

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## ARTIGO ORIGINAL

Avaliação não invasiva de gordura abdominal total comparada à determinação tomográfica em pacientes hipertensos

## ARTIGOS DE REVISÃO

Hipertensão arterial e *diabetes mellitus*: uma visão global

Fisiopatologia da hipertensão no diabetes e na obesidade

Adipocitocinas, hipertensão e doença cardiovascular

Tratamento atual das dislipidemias

## COMUNICAÇÃO BREVE

O controle da glicemia como um fator atenuante do estresse oxidativo da hipertensão arterial

## CASO CLÍNICO

Síndrome metabólica: relato de caso

## CRITÉRIOS EDITORIAIS

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**PUBLICAÇÕES DE 2010**

Número 1 – Janeiro / Março

**VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**

Número 2 – Abril / Junho

**Prevenção Primária da Hipertensão Arterial**

Andréa Araújo Brandão

Número 3 – Julho / Setembro

**Metas do Tratamento da Hipertensão Arterial**

Antonio Felipe Sanjuliani

Número 4 – Outubro / Dezembro

**Alterações Comportamentais e Hipertensão Arterial**

Emilton Lima Jr.

**PUBLICAÇÕES DE 2011**

Número 1 – Janeiro / Março

**V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA)**

Número 2 – Abril / Junho

**Hipertensão Secundária**

Luiz Aparecido Bortolotto

Número 3 – Julho / Setembro

**Hipertensão, Cardiometabolismo e Diabetes**

Número 4 – Outubro / Dezembro

**Novos tratamentos para hipertensão resistente****EXPEDIENTE****Editor**

Luiz Aparecido Bortolotto

**Editores-Assistentes**Ruy Póvoa  
Fernanda Marciano Consolim-Colombo  
Paulo César Jardim  
Miguel Gus  
Marcus V. B. Malachias**Editores-Setoriais**Fernanda Marciano Consolim-Colombo (Casos Clínicos)  
Celso Amodeo (Estudos Clínicos)  
Heitor Moreno (Pesquisa Básica)  
Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)  
Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)  
Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)  
Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)  
Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)**Conselho Editorial**

Agostinho Tavares (SP)	Dalton Vassalo (ES)	Heno Ferreira Lopes (SP)	Maria Eliane C. Magalhães (RJ)
Alexandre Alessi (PR)	Dante M. A. Giorgi (SP)	Ínes Lessa (BA)	Maurício Wajngarten (SP)
Andréa Araujo Brandão (RJ)	David de Padua Brasil (MG)	Joel Heimann (SP)	Michel Batlouni (SP)
Antônio Carlos P. Chagas (SP)	Décio Mion Júnior (SP)	José Antonio F. Ramirez (SP)	Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)
Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)	Eduardo Barbosa (RS)	José Augusto Barreto Filho (SE)	Oswaldo Passarelli Jr. (SP)
Armando da Rocha Nogueira (RJ)	Eduardo Barbosa Coelho (SP)	José Carlos Aidar Ayoub (SP)	Paulo Toscano (PA)
Armênio C. Guimarães (BA)	Eduardo Cantoni Rosa (SP)	José Eduardo Krieger (SP)	Rafael Leite Luna (RJ)
Audes Feitosa (PE)	Eduardo M. Krieger (SP)	José Luis Santello (SP)	Roberto Sá Cunha (ES)
Carlos Eduardo Negrão (SP)	Emilton Lima Júnior (PR)	José Márcio Ribeiro (MG)	Rogério Baumgratz de Paula (MG)
Carlos Roberto Sobrinho (CE)	Flávio Borelli (SP)	Katia Ortega (SP)	Sérgio Henrique Ferreira (SP)
Celso Amodeo (SP)	Flávio D. Fuchs (RS)	Lourenço Gallo Júnior (SP)	Weimar Sebba (GO)
Cibele Rodrigues (SP)	Gilson Soares Feitosa (BA)	Luciano Drager (SP)	Wille Oigman (RJ)
Claudia Forjaz (SP)	Hélio C. Salgado (SP)	Márcio Kalil (MG)	



