White coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit* 1999;4:175-9.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of the white coat effect. *Hypertension* 1997;29:1218-24.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8:181-5.
- Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
- Mezzeti A, Pierdomenico SD, Constantini F *et al*. White-Coat resistant hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1302-7.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N *et al*. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;17:291:1342-9.
- O’Brien E, Coats A, Owens P *et al*. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-34.
- Pickering TG *et al* Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension ad hoc panel. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
- Foran TG, Sheahan NF, Cunningham C, Feely J. Pseudo-hypertension and arterial stiffness: a review. *Physiol Meas* 2004;25:R21-33.
- Ill diretrizes para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001;8:143-52.
- Staessen JA, Byttebier GMS *et al*. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA *et al*. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens* 1991;9:S42-S44.
- Mancia G, Giannattasio C, Failla M, Sega R, Parati G. Systolic blood pressure and pulse pressure: role of 24-h mean values and variability in the determination of organ damage. *J Hypertens* 1999;17:S37-S40.

# Síndrome da apnéia do sono: causa de hipertensão arterial e de refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo

Sleep Apnea Syndrome as a Cause of Hypertension and its Clinical Relevance

Cassio José de Oliveira Rodrigues<sup>1</sup>, Agostinho Tavares<sup>1</sup>

## RESUMO

A síndrome da apnéia do sono tem sido considerada causa de hipertensão arterial secundária, caracterizada pela ausência de descenso noturno da pressão arterial e típica refratariedade ao tratamento medicamentoso. O principal mecanismo de desenvolvimento de hipertensão relaciona-se à hiperatividade simpática, determinada pelos episódios recorrentes de apnéia e hipoxemia, com subsequentes despertares. O tratamento da SAS com o uso do CPAP nasal corrige de maneira importante as principais conseqüências do quadro de apnéias e hipopnéias repetidas. O efeito do CPAP sobre os níveis tensionais é controverso, porém parece haver uma redução do risco cardiovascular, principalmente quando associado ao tratamento não-farmacológico, principalmente representado pela redução do peso em obesos, e à intensificação do tratamento medicamentoso, destacadamente com drogas bloqueadoras do sistema nervoso simpático. A consideração da possibilidade de SAS é essencial em pacientes com hipertensão arterial refratária, principalmente obesos e com alto risco cardiovascular.

## PALAVRAS-CHAVE

Síndrome da apnéia do sono, hipertensão refratária, sistema nervoso simpático.

## ABSTRACT

The sleep apnea syndrome has been considered as a cause of secondary hypertension, in which poor response to antihypertensive medications and lack of nocturnal fall in blood pressure are remarkable. The most important mechanism of developing hypertension is related to its sympathetic hyper-activity in consequence of repetitive episodes of apnea, hypoxemia and arousal. The treatment of apnea syndrome by CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) can correct most of apnea and hypoxemia consequences. The effect of CPAP on blood pressure is still a matter of debate. However some data suggest a decrease in cardiovascular risk, specially if associated with weight loss and sympathetic nervous system blockers.

## KEY WORDS

Sleep apnea syndrome, refractory hypertension, sympathetic nervous system.

## A SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO

Os distúrbios respiratórios do sono compreendem um espectro que varia do simples ronco noturno (vibração faringiana) até a completa cessação do fluxo aéreo<sup>1</sup>. São descritas quatro síndromes principais: a síndrome da apnéia obstrutiva do sono, a síndrome da apnéia central do sono, a síndrome de

hipoventilação do sono e a síndrome da respiração de Cheyne-Stokes. A síndrome de apnéia obstrutiva do sono é caracterizada por episódios recorrentes de obstruções completas ou parciais das vias aéreas superiores durante o sono, geralmente resultando em dessaturação de oxigênio e, em casos de eventos prolongados, gradual aumento de gás carbônico.

Recebido: 09/10/2004 Aceito: 24/11/2004

<sup>1</sup> Departamento de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Correspondência para: Disciplina de Nefrologia – Rua Botucatu, 740 – 2º andar – 04023-900 – São Paulo –; e-mail: atavares@nefro.epm.br

Na síndrome da apnéia central do sono há ausência de esforço respiratório acompanhando a apnéia, refletindo ausência de estímulo respiratório de origem central<sup>2</sup>. Pela menor prevalência da última em relação à primeira e pela dificuldade de diferenciação em alguns casos, o termo síndrome da apnéia do sono (SAS), englobando as duas patologias, tem sido usado em algumas situações. No entanto, o maior impacto epidemiológico, principalmente relacionado às prováveis consequências cardiovasculares, refere-se à síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

## EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO

A suspeita clínica de SAS geralmente baseia-se em relatos de roncos noturnos, associados à presença de diversos sintomas inespecíficos, como sonolência, fadiga e irritabilidade diurnas, despertares recorrentes, sono não restaurador e alterações cognitivas. Predomina tipicamente em homens, indivíduos obesos<sup>3,4</sup>, e há um aumento de sua prevalência com a idade<sup>5</sup>. Estima-se que 2% das mulheres e 4% dos homens entre 30 e 60 anos apresentem SAS<sup>6</sup>.

A confirmação diagnóstica da SAS é feita por meio de exame de polissonografia. Em um período de pelo menos seis horas de sono, são monitorizados a saturação de oxigênio, frequência cardíaca, estágios eletroencefalográficos do sono, fluxo aéreo nasal, fluxo aéreo oral, tônus musculares por eletromiografia, posição e movimentos toracoabdominais. As medidas destes parâmetros permitem o diagnóstico do distúrbio respiratório do sono, bem como a definição de sua severidade. A apnéia é definida como a cessação do fluxo aéreo, e a hipopnéia refere-se à redução de pelo menos 50% na amplitude da respiração, devendo ambas durar pelo menos dez segundos. Na prática, não há necessidade da diferenciação entre apnéia e hipopnéia, pois ambos os eventos possuem significados clínico e fisiopatológico similares. O índice de apnéia-hipopnéia (IAH), ou seja, o número de eventos por hora de sono, define a presença e severidade da SAS: leve = 5 a 15 eventos/hora; moderada = 16 a 30 eventos/hora; severa = > 31 eventos/hora<sup>2</sup>.

## A SAS COMO CAUSA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E DE REFRATARIEDADE AO TRATAMENTO ANTIHIPERTENSIVO

A associação entre SAS e doença cardiovascular foi descrita por diversos estudos populacionais<sup>7,8</sup>, aproximadamente 50% a 60% dos portadores de SAS apresentam hipertensão arterial (HAS) e até 50% dos hipertensos apresentam SAS<sup>9</sup>. Esta associação é particularmente evidente em pacientes com hipertensão resistente. Em um estudo de indivíduos que apresentavam

controle inadequado da pressão arterial (PA > 140 x 90 mmHg), mesmo tomando três diferentes classes de agentes anti-hipertensivos em doses adequadas, Logan *et al.* encontraram SAS em 34 dos 41 pacientes (83%)<sup>10</sup>. Em um grupo de indivíduos com SAS, Lavie e Hoffstein observaram que nos pacientes portadores de hipertensão arterial, o controle inadequado estava associado às formas mais severas da SAS, com maior tendência à resistência ao tratamento medicamentoso, mesmo após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal<sup>11</sup>.

As prevalências de SAS e HAS tendem a aumentar com a idade, são maiores no sexo masculino e têm uma alta correlação com a obesidade. Tais fatos dificultam estabelecer se a SAS é uma causa independente de HAS ou se ambas apenas apresentam fatores de risco semelhantes. Alguns estudos prospectivos, com acompanhamento de um maior número de pacientes, permitiram definir uma relação causal. Setecentos e nove indivíduos foram submetidos à polissonografia e acompanhados longitudinalmente, tendo sido demonstrada uma associação dose-resposta entre distúrbios respiratórios do sono e a presença de HAS quatro anos após<sup>12</sup>. Mesmo após a correção para fatores como HAS ao início do estudo, sexo, idade, índice de massa corporal, relação da circunferência cintura-quadril, tabagismo e uso de álcool, a razão de risco para a presença de hipertensão arterial, ao final do estudo, em relação a um índice de apnéia (IA) basal de zero foi de 2,03 para IA entre 5 e 14,9 e de 2,89 para um IA acima de 15. Outro estudo prospectivo acompanhou 2.677 adultos e encontrou que cada evento apnéico por hora de sono aumentou a razão de risco para hipertensão em cerca de 1% e que 10% na redução da saturação noturna de oxigênio aumentou o risco em 13%. A presença de apnéia foi preditora de HAS tanto sistólica quanto diastólica, mesmo após o ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal<sup>13</sup>. Em um terceiro estudo, 6.132 indivíduos foram submetidos à polissonografia domiciliar, e após ajuste para fatores confundidores, o *odds ratio* (OR) para hipertensão entre a maior e a menor categoria de IAH foi de 1,37 (95% de intervalo de confiança: 1,03 a 1,83)<sup>14</sup>. Tais estudos forneceram evidências suficientes para a caracterização da SAS como causa de HAS secundária no VII JNC<sup>15</sup>.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA SAS

Indivíduos com SAS apresentam risco aumentado de acidentes automobilísticos<sup>16</sup>, redução da qualidade de vida<sup>17</sup> e aumento da mortalidade global<sup>18,19</sup>. A maior importância de seu reconhecimento, no entanto, relaciona-se à sua conexão com a HAS e possivelmente com a doença cardiovascular em geral.

Indivíduos com SAS apresentam tipicamente maiores elevações na pressão diastólica e ausência de descenso noturno da pressão arterial (PA)<sup>20</sup>. Independentemente da presença de

SAS, a ausência de descenso noturno da PA tem sido relacionada à maior prevalência de uma série de eventos. Além disso, pacientes com SAS tendem a desenvolver precocemente alterações cardiovasculares importantes<sup>21</sup>.

Em razão da inespecificidade de sintomas e de sua alta prevalência, deve ser sempre considerada a possibilidade de SAS como causa de HAS, principalmente em homens obesos com difícil controle dos níveis tensionais com o tratamento convencional. Há que se considerar também que a SAS é potencialmente tratável, o que reforça a importância de seu reconhecimento. Mesmo indivíduos sem fatores de risco típicos (como obesidade, por exemplo) podem apresentar diagnóstico de SAS e devem ser investigados em caso de HAS resistente ao tratamento convencional<sup>22</sup>.

### COMO A SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO LEVA À HIPERTENSÃO ARTERIAL?

Apnéias repetidas acompanhadas de despertares subseqüentes geram episódios repetidos e prolongados de dessaturação da oxiemoglobina e retenção de CO<sub>2</sub><sup>23</sup>. Durante cada apnéia ocorre redução da frequência cardíaca relacionada ao aumento do tônus vagal<sup>24</sup> e, no fim de cada evento, há súbitas elevações tanto da frequência cardíaca quanto da PA, por meio de um aumento do efluxo simpático, abruptas e repetidas, durante todo o período de sono. Provavelmente, um somatório de eventos, compreendendo hipoxemia, hipercapnia, acidose, aumento da pressão negativa intratorácica e o despertar subseqüente, possa desencadear fenômenos que irão determinar as alterações cardiovasculares<sup>25</sup>. Permanecem controversos os possíveis mecanismos pelos quais estas elevações cíclicas e transitórias, ainda que repetidas, da PA poderiam levar à HAS mantida cronicamente e durante as 24 horas do dia. Ratos submetidos a estímulo hipóxico recorrente desenvolvem HAS, que se mantém mesmo após a retirada do estímulo, sendo que as alterações estão claramente associadas a uma hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina<sup>26</sup>. De maneira semelhante, cães submetidos à oclusão intermitente das vias aéreas desenvolveram HAS diurna sustentada<sup>27</sup>. Tem-se demonstrado a presença de elevação nos níveis de catecolaminas, inclusive durante o período de vigília em pacientes com SAS<sup>28</sup>, o que reforça as evidências de que há importante participação adrenérgica na gênese e manutenção da HAS relacionada à SAS.

Embora o somatório de evidências atualmente disponível aponte para um papel preponderante da hiperatividade simpática no desenvolvimento de HAS na SAS, outros mecanismos parecem também exercer efeito importante. A hipóxia normalmente determina uma resposta vasodilatadora, que se mostra reduzida em indivíduos com SAS<sup>29</sup>. Estudos experi-

mentais<sup>30</sup> e clínicos<sup>31</sup> demonstraram elevação dos níveis de endotelina relacionados à privação de sono. Pacientes com SAS demonstram também níveis aumentados de eritropoetina, podendo contribuir para a elevação dos níveis pressóricos<sup>32</sup>. Tais níveis tendem a se reduzir com o uso de CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure* [pressão positiva contínua nas vias aéreas]) nasal<sup>33</sup>.

As elevações dos níveis de norepinefrina, endotelina e eritropoetina parecem estar relacionadas à hipóxia<sup>34</sup>. No entanto, não se verificam elevações semelhantes da pressão arterial em indivíduos submetidos à hipoxemia crônica em grandes altitudes. É possível, na verdade, que indivíduos com SAS apresentem resposta vasodilatadora alterada, principalmente por uma deficiente resposta dos barorreceptores, o que impede uma adaptação cardiovascular aos episódios hipoxêmicos repetidos<sup>34</sup>.

Indivíduos com SAS tentam inspirar contra uma via aérea colapsada, acarretando uma pressão negativa intratorácica que leva ao aumento da pré-carga<sup>35</sup>. Embora não se tenha demonstrado a presença de hipervolemia, tem sido sugerida uma redistribuição da volemia em direção à circulação central. Indivíduos com ausência de descenso noturno da pressão arterial tendem à hipervolemia<sup>36</sup>, porém, uma possível relação com SAS não foi estudada.

Alguns outros mecanismos que poderiam exercer algum efeito na associação entre SAS e HAS, embora pouco estudados até o momento, incluem uma deficiência na ação vasodilatadora de prostaglandinas<sup>37</sup>, maior resistência à insulina<sup>38</sup>, outros distúrbios hormonais<sup>39</sup> e renais<sup>40</sup>.

### A RELAÇÃO DA SAS COM OUTRAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

A presença de SAS tem sido associada à maior prevalência de eventos cardiovasculares em geral, porém, atualmente, é difícil avaliar o quanto tais eventos estariam relacionados diretamente à elevação pressórica.

A hiperatividade simpática durante o sono tende a persistir durante a vigília, podendo favorecer a ocorrência de eventos coronarianos, principalmente nas primeiras horas do dia<sup>41</sup>. Alguns estudos demonstraram ser a SAS um preditor independente de doença coronariana<sup>42-44</sup>.

A SAS determina uma série de alterações hemodinâmicas, vasculares e inflamatórias que poderiam contribuir para a doença cerebrovascular<sup>22</sup>. Embora haja nítida associação entre distúrbios respiratórios do sono e a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais<sup>45</sup>, uma possível relação causal não foi definida.

Existem diversas evidências de que pacientes com insuficiência cardíaca apresentam uma alta prevalência de distúrbios respiratórios do sono<sup>46</sup>, principalmente a síndrome

da apnéia central do sono, que inclusive se relaciona a um pior prognóstico<sup>47</sup>.

Indivíduos com SAS têm maior risco de apresentar arritmias, principalmente no período noturno. As arritmias mais comuns são representadas pelas bradiarritmias, em parte como uma resposta reflexa à apnéia<sup>48-50</sup>.

## O TRATAMENTO DA SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO

Entre os múltiplos tratamentos da SAS disponíveis, o CPAP é o mais comumente utilizado. A grande maioria dos indivíduos com SAS é adequadamente tratada com este método. Seu uso permite eliminar o ronco e os episódios apnéicos e hipopnéicos, suprimindo a excessiva sonolência noturna e melhorando dramaticamente a qualidade de vida. Ocorre diminuição no risco de acidentes de trânsito e possivelmente redução de risco cardiovascular.

Para indivíduos obesos com SAS e HAS, a perda de peso constitui a base do tratamento. De maneira geral, indivíduos obesos hipertensos são sal-sensíveis e apresentam volemia aumentada, o que torna obrigatório associar a restrição de sódio<sup>51,52</sup>. Caracteristicamente, existe uma má resposta ao tratamento medicamentoso. Embora se tenham sugerido possíveis melhores respostas com o uso de betabloqueadores (em razão da hiperatividade simpática característica)<sup>53</sup> ou diuréticos (pela possível sobrecarga volêmica)<sup>34</sup>, nenhuma droga se mostrou superior.

Ainda que diversos estudos tenham avaliado o efeito do uso do CPAP sobre os níveis de PA, a maioria destes analisou um pequeno número de pacientes, incluindo tanto pacientes hipertensos quanto normotensos, não retirou drogas anti-hipertensivas, os períodos de tratamento foram geralmente curtos e não utilizou grupos placebo-controlados, além de apresentar diferenças quanto aos métodos de análise das variáveis e quanto à definição das alterações<sup>54-56</sup>. Dois estudos incluíram o uso de placebo: o primeiro mostrou 13 pacientes portadores de SAS que foram randomizados para CPAP ou placebo oral e encontrou redução da PA diurna apenas nos pacientes que exibiam ausência de queda noturna fisiológica da PA quando submetidos ao CPAP, sugerindo que poderiam representar indivíduos com maior risco cardiovascular ou com efeitos mais intensos gerados pelos episódios apnéicos sobre os níveis de PA<sup>57</sup>. Em um segundo estudo, 39 pacientes com SAS foram randomizados para CPAP ou placebo (CPAP com pressão inefetiva) por uma semana, tendo havido queda da PA em ambos os grupos de maneira semelhante<sup>58</sup>. É possível que os pacientes com SAS possam se comportar de maneira heterogênea, constituindo dois grupos diferentes de forma que responderiam de maneira diversa ao tratamento com CPAP.

Independentemente do real efeito do CPAP sobre os níveis de PA diurnos, tais pacientes tendem a desenvolver a queda fisiológica noturna da PA com o tratamento da SAS. Uma vez que a ausência de descenso noturno da PA tem sido associada à maior incidência de complicações cardiovasculares, o melhor comportamento da PA nas 24 horas com o CPAP poderia ter importante efeito no sentido de minimizar o risco cardiovascular em indivíduos com SAS.

## CONTROVÉRSIAS E PERSPECTIVAS

Embora o reconhecimento da SAS como causa de HAS tenha gerado maior atenção para identificar pacientes com distúrbios respiratórios do sono, ainda se sabe pouco a respeito do verdadeiro impacto cardiovascular de seu tratamento. A associação com HAS está bem definida, mas é possível que haja conseqüências cardiovasculares independentes das elevações tensionais. A má resposta ao tratamento medicamentoso implica considerar outras possibilidades terapêuticas e o uso do CPAP nasal constitui a principal estratégia atualmente disponível. Embora seja efetivo na remoção dos principais sintomas característicos da SAS, não se sabe se seria capaz de reduzir a elevada morbimortalidade cardiovascular. O desenvolvimento do CPAP automatizado, determinando as pressões necessárias para cada respiração, permite melhorar a ainda baixa aderência ao tratamento. A utilização de métodos diagnósticos domiciliares tem permitido reduzir os altos custos envolvidos na investigação e no tratamento da SAS.

A avaliação e o tratamento individualizado de pacientes hipertensos com SAS persiste como a principal estratégia, enquanto não se dispõe de evidências suficientes que permitam definir como, quando e quais pacientes devem ser tratados especificamente para a SAS. Medidas não-farmacológicas, principalmente no que se refere ao tratamento da obesidade, são imperiosas. A associação do tratamento medicamentoso com o CPAP nasal é uma opção a ser considerada, principalmente nos indivíduos com hipertensão resistente, sintomas característicos de SAS ou maiores riscos cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19(1):1-19.
2. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
3. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160(7):898-904.
4. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-67.
5. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):144-8.