**Diretoria (Biênio 2010/2011)**

<b>Presidente</b>	Jorge Ilha Guimarães
Vice-Presidente	Márcia de Melo Barbosa
Diretor Administrativo	Carlos Cleverson Lopes Pereira
Diretor de Relações Governamentais	José Wanderley Neto
Diretora Financeira	Andréa Araújo Brandão
Diretor de Comunicação	Miguel Antonio Moretti
Diretor de Qualidade Assistencial	José Carlos Raimundo Brito
Diretor Científico	Ângelo Amato Vincenzo de Paola
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/FUNCOR	Dikran Armaganjian
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Reinaldo Mattos Hadlich
Diretor de Departamentos Especializados	Djair Brindeiro Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Fernando Augusto Alves da Costa
Diretor de Pesquisa	Renato A. K. Kalil
Editor-Chefe Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Editor do Jornal SBC	Ibraim Masciarelli
Coordenadora de Normatizações e Diretrizes	Maria Eliane Campos Magalhães
Coordenador de Projetos	Fábio Sândoli de Brito
Coordenador de Registros	Luiz Alberto Piva e Mattos
Coordenador de Educação Médica Continuada	Evandro Tinoco Mesquita
Planejamento Estratégico da SBC	Enio Leite Casagrande e Paulo Ernesto Leães

**Conselho Fiscal**

<b>Membros Titulares</b>	Augusto Elias Zaffalon Bozza Enilton Sérgio Tabosa do Egito Epotamenides Maria Good God
<b>Membros Suplentes</b>	Mauricio Batista Nunes Alberto Francisco Piccolotto Naccarato Luiz Paulo Rangel Gomes da Silva



**Diretoria (Biênio 2010/2011)**

<b>Presidente:</b>	Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)
Vice-Presidente	Miguel Gus (RS)
Diretor Administrativo	Luiz Cesar Nazário Scala (MT)
Diretor Financeiro	Armando da Rocha Nogueira (RJ)
Diretor Científico	Luiz Aparecido Bortolotto (SP)
Diretora de Relações com as Sociedades Regionais e Estaduais	Maria de Fátima Azevedo (RN)
Assessoria Científica	José Fernando Vilela Martin Audes Diógenes de Magalhães Feitosa Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza Rui Póvoa David de Pádua Brasil
Editor da Revista Brasileira de Hipertensão	Fernando Nobre
Editor da Página do SBC/DHA no Portal Cardiol	Eduardo Barbosa
Presidência do Congresso SBC/DHA 2010	Flávio Borelli
Presidência do Congresso SBC/DHA 2011	Ana Lúcia de Sá Leitão Ramos
Coordenadoria de Eventos	Oswaldo Passarelli Jr.
Coordenadoria de Ações Sociais	Carlos Alberto Machado
Projetos Especiais	Celso Amodeo Andréa Araújo Brandão Marco Antonio Mota Gomes

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

Av. Marechal Câmara, 160 – 3ª andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

73 **CARTA DO EDITOR**

74 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**ARTIGO ORIGINAL**

76 **Avaliação não invasiva de gordura abdominal total comparada à determinação tomográfica em pacientes hipertensos**

*Christiane de Mesquita Barros Almeida Leite, Rogério Andrade Mulinari, José Gastão Rocha de Carvalho, Ênio Rogacheski, Sérgio L. Padilha*

**ARTIGOS DE REVISÃO**

83 **Hipertensão arterial e *diabetes mellitus*: uma visão global**

*Sandra C. Fuchs, Andressa Alves da Silva*

89 **Fisiopatologia da hipertensão no diabetes e na obesidade**

*Natália Ruggeri Barbaro, Ana Paula Cabral de Faria, Valéria Nasser Figueiredo, Heitor Moreno Júnior*

95 **Adipocitocinas, hipertensão e doença cardiovascular**

*Juliana dos Santos Gil, Heno Ferreira Lopes*

104 **Tratamento atual das dislipidemias**

*Marcio Hiroshi Miname, Raul Dias dos Santos Filho*

**COMUNICAÇÃO BREVE**

113 **O controle da glicemia como um fator atenuante do estresse oxidativo da hipertensão arterial**

*Thays de Ataíde e Silva, Sandra Mary Lima Vasconcelos*

**CASO CLÍNICO**

116 **Síndrome metabólica: relato de caso**

*Davi Bizetti Pelai, Cássia Veridiana Dourado Leme, Cintia Maria Garcia Marchi, Afonso Augusto Carvalho Loureiro, José Fernando Vilela-Martin*



O terceiro número de 2011 da **Revista Brasileira de Hipertensão** tem como tema principal Cardiometabolismo, Diabetes e Hipertensão, que foi o tema principal do VIII Congresso realizado em novembro, em Fortaleza, com muito êxito.

A edição contém quatro artigos de revisão que abordam a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus*, os principais mecanismos fisiopatológicos da hipertensão na obesidade, o papel das adipocitocinas na doença cardiovascular, e a abordagem atual das dislipidemias.

Além disso, há uma contribuição original relatando um estudo comparativo de diferentes medidas da obesidade visceral, uma comunicação breve a respeito do papel do estresse oxidativo na hipertensão arterial em pacientes diabéticos e um caso clínico abordando as principais complicações clínicas relacionadas à síndrome metabólica e o tratamento mais adequado.

Esperamos, assim, que os leitores aproveitem todos os artigos.

O último número de 2011 abordará as novas modalidades terapêuticas da hipertensão resistente.

Aproveitamos para anunciar novas mudanças para o próximo ano, visando facilitar a submissão e publicação dos trabalhos em nossa Revista e torná-la o periódico de referência em hipertensão arterial em nosso país.

**Luiz Bortolotto**  
Editor



Realizamos, com pleno êxito, o VIII Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), em Fortaleza, CE, sob a competente presidência da cardiologista Ana Lúcia de Sá Leitão Ramos. Com cerca de 1.600 participantes, o congresso marcou, definitivamente, a inclusão do evento do DHA na lista dos principais conclave cardiológicos nacionais.

O encontro alicerçou também importantes alianças internacionais que o DHA vem estabelecendo com as diversas entidades e sociedades da área da hipertensão. A presença do conferencista canadense Sheldon Tobe, presidente do CHEP (Canadian Hypertension Education Program), oficializou a cooperação científica que passa a vigorar entre o DHA e a Hypertension Canada. Essa entidade reúne todas as maiores lideranças e ações em prol do conhecimento e controle da hipertensão daquele país, onde atualmente é registrado o melhor índice de controle clínico da doença, que é de 68% da população afetada, segundo dados oficiais do governo canadense.

Também o colega Luiz A. Bortolotto, diretor científico do DHA, participou da reunião oficial da Hypertension Canada, em Alliston, Ontário, a convite daquela entidade, onde representou o Departamento, ministrou palestras sobre nossas ações e pesquisas, além de ter participado ativamente das discussões para a atualização das novas diretrizes canadenses de controle da hipertensão.

A aliança com o CHEP/Hypertension Canada, cujo resultado devemos ao dedicado trabalho do colega David de Pádua Brasil, assessor científico e coordenador de relações internacionais do DHA, abriu também as portas para uma aproximação com a World Hypertension League, sediada em Bethesda, Estados Unidos. Contatos têm sido intensificados visando estabelecer parcerias científicas também com essa importante entidade internacional.

Soma-se ainda a cooperação científica do DHA com os países latino-americanos, por meio da parceria com a LASH (Latin American Society of Hypertension), mantida principalmente pelo empenho do colega Eduardo Costa Duarte Barbosa, assessor científico do DHA, que organiza anualmente o Simpósio Mercosul de Hipertensão e presidirá em novembro de 2012 o IX Congresso do DHA, em conjunto com a LASH, em Porto Alegre, RS.

Também é bom lembrar nossa colaboração na *Revista Factores de Risco*, editada em Portugal, sob a direção do colega lusitano Carlos Perdigão, em cujas páginas, mediante parceria com o DHA, vários hipertensiólogos brasileiros têm publicado. Essa profícua cooperação com a cardiologia portuguesa tem se intensificado graças ao trabalho dos colegas Luiz Cesar Nazário Scala, Rui Póvoa e Oswaldo Passarelli Jr., membros da diretoria do DHA.

Recentemente, foi também oficializada a parceria do DHA com a ESH (European Society of Hypertension), mediante empenho dos colegas Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza e Heitor Moreno Jr., presidente e membro da diretoria futura do DHA.

Por fim, publicamos nesta edição da **Revista Brasileira de Hipertensão** a carta-convite para a participação de brasileiros no 24º Congresso Mundial de Hipertensão – Hypertension Sydney 2012, organizado pela ISH (International Society of Hypertension), que acontecerá de 29 de setembro a 4 de outubro de 2012, assinada pelo seu comitê organizador, representado por Garry Jennings (presidente), Stephen Harrap (presidente ISH) e Eduardo Pimenta (cardiologista brasileiro, colaborador do DHA radicado na Austrália e membro do Comitê Científico do evento) e endossado pelas diretorias atual e futura do DHA.