6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
7. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ *et al*. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984;2(8410):1005-8.
8. Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55(8):1019-22.
9. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3(3):209-15.
10. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A *et al*. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19(12):2271-7.
11. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001;24(6):721-5.
12. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
13. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320(7233):479-82.
14. Nieto FJ, Young TB, Lind BK *et al*. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829-36.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
16. Findley LJ, Weiss JW, Jabour ER. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med* 1991;151(7):1451-2.
17. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998;21(7):701-6.
18. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94(1):9-14.
19. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality Chest* 1988;94(6):1200-4.
20. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16(3):236-9.
21. Sharabi Y, Dagan Y, Grossman E. Sleep apnea as a risk factor for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(3):359-64.
22. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290(14):1906-14.
23. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119(2-3):181-7.
24. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995;98(2):118-28.
25. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85(6):714-9.
26. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119(2-3):189-97.
27. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99(1):106-9.
28. Ziegler MG, Nelesen R, Mills P, Ancoli-Israel S, Kennedy B, Dimsdale JE. Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep* 1997;20(3):224-31.
29. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol* 1999;87(3):1148-53.
30. Palma BD, Gabriel Jr. A, Bignotto M, Tufik S. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):75-9.
31. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001;2(6):315-9.
32. Cahan C, Decker MJ, Arnold JL *et al*. Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1992;72(6):2112-7.
33. Hu X, Kang J, Xiao D, Wang W, Hou X, Yu R. [The influence of nasal continual positive airway pressure on some vasoactive substances in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2002;25(1):36-8.
34. Ziegler MG. Sleep disorders and the failure to lower nocturnal blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(1):97-102.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in renal patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2854-9.
36. Takakuwa H, Ise T, Kato T *et al*. Diurnal variation of hemodynamic indices in non-dipper hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001;24(3):195-201.
37. Krieger J, Benzoni D, Sforza E, Sassard J. Urinary excretion of prostanoids during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18(8):551-5.
38. Strohl KP, Novak RD, Singer W *et al*. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994;17(7):614-8.
39. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999;93(1):1-7.
40. Sklar AH, Chaudhary BA, Harp R. Nocturnal urinary protein excretion rates in patients with sleep apnea. *Nephron* 1989;51(1):35-8.
41. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Eijnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103(6):1763-8.
42. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14(1):179-84.
43. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):717-20.
44. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):81-6.
45. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992;42(7 Suppl 6):75-81; discussion 82.
46. Javaheeri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L *et al*. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-9.
47. Wilcox I, McNamara SG, Wessendorf T, Willson GN, Piper AJ, Sullivan CE. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S33-6.
48. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88(3):335-40.
49. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998;53(Suppl 3):S29-32.
50. Koehler U, Fus E, Grimm W *et al*. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11(2):434-9.
51. Lattimore JD, Celemajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1429-37.
52. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43(3):518-24.
53. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1423-8.
54. Akashiba T, Kurashina K, Minemura H, Yamamoto H, Horie T. Daytime hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1995;34(6):528-32.
55. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001106.
56. Hla K, Skatrud J, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002;122(4):1125-32.
57. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996;19(5):378-81.
58. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 1):144-7.

# Hipertensão refratária e tabagismo

## Refractory Hypertension and Tabagism

Heitor Moreno Jr.<sup>1</sup>, Juan Carlos Yugar Toledo<sup>2</sup>, Francisco A. H. Fonseca<sup>3</sup>

### RESUMO

A definição de hipertensão arterial refratária (HAR) utilizada por nosso grupo difere da adotada por outros autores, uma vez que, além das cifras pressóricas elevadas estipuladas pelos consensos, utilizamos medidas domiciliares e de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para afastar pseudo-hipertensão arterial resistente e falta de adesão. Também um acompanhamento mínimo de seis meses, com intervalos entre os atendimentos de duas a seis semanas, é necessário para aventar-se a hipótese diagnóstica de hipertensão arterial refratária. Nesse contexto, em nosso meio, o tabagismo destaca-se como causa de dificuldade de controle da pressão arterial, mesmo na vigência de tratamento anti-hipertensivo adequado e em condições ideais. A nicotina, além de responsável pela adição, aumenta a pressão arterial em normotensos, sendo freqüente causa de HA pseudo-refratária por meio dos seguintes mecanismos: 1) aumento do trabalho cardíaco; 2) maior liberação de catecolaminas; 3) disfunção endotelial; 4) hiper-reatividade vascular. Outros componentes gasosos da fumaça do cigarro têm efeitos cardiovasculares por mecanismos pró-oxidantes. Também o tabagismo passivo, a terapia de reposição de nicotina e o uso da bupropiona (coadjuvantes na cessação do hábito de fumar) devem ser considerados como possíveis causas de refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo. A presente revisão enfoca as dificuldades médicas relacionadas à abordagem de níveis elevados da pressão arterial em normotensos e hipertensos tabagistas.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão refratária, pseudo-hipertensão, hipertensão secundária, tabagismo, nicotina, bupropiona.

### ABSTRACT

The definition of refractory or resistant hypertension used by our group differs of those used by other authors, because besides the blood pressure levels adopted, we use more rigid criteria to avoid the diagnostic of pseudo-arterial resistant hypertension and adherence lack. Also a minimum follow-up of six months with intervals between two to six weeks is necessary to be sure of the diagnosis of refractory hypertension. Smoking is related to hardness of blood pressure levels control in hypertensive patients as well as BP transient elevations in healthy subjects. Besides to be the responsible for the tobacco addiction, nicotine increases the BP in normotensives through the following mechanisms: 1) Increased cardiac output; 2) High catecholamin plasma concentrations; 3) Endothelial dysfunction; 4) Vascular hyperactivity. Other compounds of tobacco smoke induce cardiovascular effects by pro-oxidant mechanisms. Also, passive smoking, nicotine therapy replacement and oral bupropion should be considered as possible causes of resistance to anti-hypertensive treatment. This review discusses the medical difficulties on the approach of high blood pressure in normotensive and hypertensive smokers.

### KEY WORDS

Refractory hypertension, pseudo-hypertension; secondary hypertension, smoking, nicotine, bupropion.

Recebido: 09/10/2004 Aceito: 24/11/2004

1 Ambulatório de Hipertensão Refratária do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp)

2 Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp.

3 Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Correspondência para: Heitor Moreno Júnior. Farmacologia Cardiovascular e Hipertensão, FCM/HC, Unicamp, CP 6111 – 13083-970 – Campinas – SP; e-mail: hmoreno@uol.com.br

## TABAGISMO E PSEUDO-HIPERTENSÃO

Com a evolução do conceito de hipertensão refratária ou resistente, a maior parte das causas de controle inadequado da pressão arterial, como postulado pelo VII JNC<sup>1</sup> é hoje considerada causa de pseudo-refratariedade ou de hiperreatividade transitória da pressão arterial. As causas de pseudo-refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo são múltiplas<sup>2</sup>, sendo as mais freqüentes a não-adesão ao tratamento, a hipertensão secundária e as comorbidades como obesidade, etilismo e apnéia do sono. Outras causas estão relacionadas a características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de anti-hipertensivos inadequadamente utilizados ou indevidamente associados, ou mesmo não empregados (diuréticos)<sup>2</sup>. Neste contexto causal, em nosso meio, também o tabagismo destaca-se como causa de refratariedade da HA (na realidade, pseudo-refratariedade) na vigência de tratamento adequado e em condições ideais. Este último fato deve-se provavelmente ao bem fundamentado e sedimentado conhecimento médico de que hipertensão arterial e tabagismo constituem fatores de risco isolados para doenças cardiovasculares, isto é, sem relação causa-efeito. Assim, somente nos últimos anos essa associação tem sido enfocada sob a ótica da dificuldade de obtenção de níveis adequados e estáveis de pressão arterial em hipertensos tabagistas, independentemente do risco para eventos cardiovasculares que ambas as condições predis põem. Por outro lado, paralelamente à redução no consumo mundial do tabaco, novos problemas médicos surgem por estarem relacionados à utilização de fármacos coadjuvantes na cessação do hábito de fumar. Entre eles, a dificuldade no controle e manutenção de níveis pressóricos adequados diante da crescente utilização terapêutica de indutores da cessação do hábito de fumar na sociedade ocidental.

## ALTERAÇÕES NA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL INDUZIDAS PELO TABACO

Níveis pressóricos e freqüência cardíaca elevados são ocasionalmente detectados em tabagistas normotensos na prática médica, sendo estas alterações proporcionais à nicotina absorvida<sup>3,4</sup>. Embora a fumaça do cigarro seja uma mistura complexa de vários componentes químicos oxidantes (entre eles, o monóxido de carbono e outros gases policíclicos e aromáticos)<sup>5</sup>, a nicotina parece ser a responsável principal por esses efeitos cardiovasculares do tabagismo, cujos mecanismos básicos envolvidos são:

### AUMENTO DO TRABALHO CARDÍACO

A inalação de nicotina pelo ato de fumar causa elevações de 5 a 10 mmHg na pressão arterial e de 15 a 25 batimentos cardíacos por minuto na freqüência cardíaca<sup>6</sup>. Estudos de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) demonstraram que

tabagistas têm valores médios de pressão arterial maiores que os não-tabagistas durante o período diurno<sup>7</sup>. Assim, de forma geral, o tabagismo como hábito está associado a aumentos significativos da pressão arterial sistólica e diastólica, bem como da freqüência cardíaca<sup>8</sup>. Paralelamente, o tabagismo promove enrijecimento parietal das grandes artérias e aumento da contratilidade miocárdica, com conseqüente aumento do trabalho cardíaco. Os achados descritos devem-se apenas em parte à ação direta da nicotina sobre o coração<sup>5</sup>.

### LIBERAÇÃO DE CATECOLAMINAS

Estudos experimentais em humanos e animais têm demonstrado que o mecanismo pelo qual o tabagismo promove alterações cardiovasculares está associado ao efeito da nicotina sobre a liberação de catecolaminas neuronais e das supra-renais, as quais aumentam a freqüência cardíaca, volume sistólico e contratilidade miocárdica, promovem vasoconstrição sistêmica e aumento de fluxo para musculatura esquelética. A nicotina atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise, estimulando a secreção do fator liberador de corticotrofina, aumenta os níveis de endorfina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), vasopressina e corticosteróides proporcionalmente à concentração plasmática alcançada<sup>8,9</sup>.

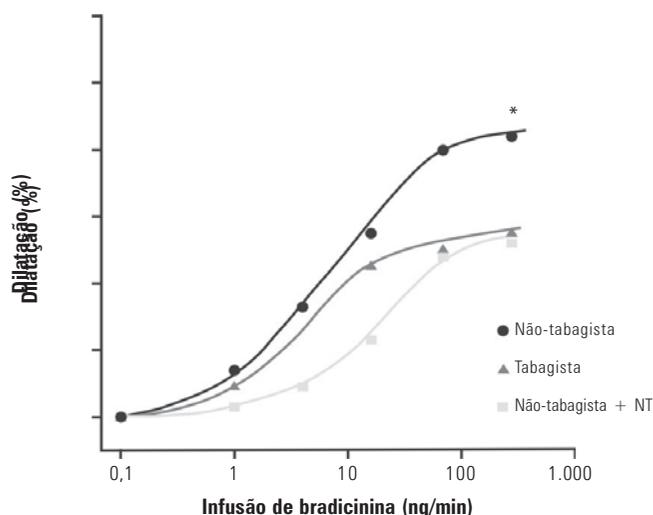
### DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Evidências experimentais em humanos e animais demonstraram que o tabagismo promove disfunção endotelial, que se manifesta como alteração da vasodilatação dependente do endotélio em diferentes leitos vasculares, como as circulações coronariana, arterial periférica e microcirculação. Embora não cause alterações vasculares morfológicas às células endoteliais, disfunções vasculares relacionadas à nicotina estão bem descritas<sup>10-16</sup> (Figura 1)<sup>17</sup>. Essas disfunções podem evoluir ou causar agudamente seqüelas importantes, especialmente em coronárias e artérias periféricas. Uma vez que o endotélio vascular normal tem propriedades regulatórias do tono e da reatividade vascular, essas alterações funcionais podem causar desequilíbrios no sistema arterial, manifestos por dificuldade no controle da pressão arterial a despeito do uso adequado de anti-hipertensivos.

Os efeitos do tabagismo sobre a vasodilatação dependente do endotélio estão relacionados à alteração da biodisponibilidade de substâncias vasoativas como o óxido nítrico (NO), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), endotelina (ET) e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), assim como geração de radicais livres de oxigênio<sup>18</sup>.

### HIPER-REATIVIDADE VASCULAR

A função vasodilatadora dependente do endotélio mostra-se nitidamente reduzida em tabagistas<sup>11,12,19</sup>. Outros estudos com o bloqueio da síntese de prostaciclina pela indometacina sugerem que a participação das prostaciclina seja menos



**Figura 1.** Curvas dose-resposta à bradicinina mostrando a disfunção endotelial em tabagistas (n = 9) e em não-tabagistas em uso de disco adesivo de liberação transdérmica de nicotina (NT, 21 mg) (n = 12). \* P < 0,05 versus grupo não-tabagista.

importante que a do NO nessa condição<sup>13,14</sup>. Por outro lado, tanto a disfunção vascular dependente quanto a independente do endotélio, em fumantes de grau severo (> 20 cigarros por dia), são normalizadas após 24 horas de interrupção do hábito de fumar<sup>13</sup>. Estudos *in vivo* na circulação arteriolar mostram alteração da vasodilatação dependente do endotélio durante infusão de nicotina, a qual é prevenida pela infusão da superóxido-dismutase, sugerindo que a formação de radicais livres de oxigênio contribui para diminuir a resposta vascular dependente do endotélio na microcirculação<sup>15,16</sup>. Mais recentemente, os efeitos da nicotina sobre a expressão gênica, síntese de DNA, reparação, proliferação e apoptose das células endoteliais têm sido investigados, propiciando conhecimento mais profundo de sistemas enzimáticos moduladores do tono vascular (eNOS, ECA)<sup>20</sup>.

## CESSAÇÃO DO TABAGISMO E HIPERTENSÃO REFRACTÁRIA

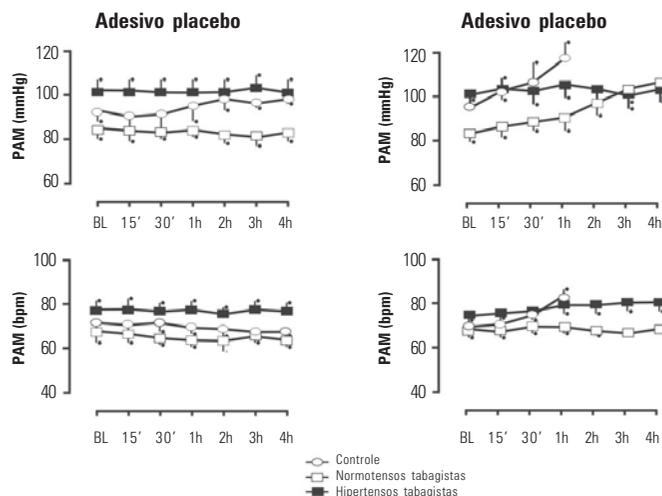
### TERAPIA DE REPOSIÇÃO COM NICOTINA (TRN)

Relatos clássicos<sup>21,22</sup> e um recente<sup>23</sup> demonstraram que, cronicamente, o tabagismo causa diminuição na sensibilidade de barorreceptores. Porém, se interrompido o hábito de fumar durante a noite, verifica-se um aumento da atividade simpática sobre o sistema vascular pela manhã. Esse efeito é reduzido à tarde pela impregnação contínua de nicotina consumida durante o período diurno<sup>24</sup>.

A administração aguda de nicotina sob a forma de spray nasal, adesivo transdérmico e goma de mascar está claramente associada a aumentos transitórios na pressão arterial e frequência cardíaca<sup>3</sup>, em boa parte pela liberação aumentada de noradrenalina das terminações neurais e pelas adrenais<sup>25,26</sup>. Posteriormente, se mantido o estímulo inicial, ocorre diminuição progressiva dos efeitos pressores após a administração aguda de doses subsequentes de nicotina (taquifilaxia). A nicotina também atenua o controle vagal sobre o aparelho cardiovascular<sup>27</sup>.

Várias preparações comerciais de nicotina (adesivo, spray nasal, goma de mascar) vêm sendo usadas para auxiliar o tabagista a abandonar o hábito, com cerca de 32% de êxito em seis meses; sem o acompanhamento de profissionais especializados, este número cai à metade. Embora o uso de adesivos transdérmicos de nicotina (21 mg) aumente a pressão arterial e a frequência cardíaca em não-fumantes e fumantes ocasionais, não há alterações nessas variáveis em hipertensos leves fumantes<sup>3,4</sup> (Figura 2)<sup>18</sup>.

Níveis elevados de tromboxano são observados em hipertensos leves tabagistas comparados com fumantes normotensos e não-tabagistas<sup>3,4</sup>. Estes dados indicam que o uso de nicotina transdérmica (21 mg) em hipertensos leves



**Figura 2.** Pressão arterial média (PAM, mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm) antes (basal, BL) e 15 minutos até 4 horas após aplicação de adesivo placebo ou adesivo de nicotina em voluntários sadios (controle; n = 9), normotensos tabagistas (n = 10) e hipertensos tabagistas (n = 10). A nicotina transdérmica (21 mg) não eleva a FC e a PAM em hipertensos tabagistas. \*P < 0,05 versus BL no grupo controle; #P < 0,05 versus BL no grupo de normotensos tabagistas.

fumantes é seguro. Efeitos de doses maiores da NT e em hipertensos classificados em outros graus da doença não estão totalmente investigados.

Assim, apesar do uso seguro da terapia de reposição de nicotina, os efeitos do fármaco sobre a pressão arterial podem levar a falsos diagnósticos de HA e de HA refratária.

## BUPROPIONA

A bupropiona, antigo antidepressivo, vem sendo usada com o mesmo propósito, sendo o êxito terapêutico de 30%. Existem poucos e pequenos estudos sobre os efeitos das duas terapêuticas associadas sobre a pressão arterial, talvez em parte pelo êxito terapêutico de não mais que 50% de abandono do tabagismo em seis meses.

Recentemente, concluímos estudo que avaliou os efeitos da bupropiona (300 mg, via oral) e da nicotina transdérmica (21 mg), isolados e associados, sobre a pressão arterial de fumantes de grau moderado. Ambos os métodos elevaram agudamente a pressão arterial durante as primeiras horas de interrupção do ato de fumar (Figura 3). Ressaltamos, entretanto, que este achado experimental não contra-indica o uso desses fármacos como coadjuvantes da cessação do hábito de fumar, em vista da longa experiência e reconhecida segurança com ambos os métodos.

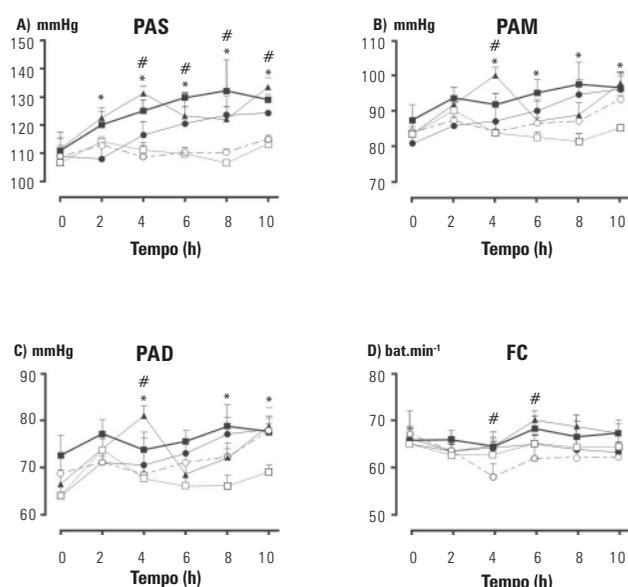


Figura 3. A) Pressão arterial sistólica (PAS); B) Pressão arterial média (PAM); C) Pressão arterial diastólica (PAD); D) Frequência cardíaca (FC) obtidas pelo Sistema Finapres (batimento-a-batimento) por período de 10 horas (08:00h –18:00h) durante abstinência do ato de fumar. (□) Controle; (○) Placebo; (●) Bupropiona; (■) Nicotina transdérmica; (▲) Bupropiona associada com nicotina transdérmica. Média ± EPM.  $P < 0,05$  versus controle; #  $P < 0,05$  versus placebo.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Por meio de mecanismos expostos anteriormente, o tabagismo está associado à elevação persistente da pressão arterial e ao aumento da variabilidade pressórica<sup>28,29</sup>, sendo a maior liberação de catecolaminas<sup>28</sup> e a disfunção endotelial os principais mecanismos que explicam esses achados<sup>19</sup>. Dessa forma, primeiramente, as atenções devem estar voltadas para a impropriedade do diagnóstico de hipertensão refratária em pacientes tabagistas, quer pelos efeitos da nicotina como droga componente do tabaco, quer por seu uso terapêutico coadjuvante na cessação do hábito de fumar.