Agradecendo pelo empenho e trabalho de tantos companheiros, acreditamos firmemente que o estabelecimento dessas parcerias e a efetiva cooperação científica com essas destacadas sociedades internacionais representam importantes e necessárias conquistas recentes, marcas de nosso amadurecimento e do reconhecimento da alta representatividade de nosso Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

**Marcus Vinícius Bolívar Malachias**

Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da  
Sociedade Brasileira de Cardiologia

# Avaliação não invasiva de gordura abdominal total comparada à determinação tomográfica em pacientes hipertensos

*A non-invasive estimate of the total abdominal fat compared to tomographic determination in hypertensive patients*

Christiane de Mesquita Barros Almeida Leite<sup>1</sup>, Rogério Andrade Mulinari<sup>2</sup>, José Gastão Rocha de Carvalho<sup>2</sup>, Ênio Rogacheskí<sup>3</sup>, Sérgio L. Padilha<sup>4</sup>

## RESUMO

Gordura abdominal total (GAT) representa um fator de risco cardiovascular. O estudo teve o objetivo de estabelecer uma associação de métodos não invasivos capazes de estimar a GAT. Foi avaliada a composição corporal de adultos (29-61 anos) obesos hipertensos (20M, 20F). A análise corporal foi realizada por meio de antropometria, bioimpedância elétrica (BIA) e tomografia computadorizada (TC). Dois modelos foram construídos a partir da análise multivariada. O primeiro incluiu circunferência da cintura, peso, massa gorda (MG) por monitor de gordura e MG por somatório de pregas cutâneas para o grupo total ( $R^2 = 0,90$ ). Apenas a circunferência da cintura apresentou forte correlação com TC no grupo masculino ( $R^2 = 0,82$ ). A associação de circunferência da cintura, MG por monitor, MG por somatório de pregas cutâneas e índice de massa corporal (IMC) mostrou alta correlação com TC no grupo feminino ( $R^2 = 0,94$ ). A exclusão do somatório de pregas, no segundo modelo, gerou as equações preditivas diferenciadas para o grupo total e feminino. Estas foram compostas por peso e relação cintura/quadril (RCQ) no grupo total ( $R^2 = 0,87$ ) e pela MG por BIA e RCQ no grupo feminino ( $R^2 = 0,91$ ). Houve semelhança na qualidade preditora das equações dos dois modelos. Assim, sugeriu-se a aplicação de uma equação preditiva unificada para ambos os sexos como alternativa simples, acessível e efetiva à avaliação de GAT por tomografia. Finalmente, deve ser valorizada a aferição da circunferência abdominal na prática clínica e em estudos epidemiológicos como preditor de GAT e risco cardiovascular.

## ABSTRACT

Total abdominal fat (TAF) is a cardiovascular risk factor. The objective of this study was to establish an association of non-invasive methods able to estimate the total body fat. Body composition was assessed in obese hypertensive (20M, 20F) adults (29-61 years). Body analysis included anthropometry, bioelectrical impedance (BIA) and computed tomography (CT). Two models were calculated through multivariable analysis. The first model included waist circumference, weight, fat mass (FM) by body fat monitor and FM by sum of skinfolds in the total group ( $R^2 = 0,90$ ). Only waist circumference presented strong correlation with CT in the male group ( $R^2 = 0,82$ ). The association of waist circumference, FM by body fat monitor, FM by sum of skinfolds and body mass index (BMI) showed high correlation with CT analysis in the female group ( $R^2 = 0,94$ ). The exclusion of sum of skinfolds, in the second model, produced different predictive equations for total and female group. This model comprised weight, waist-hip relation (WHR) for the total group ( $R^2 = 0,87$ ) and fat mass by BIA and WHR for the female group ( $R^2 = 0,91$ ). There was similarity in predictive equations quality in two models. Thus, we suggest the use of a unified predictive equation for both genders as a simple, available and effective alternative to total body fat estimate by tomography. In addition, the value of abdominal circumference measurement should be stressed in clinical practice and in epidemiological studies as a predictor of TAF and cardiovascular risk.

Recebido: 05/08/2011 Aceito: 10/09/2011

1 Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2 Departamento de Clínica Médica da UFPR.

3 Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

4 Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

Correspondência para: Christiane de Mesquita Barros Almeida Leite. Rua Antonio Mion, 121, Alto da XV – 80040-040 – Curitiba, PR. Telefones: (41) 3262-7405 (res.)/(41) 3360-1817 (com.)/(41) 9975-0677. E-mail: chris\_leite@ufpr.br

**PALAVRAS-CHAVE**

Obesidade, composição corporal, antropometria, impedância elétrica, tomografia.

**KEYWORDS**

Obesity, body composition, anthropometry, electric impedance, tomography.

**INTRODUÇÃO**

A obesidade é uma doença crônica, cuja prevalência vem sobrepunando a desnutrição e as doenças infecciosas tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>.