Do ponto de vista terapêutico, como a otimização da terapia anti-hipertensiva, mesmo sem normalizar a pressão arterial, reverte a disfunção endotelial em pacientes com HA refratária<sup>29</sup>, a escolha dos fármacos em hipertensos tabagistas com níveis de pressão arterial de difícil controle deve seguir certas orientações: 1) uso adequado de diuréticos tiazídicos, salvo quando há contra-indicações; 2) atenção à possibilidade de atenuação do efeito anti-hipertensivo de betabloqueadores em hipertensos tabagistas<sup>25</sup>; 3) utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina pelos benefícios adicionais na disfunção endotelial desses pacientes<sup>30</sup>; 4) a utilização da bupropiona e das diversas preparações comerciais de nicotina na cessação do hábito de fumar, embora de uso terapêutico seguro, pode elevar a pressão arterial, devendo sempre ser o uso questionado ao paciente com hipertensão de difícil controle. Assim, por se tratarem de condições de pseudo-refratariedade relacionadas ao tabagismo, o diagnóstico diferencial deve preceder o encaminhamento desses pacientes a centros de assistência terciária voltados para hipertensão arterial refratária. Quanto ao especialista em hipertensão arterial, é essencial o conhecimento dos efeitos da nicotina (Tabela 1) e da bupropiona (Figura 3) sobre o ritmo circadiano da pressão arterial conforme a via de uso (cigarro) ou de administração (preparação comercial)<sup>31,32</sup>.

Considerando-se o tabagismo como um distúrbio da esfera psiquiátrica, todos os profissionais da área da saúde devem estar atentos a manifestações cardiovasculares diversas, inclusive a hipertensão de difícil controle, como parte de sintomas de abstinência a nicotina ou somatização de distúrbios afetivos relacionados à dependência à droga.

Finalmente, estudos recentes têm demonstrado a importância crescente do tabagismo passivo na gênese de várias doenças neoplásicas e cardiovasculares. Embora ainda sem sustentação científica, esta condição deve ser pesquisada em pacientes não-fumantes com hipertensão arterial refratária ou que apresentem níveis de pressão arterial de difícil controle.

**Tabela 1.** Respostas cardiovasculares a nicotina (spray nasal e adesivo transdérmico) e ao tabagismo.

	Nicotina transdérmica	Nicotina spray nasal	Cigarro	Nicotina transdérmica	Nicotina spray nasal	Cigarro	Nicotina transdérmica	Nicotina spray nasal	Cigarro
	Pressão arterial sistólica (mmHg)			Pressão arterial diastólica (mmHg)			Frequência cardíaca (bpm)		
Média 24 horas	114 ± 10	115 ± 11	117 ± 10	62 ± 6	64 ± 6	65 ± 6 <sup>#</sup>	62 ± 6	65 ± 7	68 ± 9 <sup>ψ</sup>
Média P. diurno	120 ± 11 <sup>*</sup>	120 ± 11 <sup>*</sup>	122 ± 12 <sup>*</sup>	65 ± 6 <sup>*</sup>	66 ± 6 <sup>*</sup>	66 ± 6 <sup>*</sup>	65 ± 6 <sup>*</sup>	69 ± 8 <sup>*</sup>	71 ± 9 <sup>*,ψ</sup>
Média P. noturno	103 ± 10	104 ± 11	105 ± 8	57 ± 7	59 ± 8	60 ± 6	57 ± 7	57 ± 6	60 ± 10
Média 7h-12 h	119 ± 11 <sup>#</sup>	122 ± 16 <sup>#,§</sup>	122 ± 11 <sup>#</sup>	65 ± 6 <sup>#</sup>	67 ± 7 <sup>#</sup>	68 ± 7 <sup>#</sup>	65 ± 6 <sup>#</sup>	69 ± 9 <sup>#</sup>	71 ± 9 <sup>#</sup>
Média 13h-18 h	120 ± 12 <sup>#</sup>	119 ± 9 <sup>#</sup>	121 ± 15 <sup>#</sup>	64 ± 6 <sup>#</sup>	67 ± 6 <sup>#</sup>	66 ± 7 <sup>#</sup>	65 ± 6 <sup>#</sup>	70 ± 9 <sup>#</sup>	72 ± 9 <sup>#</sup>
Média 19h-24 h	117 ± 10 <sup>#</sup>	113 ± 10 <sup>#</sup>	120 ± 10 <sup>#</sup>	63 ± 6 <sup>#</sup>	62 ± 7 <sup>#</sup>	66 ± 7 <sup>#</sup>	62 ± 7	64 ± 7 <sup>#</sup>	67 ± 12 <sup>#</sup>
Média 1h-6 h	101 ± 11	104 ± 12	102 ± 8	57 ± 7	58 ± 8	58 ± 6	56 ± 9	57 ± 7	60 ± 8

Os dados estão colocados sob a forma de média ± DPM.

Nicotina transdérmica, n = 10; nicotina spray nasal, n = 9; cigarro, n = 9.

\* versus P. noturno.

<sup>#</sup> Significativamente maior que o período de 1h às 6h.

<sup>ψ</sup> Significativamente maior que o uso de nicotina transdérmica.

<sup>§</sup> Significativamente maior que o período de 19 às 24 h.

Adaptado de Benowitz, Hansson e Peyton. Hypertension 2002;39:1107-12.

## REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
- Yugar Toledo JC, Ferreira Melo SE, Toretta LIM, Moreno Jr. H. Hipertensão refratária: diagnóstico e tratamento. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2003;13:164-75.
- Santos JET, Toledo JCY, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno Jr, H. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens* 2001;14(Pt 1):610-4.
- Santos JET, Yugar Toledo JCY, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno Jr, H. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *The Year Book of Cardiology*. 2002, pp. 35-36.
- Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: Pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46(1):91-111.
- Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M *et al.* Smoking and mechanisms of cardiovascular control. *Am Heart J* 1988;115:258-62.
- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV *et al.* Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-7.
- Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986;111:932-40.
- Benowitz NL, Juyt F, Jacob II, P. Influence of nicotine on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:76-81.
- Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000;5(5-6):271-4.
- McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-72.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull CT, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with a dose dependent and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
- Moreno Jr. H, Chalón S, Urae A *et al.* Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040-45.
- Sabha M, Santos JET, Yugar Toledo JC, Cittadino M, Rocha JC, Moreno H. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1998;68(2):167-74.
- Black CE, Huang N, Neligan PC *et al.* Effect of nicotine on vasoconstrictor and vasodilator responses in human skin vasculature. *Am J Physiol* 2001;281:R1097-104.
- Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:H2337-42.
- Chalón S, Moreno Jr, H, Benowitz NI, Hoffman, BB, Blaschke TF. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:391-7.
- Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Alterações Endoteliais no Tabagismo. Endotélio & Doenças Cardiovasculares*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 1ª. ed., 2003, pp. 337-47.
- Yugar Toledo JC, Santos JET, Sabha M *et al.* Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest* 2004;125:823-30.
- Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;154:277-83.
- Parati G, Di Rienzo M, Betinieri G *et al.* Evaluation of the baroreceptor heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988;12:214-22.
- Mancia G, Groppelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997;273:H1555-60.

23. Gerhardt U, Hans U, Hohage H. Influence of smoking on baroreceptor function: 24 h measurements. *J Hypertens* 1999;17:941-6.
24. Ragueneau I, Michaud P, Demolis JL, Moryusef A, Jaillon P, Funck-Brentano C. Effects of cigarette smoking on short-term variability of blood pressure in smoking and non smoking healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:501-7.
25. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M *et al.* Mechanisms responsible for the sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-53.
26. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine; implication for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-31.
27. Materson BJ, Reda D, Freis ED, Henderson WG. Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1988;148(10):2116-9.
28. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. *J Hypertens* 2002;20(2):187-93.
29. Cittadino M, Sousa MG, Yugar Toledo JC, Rocha JC, Santos JET, Moreno Jr H. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:25-33.
30. Chalon S, Moreno Jr H, Hoffman BB, Blaschke TF. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves venous endothelial dysfunction in chronic smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(3):295-303.
31. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol* 1998;16:557-64.
32. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62(Suppl 2):25-35.

# Fluxograma para a abordagem do paciente com hipertensão refratária

Facteurs mécaniques prédictifs du risque cardiovasculaire

Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>

## RESUMO

As diferentes causas da resistência ao tratamento anti-hipertensivo devem ser avaliadas seqüencialmente, desde uma história clínica cuidadosa até exames complementares para o diagnóstico de uma causa secundária. Deve-se investigar se a terapia é adequada, interações de drogas que elevam a pressão, a aderência do paciente, o efeito do avental branco, a existência de hipervolemia e as possíveis causas secundárias, tais como apnéia do sono, estenose de artéria renal e aldosteronismo. Após identificar e corrigir estes fatores, o tratamento farmacológico, incluindo uma efetiva combinação de classes terapêuticas, a associação de um diurético de alça e, em casos mais extremos, o uso do vasodilatador minoxidil, pode proporcionar um melhor controle da pressão arterial no paciente com hipertensão refratária.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão refratária, aderência, efeito do avental branco, tratamento, hipertensão secundária.

## ABSTRACT

Different causes of resistance of antihypertensive treatment should be sequentially evaluated from a careful clinical history till complimentary investigation for a secondary cause of arterial hypertension. It should be investigated therapy adequacy, hypertensive drug interactions, patient compliance, white-coat effect, presence of hypervolemia and possible secondary causes, as sleep apnea, renal artery stenosis and aldosteronism. After identification and reversal of these factors, pharmacological treatment, including an effective combination therapy, an association of a loop diuretic and in a more severe cases, use of a vasodilator minoxidil, could promote a better blood pressure control in the patient with refractory hypertension.

## KEY WORDS

Refractory hypertension, compliance, white-coat effect, treatment, secondary hypertension.

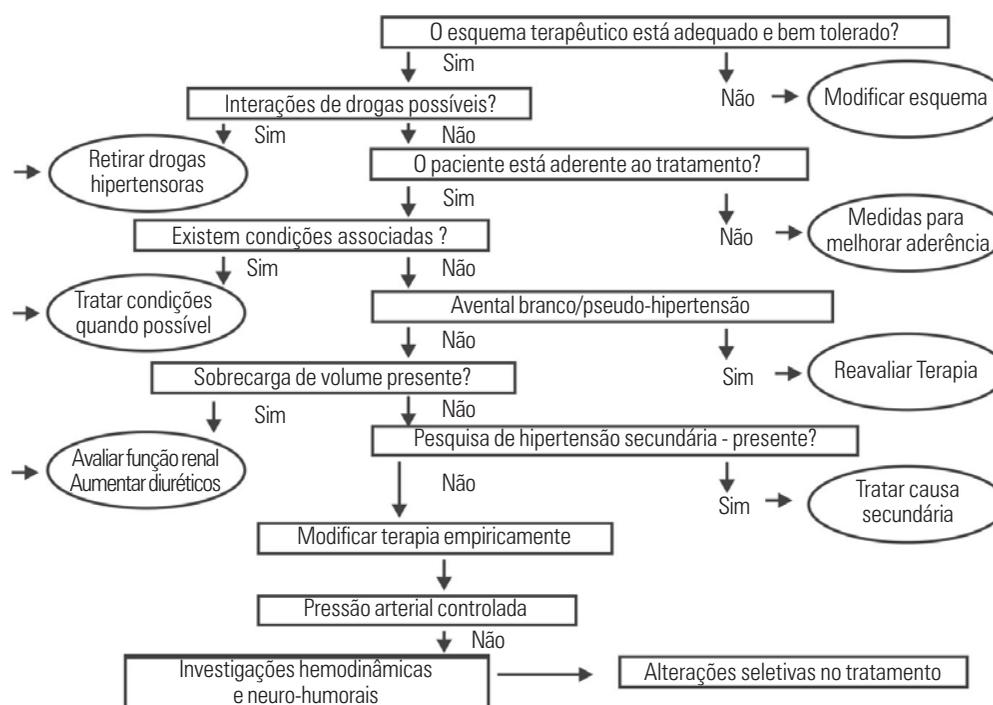
A verdadeira hipertensão refratária deve ser diagnosticada após a eliminação dos fatores contribuintes já mencionados e discutidos nos artigos anteriores. Neste artigo, aborda-se de forma mais prática como avaliar seqüencialmente um paciente com hipertensão arterial refratária e como tratá-lo da forma mais adequada. Antes de tudo, convém lembrar que múltiplos fatores exógenos podem coexistir sem que

uma causa secundária de hipertensão arterial esteja presente, e, antes de solicitar exames de rastreamento para uma causa secundária de hipertensão arterial, devem-se pesquisar os fatores que podem estar influenciando o mau controle da pressão arterial em um determinado indivíduo. A figura 1 apresenta um fluxograma para a avaliação do paciente com hipertensão refratária baseado nas possíveis causas já

Recebido: 09/10/2004 Aceito: 24/11/2004

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor).

Correspondência para: Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, São Paulo – SP – 05403-000 – Fone/fax 3069-5048, e-mail: hipluiz@incor.usp.br



**Figura 1.** Fluxograma para avaliação e conduta em hipertensão arterial refratária.

discutidas anteriormente. Em primeiro lugar, recomenda-se verificar se o esquema terapêutico está adequado e bem tolerado. Em muitas situações, o esquema terapêutico inclui medicações antagonistas ou que agem no mesmo local, assim, o efeito anti-hipertensivo é prejudicado. Por exemplo, o uso de metildopa e betabloqueadores em associação pode não aumentar o efeito anti-hipertensivo que se deseja com o uso das duas drogas, pois, apesar de agirem em sítios diferentes, são bloqueadores adrenérgicos, e a dupla inibição pode não ser tão efetiva. Além disso, muitas vezes o médico se depara com pacientes fazendo uso de duas ou mais classes farmacológicas sem controle adequado da pressão arterial, mas as doses prescritas são abaixo da mínima requerida para um efeito anti-hipertensivo e não há inclusão de diuréticos entre estas classes. Todas as recomendações de diferentes diretrizes para o tratamento da hipertensão arterial, incluindo as Diretrizes Brasileiras<sup>1</sup> e, mais recentemente, as diretrizes do JNC VII<sup>2</sup>, orientam o uso de diuréticos tiazídicos como uma das opções terapêuticas se houver necessidade de associação de medicações, e a própria definição de hipertensão refratária inclui a falta de controle adequado com três classes terapêuticas, sendo uma delas um diurético. Por isso, antes de definir um paciente como portador de hipertensão refratária deve-se reavaliar as medicações utilizadas, verificando se o diurético faz parte do esquema terapêutico. Se o esquema

está correto, posteriormente deve-se avaliar se o paciente está fazendo uso de drogas potencialmente hipertensoras. Entre as mais comumente utilizadas destacam-se os anticoncepcionais orais, principalmente os de alta dosagem estrogênica, os anti-inflamatórios não-hormonais e os descongestionantes nasais<sup>3</sup>. O uso destas medicações sempre deve ser questionado em pacientes com hipertensão arterial sem controle adequado, e estas devem ser suspensas ou substituídas para avaliar se a pressão arterial tem melhor controle. Se o paciente não estiver utilizando drogas que aumentam a pressão arterial, o próximo passo é avaliar a aderência ao tratamento. Esta avaliação nem sempre é fácil de fazer na prática, pois em grande parte dos casos existe uma tendência de o paciente mentir, ou melhor, falar que está tomando como prescrito, quando na verdade está fazendo uso irregular. Isto acontece, na maioria dos casos, por receio do paciente diante do médico e por falta de conhecimento da doença, consequências de um relacionamento médico-paciente inadequado<sup>4</sup>. As diretrizes do JNC VII<sup>1</sup> publicadas recentemente enfatizam com destaque a importância da relação entre o médico e o paciente no sucesso do tratamento da hipertensão. O tratamento mais efetivo, prescrito por médicos mais cuidadosos, irá controlar a pressão arterial apenas se o paciente estiver motivado para tomar as medicações prescritas e para realizar e manter um estilo de vida mais saudável. A empatia

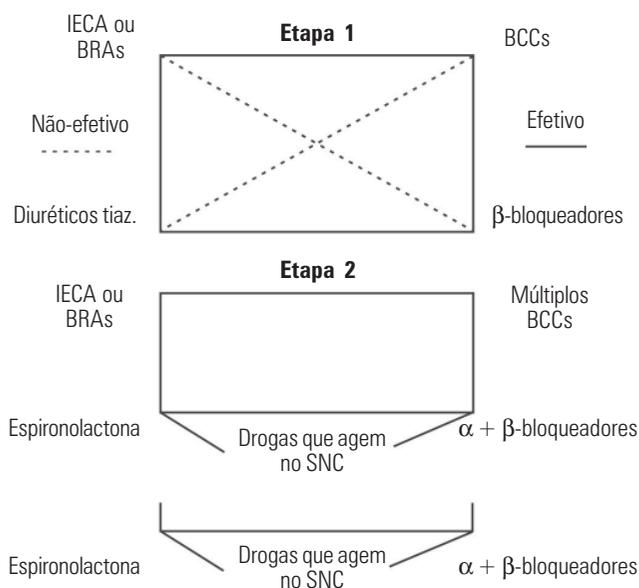
é um importante motivador e a motivação melhora quando os pacientes têm experiências positivas e confiam em seus médicos. Os médicos, por sua vez, devem levar em conta as diferenças culturais, crenças e prévias experiências com o sistema de saúde para estabelecer uma boa relação médico-paciente e atingir a melhor aderência e, conseqüentemente, o melhor controle da pressão arterial. Além destas atitudes, podem-se estabelecer regras para avaliar a aderência, como, por exemplo, pedir para o paciente retornar as caixas dos medicamentos e contá-los na sua frente. Em alguns países, principalmente em grandes ensaios clínicos, existem contadores de pílulas automáticos acoplados aos frascos que permitem saber a hora e a quantidade de medicação que foi utilizada. Neste ponto, cabe ressaltar a importância de uma equipe multidisciplinar, principalmente enfermeiros e farmacêuticos, que podem contribuir sobremaneira na melhora da aderência ao tratamento<sup>5</sup>. Em casos mais extremos, às vezes, é possível valer de uma internação por alguns dias, na qual a tomada da medicação e a restrição dietética são mais rigorosas, para comprovar a falta de aderência e ensinar ao paciente a melhor maneira de se conduzir um tratamento anti-hipertensivo. Apesar de a falta de aderência ao tratamento ser causa importante de resistência ao tratamento anti-hipertensivo, Nuesch *et al.*<sup>6</sup> demonstraram recentemente que a não-aderência ao tratamento não foi mais prevalente em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento do que naqueles pacientes responsivos à terapêutica.