O aumento da incidência da obesidade tem gerado elevação concomitante dos índices de morbidade e mortalidade nas populações, tendo as doenças cardiovasculares como principal causa desses eventos<sup>2,3</sup>.

O desenvolvimento das enfermidades que coexistem com a obesidade é decorrente de um conjunto de alterações metabólicas que incluem: hipertensão, resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia. Essa associação de transtornos é denominada síndrome metabólica, a qual mantém direta relação com o padrão abdominal de distribuição adiposa<sup>4,5</sup>. O reconhecimento do impacto da obesidade como fator de risco de saúde tem provocado interesse, cada vez mais eminente, na validação de métodos de avaliação nutricional que propiciem a identificação e a quantificação de depósitos de gordura abdominal.

Assim, uma série de estimativas indiretas dos constituintes corporais tem sido desenvolvida, uma vez que a mensuração direta da composição corporal *in vivo* não é possível em humanos<sup>6,7</sup>.

Mais recentemente, métodos de avaliação por imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, têm possibilitado uma subdivisão mais detalhada dos compartimentos corporais, tornando viável a análise das quantidades de gordura, músculo, tecido ósseo e demais tecidos moles. O exame tomográfico apresenta alta qualidade e acurácia de resultados, sendo considerado como um padrão de referência no diagnóstico nutricional<sup>8-10</sup>.

Entretanto, sua aplicação no dimensionamento dos compartimentos gordurosos mantém-se bastante restrita, principalmente devido ao seu elevado custo e à exposição do indivíduo a doses de radiação<sup>11</sup>.

Dessa forma, procurou-se estabelecer uma associação de variáveis não invasivas capazes de prever quantidades de gordura abdominal em uma população de risco, com efetividade equivalente ao padrão de referência e viabilidade de aplicação na prática clínica.

**MÉTODOS**

Foram avaliados 40 pacientes (20 homens e 20 mulheres) na faixa etária de 29 a 61 anos, com índice de massa corporal (IMC) maior que 25 kg/m<sup>2</sup> e diagnóstico de hipertensão arterial

sistêmica estágios I e II (leve a moderada), de acordo com as definições das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>12</sup>, atendidos no Ambulatório da Disciplina de Nefrologia da UFPR. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisas Científicas do Hospital de Clínicas da UFPR e foi realizado com a ciência e concordância dos pacientes, confirmadas pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A medição da pressão arterial foi realizada por método indireto, com técnica auscultatória, por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, com manguito ajustado à compleição dos pacientes, e estetoscópio. As medidas foram realizadas com o paciente sentado, após repouso relativo de 30 minutos.

O peso foi obtido com uma balança do tipo plataforma com precisão de 0,1 kg, previamente calibrada para o zero. A estatura foi medida por uma haste vertical com graduação de 0,5 cm, acoplada à balança. As duas tomadas foram feitas de acordo com as técnicas descritas por Waitzberg e Ferrini<sup>13</sup>.

O IMC foi calculado a partir dos dados do peso e a altura, por meio da fórmula:  $IMC = \text{peso atual em kg} / (\text{altura em metros})^2$ , e os valores foram comparados com o padrão de referência da OMS<sup>14</sup>.

Na avaliação das circunferências de cintura e quadril, foi utilizada fita métrica, de material não extensível, com escala em centímetros. Para medida da cintura, a fita foi posicionada, horizontalmente, na região umbilical, enquanto para o quadril utilizou-se a área de protusão máxima dos músculos glúteos. Ambas as tomadas foram realizadas sob respiração lenta<sup>15</sup>.

Para obtenção das medidas das pregas cutâneas, foi utilizado adipômetro científico Cescorf (Cescorf – Equipamentos para Esportes Ltda., Porto Alegre, Brasil), com precisão de 0,1 mm. A medida das pregas cutâneas foi realizada na região tricípital (PCT), bicipital (PCB), subescapular (PCSE) e supraílica (PCSI), de acordo com as técnicas descritas por Heymsfield *et al.*<sup>16</sup>. Os resultados foram obtidos pela média de três tomadas. A partir da soma das quatro pregas, foi calculada a quantidade de gordura corporal utilizando-se do método desenvolvido por Durnin e Womersley<sup>13</sup>.

A avaliação pela bioimpedância elétrica foi realizada com o aparelho de composição corporal Biodynamics modelo 310 (Biodynamics Corporation, Seattle, USA). Os pacientes permaneceram deitados em decúbito dorsal, com as pernas afastadas e as mãos abertas. Foram colocados dois eletrodos no pé direito – o eletrodo distal na base do dedo médio e o proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os

maléolos medial e lateral – e dois eletrodos na mão direita – o eletrodo distal na base do dedo médio e o proximal um pouco acima da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide<sup>17</sup>. Para evitar erros de mensuração da bioimpedância, os pacientes foram orientados a permanecer em jejum absoluto por quatro horas antes da medida, esvaziar previamente a bexiga, não praticar exercício físico nas 12 horas que antecederem o teste, não consumir álcool por 48 horas e não utilizar diuréticos durante sete dias antes do teste<sup>18</sup>.

A avaliação por meio do monitor de gordura corporal foi realizada utilizando o aparelho da marca OMRON modelo BF300 (OMRON Matsuzaka Corporation, Matsuzaka City, Japão). Esse procedimento foi realizado com os pacientes em pé, com as pernas ligeiramente afastadas, segurando o aparelho com os braços estendidos formando um ângulo de 90° em relação ao corpo, com o dedo médio posicionado no sulco da haste, o polegar e o indicador na parte superior do eletrodo, o anelar e o dedo mínimo na parte inferior e pressionando o eletrodo firmemente com a palma da mão<sup>19</sup>.

A estimativa de gordura corporal por imagem foi feita por tomografia computadorizada. Os pacientes foram colocados na mesa do equipamento em decúbito dorsal horizontal. Foi realizado apenas um corte axial, localizado cerca de 5 centímetros abaixo do apêndice xifoide, obtido por meio da colocação manual do *led mark* (luz de posicionamento) na topografia citada. O corte tomográfico foi realizado em apneia de 1 s. O campo de visão (FOV) utilizado foi de cerca de 480 mm, evitando perda de algum contorno externo do abdome do paciente. A duração de corte foi de 1 s, com 130 kV e 150 a 225 mAs. A espessura do corte foi de 10 mm. O cálculo da área de gordura visceral, realizado na *workstation* (painel de controle acessório do equipamento de tomografia computadorizada) foi realizado pela delimitação manual por linhas de todo tecido gorduroso existente no corte tomográfico, excluindo-se, assim, alças intestinais e órgãos parenquimatosos que apareciam no corte. Para visualização, optou-se por uma janela de +400 –100 UH (unidades de Hounsfield). O cálculo da área de gordura subcutânea, também delimitada manualmente por linhas no *workstation* do equipamento, foi obtido como o descrito acima. A área da gordura abdominal total foi obtida pela soma das áreas de gordura visceral e subcutânea<sup>20-22</sup>.

A análise estatística foi realizada pelos programas computadorizados Stat Graphics Plus® e GraphPad Prism®. Todas as variáveis foram expressas como média ± desvio-padrão e mediana. A comparação entre métodos foi realizada pelo teste *t* de Student e a avaliação de correlação entre as variáveis, pelo coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância estatística foi definido em 5% ( $p \leq 0,05$ ). A análise multivariada foi desenvolvida a partir da regressão linear múltipla, pelo mé-

todo de retrodeleção (*backward deletion*), sendo utilizado um valor de  $p < 0,1$  para a construção do modelo<sup>23</sup>.

## RESULTADOS

As características descritivas da amostra e a comparação dessas medidas entre os sexos estão demonstradas na tabela 1. Não houve diferença significativa no peso, IMC e circunferência da cintura quando comparados entre os sexos. A RCQ apresentou-se mais elevada no grupo masculino como esperado. As determinações de massa gorda mostraram valores superiores no sexo feminino nas três técnicas utilizadas. A área de gordura abdominal total estimada pela tomografia foi maior no grupo dos homens do que no das mulheres.

Por meio da análise multivariada, foram construídos dois modelos preditores distintos. No primeiro, foram incluídos todos os métodos de análise corporal empregados no estudo, o qual foi denominado modelo 1. Posteriormente, excluiu-se a técnica do somatório de pregas cutâneas devido à complexidade de sua aplicação, necessidade de treinamento e maior margem de erro, elaborando-se, assim, um modelo mais simplificado, modelo 2.

O modelo 1 demonstrou que a medida da circunferência da cintura apresentou forte correlação com a área de gordura abdominal total, tanto no grupo como um todo como quando divididos por sexo. A medida da cintura foi a única variável independente para a área de gordura abdominal total no sexo masculino. As medidas de massa gorda pelo somatório de pregas e pelo monitor de gordura corporal correlacionaram-se com a área de gordura abdominal total na análise da totalidade do grupo e no grupo feminino. O parâmetro peso apresentou correlação apenas no grupo total e o IMC, apenas no grupo feminino (Tabela 2). O R<sup>2</sup> ajustado de 89,8% no grupo total, de 81,5% no grupo masculino e de 93,9% no grupo feminino indica a variabilidade do modelo em relação à área de gordura abdominal total.