Se a boa aderência ao tratamento está comprovada, a próxima etapa é avaliar se existem condições associadas que podem estar dificultando o controle adequado da pressão arterial. Por exemplo, alguns distúrbios gastrintestinais ou hepáticos podem dificultar a absorção e o metabolismo de algumas medicações, com isso, alterar a farmacocinética e, conseqüentemente, o efeito terapêutico destas<sup>3</sup>. Sendo assim, nesta fase de avaliação, recomenda-se uma investigação dessas eventuais condições por análises clínicas, bioquímicas ou métodos funcionais e de imagem. No eventual diagnóstico dessas condições, elas devem ser tratadas quando possível, e conforme a condição, o paciente deve ser encaminhado a um especialista. Além dos dados obtidos na história clínica do paciente, alguns dados do exame físico ou exames complementares simples podem auxiliar na investigação de situações que expliquem a resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Entre estas situações, destacam-se, pela maior incidência, o efeito do "avental branco"<sup>7</sup> e a pseudo-hipertensão do paciente idoso<sup>8</sup>. As duas situações podem ser suspeitas quando a pressão arterial é elevada no consultório, apesar do uso de esquema terapêutico adequado, e o

paciente não apresenta sinais de comprometimento importante de órgãos-alvo da hipertensão. Além disso, a pseudo-hipertensão pode existir quando o paciente persiste hipertenso, principalmente com elevação da pressão sistólica, e ao aumentar a quantidade ou dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos, ele apresenta sintomas de hipotensão como tontura, lipotímia, fraqueza ou síncope. Para o diagnóstico do efeito do avental branco, a monitorização de pressão arterial de 24 horas (MAPA) ou a monitorização residencial (MRPA) são recomendadas<sup>1</sup>. Em estudo realizado por Brown *et al.*<sup>9</sup>, dois a três de cada dez pacientes com aparente hipertensão refratária apresentavam pressão arterial controlada quando avaliados pela MAPA de 24 horas, demonstrando o efeito avental-branco nestes indivíduos. Para o diagnóstico da pseudo-hipertensão, a verificação da manobra de Osler (inflar o manguito do aparelho de pressão até ocluir a artéria braquial e palpar a artéria braquial: artéria palpável pode significar pseudo-hipertensão)<sup>10</sup> e, em casos extremos, a medida intra-arterial da pressão por cateter radial são indicadas. Por fim, antes de iniciar a investigação de hipertensão secundária, devemos avaliar a possível presença de sobrecarga de volume nos pacientes com hipertensão refratária. Se não for possível perceber este excesso ao exame físico, alguns autores têm recomendado o uso de medidas de bioimpedância para avaliar aumento do débito cardíaco e do volume sanguíneo<sup>11</sup>. Independentemente de qual avaliação adotada, é recomendável o acréscimo de um diurético de alça, como a furosemida, para estes pacientes refratários ao tratamento, quando todas as possibilidades terapêuticas foram testadas. Esta abordagem será discutida com mais detalhe mais adiante, quando discutir-se-á o esquema terapêutico do hipertenso refratário. Após essa seqüência de avaliação recomendada para o paciente com hipertensão refratária, recomenda-se a investigação de uma possível causa secundária associada que justificaria a dificuldade do controle pressórico. Entre as principais causas de hipertensão secundária, destacam-se a síndrome de apnéia do sono, a estenose de artéria renal, o feocromocitoma e o hiperaldosteronismo primário. A apnéia do sono pode ser suspeita, principalmente no paciente obeso que tem dificuldade para dormir à noite, que ronca muito e alto, que apresenta sonolência diurna e um cansaço inexplicável<sup>12</sup>. Nestes casos, recomenda-se a realização de polissonografia. Para as demais causas, recomenda-se um rastreamento básico que deve ser realizado em todo paciente portador da "verdadeira hipertensão refratária": cintilografia renal dinâmica ou Doppler de artérias renais (hipertensão renovascular), dosagem de metanefrinas urinárias (feocromocitoma) e dosagem de atividade de renina plasmática e aldosterona plasmática (hiperaldoesteronismo)<sup>2</sup>.

Após identificar e corrigir as eventuais causas da resistência ao tratamento anti-hipertensivo e mesmo enquanto as causas estão sendo identificadas, um tratamento farmacológico mais adequado deve ser instituído. A figura 2 (etapa 1) sugere uma abordagem terapêutica inicial para o uso de uma combinação lógica para se atingir os níveis de pressão arterial-alvo. Como tem sido descrito, o controle ótimo de pressão arterial pode requerer o uso de múltiplas drogas, principalmente em populações especiais, como diabéticos hipertensos com insuficiência renal. Neste esquema, o paciente inicia com uma das quatro principais classes de drogas. Quando há intolerância aos inibidores da enzima conversora, os bloqueadores de receptores da angiotensina podem ser usados. Quando uma segunda droga é necessária, o que ocorre na maioria dos pacientes com hipertensão refratária, as combinações mais úteis devem ser utilizadas (conectadas por linhas sólidas – Figura 2). Se com este esquema da etapa inicial o controle não for atingido, sugere-se o esquema apresentado na figura 2 (Etapa 2), com a

combinação de bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos (amlodipina) com não-diidropiridínicos (verapamil, diltiazem), ou o uso de alfa-betabloqueadores (labetalol, carvedilol), ou associação de antagonistas centrais (clonidina), ou mesmo a espironolactona, especialmente útil em pacientes com níveis de aldosterona plasmática elevada. Um recente estudo<sup>13</sup> mostrou que espironolactona adicionada à terapia tripla ou quádrupla em pacientes com hipertensão refratária foi segura e efetiva, havendo redução significativa do número de drogas utilizadas. No entanto, estes achados necessitam ser confirmados em estudos com maior número de indivíduos. Em casos muito resistentes a estas abordagens terapêuticas, vasodilatadores periféricos, incluindo o potente vasodilatador direto minoxidil (5 a 20 mg/dia), podem ser adicionados. Em artigo recentemente publicado<sup>11</sup>, os autores sugerem um tratamento de hipertensão arterial refratária baseado em valores hemodinâmicos obtidos através da bioimpedância (Tabela 1). Assim, os ajustes da medicação e o uso de diferentes



**Figura 2:** Esquema de tratamento sugerido para controle de pressão arterial na hipertensão refratária.

Etapa 1(a) e Etapa 2(b). IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRAs = bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BCCs = bloqueadores de canais de cálcio; tiaz = tiazídicos; SNC = sistema nervoso central

**Tabela 1.** Algoritmo de tratamento de hipertensão refratária baseado em variáveis hemodinâmicas e de bioimpedância.

Índice cardíaco	Índice de resistência vascular sistêmica	Escolhas de medicação
Baixo	Alto	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adicionar ou aumentar bloqueador de canais de cálcio diidropiridínicos</li> <li>2. Reduzir betabloqueadores</li> <li>3. Avaliar variação TBI: se reduzido, intensificar ou adicionar doses de diuréticos</li> </ol>
Alto	Baixo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adicionar betabloqueador ou agonista central</li> <li>2. Reduzir vasodilatadores</li> <li>3. Avaliar variação TBI: se reduzido, intensificar ou adicionar doses de diuréticos</li> </ol>
Normal	Normal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avaliar variação TBI: se reduzido, intensificar ou adicionar doses de diuréticos</li> </ol>

(TBI = impedância fluido torácico). Adaptado ref. 11.

classes terapêuticas são baseados nas medidas de débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e na bioimpedância corpórea total. Apoiados nessa abordagem hemodinâmica, os autores conseguiram um controle muito melhor dos pacientes com hipertensão refratária do que aqueles sob os cuidados de tratamento apenas especializado.

## REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Rev Bras Hiperten* 2002;9:359-408.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Vidt DG. Resistant hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; pp. 564-572.
4. Almeida FA, Santana IMC, Faria CSD *et al.* O conhecimento sobre a doença do paciente com hipertensão arterial das Unidades Básicas de Saúde (UBS). IX Encontro Paulista de Nefrologia. *J Bras Nefrol* 2003;24 (Supl 1):41 (abstract).
5. Guerra-Riccio GM, Artigas Giorgi DM, Consolin-Colombo FM *et al.* Frequent nurse visits decrease white coat effect in stage III hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(6):523-8.
6. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battagay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 2001;323:142-6.
7. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
8. Wright JC, Looney SW. Prevalence of positive Osler's manoeuvre in 3387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hum Hypertens* 1997;11:285-9.
9. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
10. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's manoeuvre and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985;312:1548-51.
11. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-8.
12. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10(12 Pt 1):1319-25.
13. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.

# Efeito do exercício por dança na pressão arterial de mulheres hipertensas

## Effect of dancing on the blood pressure of hypertensive women

Maria Andréia Delbin<sup>1</sup>, Camila de Moraes<sup>1</sup>, Angelina Zanesco<sup>1</sup>

No Brasil, a hipertensão arterial acomete cerca de 30% da população adulta, porém, quando a amostra é constituída apenas por idosos, este número sobe para 60% a 70%. Geralmente, a hipertensão arterial ocorre em conjunto com anormalidades metabólicas, sendo a hipercolesterolemia a mais comum entre elas. Cerca de 36% dos pacientes hipertensos apresentam dislipidemias.

Diversos trabalhos mostram que o exercício aeróbio crônico, de baixa a moderada intensidade, provoca alterações neurais e endócrinas que promovem redução significativa nos níveis pressóricos, efeito este observado principalmente em indivíduos hipertensos. A maioria dos protocolos experimentais que utilizam exercícios como terapêutica não-farmacológica no tratamento da hipertensão arterial prescreve exercícios aeróbios como caminhada, corrida ou ciclismo. No entanto, nenhum estudo avaliou os efeitos da dança como abordagem alternativa no tratamento da hipertensão arterial. A escolha do tipo de exercício deve ser cuidadosa quando envolve populações especiais, como no caso dos idosos, visto que a aderência desta população a programas de exercícios físicos regulares é baixa, e os cuidados com as lesões osteoarticulares devem ser redobrados. Deve-se enfatizar ainda que a dança é regularmente praticada como atividade de lazer pela população idosa; por essas razões, esta modalidade de exercício físico foi escolhida em nosso protocolo experimental. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da prática regular da dança sobre os valores de pressão arterial, frequência cardíaca, colesterol total e glicose sanguínea em mulheres idosas hipertensas.

O critério de inclusão para a participação foi o diagnóstico de hipertensão leve para o grupo hipertensas e pressão arterial sistólica até 139 mmHg e diastólica até 89 mmHg para participação no grupo normotensas. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram angina e arritmias cardíacas, doenças da tireóide, uso de medicamento para reposição hormonal, diabetes melito, consumo de álcool maior que três doses

por dia, problemas neurológicos e psiquiátricos. A avaliação clínica para inclusão e exclusão das voluntárias foi realizada por um médico especialista em medicina desportiva e um questionário clínico e laboratorial foi aplicado. As sessões de exercício físico por dança foram sempre supervisionadas por um clínico e um profissional de educação física.

As aulas de dança foram realizadas três vezes por semana, com duração de 60 minutos cada, durante 14 semanas. A frequência cardíaca das participantes foi controlada durante as aulas por meio de um freqüencímetro da marca Polar, modelo A3. A intensidade do exercício foi de 60% a 70% da frequência cardíaca de reserva, calculado a partir do método de Karnoven (ACSM, 2000).

A pressão arterial foi avaliada sempre no período da manhã, seguindo os procedimentos para medida da pressão arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão. A medição foi realizada por meio de um esfigmomanômetro aneróide no início (basal) e semanalmente durante todo o período experimental de 14 semanas. Os valores de colesterol total e de glicose sanguínea foram obtidos após jejum noturno, por meio do aparelho portátil Advantage, marca Roche, no qual uma gota de sangue é colocada em uma tira específica para cada parâmetro dosado. A análise estatística foi realizada empregando-se o programa *Instat Graphpad Software*. Análises de variância (ANOVA) seguidas de pós-teste Bonferroni foram realizadas.  $P < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  EPM (erro padrão da média).

As voluntárias normotensas ( $n = 6$ ) apresentaram idade de  $60 \pm 6$  anos e índice de massa corporal (IMC) de  $26,4 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup> e o grupo de voluntárias hipertensas ( $n = 6$ ) tinha idade de  $58 \pm 6$  anos e IMC de  $28,8 \pm 1,57$  kg/m<sup>2</sup>. O treinamento físico por dança não modificou os valores de IMC para ambos os grupos (dados não mostrados).

Nossos resultados mostram que o exercício físico realizado por meio da dança foi efetivo em reduzir os valores de

<sup>1</sup> Departamento de Educação Física, UNESP, Rio Claro.

Correspondência para: Prof. Dra. Angelina Zanesco. R. Guerino Bristotti, 794, Jd. Miriam – 13097-841 – Campinas – SP; e-mail: a.zanesco@uol.com.br

pressão arterial sistólica, sem nenhuma alteração na pressão arterial diastólica, no grupo de voluntárias hipertensas. No entanto, as voluntárias normotensas não apresentaram qualquer alteração nos valores de pressão arterial em resposta ao exercício. Os valores de frequência cardíaca de repouso, níveis de colesterol total e glicose sanguínea apresentaram uma leve redução após o treinamento físico por dança, em ambos os grupos, mas sem atingir diferença estatística. Os dados estão sumarizados nas tabelas 1 e 2.

Os principais fatores que contribuem para a diminuição da pressão arterial relacionados ao exercício físico são redução da atividade simpática e/ou aumento da atividade parassimpática, maior produção de fatores relaxantes derivados do endotélio, como óxido nítrico (NO) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), ou menor produção de fatores contráteis derivados do endotélio como a endotelina.

Os achados sobre possíveis alterações do sistema nervoso autônomo em resposta ao exercício ainda são conflitantes. Alguns trabalhos mostram redução ou nenhuma alteração da

atividade simpática, enquanto outros encontram elevação da atividade parassimpática. Por outro lado, diversos trabalhos têm associado os efeitos benéficos do exercício no sistema cardiovascular com a maior produção de óxido nítrico (NO). Sabe-se que o *shear stress* desencadeado pelo exercício físico é um poderoso estímulo para a produção de NO pelas células endoteliais. Essa maior produção de NO pode ser devida à maior captação de L-arginina pela célula endotelial e *up-regulation* da sintase do óxido nítrico (NOS), enzima que promove a formação do NO. Sabe-se ainda que a disfunção endotelial verificada em algumas doenças cardiovasculares pode ser prevenida e/ou reduzida pela prática regular de exercício físico, que promoveria maior produção dos fatores relaxantes endoteliais. Além disso, trabalhos prévios mostram que a redução de pressão arterial pelo exercício físico é mais comumente verificada em sujeitos hipertensos do que em normotensos. Assim, pode-se especular que a redução da pressão arterial sistólica provocada pelas aulas de dança pode estar associada à maior produção e liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais das voluntárias hipertensas.

O efeito do exercício físico sobre a concentração plasmática de colesterol é ainda controverso. Alguns trabalhos apontam que algumas dislipidemias podem ser melhoradas com exercício físico e dieta restrita em lipídios, enquanto outras são controladas apenas com medicamentos específicos. A razão para essas discrepâncias parece ser devida às alterações genéticas envolvidas na etiologia de algumas dislipidemias cujas causas seriam a deficiência de receptores de LDL ou de enzimas relacionadas ao controle do metabolismo dos ácidos graxos e, assim, o exercício físico seria ineficaz em produzir alterações no perfil lipídico. O programa de exercício físico por dança empregado por estas autoras não acarretou qualquer alteração nos níveis plasmáticos de colesterol total. No entanto, deve-se salientar que uma análise completa do perfil lipídico seria necessária para avaliarmos a eficácia do treinamento físico empregado neste estudo.

Sabe-se que o exercício físico regular provoca algumas adaptações nos transportadores de glicose (GLUTs), principalmente nas células musculares, aumentando a captação deste substrato e proporcionando melhor controle da glicose sanguínea, principalmente em indivíduos diabéticos. Neste estudo, não verificou-se nenhuma alteração nos níveis glicêmicos das voluntárias de ambos os grupos. Essa ausência de alteração pode ser devida ao fato de a população estudada apresentar níveis glicêmicos normais.

Concluindo, resultados mostram que a dança pode ser uma abordagem não-farmacológica alternativa no controle da pressão arterial em mulheres idosas, melhorando assim a qualidade de vida desta população.

**Tabela 1.** Valores de pressão arterial sistólica, diastólica (mmHg) e frequência cardíaca (bpm) em voluntárias normotensas e hipertensas antes (basal) e após 8 e 14 semanas de treinamento físico (dança). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M.

Grupos		Tempo de estudo		
		Basal	8 semanas	14 semanas
Normotensas	PAS	125 $\pm$ 4	126 $\pm$ 5	129 $\pm$ 3
	PAD	80 $\pm$ 3	74 $\pm$ 2	75 $\pm$ 3
	FC	74 $\pm$ 3	70 $\pm$ 3	68 $\pm$ 4
Hipertensas	PAS	141 $\pm$ 4,2*	131 $\pm$ 3,6#	133 $\pm$ 4,6#
	PAD	79 $\pm$ 3	80 $\pm$ 2	78 $\pm$ 3
	FC	74 $\pm$ 4	69 $\pm$ 2	69 $\pm$ 2

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; \*P < 0,05 diferente do grupo normotensas; #P < 0,05 diferente dos valores basais para o mesmo grupo.

**Tabela 2.** Valores de glicemia (mg/dL) e colesterol total (mg/dL) em mulheres normotensas e hipertensas antes (basal) e após 8 e 14 semanas de treinamento físico (dança). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M.

Grupos		Tempo de estudo		
		Basal	8 semanas	14 semanas
Normotensas	Glicemia	102 $\pm$ 4	95 $\pm$ 6	96 $\pm$ 5
	CT	170 $\pm$ 7	160 $\pm$ 8	160 $\pm$ 8
Hipertensas	Glicemia	98 $\pm$ 6	91 $\pm$ 5	92 $\pm$ 4
	CT	190 $\pm$ 8*	186 $\pm$ 12*	185 $\pm$ 8*

CT: colesterol total; \*P < 0,05, quando comparado com o grupo normotenso.

## REFERÊNCIAS

1. ACSM (American College of Sports Medicine). *Manual do ACSM para teste de esforço e prescrição de exercício*. Tradução: Paula Chermont P. Estima. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000; p. 66.
2. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV *et al*. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1-6.
3. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB* 2000;14:1685-96.
4. Negrão CE, Rondon MUPB, Kuniyoshi FHS *et al*. Aspectos do treinamento físico na prevenção de hipertensão arterial. *Revista Hipertensão* 2001; 4.
5. Radegran G, Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;276:H1951-60.
6. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N *et al*. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulation* 1994;74:349-53.
7. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM *et al*. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-61.

## Normotensão do jaleco branco: diagnóstico e valor clínico

### White Coat Normotension: Diagnosis and Clinical Relevance

Erika Maria Gonçalves Campana<sup>1</sup>

O advento da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), há 35 anos, trouxe novos paradigmas nos conceitos, na classificação e no manejo do paciente hipertenso. A progressão do conhecimento acerca deste método diagnóstico sedimentou conceitos bem difundidos na literatura, como o entendimento da importância do descenso noturno satisfatório e as implicações de sua atenuação ou mesmo de sua acentuação como marcador de risco de lesão em órgão-alvo. Grande atenção foi dada ao longo deste período à condição clínica de pressão arterial elevada na medida de consultório e normal na MAPA, conhecida como hipertensão do jaleco branco (HJB) ou hipertensão de consultório. Encontra-se bem documentado que a hipertensão do jaleco branco se reveste de caráter menos desfavorável, com os desfechos destes pacientes assemelhando-se aos dos pacientes verdadeiramente normotensos.

Um fenômeno de igual ou talvez maior importância, a normotensão do jaleco branco (NJB), tem sido negligenciado pelos estudiosos. Esta condição estimula três importantes considerações, a saber: primeiro, como definir, nomear e qual a prevalência deste fenômeno; segundo, qual a sua importância prognóstica; terceiro, como diagnosticá-la.

Essa condição, também chamada de hipertensão do jaleco branco reversa, hipertensão isolada da MAPA, ou, como prefere Pickering, hipertensão oculta, caracteriza-se pela presença de valores de pressão arterial normais na medida de consultório (< 140 x 90 mmHg) acompanhada de valores elevados na MAPA ( $\geq 135 \times 85$  mmHg na média de 24h). A prevalência mundial descrita para NJB varia na literatura entre 9% e 31%; Mion *et al.* verificaram uma prevalência de 12% na Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas de São Paulo.

À luz dos conhecimentos atuais, a NJB não pode ser considerada uma condição benigna. O estudo PAMELA, em 1995, já apontava para este entendimento, demonstrando que a massa de VE foi similar entre os portadores de NJB e os hipertensos verdadeiros. Estes achados repetiram-se em

trabalho clássico de Liu *et al.* em 1999, no qual também se verificou maior prevalência de placas ateroscleróticas em carótidas neste grupo. Staessen *et al.*, em 1999, publicaram achados que apontavam a NJB como marcador de risco cardiovascular independente. Mais recentemente, em março de 2003, na revista *Circulation*, o grupo de Bjorklund repetiu o mesmo achado com um grupo de 578 idosos, e, na análise multivariada, NJB associou-se com eventos adversos cardiovasculares independentemente da pressão de consultório (risco relativo de 1,47). Este estudo envolveu 578 hipertensos do sexo masculino, provenientes do *Uppsala Longitudinal Study of Adults Men – ULSAM*, em seguimento de 20 anos. A prevalência de NJB neste estudo foi de 14%. Os autores documentaram a ocorrência de 72 eventos cardiovasculares maiores em oito anos de seguimento, incluindo oito infartos fatais, dois acidentes vasculares cerebrais fatais e quatro mortes atribuídas à doença arterial obstrutiva periférica. O risco de eventos cardiovasculares foi de 2,94 nos verdadeiros hipertensos e de 2,77 nos com NJB. Ambas as condições, hipertensão arterial e NJB, apresentavam-se como preditoras independentes de mortalidade cardiovascular.

Bobrie *et al.* avaliaram 4.939 idosos por meio da medida residencial da pressão arterial no estudo SHEAF. O objetivo principal deste estudo foi conhecer as características de dois grupos de pacientes, aqueles com HJB e aqueles com NJB, além dos portadores de hipertensão arterial, e determinar o valor da MAPA comparada à medida casual de consultório no manejo dos pacientes hipertensos. O desfecho principal do estudo era mortalidade cardiovascular e os desfechos substitutos mortalidade total, mortalidade combinada, infarto não-fatal, acidente vascular cerebral não-fatal, ataque isquêmico transitório, hospitalização por angina ou insuficiência cardíaca, angioplastia percutânea ou cirurgia cardíaca. A prevalência de HJB foi de 12,5% e os componentes deste grupo tinham características semelhantes às dos hipertensos controlados

<sup>1</sup> Ambulatório de Hipertensão e Lípidos – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Hospital do Coração Samcordis. Correspondência para: Erika M.G. Campana. Rua Dr. Nilo Peçanha, 391 – Estrela do Norte – 24445-300 – São Gonçalo – RJ; e-mail: erikamaria@cardiol.br

com baixo risco de eventos cardiovasculares. NJB estava presente em 10,8% dos participantes que se assemelhavam em agregação de fatores de risco e em ocorrência de eventos cardiovasculares aos pacientes com hipertensão não controlada. Após seguimento de três anos, os resultados publicados em 2004 demonstraram que o risco relativo de eventos cardiovasculares era de 1,96 (IC 1,27-3,02), 2,06 (IC 1,22-3,47) e 1,18 (IC 0,67-2,10) para hipertensos controlados, normotensos do jaleco branco e hipertensos do jaleco branco, respectivamente, quando comparados com normotensos verdadeiros que consistiam o grupo controle. Os autores concluíram que os achados sugerem que a MAPA deva ser realizada em todo paciente hipertenso recebendo tratamento, já que ela confere melhor acurácia que a medida de consultório na avaliação de risco cardiovascular.

Com certeza, o maior desafio quando se fala em NJB está no seu diagnóstico. Qual a indicação da MAPA em um indivíduo a princípio normotenso? Por outro lado, NJB obriga-nos a discutir qual o percentual de erros no diagnóstico da hipertensão quando se utiliza a medida isolada de consultório? Para tentar responder a esta segunda questão, Selenta *et al.* realizaram um estudo com 319 participantes saudáveis, encontrando prevalência de 23% de NJB. A metodologia utilizada pelo grupo que realizava cinco medidas de consultório, descartando a primeira verificação de pressão, não aumentou a acurácia do diagnóstico de hipertensão no grupo com NJB. Esta discrepância entre as medidas de consultório e as medidas da MAPA foi mais bem observada nos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) que estavam 10 mmHg acima ou abaixo do nível de corte para normalidade preconizado pelo VI Joint (140 x 90 mmHg). Os principais erros diagnósticos foram encontrados nos valores entre 130 e 150 mmHg para PAS e entre 80 e 100 mmHg para PAD. A resposta à primeira questão pode ser obtida analisando-se as características das populações de todos os estudos já publicados sobre o tema. Desde o estudo PAMELA, em 1995, até o trabalho mais atual de Guilherme Bobrie, os portadores de NJB têm-se configurado como um grupo que sempre agrega indivíduos de maior idade, com maior índice de massa corporal (IMC), maior dosagem de glicose e creatinina séricas, maior percentual de fumantes e ex-fumantes e maior taxa de

consumo alcoólico, caracterizando, portanto, uma população de maior risco cardiovascular.

Sendo a hipertensão um fator de risco cardiovascular maior, sabendo-se o valor multiplicador da agregação dos vários fatores de risco cardiovascular e conhecendo-se a prevalência de NJB que varia entre 9% e 31% da população, supõe-se que um número significativo de pacientes hipertensos não está sendo adequadamente diagnosticado. Por outro lado, a utilização da MAPA como método diagnóstico da hipertensão na população geral reveste-se dos impedimentos financeiros e operacionais do método. O racional para esta questão talvez seja entender que uma parcela de pacientes com características particulares, como indivíduos com alto grau de suspeição para hipertensão, filhos de pais hipertensos, aqueles com obesidade central e provavelmente indivíduos intolerantes à glicose, diabéticos e aqueles com evidência de comprometimento da função renal, possa se beneficiar da utilização da MAPA, mesmo que a sua medida de pressão de consultório seja normal.

## REFERÊNCIAS

1. Bobrie G, Genes N, Vaur L *et al.* Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Inter Med* 2001;161:2205-211.
2. Bobrie G, Genes N, Vaur L *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive. *JAMA* 2004;291:1342-9.
3. Segal R, Trocino G, Lanzarotti A *et al.* Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension. *Circulation* 2001;104:1385-92.
4. Segre CA, Ueno RK, Warde KRJ *et al.* Efeito da hipertensão e normotensão do avental branco na Liga de Hipertensão do Hospital de Clínicas, FMUSP. Prevalência, características clínicas e demográficas. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:117-21.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-46.
6. Liu JE, Roman MJ, Pini R *et al.* Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564-72.
7. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-302.
8. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000;9:533-40.
9. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40:795-6.
10. Mancia G. Reversed white-coat hypertension: definition, mechanisms and prognostic implications. *Journal of Hypertension* 2002;20:579-81.

# Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

## Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: Álvaro Avezum

### Diretrizes e prática clínica no tratamento da hipertensão arterial: como o conhecimento pode conduzir aos benefícios

#### Guidelines and Clinical Practice in the Treatment of Hypertension: How Knowledge can Lead to Benefits

Otávio Berwanger<sup>1</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>1</sup>, Fernanda Avezum<sup>2</sup>, Álvaro Avezum<sup>1</sup>

*“Diretrizes que não são aplicadas na prática clínica não possuem valor algum”*

#### INTRODUÇÃO

A série *Medicina Baseada em Evidências e Hipertensão Arterial* que vem sendo publicada pela *Revista Brasileira de Hipertensão* tem por objetivo demonstrar como conceitos oriundos da pesquisa clínica podem diretamente influenciar e nortear o manejo de pacientes hipertensos. Em artigos anteriores dessa série, comentamos aspectos da interpretação de estudos clínicos<sup>1</sup>, da caracterização do risco cardiovascular atribuível à hipertensão arterial sistêmica (HAS) pelo resultado de evidências observacionais<sup>2</sup> e, finalmente, do tratamento de pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular a partir do resultado de grandes estudos randomizados e de revisões sistemáticas<sup>3</sup>. No quarto artigo dessa série, nosso tema será diretrizes para o tratamento de HAS, destacando o conceito, a avaliação crítica e a sua aplicação na prática.

#### O QUE SÃO E COMO AVALIAR CRITICAMENTE DIRETRIZES?

Atualmente, o volume de informações disponível é extremamente amplo e cresce exponencialmente a cada dia. Talvez a HAS seja o maior exemplo disso, visto que representa uma das doenças mais bem estudadas por meio de evidências clínico-epidemiológicas de impacto, a exemplo de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos randomizados. Por exemplo, uma busca no Registro de Ensaios Clínicos Randomizados (CENTRAL) da *Cochrane Collaboration* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) demonstra que, até 1 abril de 2004, 17.133 ensaios clínicos envolvendo hipertensão arterial sistêmica estavam disponíveis.

Para o médico e outros profissionais de saúde, filtrar, entre esse número expressivo, aquelas evidências com qualidade metodológica e poder estatístico adequados e, a partir delas, delinear condutas para o manejo do paciente hipertenso representa uma tarefa de difícil execução. Nesse sentido, documentos que auxiliem o médico nessa tarefa, reunindo e avaliando criticamente as melhores evidências disponíveis e sugerindo estratégias de conduta podem agregar valor à experiência clínica e às preferências do paciente para a tomada de decisão clínica. Tais documentos são denominados de diretrizes.

Uma definição mais formal de diretrizes é aquela proposta por Sackett<sup>4</sup>, para quem elas podem ser consideradas “declarações sistematicamente desenvolvidas para auxiliar o médico e o paciente nas decisões relativas aos cuidados de saúde em determinada situação clínica”. O termo diretriz também é considerado a tradução do termo *guidelines* e é utilizado com frequência como sinônimo de consenso ou algoritmo clínico.

#### ONDE PODEM SER ENCONTRADAS DIRETRIZES?

Atualmente, alguns bancos de dados eletrônicos com acesso gratuito podem ser consultados para a busca de diretrizes. Nesse sentido, alguns dos principais sítios de busca de diretrizes são:

- *National Guidelines Clearinghouse* ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov))
- *NICE/NHS - Guidelines* ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))
- *Guidelines International Network* ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))
- *SIGN- Guidelines* ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk))

Entre estes, destaca-se o *National Guidelines Clearinghouse*, o qual possui uma coleção extensa de diretrizes e já fornece um resumo estruturado com uma avaliação da qualidade metodológica da diretriz.

1 Divisão de Pesquisa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo – SP.

2 Faculdade de Ciências Médicas – Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS) – Pouso Alegre – MG.

Correspondência para: Otávio Berwanger, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, 13º andar – 04012-909 – São Paulo – SP; e-mail: [otavioberwanger@yahoo.com.br](mailto:otavioberwanger@yahoo.com.br)

## AVALIAÇÃO CRÍTICA E RECOMENDAÇÃO DAS PRINCIPAIS DIRETRIZES EM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Ao ter acesso a um artigo ou documento eletrônico referente a uma diretriz, a informação que o clínico deseja obter é qual a melhor forma de tratar o paciente. Entretanto, antes de aplicar na prática as recomendações de uma diretriz, é fundamental avaliar se ela é baseada em informações científicas válidas e com resultados relevantes<sup>5</sup>. Para tanto, é necessário lançar mão de uma ficha de leitura crítica de diretrizes, a exemplo daquela apresentada no quadro 1.

Para exemplificar a utilização dessa ficha, selecionamos a diretriz do JNC VII, a qual representa uma das diretrizes comumente utilizadas para o tratamento de HAS.

Em relação à qualidade metodológica, notamos que o JNC VII é uma diretriz atualizada, inclui as principais evidências e leva em conta desfechos relevantes. Contudo, a avaliação da qualidade metodológica dos estudos não é discutida de maneira clara no texto, ao fazer recomendações, essa diretriz deveria destacar objetivamente a força e as limitações da evidência disponível.

### COMO APLICAR NA PRÁTICA O RESULTADO DE DIRETRIZES EM HAS?

O objetivo das diretrizes não é o de fornecer respostas fáceis a exemplo de um "livro de receitas", com o objetivo de engessar a prática clínica e limitar, dessa forma, a autonomia do médico. Pelo contrário, este deve avaliar criticamente a

qualidade metodológica das diretrizes, conforme demonstrado anteriormente, e decidir se as recomendações fornecidas por elas estão de acordo com a realidade local e com as preferências do paciente individual<sup>6</sup>. Uma vez respeitados esses preceitos, diretrizes firmemente amparadas em evidências sólidas e robustas possuem relevante aplicação na prática clínica. Infelizmente, mesmo com a disponibilidade do conhecimento, nem sempre recomendações de diretrizes são incorporadas no atendimento de pacientes. Dessa forma, dependendo do local, da hora do atendimento, do médico, do período do ano, o mesmo paciente pode acabar recebendo tratamentos diversos, muitos dos quais nem sempre de acordo com o resultado das melhores evidências disponíveis.

As razões para esse cenário são diversas e o modelo explicativo, complexo. Em recente revisão sistemática, Cabana *et al*<sup>7</sup> destacam que não são só a falta efetiva de conhecimento médico e a dificuldade do profissional em manter-se atualizado como as potenciais dificuldades na implementação de terapias baseadas em evidências, como também questões pessoais que acabam provocando atitudes reativas do médico em relação à adoção de novas posturas profissionais: a sensação de perda de autonomia e prestígio profissional, à medida que a excessiva padronização dos protocolos ou a imposição de condutas por terceiros, por vezes, possam parecer conseqüências inerentes à adoção de diretrizes; a discordância do profissional em relação a diretrizes específicas; a impressão de que a experiência pessoal deva suplantar o valor da demonstração de evidências científicas de benefícios clínicos na condução dos casos na prática clínica diária.

#### Quadro 1. Ficha para avaliação crítica de diretrizes.

1. Qual Sociedade ou Grupo de Especialistas é responsável pela elaboração da diretriz?	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure National Heart, Lung and Blood Institute (US)
2. Em que ano foi elaborada a diretriz?	2003
3. Foi realizada uma busca sistemática e completa de evidências?	Foi realizada busca no MEDLINE, mas a estratégia de busca não está clara na publicação
4. As evidências encontradas foram avaliadas quanto a sua qualidade metodológica e importância dos resultados? As evidências foram classificadas de acordo com níveis de evidências e graus de recomendação?	Os critérios para avaliação da qualidade metodológica NÃO estão claramente definidos na publicação Sim, foi utilizado um sistema de níveis de evidência, mas levando em conta apenas o tipo de estudo e NÃO a qualidade metodológica e o impacto clínico dos resultados
5. Ao fazer recomendações, a diretriz discute claramente a força e as limitações das evidências disponíveis?	Os autores discutem os principais achados das evidências, contudo, NÃO discutem objetivamente a força e as limitações das evidências disponíveis
6. Todos os desfechos relevantes e custos foram levados em conta?	Sim
7. A diretriz fornece tabelas e algoritmos que facilitem a sua interpretação e a sua incorporação na prática?	Sim
8. As recomendações realizadas são aplicáveis ao meu paciente e estão disponíveis no meu local de trabalho?	Sim, as intervenções recomendadas estão disponíveis em nosso meio

A fim de ultrapassar essas barreiras, nos últimos anos, uma série de estudos randomizados e quase-randomizados vem estudando o efeito de diferentes estratégias que visem aumentar a incorporação de evidências na prática diária. Esses estudos foram recentemente reunidos em uma "revisão sistemática de revisões sistemáticas"<sup>8</sup>. De maneira consistente, essas 18 revisões (5 das quais realizaram metanálise) sugerem que, entre as intervenções com benefício comprovado, destacam-se:

- uso de *reminder systems* e lembretes (eletrônicos ou impressos);
- *academic detailing* (que são visitas educacionais e individuais "corpo-a-corpo") em que o médico recebe diretamente informações e material atualizado;
- estratégias multifacetadas;
- *meetings* interativos, nos quais o médico diretamente participa, opina e obtém as informações conforme a sua necessidade.

Outras estratégias, como auditoria e líderes formadores de opinião, por sua vez, possuíram efeito moderado, sendo menos eficazes do que as intervenções citadas anteriormente. Um resultado interessante dessa publicação é que palestras de especialistas e a distribuição de materiais educativos apresentaram efeito praticamente nulo na incorporação de recomendações na prática clínica. A provável explicação para esses achados é a de que, com esses dois tipos de intervenção, o médico não participa ativamente da busca de informações, e, dessa forma, elas não necessariamente vão ao encontro de suas necessidades e dúvidas.

Adicionalmente, a disponibilidade de Palms<sup>®</sup> e Pocket<sup>®</sup> PCs permite que o médico tenha acesso, à beira do leito, a recomendações de diretrizes, o que em muito pode facilitar a incorporação de evidências na prática clínica.

Aplicação de recomendações de diretrizes baseadas em evidências na prática clínica possui benefício em relação à melhoria de desfechos de qualidade assistencial. Um estudo recente demonstrou que, caso sejam seguidas as recomendações para uso de diuréticos em baixas doses, ocorreria importante redução de custos relacionados ao tratamento,

associada a uma maior redução de eventos cardiovasculares maiores, o que resultaria em uma razão de custo-efetividade altamente favorável.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sociedades e especialistas responsáveis pela elaboração de diretrizes devem levar em conta a totalidade da evidência disponível e avaliar criteriosamente tanto a qualidade metodológica da evidência quanto o impacto das diferentes intervenções sobre desfechos clinicamente relevantes, efeitos adversos e custo-efetividade do tratamento.

O médico envolvido no manejo do paciente hipertenso deve aliar a sua experiência clínica com recomendações de diretrizes atualizadas. Para tanto, ele deve buscar, avaliar criticamente e aplicar na prática as recomendações que possuem base em evidências sólidas, respeitando sempre as preferências do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti AB, Avezum A, Berwanger O *et al.* Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial I. Como interpretar os resultados de estudos clínicos: exemplos em hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:63-6.
2. Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:119-23.
3. Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A. baseada em evidências e hipertensão arterial III. Tratamento do paciente hipertenso e de alto risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:184-7.
4. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. St Louis: Elsevier Health Sciences, 2001; pp. 181-93.
5. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
6. Advisory Committee "Guidelines for guidelines". *Guidelines for guidelines*. Auckland Audis International, 1996.
7. Cabana MD, Rand CS, Powe NR *et al.* Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282(15):1458-65.
8. Bero L, Grilli R, Grimshaw JM, Oxman AD. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998;317:465-8.
9. Fischer MA, Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004;291:1850-6.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

### Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial

#### Sympactic Nervous System and Arterial Hypertension

Fernanda M. Consolim-Colombo<sup>1</sup>, Eduardo Moacyr Krieger<sup>1</sup>

#### ASPECTOS GERAIS

Nesta revisão, serão abordados aspectos do papel do sistema nervoso no desenvolvimento e na manutenção da hipertensão arterial primária, que, como está bem estabelecido, tem origem multifatorial. O sistema nervoso autônomo é um dos principais mecanismos que controlam a pressão arterial, tanto a manutenção dos níveis basais (componente tônico) como as variações momento-a-momento (componente fásico). O sistema nervoso simpático regula o calibre e a reatividade vascular, o débito cardíaco e modula a regulação de volume pelos rins. Várias evidências se somam e fortalecem a importância do aumento da atividade simpática na patogênese da hipertensão arterial. Além disso, o aumento da atividade simpática tem associação com outros sistemas de controle cardiovascular, como o sistema renina-angiotensina, e com outros fatores de risco cardiovascular, como a obesidade.

#### ORIGEM MULTIFATORIAL DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Nos últimos 100 anos, grandes esforços foram feitos para elucidar como a hipertensão arterial é iniciada e mantida. Nos anos 1930, o progresso foi grandemente estimulado pela introdução do modelo de hipertensão renovascular desenvolvido por Goldblatt, seguido pela descoberta da angiotensina por Braun-Menendes, na Argentina, e Page, nos EUA. O entusiasmo inicial com o desenvolvimento de modelos unifatoriais cedeu lugar à percepção de que a hipertensão humana primária é basicamente de origem multifatorial. A partir dos anos 1950 e 1960, uma nova atitude emergiu lentamente, novos modelos de hipertensão no rato dependente

de variantes poligênicas reforçaram o conceito multifatorial da hipertensão chamada essencial ou primária.

A partir de estudos experimentais com modelos de ratos, de estudos genéticos e epidemiológicos em humanos, demonstrou-se que a hipertensão primária decorre da variada combinação de elementos que inicializam, reforçam e mantêm os níveis de pressão elevados. Cada elemento isolado pode representar pouco perigo, mas, quando combinado com outros fatores, pode induzir lentamente a elevação dos níveis pressóricos. O aumento da pressão arterial *per se* teria poucas conseqüências se o coração e os vasos fossem geneticamente desenhados para tolerar prolongados aumentos na carga pressórica (como a girafa, por exemplo). Mas, infelizmente, a deterioração ocorre lentamente na maioria dos indivíduos, com lesão dos órgãos-alvo e manifestação de doença como resultado final.

Estudos de seguimento por longos períodos em animais e pacientes hipertensos revelaram os três maiores e independentes elementos relacionados à hipertensão arterial:

- Predisposição poligênica;
- Fatores ambientais (como estresse psicoemocional e ingestão de sal), que reforçam e precipitam a expressão hemodinâmica da HAS;
- Adaptações estruturais precoces do coração e vasos: a vasoconstrição, que é inicialmente uma resposta rápida a estímulos pressores (resposta funcional), pode ser substituída por alterações estruturais, portanto, fixas (remodelação e/ou hipertrofia).