No modelo 2, a medida da circunferência da cintura apresentou forte correlação com a área de gordura abdominal total no grupo masculino. O mesmo não ocorreu no grupo como um todo nem no grupo feminino. A medida da cintura foi a única variável independente para a área de gordura abdominal total no sexo masculino. RCQ correlacionou-se com a área de gordura abdominal total na análise da totalidade do grupo e no grupo feminino. O peso apresentou correlação apenas no grupo total e a quantificação de gordura pela BIA apenas no grupo feminino (Tabela 3). O R<sup>2</sup> ajustado de 87,4% no grupo total, de 81,5% no grupo masculino e de 91,2% no grupo feminino indica a variabilidade do modelo em relação à área de gordura abdominal total.

A montagem dos modelos resultou em equações preditivas da relação entre a medida da área da gordura abdominal total (A) e as variáveis independentes. Para a totalidade do grupo, obtiveram-se duas equações distintas.

**Tabela 1.** Médias e desvios-padrão das características observadas na amostra conforme o sexo

	Sexo masculino (n = 20)	Sexo feminino (n = 20)	p
	M ± DP	M ± DP	
Idade	41 ± 8,2	44 ± 8,2	NS
PA sistólica (mmHg)	147 ± 13,0	145 ± 12,9	NS
PA diastólica (mmHg)	98 ± 14,0	95 ± 7,1	NS
Peso	100,4 ± 15,21	92,4 ± 12,70	NS
IMC	35,14 ± 4,955	35,80 ± 3,956	NS
C	112,2 ± 10,43	105,8 ± 10,33	NS
RCQ	0,99 ± 0,041	0,88 ± 0,057	0,00001
MG Σ PC (kg)	30,9 ± 10,31	40,3 ± 7,87	0,0023
MG BIA (kg)	30,0 ± 8,32	38,7 ± 7,45	0,0013
MG MON (kg)	30,3 ± 9,25	39,1 ± 8,25	0,0031
A (cm <sup>2</sup> )	1663,1 ± 221,78	1398,2 ± 199,22	0,0003

M: média; DP: desvio-padrão; PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corporal; C: cintura; RCQ: relação cintura/quadril; MG: massa gorda; Σ PC: somatório das pregas cutâneas; BIA: bioimpedância; MON: monitor de gordura; A: medida da área da gordura abdominal total; p ≤ 0,05.

**Tabela 2.** Análise multivariada dos parâmetros com R<sup>2</sup> ajustado para a área de gordura abdominal total – modelo 1

Parâmetro	A		
	Total	Masculino	Feminino
	Valor de p		
C	0,00001	0,00001	0,00001
MG Σ PC	0,0010		0,0009
MG mon	0,0906		0,0001
P	0,00001		
IMC			0,0345

A: área de gordura abdominal total; C: cintura; MG Σ PC: massa gorda obtida pelo somatório de pregas cutâneas; MG mon: massa gorda obtida pelo monitor; P: peso; IMC: índice de massa corporal.

**Tabela 3.** Análise multivariada dos parâmetros com R<sup>2</sup> ajustado para a área de gordura abdominal total – modelo 2

Parâmetro	A		
	Total	Masculino	Feminino
	Valor de p		
C		0,00001	
MG BIA			0,00001
P	0,00001		
RCQ	0,00001		0,0002

A: área de gordura abdominal total; C: cintura; MG BIA: massa gorda obtida pela BIA; P: peso; RCQ: relação cintura/quadril.

**Tabela 4.** Correlação da área de gordura abdominal total obtida pela tomografia e pelas equações no grupo masculino

Variáveis	A M2T	A M1-2masc	A tomo
	Valor de r		
AM1T	0,9594	0,9518	0,9260
AM2T		0,9639	0,9148
AM1-2masc			0,9082

A MIT: área de gordura abdominal calculada pela fórmula total – modelo 1; A M2T: área de gordura abdominal calculada pela fórmula total – modelo 2; A M1-2masc: área de gordura abdominal calculada pela fórmula para homens – modelos 1 e 2; A tomo: área de gordura abdominal do grupo masculino obtida pela tomografia.