As influências da predisposição poligênica e dos fatores ambientais na pressão arterial podem ser somente marginais,

e até mesmo intermitentes, para iniciar as adaptações estruturais precoces dos vasos e do coração. Uma vez provocada a adaptação estrutural, há um aumento gradual da resistência sistêmica, que poderá atingir níveis bastante elevados, devido ao "feedback" positivo dos fatores genéticos e ambientais. Deve-se ressaltar que as alterações na estrutura dos vasos de resistência (redução do diâmetro interno e espessamento da parede média) predis põem a uma maior reatividade vascular a estímulos pressores (hiper-reatividade vascular não específica), que favorecem a manutenção da resistência elevada mesmo com níveis normais de atividade da musculatura lisa.

### SISTEMA NERVOSO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Quando analisamos o papel do sistema nervoso na hipertensão, é importante levar em conta que a hipertensão primária é multifatorial, e que é no nível dos vasos sanguíneos onde, primordialmente, diferentes substâncias atuam para levar ao estado hipertensivo. Basicamente, ocorre um desequilíbrio entre os fatores vasoconstritores, que também atuam no crescimento da parede vascular (ação funcional e estrutural) e os fatores vasodilatadores, que são também anticrescimento. Um dos fatores mais importantes na vasoconstrição, e também no crescimento vascular, é o sistema nervoso simpático, juntamente com o sistema renina-angiotensina. Portanto, o simpático é considerado um fator disparador e mantenedor da hipertensão arterial.

### SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Embora não definitivamente comprovado, inúmeras evidências apontam fortemente para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial<sup>1</sup>. Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático, entre eles: efeito mais intenso de agentes simpátolíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de pressão arterial; níveis elevados de noradrenalina plasmática e da sua liberação regional (spillover); aumento da atividade simpática com registro direto (microneurografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de pressão arterial durante infusão)<sup>2</sup>. Além disso, pode-se observar que significativa proporção de indivíduos hipertensos jovens apresenta aumento da frequência e do débito cardíacos (hipertensões hiperdinâmicas). Na presença do padrão hiperdinâmico, o esperado seria uma resistência periférica total diminuída, porém, o que se observa é que a resistência vascular total encontra-se "normal" ou discretamente diminuída, provavelmente em decorrência do aumento

do simpático<sup>3</sup>. Já nos jovens filhos de hipertensos comparados com jovens filhos de normotensos, encontramos: níveis mais elevados de pressão arterial, catecolaminas séricas mais elevadas, maior atividade simpática periférica e maiores aumentos de pressão arterial em testes fisiológicos e farmacológicos<sup>4-6</sup>. Os dados sugerem que o simpático está associado à gênese da hipertensão arterial e que o aumento do tônus simpático pode ter um determinante genético. Também nas fases anteriores do desenvolvimento da hipertensão arterial, alguns filhos de hipertensos apresentam discretas, porém detectáveis, alterações nos mecanismos de controle reflexo da pressão arterial, principalmente o barorreflexo<sup>4</sup>.

A atividade simpática aumentada pode também interagir com outros fatores no desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>7</sup>. As catecolaminas liberadas pelos nervos simpáticos, além de aumentarem o tônus dos vasos de resistência nas fases iniciais da hipertensão, seriam também estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos, os quais manteriam a hipertensão por indução de hipertrofia vascular<sup>8</sup>.

Além disso, os efeitos das catecolaminas são determinados pela múltipla interação com receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos<sup>9</sup>, o que possibilitou propor-se um mecanismo para explicar a translação entre estresse intermitente e hipertensão mais sustentada por meio da relação entre adrenalina e noradrenalina. A secreção de adrenalina pela supra-renal durante situações de estresse (reação de "luta ou fuga") pode induzir efeitos maiores e mais prolongados que os aumentos agudos da pressão arterial. Por exemplo, observou-se que, após a infusão de adrenalina em níveis comparáveis aos observados durante o estresse, a pressão arterial eleva-se e permanece elevada por horas após o término da infusão<sup>10</sup>. Presumivelmente, parte da adrenalina penetrou nas terminações nervosas simpáticas sinápticas e foi relançada na fenda sináptica como co-transmissor nas estimulações nervosas subseqüentes. Em adição, a adrenalina age sobre receptores pré-sinápticos facilitando a liberação de noradrenalina. Desta forma, a adrenalina liberada de forma intermitente pode provocar vasoconstrição neurogênica sustentada e causar persistente aumento da pressão arterial<sup>11</sup>.

A importância desse fato para o homem estaria na possível ligação entre o estresse emocional e a hipertensão arterial. Observações clínicas sugerem que hipertensos e indivíduos com predisposição para desenvolver hipertensão apresentam mais estresse e respondem de forma diferente a ele<sup>12</sup>. A prevalência de hipertensão arterial pode ser até cinco vezes maior em alguns grupos de indivíduos que trabalham ou vivem em situações estressantes, quando comparados com indivíduos afastados dessas situações<sup>13</sup>. Uma grande dificuldade em se atribuir ao estresse (e conseqüente aumento da

atividade simpática) um papel exclusivo no desenvolvimento da hipertensão arterial dos indivíduos está na observação de outros fatores de risco associados a esses pacientes (dieta, nível econômico, hábitos sociais)<sup>12,13</sup>.

Apesar das fortes evidências apontadas anteriormente, em animais de experimentação não se conseguiu demonstrar que a hiperatividade simpática isolada seja capaz de provocar hipertensão arterial<sup>7</sup>. Outra importante interação é a relação existente entre a ativação sustentada do simpático, especificamente do nervo renal, e o deslocamento da curva de pressão-natriurese dos rins. As alterações renais (maior secreção de renina e maior absorção de sódio e água) interferem com a capacidade dos rins de compensarem os aumentos da pressão arterial por meio da diurese, favorecendo a retenção de volume e a elevação da pressão arterial sistêmica<sup>14,15</sup>.

### **SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO COMO MANTENEDOR DA HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Em pacientes de meia idade com hipertensão estabelecida, a hiperatividade simpática sustentada nem sempre é evidente. Nesta fase, os níveis de catecolaminas plasmáticas mais elevados são detectados em pequena proporção de pacientes, sendo provavelmente decorrentes de alterações na depuração de noradrenalina e não necessariamente do aumento persistente da atividade simpática<sup>6</sup>. Entretanto, foi documentado que a atividade simpática regional, avaliada por meio da microneuronografia, é diretamente proporcional ao nível de hipertensão arterial<sup>16</sup>.

Uma importante alteração no sistema nervoso autônomo, que pode influenciar diretamente o tônus simpático, é a alteração no controle reflexo dos barorreceptores, que se detecta em qualquer forma de hipertensão estabelecida<sup>17</sup>. Dois maiores arcos reflexos neurais estão envolvidos na regulação da pressão arterial: o barorreflexo arterial (mediado por estimulação dos barorreceptores aórticos e carotídeos, chamados de receptores de alta pressão) e o reflexo cardiopulmonar (mediado por estimulação de receptores cardiopulmonares, chamados de receptores de baixa pressão). Tais reflexos atuam momento a momento para manter a pressão arterial estável em situações como exercício, mudanças posturais e durante situações patológicas como hemorragia, insuficiência cardíaca, hipertermia e outras. Os receptores, quando agudamente estimulados por aumento da pressão arterial ou da pressão venosa central, aumentam a descarga pelas fibras nervosas aferentes; os impulsos chegam aos centros vasomotores na medula, onde são integrados e convergem para as áreas centrais dos sistemas simpático e parassimpático; destas áreas, os impulsos chamados eferentes alteram a frequência cardíaca e a resistência vascular

periférica, fazendo com que a pressão retorne ao normal. No entanto, quando a hipertensão arterial é mantida, os pressor-receptores adaptam-se rapidamente, por alterações funcionais e estruturais<sup>17</sup>. Com a adaptação, ocorre também queda da sensibilidade dos pressorreceptores e, portanto, variações agudas da pressão arterial não são compensadas de forma adequada. Os efeitos da perda da sensibilidade barorreflexa na hipertensão arterial estão sendo extensivamente estudados. É provável que a menor sensibilidade do barorreflexo observada em pacientes hipertensos seja a principal determinante da maior variabilidade da pressão arterial que eles apresentam e que está associada às lesões dos órgãos-alvo<sup>18,19</sup>. Postulou-se, inclusive, que a menor inibição dos centros vasomotores resultante da adaptação dos barorreceptores pode ser responsável pelo aumento da atividade simpática e perpetuação da hipertensão<sup>20</sup>.

Independentemente do papel da maior ou menor atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão, há indícios do seu envolvimento com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acometem os pacientes durante as primeiras horas da manhã. Neste período, associado à fase de pré-despertar<sup>20,21</sup> e também ao ato de se levantar após uma noite em decúbito<sup>22</sup>, ocorre um aumento da atividade a-simpática (substituindo a queda da atividade durante o sono). Como consequência, há vasoconstrição arterial e a pressão arterial eleva-se de forma abrupta. Esse aumento é parcialmente responsável pela maior ocorrência de morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio nas primeiras horas da manhã. Além disso, sugere-se que o aumento da atividade simpática é o responsável pelo aumento da frequência cardíaca presente em muitos pacientes hipertensos<sup>24</sup>. De fato, a mortalidade cardiovascular entre pacientes hipertensos correlacionou-se com o incremento da frequência cardíaca num período de seguimento de 36 anos em Framingham<sup>25</sup>.

### **SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E OUTROS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Os aumentos da atividade simpática têm associação com outros fatores de risco cardiovascular. A relação com o sistema renina-angiotensina é a mais estreita e a mais perversa: o simpático libera a renina, e a angiotensina estimula o simpático, formando-se um ciclo vicioso de estimulação dos dois sistemas mais poderosos de controle da pressão arterial. Há muito tempo conhece-se o importante papel que o sistema renina-angiotensina desempenha não só na regulação da pressão arterial e no balanço eletrolítico, como também na participação nos mecanismos de hipertrofia vascular e cardíaca por meio do seu principal peptídeo efetor, a angiotensina II<sup>26</sup>.

Recentemente, tem-se dado muita atenção à relação do simpático com a obesidade e a resistência periférica à insulina. Uma das formas de se explicar como o simpático estaria envolvido na obesidade é que a insulina circulante estimularia o simpático. Além desta possibilidade, uma outra forma de interpretação é que poderia haver uma hipertonía simpática inicial que causaria resistência à insulina e não o contrário. Estudos experimentais demonstraram que a administração crônica de clonidina previne o desenvolvimento da hipertensão e da resistência insulínica em cães obesos. Importante notar que a insulina administrada isoladamente no cão provoca vasodilatação e não causa aumentos de pressão arterial. Estudos em humanos demonstraram que, em indivíduos normais, a insulina pode não aumentar a pressão arterial quando ela é a única alteração presente, existindo inúmeros casos em que há aumento de insulina sem aumento da pressão arterial. A insulina, além de poder aumentar a atividade simpática, atua no endotélio, comprometendo sua capacidade de induzir a vasodilatação. Pode-se considerar que a insulina não é inofensiva, mas sua importância relativa deve ainda ser considerada<sup>27</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Grassi G, Mancia G. Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution? *Hypertension* 2004 Feb;43(2):154-5.
- Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995; p.p. 755-73.
- Lund-Johansen P. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20 year follow-up study. *J Hypertens* 1989;7(suppl 6):S52-S55.
- Lopes HF, Bernardes Silva H, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JAS, Riccio GMG, Giorgi DMA, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive patients. *Brazilian J Med Biol Research* 2000;33:51-4.
- Lopes HF, Bernardes Silva H, Barreto Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 1997;30(3 pt 2):629-31.
- Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2 ed. New York: Raven Press Ltd., 1995.
- Franchini KG, Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: Ganten D, ed. *Handbook of Hypertension. Experimental and Genetic Models*. Amsterdam: Elsevier Publishers Company, 1993; p.p. 119-46.
- Yu S-M, Tsai S-Y, Guh J-H *et al.* Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1996;94:547-54) (Folkow B. Structural factor primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16:89-101
- Weinshilboum R. Catecholamine synthesis, release, and uptake. In: Izzo JL, Black HR, Tauber KA, eds. *Hypertension Primer*. Dallas: American Heart Association, 1993; p.p. 3-4.
- Blankestijn PJ, Man in't Veld AJ, Tulen J *et al.* Support for adrenaline-hypertension hypothesis: 18 hour pressor effect after 6 hours adrenaline infusion. *Lancet* 1988;2:1386-9.
- Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension* 1992;19:1-18.
- Henry JP, Liu J, Meehan WP. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press Ltd., 1995; p.p. 905-21.
- Psychological stress and hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. UK: Blackwell Science Inc., 1994; p.p. 633-54.
- Franchini KG, Mattson DL, Cowley Jr AV. Vasopressin modulation of medullary blood flow and pressure-diuresis-natriuresis in the decerebrated rat. *Am J Physiol* 1997;272(Regulatory Integrative Comp Physiol 41):R1472-1479.
- Kopp UC, DiBona GF. Effects of renal nerves and neurotransmitters on renal function. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; p.p. 789-816.
- Mancia G, Grassi G, Parati G *et al.* Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertension* 1993;11(suppl 5):S13-S18.
- Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. In: Gyton AC, Hall JE, eds. *Cardiovascular Physiology IV. International Review of Physiology*. Baltimore: University Park Press, 1982, vol. 26; p.p. 119-46.
- Irigoyen MCC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1213-20.
- Floras JS, Hassan MO, Jones JV *et al.* Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens* 1988;6:525-35.
- Shepherd JT. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complex. *J Hypertens* 1990;8(suppl 7):S15-S27.
- Panza GA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to a-sympathetic vasoconstrictor activity. *New Eng J Med* 1991;325:986-90.
- Somers VR, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med* 1993;328:303-7.
- Cohen MC, Muller JE. Onset of acute myocardial infarction-circadian variations and triggers. *Cardiovasc Res* 1992;26:831-8.
- Staassen J, Bulpit CJ, Thijs L *et al.* Pulse rate and sodium intake interact to determine blood pressure. A population study. *Am J Hypertens* 1991;4:107-12.
- Gillman MV, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.
- Dzau VJ, Pratt RE. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: *The Heart and Cardiovascular System*. New York: Raven Press, 1986; p.p. 1631-2.
- Ferrannini E, Natali. Hypertension, insulin resistance and diabetes. In: Sawlles JD, ed. *Textbook of Hypertension*. UK: Blackwell Science Inc., 1994; p.p. 785-97.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

### Sistema simpático e hipertensão arterial: o uso de drogas na prática clínica

#### Sympathic Nervous System and Arterial Hypertension: Use of Drugs un Clinical Practice

Yoná Afonso Francisco<sup>1</sup>, Rui Póvoa<sup>2</sup>

O sistema nervoso autonômico está diretamente associado ao desempenho cardíaco pela regulação da frequência cardíaca e da reatividade vascular, que determinam a pressão arterial sistêmica e a resistência vascular periférica.

Os diversos reflexos que se originam nos pressorreceptores arteriais e nos mecanorreceptores de estiramento nas regiões cardíaca e pulmonar são os principais mecanismos de controle autonômico envolvidos no controle em curto prazo da pressão arterial e da frequência cardíaca. O papel dos pressorreceptores na patogênese da hipertensão arterial tem sido sugerido desde a década de 20 do século passado. Goldblat *et al.*, em 1940, deram um grande impulso na avaliação da regulação da pressão arterial pelos mecanismos reflexos dos pressorreceptores<sup>1</sup>. Em estudos experimentais, os estímulos crônicos com elevação da pressão arterial fazem com que o limiar de reajuste da pressão fique mais alto, sendo este um dos mecanismos que perpetuam a hipertensão arterial<sup>2,3</sup>. Quando há um estímulo para o aumento da pressão arterial e esta se mantém por alguns minutos, os receptores de pressão já reajustam o limiar da pressão para valores maiores, entre 15% e 40%. Após 48 horas, esta alteração de referencial pressórico encontra-se completamente modificada, fixando-se, assim, um novo nível de pressão arterial como referência<sup>3</sup>.

Grassi e Mancia (1994) verificaram que neste processo de adaptação dos receptores, há uma progressiva diminuição da sensibilidade dos barorreceptores atenuando-se as respostas de bradicardia em relação à elevação da pressão arterial<sup>4</sup>. Os barorreceptores são sensíveis também a mudan-

ças de volume, devido à localização em artérias com propriedades elásticas (seio carotídeo, arco aórtico e artéria subclávia)<sup>5</sup>. Estas vias aferentes acham-se conectadas a centros reguladores do sistema nervoso central em áreas de integração bulbar e vias eferentes do reflexo pressorreceptor.

Basicamente, as vias aferentes oriundas dos receptores (carotídeos e aórticos) trafegam até o núcleo do trato solitário, que é considerado o primeiro local de processamento dos estímulos sensoriais periféricos e, a seguir, pelos neurônios que, agrupados, formam dois núcleos no bulbo ventrolateral.

A integração dessas alças faz com que diferentes formas de respostas arcorreflexas regulem as funções cardiovasculares (vasoconstrição, frequência cardíaca) que determinam a pressão arterial. A combinação destes efeitos faz com que outras variáveis do sistema cardiovascular dependam da integridade desse sistema, como, por exemplo, o débito cardíaco, a resistência vascular periférica e a variabilidade da frequência cardíaca, hoje considerada um importante fator prognóstico das doenças cardiovasculares<sup>6</sup>.

### MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS QUE ATUAM NOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS: LOCAL DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Os locais de ação das drogas anti-hipertensivas que inibem a transmissão do estímulo adrenérgico até o vaso podem ser:

1. O tronco cerebral, pela estimulação dos receptores  $\alpha^2$  ou do receptor I (imidazólico). Exemplos: alfametildopa, clonidina, guanfacina, moxonidina e rilmenidina.

1 Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência para: Rui Póvoa. Rua Professora Carolina Ribeiro, 221, apt. 91 – Vila Mariana – 04116-020 – São Paulo – SP; e-mail: rmspovoa@cardiol.br

2. Agentes bloqueadores pré-ganglionares.
3. Antagonistas adrenérgicos periféricos que atuam nos receptores simpáticos pós-ganglionares.
4. Bloqueadores dos receptores pós-sinápticos a e b.

#### AGONISTAS CENTRAIS

Estimulam os receptores a agonistas centrais do tipo 2 que estão envolvidos nos mecanismos de depressão do simpato-inibitório<sup>7</sup>. Alguns são seletivos, enquanto outros podem atuar também sobre os receptores imidazólicos. Os efeitos destas drogas são bem conhecidos por provocarem:

- Declínio da atividade simpática, que pode ser mensurada pela redução da dosagem sérica de norepinefrina.
- A perda do mecanismo de compensação dos barorreceptores frente à queda da queda da pressão arterial, gerando bradicardia e hipotensão ortostática.
- Pouca influência sobre a resistência vascular periférica e o débito cardíaco.
- Redução na concentração plasmática da renina.
- Retenção hídrica menos comum quando o guanabenz é usado.
- Manutenção do fluxo renal apesar da queda da pressão arterial.
- Efeitos adversos associados à sua ação sobre o sistema nervoso central, tais como sonolência, sedação, perda da atenção e boca seca.

Em virtude de sua ação bloqueadora dos receptores centrais, a interrupção abrupta do tratamento pode produzir um efeito rebote, com pico hipertensivo que pode ser acompanhado por outros sinais de hiperatividade simpática.

#### ALFA-AGONISTAS DO RECEPTOR ADRENÉRGICO CENTRAL SELETIVO

##### ALFAMETILDOPA

Trata-se de uma molécula derivada da dopa, precursora natural da dopamina e da noradrenalina, que sofreu metilação. A droga dá origem ao metabólito ativo metilnorepinefrina, molécula que ocupa os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos agindo como agonista no sistema nervoso central.

O início do efeito ocorre após quatro horas da ingestão oral e pode durar por até 24 horas. A dosagem inicial é de 250 mg duas vezes ao dia, sendo a dose máxima de 3 g por dia. A dose deve ser corrigida para insuficiência renal (em geral, 50% da dose).

Além dos efeitos colaterais próprios da droga, alguns são específicos, tal como a depressão da imunidade celular mediada pelas células T, produzindo febre e insuficiência hepática<sup>8</sup>. A redução da atividade dos linfócitos T leva à produção descontrolada de auto-anticorpos pelas células B<sup>9</sup>.

Foram descritos, ainda, efeitos relativos à redução da performance em testes psicológicos e uma perda seletiva da

motilidade ciliar das vias aéreas superiores<sup>10,11</sup>. Esta droga tem sido usada preferencialmente em pacientes grávidas, pois não foram descritos efeitos teratogênicos ou colaterais graves nestas pacientes.

##### CLONIDINA

Atua tanto nos receptores adrenérgicos centrais do tipo  $\alpha^2$  como naqueles do tipo receptor da imidazolina localizados na medula oblonga. É rapidamente absorvida e o pico de concentração plasmática é conseguido após uma hora da ingestão oral. A meia-vida varia de 6 a 13 horas. A pressão arterial começa a cair depois de 30 minutos, com o maior efeito ocorrendo entre duas e quatro horas. A duração do efeito é de 12 a 24 horas. O tratamento deve se iniciar com doses de 0,075 mg duas vezes ao dia, e a dose máxima é de 1,2 mg por dia. Pela rapidez de sua ação, a clonidina pode ser usada no tratamento da crise hipertensiva do tipo urgência e como teste terapêutico e diagnóstico para o feocromocitoma. Já foi elaborada uma apresentação transdérmica ainda não disponível no Brasil<sup>12</sup>.

Os efeitos colaterais são análogos à alfametildopa, exce- tuando-se os fenômenos auto-imunológicos hepáticos. A droga pode ter alguma ação sobre o cronotropismo cardíaco, tendo sido descritos episódios de bradicardia<sup>13</sup>. A superdosagem pode produzir crise hipertensiva pela hiperestimulação dos receptores adrenérgicos periféricos que provocam vasoconstricção<sup>14</sup>. Como os demais componentes desta classe de medicamentos, o efeito rebote e a interrupção abrupta do tratamento também podem ocorrer.

#### AGONISTAS DOS RECEPTORES DA IMIDAZOLINA (CLONIDINA-LIKE)

Na década de 1990, novos alfa-agonistas centrais foram desenvolvidos com a característica de serem mais específicos para os receptores da imidazolina: a moxonidina e a rilmenidina. A vantagem desta seletividade se dá pela menor incidência de efeitos colaterais, como, por exemplo, a hipotensão postural. Atuam pela estimulação da simpato-inibição da medula ventrolateral rostral. A eficácia hipotensora também já foi bem documentada. Entretanto, são necessários novos estudos comparando estes medicamentos com os mais utilizados, para determinar qual a posição desta classe de agentes no tratamento farmacológico. Suas propriedades farmacológicas sugerem um papel importante no tratamento de pacientes com síndrome metabólica ou portadores de insuficiência cardíaca<sup>15</sup>. Estudos com a rilmenidina mostraram que a droga não inibiu a liberação da noradrenalina cerebral durante estresse cerebral e não interferiu na liberação periférica de adrenalina<sup>16</sup>. Alguns estudos experimentais sugerem que estes agentes (rilmenidina e moxonidina) também possuem ações periféricas, reduzindo a liberação da noradre-

nalina, atuando pelo potencial de ação nos receptores pré-sinápticos dos neurônios simpáticos pós-ganglionares<sup>17</sup>.

## INIBIDORES ADRENÉRGICOS PERIFÉRICOS

Historicamente, foram os primeiros medicamentos a serem desenvolvidos, juntamente com os diuréticos. Destes, pode-se citar a reserpina. Usada desde a década de 1940, bloqueia o transporte da norepinefrina para os grânulos de armazenamento, tornando o neurotransmissor pouco disponível para liberação. O advento de drogas mais eficazes e com menores efeitos colaterais acabaram por torná-la obsoleta. Outras drogas deste grupo são a guanetidina e o sulfato de guanadrel, semelhantes à reserpina e também pouco utilizadas.

## BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS

Bloqueiam a ativação dos receptores pós-sinápticos  $\alpha^1$ .

A prazosina, a terazosina e a doxazosina são os representantes deste grupo. A vantagem do seu uso se dá pela ausência de efeitos deletérios sobre o perfil lipídico, por reduzirem a resistência periférica à insulina e serem adjuvantes na terapia da hipertrofia prostática. Entretanto, o estudo ALLHAT interrompeu o braço dos alfas-bloqueadores pelo aumento da incidência de insuficiência cardíaca nestes pacientes<sup>18</sup>. Seu uso ainda pode trazer benefícios para grupos selecionados de alguns pacientes.

## BLOQUEADORES DOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS

São antagonistas competitivos dos receptores beta-adrenérgicos. Consagrados pelos comprovados benefícios em várias doenças cardiovasculares, são amplamente utilizados. Sua eficácia está embasada em importantes estudos multicêntricos na insuficiência coronária, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca<sup>19</sup>. Existem diversas diferenças entre os vários medicamentos desta classe, mas não interferem de forma importante na capacidade hipotensora explicada pela queda no débito cardíaco graças à redução da frequência cardíaca, liberação diminuída de renina, possível queda na atividade simpática eferente central, bloqueio pré-sináptico que inibe a liberação de noradrenalina e a conseqüente queda na resistência vascular periférica<sup>19</sup>. Efeitos colaterais mais conhecidos

desse grupo: insônia, pesadelos, humor depressivo, resposta reduzida à hipoglicemia em diabéticos, alterações no perfil lipídico e broncoespasmo<sup>20</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Goldblatt H, Kahn JR, Bayless F, Simon MA. Studies on experimental hypertension. *J Exper Med* 1940;71:175-83.
- Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 1970;218:486-90.
- Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptor. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Cardiovascular Physiology IV*. Baltimore: University Park Press, 1992; pp. 119.
- Grassi G, Mancia G. Arterial baroreflexes and other cardiovascular reflexes in hypertension. In: Swales JD (ed). *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1994; pp. 397-408.
- Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 1994;74:323-64.
- Soares, JD. *Alterações circadianas da função autonômica cardíaca em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda*. Tese de doutorado apresentada à Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, 2002.
- Van Zwieten PA. Beneficial interactions between pharmacological, pathophysiological and hypertension research. *J Hypertens* 1999a;17:1787-97.
- Kelton JG. Impaired reticuloendothelial function in patients treated with methyl dopa. *N Engl J Med* 1985;313:596-600.
- Kirtland HH, Mohler DN, Horwitz DA. Methyl dopa inhibition suppress-lymphocyte function. *N Engl J Med* 1980;302:824-32.
- Johnson B, Hoch K, Errich A, Johnson J. Effects of methyl dopa on psychometric performance. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1102-5.
- Lahive KC, Weiss JW, Weinberger SE. Alpha-methyl dopa selectively reduces alae nasi activity. *Clin Sci* 1988;74:547-51.
- Giugliano D, Acampora R, Marfanella R et al. Hemodynamic and metabolic effects of transdermal clonidine in patients with hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1998;11(2):184-9.
- Byrd BF III, Collins HW, Primm RK. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 1988;148:729-33.
- Hunyor SN, Bradstock K, Sommerville PJ, Lucas N. Clonidine overdose. *BMJ* 1975;4:23.
- Van Zwieten PA. Centrally acting imidazoline I1-receptor agonists: do they have a place in the management of hypertension? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1(5):321-6.
- Esler M, Lux A, Jennings H et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress orthostatic sympathetic responses and adrenal secretion. *J Hypertens* 2004;22:1529-34.
- Szabo B, Bock C, Nordheim U, Niederhoffer N. Mechanisms of Sympathoinhibition produced by clonidine-like drugs rilmenidine and moxonidine. *Ann N Y Acad Sci* 1999;881:253-64.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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.
- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
- Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobde DE. Increased survive with beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:445-56.
- Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.

# Retinal Arteriolar Diameter and Risk for Hypertension

Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE et al. for the Atherosclerosis Risk in Communities Study

Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, José Gustavo Olijnyk, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O exame do fundo de olho tradicionalmente tem sido utilizado como forma de estratificação de pacientes hipertensos. Mais recentemente, as alterações fundoscópicas foram identificadas como preditivas da incidência de hipertensão. No presente trabalho, Wong *et al.* apresentaram dados de uma coorte prospectiva, realizada em quatro comunidades dos Estados Unidos, com o objetivo de demonstrar a associação entre o estreitamento arteriolar retiniano e a incidência de hipertensão em pessoas de meia-idade previamente saudáveis.

Os participantes foram selecionados a partir da coorte *Atherosclerosis Risk Communities* (ARIC), iniciada em 1987, planejada para que quatro exames fossem efetuados. Foram selecionados da amostra inicial 5.628 indivíduos normotensos, que tiveram a sua retina fotografada. Após a identificação dos bordos vasculares por operador treinado, um programa de computador calculava a relação arteriovenosa. Também foram avaliados estreitamento focal, entrecruzamento patológico, microaneurismas e hemorragias retinianas.

Na quarta consulta do seguimento (*follow-up* de três anos), nos anos de 1996 e 1998, foi constatado que 811 pessoas (14%) haviam desenvolvido hipertensão arterial, definida como pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg e pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg. Para a associação de diminuição do diâmetro arteriolar retiniano e incidência do desfecho de interesse, a população foi estratificada em quintis. O menor quintil, com 1,22 a 0,93 na relação arteriovenosa, foi tomado como referência. Na análise ajustada, os valores do quinto quintil, que caracterizavam maior estreitamento arteriolar (0,70–0,57), associaram-se a um risco significativo de 1,66 para incidência de hipertensão (IC: 1,21–2,18;  $p = 0,006$ ). Alterações tais como microaneurisma, hemorragia retiniana e entrecruzamento patológico não se associaram significativamente com a incidência de hipertensão arterial.

## COMENTÁRIOS

A presente coorte com indivíduos normotensos e de meia-idade mostrou que tanto o estreitamento generalizado quanto o focal das arteríolas retinianas estão, independentemente de outros fatores, associados à incidência de hipertensão num período de três anos.

Após análise multivariada, considerando a presença de outros fatores de risco para desenvolvimento de doença hipertensiva, indivíduos com diâmetro arteriolar retiniano no menor quintil mostraram-se 60% mais propensos a este desfecho. O mesmo ocorreu quando se comparou estreitamento focal e generalizado; e estas associações permaneceram significativas, independentemente dos níveis pressóricos basais.

Esses dados sugerem novos enfoques no estudo da fisiopatogenia da hipertensão arterial, mostrando que diâmetros arteriulares retinianos reduzidos são marcadores da ocorrência e risco de desenvolvimento de HAS na população em geral. As implicações clínicas imediatas desses achados recaem sobre a questão da implantação de medidas preventivas em indivíduos com alterações fundoscópicas, independentemente dos níveis pressóricos. Além disso, esses achados podem abrir novas perspectivas para estudos de intervenção terapêutica anti-hipertensiva.

Deve-se considerar, porém, que a avaliação oftalmológica realizada neste estudo carece de equipamentos e custos incompatíveis com a rotina de um serviço de assistência. Cabe concentrar esforços no manejo de fatores de risco e marcadores de gravidade que sabidamente participem da gênese ou evolução da hipertensão arterial sistêmica. De qualquer forma, estes achados reforçam a importância dada a alterações fundoscópicas para a estratificação de risco de pacientes hipertensos.

## LEITURA RECOMENDADA

*Ann Intern Med* 2004;140:248-55.

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS  
Correspondência para: Miguel Gus, Rua Padre Chagas, 25, Moinhos de Vento – 90570-080 – Porto Alegre – RS; e-mail: mgus@zaz.com.br

# Extent of Cardiovascular Risk Reduction Associated With Treatment of Isolated Systolic Hypertension

Sutton-Tyrrel K, Wildman R, Newmann A, Kuller LH

Comentários: Sandro Cadaval Gonçalves, Erlon Oliveira de Abreu Silva, Flávio Danni Fuchs

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A prevalência de hipertensão sistólica isolada aumenta progressivamente após a meia-idade, de 5% nos sexagenários para quase 30% nos octogenários e, caso não tratada, acarreta um aumento de aproximadamente 20% no risco cardiovascular dos idosos.

O estudo SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), publicado em 1991, avaliou 4.736 pacientes com 60 anos ou mais, pressão arterial (PA) sistólica entre 160 e 219 mmHg e PA diastólica menor que 90 mmHg, randomizados para receber placebo ou clortalidona (associada a atenolol ou reserpina, se necessário). O seguimento médio foi de 4,5 anos e o objetivo principal era avaliar a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos (AVE). A incidência deste desfecho foi de 8,2% no grupo-placebo e 5,2% no tratamento ativo (redução de 36% na incidência; NNT = 33).

O trabalho aqui descrito apresenta dados da coorte de Pittsburgh do estudo SHEP, com o seguimento de 135 pacientes que haviam sido alocados para tratamento ativo e de 133 para placebo. Além desses, foi acrescido ao estudo um grupo-controle formado por 187 pacientes com PA sistólica inferior a 160 mmHg, avaliados no mesmo período em que, com exceção da PA, apresentavam as mesmas características dos participantes do ensaio clínico.

O objetivo principal consistiu na avaliação da persistência do benefício do tratamento anti-hipertensivo observado durante o ensaio clínico. Os desfechos clínicos consistiram na ocorrência de AVE, acidente isquêmico transitório, infarto do miocárdio, internação por angina instável, revascularização coronariana, insuficiência cardíaca e morte.

Todos os 455 indivíduos foram também submetidos à ecografia de carótidas e à determinação do índice tornozelo-braço, para detecção de aterosclerose subclínica.

Após 14 anos, a incidência de eventos foi de 35% no grupo de pacientes sem hipertensão, 47% nos tratados ativamente e 65% nos que receberam placebo ( $p < 0,001$ ). O risco de

morte ou eventos cardiovasculares foi de 1,6 (1,1-2,4) entre os grupos tratamento ativo e controle e de 3 (2,1-4,4) entre os grupos placebo e controle.

Entre os indivíduos sem evidências de aterosclerose clínica ou subclínica, os que receberam tratamento ativo apresentaram incidência de desfechos similar à do grupo sem hipertensão. Esta incidência, porém, foi bem maior naqueles alocados para placebo.

## COMENTÁRIOS

Este artigo apresenta complementações ao estudo SHEP, demonstrando a efetividade do tratamento em longo prazo da hipertensão sistólica isolada em idosos na redução de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

O risco cardiovascular aumentado em 90%, ao fim de 14 anos, nos indivíduos randomizados para receber placebo não só enfatiza os benefícios da terapia anti-hipertensiva, mas também sugere que, se o tratamento for iniciado antes do desenvolvimento de aterosclerose avançada, os riscos associados a níveis sistólicos isoladamente elevados são reduzidos quase aos parâmetros de normotensos.

Os achados desta análise coadunam-se com estimativas de risco de pressão arterial precisamente estimados na análise conjunta dos grandes estudos de coorte. Em indivíduos idosos, a elevação isolada da pressão arterial associa-se de forma exponencial com o risco cardiovascular, sendo necessária a intervenção farmacológica precoce nesta parcela facilmente identificável da população.

## LEITURA RECOMENDADA

1. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
2. 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.
3. *Arch Intern Med* 2003;163:2728-31.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS

Correspondência para: Flávio Fuchs, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2062- 90630-000 - Porto Alegre - RS; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

# Association between Alcoholic Beverage Consumption and Incidence of Coronary Heart Disease in Whites and Blacks. The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, Eigenbrodt ML, Duncan BB, Gilbert A, Szklo M

Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, Sandro Cadaval Gonçalves

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas é, sabidamente, prejudicial à saúde; no entanto, postula-se que a ingestão moderada de bebidas alcoólicas possa ser benéfica. Inúmeros estudos observacionais têm documentado esta associação, especialmente com o consumo moderado de vinho tinto. A inexistência de ensaios clínicos, entretanto, justifica que continue a se investigar se esta associação é reproduzida em coortes de diferentes regiões e etnias.

Para tal, foram seguidos 14.506 participantes do *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), estudo de coorte baseado em quatro comunidades norte-americanas, com seguimento de 9,8 anos para esta análise.

Na primeira visita, realizada entre 1987 e 1989, os participantes foram entrevistados quanto ao consumo de álcool e classificados como bebedores eventuais, correntes, não-bebedores e ex-bebedores. Os bebedores correntes foram estratificados em intervalos de 70 g de consumo de álcool por semana. Adicionalmente, aferiu-se a associação entre tipos de bebida e a incidência de eventos coronarianos.

A associação linear entre consumo de álcool e DAC, em análise controlada para outros fatores de risco, foi inversa em homens caucasianos e positiva entre homens negros. A razão de risco ajustada para um incremento de 13 g por dia na ingestão alcoólica foi 0,88 (0,79-0,99) para caucasianos e 1,13 (1,01-1,28) para negros.

Analisando os dados estratificados de acordo com a quantidade de álcool ingerida (0-70, 71-140, 141-210,  $\geq$  210 g/semana), houve tendência à relação inversa na associação entre álcool e eventos coronarianos nos indivíduos caucasianos. Nos homens negros, esta relação foi sempre positiva,

sendo estatisticamente significativa na faixa de consumo moderado-alto (140 a 210 g/semana). Homens e mulheres brancos que se declararam bebedores raros (menos de uma dose de qualquer bebida por semana) tiveram menor incidência de cardiopatia isquêmica.

As associações entre o tipo de bebida e a incidência de cardiopatia isquêmica tenderam a ser inversas em caucasianos e diretas entre homens negros para todos os tipos de bebidas.

## COMENTÁRIOS

Trata-se do primeiro trabalho a avaliar prospectivamente a associação entre o consumo de álcool e a incidência de cardiopatia isquêmica em negros. Os autores avaliaram uma amostra bastante grande de indivíduos por um período longo (9,8 anos), não sendo informado o número de perdas de seguimento da coorte original.

A seleção dos participantes foi feita por conglomerados: moradores de quatro comunidades americanas heterogêneas foram convidados a participar do estudo. A maioria dos negros foi selecionada em Jackson, Mississippi, de onde apenas negros foram incluídos, enquanto nas outras três comunidades a população era composta, em sua grande maioria, de brancos. Outro fator que demonstra certa heterogeneidade da amostra é a taxa de adesão ao estudo. Em Jackson, foi de apenas 46% dos elegíveis, enquanto nas outras três comunidades a resposta foi de 65%.

Além disso, talvez como representação real da situação daquelas comunidades, brancos e negros apresentam diferenças importantes, como maior nível de escolaridade, maior renda, menor índice de massa corporal, e menores taxas de hipertensão e diabetes melito em relação aos negros.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, RS

Correspondência para: Flávio Fuchs, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2062- 90630-000 - Porto Alegre - RS; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Os resultados principais do estudo, a surpreendente associação positiva entre consumo de álcool e incidência de cardiopatia isquêmica em negros e o efeito protetor do consumo esporádico de álcool entre os brancos são consistentemente demonstrados.

A análise estatística foi conduzida de forma elegante, com controle para os múltiplos possíveis fatores de confusão. Assim, a associação inversa entre o consumo de álcool e a cardiopatia isquêmica entre brancos e positiva entre os negros parece clara. A significância estatística ocorreu apenas no subgrupo de mulheres brancas, enquanto os outros subgrupos exibiram apenas uma forte tendência nos valores encontrados, mas com um intervalo de confiança que inclui a hipótese de nulidade. Além disso, quando são incluídas outras importantes variáveis na análise, como a pressão arterial e o uso de anti-hipertensivos, uma vez que a incidência de hipertensão era bem maior entre os negros, a significância

estatística torna-se ainda menor, embora com a mesma tendência nos resultados gerais.

À luz do conhecimento atual sobre a fisiopatogenia da doença arterial coronariana, não parece haver um efeito específico do álcool que atue de forma distinta entre brancos e negros. Entre as possíveis causas das associações encontradas podem estar fatores de risco não-afetados, como características psicossociais. Assim, o consumo de álcool parece comportar-se como um marcador que identifica indivíduos com melhores condições de saúde entre brancos e indivíduos com piores condições entre os negros.

O estudo questiona a idéia de que o álcool confira, de forma independente, alguma proteção sobre a incidência de cardiopatia isquêmica.

### LEITURA RECOMENDADA

*VAm J Epidemiol* 2004;160:466-74.

## Hipertensão na gravidez

*Davi Nogueira Matos<sup>1</sup>, Fabrício Ribeiro Las Casas<sup>1</sup>, Herla Carla Nascimento Baptista<sup>1</sup>, Valeska Siqueira Leite<sup>1</sup>, Eustáquio Ferreira Neto<sup>1</sup>, Denise Paula Rosa<sup>1</sup>, Flávia Maria Carlucci Schimmelpfeng<sup>1</sup>, Iracema Ioco Kibuchi Umeda<sup>1</sup>, Luciana Maria de Oliveira Bueno<sup>1</sup>, Leonildo de Araújo Correia<sup>1</sup>, Márcio Gonçalves de Souza<sup>1</sup>, Oswaldo Passarelli Júnior<sup>1</sup>, Flávio Antonio de Oliveira Borelli<sup>1</sup>, Celso Amodeo<sup>1</sup>, Ana Regina Elnec<sup>2</sup>, Fábio Bruno da Silva<sup>2</sup>, Maisa Guadalupe Ribeiro Champ<sup>2</sup>, Januário de Andrade<sup>2</sup>*

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial na gravidez é uma entidade clínica frequente, que se associa a uma alta morbidade e mortalidade do binômio materno-fetal. Existem evidências recentes de que na última década houve um aumento da prevalência da pré-eclâmpsia em aproximadamente 40%<sup>1</sup>, provavelmente pelo aumento da prevalência da hipertensão arterial crônica e da gestação em idades mais avançadas, condições estas que criam um cenário que predispõe à pré-eclâmpsia.

Apesar dos avanços obtidos no conhecimento da hipertensão arterial, pouco se acrescentou em relação ao seu manejo na gravidez. Não se têm ainda evidências científicas de qual seja a melhor estratégia farmacológica, nem de estudos que definam os níveis pressóricos que seriam os de maior proteção materno-fetal, para serem atingidos durante a gestação, ou um consenso para estabelecer os níveis pressóricos acima dos quais se deva introduzir fármacos.

Diante desse cenário, o tratamento farmacológico da hipertensão arterial na gestação não se baseia em nenhum consenso e, pela falta de estudos clínicos desenhados especificamente para este fim, segue os mesmos princípios do tratamento da hipertensão arterial na mulher não grávida, visando à proteção materna com fármacos que não sejam prejudiciais ao feto.

### RELATO DO CASO

IDENTIFICAÇÃO: MLO, feminino, negra, 34 anos, solteira, do lar, natural e procedente de São Paulo.

HPMA: paciente sabe ser hipertensa desde os 22 anos de idade, tendo sido encaminhada para acompanhamento ambu-

latorial na seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em 1997, por apresentar níveis pressóricos elevados, tendo sido considerada portadora de hipertensão arterial de difícil controle. Referia na época, cefaléia, náuseas, lipotímia, palpitações e dispnéia progressiva a moderados esforços.

AMF: pai hipertenso.

AMP: tabagista de 10 cigarros por dia há 15 anos. Etilista social. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS E GINECOLÓGICOS: G4 P1 A2. Sua primeira gestação foi aos 18 anos e evoluiu com aborto nas semanas iniciais. Aos 22 anos, teve novo aborto com dois meses de gestação. A terceira gestação foi em 2001, com feto nascido a termo em perfeitas condições de saúde. Usava DIU como método contraceptivo.

### AVALIAÇÃO INICIAL: 23/07/1997

EXAME FÍSICO

ACV: RCR em 2T, sem sopros

PA : 190 x 120 mmHg (MSD) e 190 x 115 mmHg (MSE) e FC de 64 bpm

AR: MV presente sem RA

Abdome e MMII: sem alterações

MEDICAÇÕES: uso irregular de hidroclorotiazida 50 mg por dia e de captopril 25 mg duas vezes ao dia.

EXAMES LABORATORIAIS: 23/07/1997

Uréia = 34 mg/dL

Creatinina = 0,7 mg/dL

Glicemia = 82 mg/dL

Na = 138 mEq/L

1 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Seção de Cardiopatia e Gravidez do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP. Fone/Fax: 5085-4000; e-mail: camodeo@terra.com.br

K = 4,9 mEq/L

Urina I = normal sem proteinúria

Colesterol total = 182 mg/dL

Triglicérides = 62 mg/dL

Ácido úrico = 3,5 mg/dL

Clearance de creatinina = 124 mL/min

Ecocardiograma (14/05/1998) = PVM com leve refluxo, FE 0,78 com função sistólica do VE preservada. AE 30 mm VS 30 mm VD 8 mm.

Eletrocardiograma = (31/05/1999): dentro dos limites da normalidade.

USG transvaginal (23/10/2000) = com discreta formação nodular de aspecto miomatoso.

#### EVOLUÇÃO

Paciente fez acompanhamento no ambulatório a cada seis meses, constando-se níveis pressóricos elevados em todas as consultas; fazia uso irregular da medicação, utilizado vários esquemas terapêuticos, conforme a disponibilidade dos fármacos na rede pública. Em abril de 2001 engravidou, fazendo uso irregular de propranolol 40 mg três vezes ao dia, hidroclorotiazida 50 mg uma vez ao dia, enalapril 20 mg duas vezes ao dia e amlodipina 5 mg uma vez ao dia, com PA de 160 x 110 mmHg, passando a ser acompanhada na seção de cardiopatia e gravidez, que mudou os seus fármacos para o relato a seguir:

#### CONDUTA

Metildopa 500 mg três vezes ao dia, pindolol 10 mg três vezes ao dia e hidralazina 50 mg três vezes ao dia. No retorno, em um mês, apresentava PA de 180 x 120 mmHg e FC de 80 bpm, sendo então aumentada a dose de metildopa para 500 mg quatro vezes ao dia.

#### EXAMES

Clearance de creatinina (30/05/2001): 122 mL/min

Proteinúria de 24 horas (30/05/2001): positiva pela leitura de fita

Sorologias: (19/04/2001): HIV 1 e 2, toxoplasmose, rubéola, sífilis, não-reagentes

CMV IgG reagente, IgM não-reagente

#### SEGUIMENTO

Após o segundo mês de acompanhamento na seção de cardiopatia e gravidez, passou a fazer uso regular das medicações e obteve níveis pressóricos parcialmente controlados. Teve parto cesárea a termo (39 2/7 semanas), sem intercorrências, tendo dado à luz uma menina, pequena para a idade gestacional – peso de 2.675 g, altura de 45 cm e APGAR 3-8.

Após o parto, a paciente teve grande dificuldade em encontrar as medicações e voltou a fazer uso irregular delas, apresentando níveis pressóricos persistentemente elevados

em todas as consultas que realizou. Novo esquema terapêutico foi iniciado em 28/04/2003 com atenolol 100 mg uma vez ao dia, enalapril 20 mg duas vezes ao dia, amlodipina 10 mg uma vez ao dia e clortalidona 25 mg uma vez ao dia.

Em 31/03/2004, relatou atraso menstrual, tendo sido solicitado um exame de BHCG que foi positivo, tendo sido estimado que estivesse com aproximadamente nove semanas de gestação. Seu exame clínico cardiológico era normal, sua PA era de 160 x 100 mmHg e sua FC era de 80 bpm, fazendo uso irregular de higraton 25 mg uma vez ao dia, atenolol 100 mg uma vez ao dia e de enalapril 20 mg uma vez ao dia. Foi novamente encaminhada para a seção de cardiopatia e gravidez, que mudou o seu esquema terapêutico para: metildopa 500 mg quatro vezes ao dia, hidralazina 50 mg três vezes ao dia e de pindolol 10 mg três vezes ao dia, tendo apresentado controle pressórico com este esquema terapêutico e realizou os seguintes exames na gestação:

Eletrocardiograma (10/08/2004) = dentro dos limites da normalidade (Figura 1).

Ecocardiograma (06/04/2004) = com HVE discreta e refluxo mitral mínimo.

Fundo de olho (10/08/2004) = papilas de coloração preservada e contornos nítidos e regulares, artérias de trajeto regular, porém com áreas de espasmo principalmente na emergência da papila; não foram encontradas hemorragias ou exsudatos.

EXAMES LABORATORIAIS (12/08/2004)

Hb 10,2 e Ht 29%

Plaquetas = 333.000/mm<sup>3</sup>

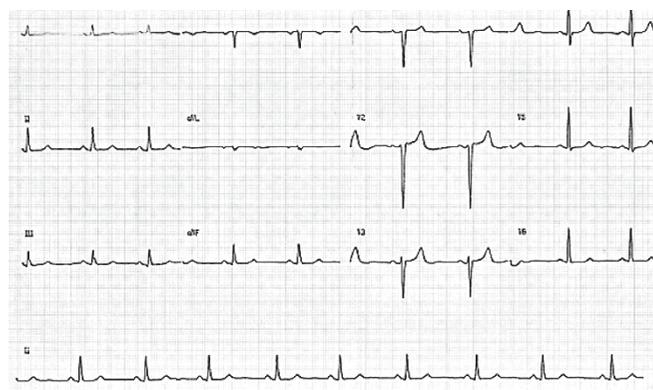
Glicose = 72 mg/dL

Uréia = 40 mg/dL

Creatinina = 1,5 mg/dL

Clearance de creatinina = 65,9 mL/min

Proteinúria de 24 horas = 127 mg (vol 1.535 mL)



**Figura 1.** Eletrocardiograma (10/08/2004; dentro dos limites da normalidade).

Acido úrico = 3,9 mg/dL  
TGO 15 u/l e TGP 12u/l  
Sorologias negativas

Em 10/08/2004, apresentava queixa de cefaléia freqüente e cansaço a médios esforços, fazendo repouso relativo e fumando dez cigarros por dia, com exame clínico cardiológico normal. Realizou várias medidas pressóricas em um aparelho de pressão automático, tendo sido encontrados os seguintes níveis pressóricos:

PA	127 x 76 mmHg BE (sentada)	FC 77 bpm
	119 x 76 mmHg BD (sentada)	FC 62 bpm
	114 x 86 mmHg BD (em pé)	FC 63 bpm
	143 x 77 mmHg BD (DLE)	FC 62 bpm
	155 x 81 mmHg BD (DLE)	FC 76 bpm

Foi orientada a fazer uso de metildopa 500 mg quatro vezes ao dia e de pindolol 10 mg três vezes ao dia e foram solicitados o MAPA e ultra-som pelo obstetra.

### MAPA (FIGURAS 2 E 3)

Médias pressóricas anormais no período de sono, normais da diastólica da vigília e limítrofe da sistólica da vigília, com ausência do descenso noturno satisfatório de ambas as pressões arteriais.

USG OBSTÉTRICO COM DOPPLER (13/09/2004):

Perfil hemodinâmico fetal normal, sem sinais de centralização.

Discreto aumento da resistividade arterial placentária.

Restrição de crescimento intra-uterino severo.

Pieloectasia no rim direito

Ossos longos curtos

Evoluiu durante a gravidez fazendo uso regular da medicação prescrita, em repouso relativo, apresentando níveis pressóricos controlados.

Paciente, em 29/10/2004, realizou parto cesárea, indicado pelo fato de apresentar oligoamnio (sofrimento fetal crônico), tendo o feto nascido a termo (37 4/7 semanas), com APGAR 8-10, com peso de 2.145 g (pequeno para a idade gestacional) e altura de 43 cm, do sexo masculino. A paciente relatou que seus níveis pressóricos estavam controlados no período do parto e no período em que ficou no hospital, recebeu alta fazendo uso de captopril 25 mg três vezes ao dia e de metildopa 250 mg duas vezes ao dia.

### ÚLTIMA EVOLUÇÃO (22/11/2004)

Relata no momento que apresenta cefaléia freqüente, com cansaço sem dispnéia a moderados esforços, continua fumando embora tenha diminuído de dez cigarros por dia para três cigarros por dia.

EXAME FÍSICO CARDIOLÓGICO NORMAL

PA 168 x 110 mmHg (sentada) no BD FC 78 bpm  
156 x 108 mmHg (em pé) no BD FC 84 bpm

CONDUTA

Foi suspendo o captopril (está amamentando), aumentando-se a metildopa para 500 mg três vezes ao dia. Deve-se reavaliar a sua PA em 15 dias. Tem laqueadura programada para janeiro de 2005.

### DISCUSSÃO

O diagnóstico de hipertensão arterial na gravidez segue os mesmos critérios diagnósticos que seriam utilizados para a mulher não grávida, se utilizando valores pressóricos iguais ou maiores que 140/90 mmHg. Confirmado o diagnóstico de hipertensão arterial, o próximo passo é classificar a hipertensão em relação aos níveis pressóricos e a entidade clínica existente na gravidez.

### CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA GRAVIDEZ<sup>1</sup>

Diante de uma grávida hipertensa, pode-se encontrar quatro entidades clínicas:

- pré-eclâmpsia/eclâmpsia;
- hipertensão gestacional;
- pré-eclâmpsia superimposta à hipertensão crônica;
- hipertensão crônica.

A pré-eclâmpsia é definida como o aparecimento do quadro de hipertensão arterial (pressão sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg), após a 20ª semana de gestação, associada ao aparecimento de uma proteinúria ( $\geq$  300 mg nas 24 horas). Não se utilizam mais os critérios de elevação pressórica sistólica  $\geq$  30 mmHg e/ou diastólica  $\geq$  15 mmHg<sup>2</sup> nem a presença de edema, por serem ambos inespecíficos e freqüentes na gravidez. A eclâmpsia é definida como a pré-eclâmpsia que evoluiu com quadros convulsivos, que inclusive podem aparecer durante o parto ou até 48 horas após sua realização.

A hipertensão gestacional é definida como o aparecimento do quadro de hipertensão arterial (pressão sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq$  90 mmHg), após a 20ª semana de gestação, sem o aparecimento de proteinúria.

A hipertensão arterial crônica é definida pelo aparecimento do quadro de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou diastólica  $\geq$  90 mmHg) antes da gravidez, durante a gravidez antes da 20ª semana, ou retrospectivamente, pela persistência dos níveis pressóricos elevados após a 12ª semana do parto.

<b>Dados da gravação</b>			
Total de medidas: 91	Válidas: 69	Inválidas: 22	
Percentual válido: 76%	Início: 09:02h	Fim: 07:46h	
Tempo de gravação: 22:44h	Início vigília: 07:00h	Início sono: 23:00h	
<b>Valores médios</b>			
	Vigília	Sono	Período total
PAS mmHg	138	137	138
PAD mmHg	81	80	81
PAM mmHg	100	99	100
FC bpm	85	79	83
<b>Descenso do sono</b>			
PAS			1%
PAD			1%
FC			1%
<b>Variabilidade pressórica</b>			
	Vigília	Sono	Período total
PAS mmHg	16,37	13,76	15,72
PAD mmHg	12,10	11,96	12,01
PAM mmHg	12,91	12,12	12,67

Figura 2 e 3. A MAPA apresenta médias pressóricas anormais no período de sono, normais da diastólica da vigília e limítrofe da sistólica da vigília, com ausência de descenso noturno satisfatório de ambas as pressões arteriais.

A pré-eclâmpsia associada à hipertensão crônica é definida diante de uma paciente que apresenta os critérios diagnósticos descritos anteriormente para hipertensão arterial crônica, e na qual se associam os critérios diagnósticos da pré-eclâmpsia.

O caso apresentado mostra na prática clínica as dificuldades de um controle pressórico adequado, principalmente nos pacientes hipertensos em estágio 3, pela não-adesão ao tratamento. Esta paciente evoluiu fora do período da gestação sempre com níveis pressóricos não adequados, nunca tendo atingido as metas pressóricas preconizadas associadas ao menor risco cardiovascular, porém, durante a gravidez houve um controle adequado de seus níveis pressóricos. Os motivos pela não-adesão são vários: não-incorporação das mudanças do estilo de vida, persistência no hábito de fumar, dificuldades de acesso aos fármacos, ausência de compreensão da alta morbidade e mortalidade da doença, que na maior parte dos casos se apresenta assintomática. Isso explica por que no mundo inteiro as metas pressóricas associadas ao menor risco cardiovascular têm índices atingidos muito baixos.

Diante de uma paciente grávida, que tenha níveis pressóricos elevados, é muito importante a detecção do período da gravidez, em que seus níveis pressóricos se elevaram, e a presença ou não de proteinúria, quantificando-a e determinando o período da gravidez em que apareceu.

Não existe até o momento um consenso sobre o benefício do tratamento farmacológico da hipertensão estágio 1 na gravidez. As IV Diretrizes Brasileiras<sup>3</sup> preconizam que, diante de valores pressóricos  $\geq 160 \times 100$  mmHg, deve-se iniciar o tratamento farmacológico; as diretrizes européias<sup>4</sup> estabeleceram valores não só para o início do tratamento, que se iniciam em  $150 \times 95$  mmHg, como também valores diante dos quais se caracteriza uma emergência hipertensiva:  $\geq 170 \times 110$  mmHg. É recomendada nestes casos a internação da paciente.

Em relação ao fármaco a ser utilizado, a metildopa<sup>5</sup> é o preferencial a ser utilizado em monoterapia, não só por ser mais

eficaz, mas por ser mais seguro, já que é a única classe de fármaco que esteve envolvida em um estudo clínico para verificação da evolução fetal há 25 anos. Outras classes de fármacos que podem ser utilizadas são os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio, sendo os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II contra-indicados na gravidez. Esta paciente, nas duas vezes em que engravidou, estava fazendo uso de inibidores da ECA, porém de maneira irregular, sendo ainda motivo de discussão se tal classe de fármacos deve ou não ser utilizada no período fértil em pacientes que não façam uso de métodos anticoncepcionais.

Não existe meta pressórica ideal a ser atingida, pois nenhum estudo clínico foi realizado até o momento com esta finalidade, e, na ausência desta informação, utilizam-se os valores  $\leq 140 \times 90$  mmHg.

Apesar da existência de poucos estudos clínicos sobre o manuseio da hipertensão arterial na gravidez, este caso mostrou que é possível atingir as metas pressóricas preconizadas atualmente de  $\leq 140 \times 90$  mmHg, mesmo diante de pacientes hipertensas em estágio 3, com os fármacos disponíveis, desde que haja adesão por parte da paciente, levando o parto a termo e proporcionando o nascimento de um feto saudável.

## REFERÊNCIAS

1. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension during Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
2. Gifford Jr R *et al.* Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *J Clin Hypertens* 2001;3(2):75-88.
3. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão* 2002;5 (2):123-63.
4. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-53.
5. Oakley C, Child A, Jung B *et al.* Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of The European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2003;24:761-81.

**OUTUBRO DE 2004**

**1 a 3**

**European Council for Cardiovascular Research (ECCR)**

Nice – França

**1 a 2**

**6<sup>th</sup> Symposium on “Advances in Cardiac Arrhythmias”**

Turin – Itália

**8 a 9**

**Basic Cardiac Echo**

Philadelphia, PA – EUA

**9 a 12**

**58<sup>th</sup> Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research in association with the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease**

Chicago, IL – EUA

**15 a 17**

**IX Congresso da SBC/MT**

Cuiabá – MT

**16**

**Insuficiência Cardíaca no Século XXI - O Estado da Arte**

Santos – SP

**22 e 23**

**Nuclear Cardiology Conference**

Milwaukee, WI – EUA

**22 e 23**

**Fetal Echocardiography Course**

Philadelphia, PA – EUA

**23 a 27**

**CHEST 2004 - 70<sup>th</sup> Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians**

Seattle, WA – EUA

**NOVEMBRO DE 2004**

**7 a 10**

**77<sup>th</sup> Scientific Session of The American Heart Association**

New Orleans – EUA

**10**

**Scientific Conference on the Clinical Management of Hypertension**

New Orleans, LA – 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**

**IV International Symposium of Interventional Cardiology for Clinicians**

Curitiba – PR

**3 e 4**

**Simpósio de Ergometria e Reabilitação Cardíaca**

Belo Horizonte – MG

**FEVEREIRO DE 2005**

**7**

**Echocardiography Course**

Philadelphia, PA – EUA

**17 a 19**

**JIM 2005 - Joint Interventional Meeting**

Roma – Itália

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 Convitado**, 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 x12cm) 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 seu significado e conteúdo. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.