**Tabela 5.** Correlação da área de gordura abdominal total obtida pela tomografia e pelas equações no grupo feminino

Variáveis	A M2T	A M1fem	Valor de r	
			A M2fem	A tomo
AM1T	0,9603	0,9672	0,9567	0,9462
AM2T		0,9162	0,9618	0,9104
AM1fem			0,9707	0,9757
AM2fem				0,9599

A MIT: área de gordura abdominal calculada pela fórmula total – modelo 1; A M2T: área de gordura abdominal calculada pela fórmula total – modelo 2; A M1fem: área de gordura abdominal calculada pela fórmula para mulheres – modelo 1; A M2fem: área de gordura abdominal calculada pela fórmula para mulheres – modelo 2; A tomo: área de gordura abdominal do grupo feminino obtida pela tomografia.

Modelo 1:

$A = -621,332 + (14,0533 \times \text{cintura}) + (8,87217 \times \text{MG mon}) - (16,931 \times \text{MG } \Sigma \text{ PC}) + (9,49191 \times P)$

Modelo 2:

$A = -999,98 + (12,5228 \times P) + (1415,88 \times \text{RCQ})$

A partir da análise da amostra separada por sexo, as equações obtidas foram as seguintes:

Homens – Modelos 1 e 2:

$A = -504,177 + (19,3196 \times \text{cintura})$

Mulheres – Modelo 1:

$A = 257,25 + (12,553 \times \text{cintura}) - (23,0263 \times \text{IMC}) + (42,4164 \times \text{MG mon}) - (25,3008 \times \text{MG } \Sigma \text{ PC})$

Mulheres – Modelo 2:

$A = -502,345 + (22,9543 \times \text{MG BIA}) + (1148,31 \times \text{RCQ})$

Após a resolução das equações acima, submetem-se os resultados à análise univariada, comparando-os aos obtidos pela tomografia computadorizada (Tabelas 4 e 5).

Observou-se forte correlação entre as variáveis, cujo coeficiente variou de 0,91 a 0,96 no grupo masculino e 0,91 a 0,97 no grupo feminino.

## DISCUSSÃO

A importante condição preditora da obesidade no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, na ocorrência de mortes prematuras encontra-se plenamente consolidada. Da mesma forma, a importância do padrão de distribuição da adiposidade na patogênese das doenças cardiovasculares é unânime entre os autores<sup>24-27</sup>.

A associação entre obesidade e hipertensão arterial sistêmica foi definida como critério de inclusão deste trabalho, por serem esses os eventos com maior relevância na patogênese das doenças cardiovasculares<sup>28-30</sup>.

Neste grupo de obesos hipertensos, evidenciou-se obesidade grave do tipo androide em ambos os sexos, de acordo com IMC, circunferência da cintura e relação cintura/quadril.

Baseados na importância da quantificação da gordura abdominal e na necessidade de viabilizar essa determinação nas

unidades de saúde em geral, buscaram-se os melhores preditores indiretos da deposição abdominal de gordura, mediante modelos de regressão múltipla.

O primeiro modelo elaborado para predição da gordura abdominal total para a totalidade do grupo foi construído com os parâmetros circunferência da cintura, somatória de pregas cutâneas, massa gorda obtida com o monitor de gordura corporal e peso. Esse modelo explica a variação em aproximadamente 90%.

O modelo para o grupo feminino incluiu circunferência da cintura, somatório de pregas cutâneas, massa gorda obtida com o monitor de gordura corporal e IMC. Por outro lado, no grupo masculino, apenas a circunferência da cintura apresentou-se como forte preditor da adiposidade abdominal total.

No segundo modelo, os parâmetros que proporcionaram a predição da área de gordura abdominal mais próxima do ideal, alcançando cerca de 90% de coeficiente explicativo, para o total da amostra foram o peso e a RCQ. Para as mulheres, os melhores preditores foram massa gorda obtida pela BIA e RCQ. Já para o grupo masculino, apenas a circunferência da cintura manteve-se como único preditor da gordura abdominal.

A alta correlação da circunferência abdominal com a avaliação da gordura abdominal avaliada pela tomografia, associada a praticidade e baixo custo, reforça a importância de sua aferição, tanto em avaliações clínicas individuais quanto em estudos populacionais, sobretudo em indivíduos do sexo masculino.

O resultado referente ao grupo masculino nos dois modelos provavelmente está associado, preferencialmente, ao padrão visceral de deposição de gordura nos homens, enquanto no sexo feminino a distribuição de tecido adiposo tende a ser subcutânea. Esses resultados vão ao encontro dos achados de Seidell *et al.*<sup>31</sup> e Kvist *et al.*<sup>32</sup>.

Outras investigações sobre métodos alternativos ao exame tomográfico seguiram metodologias próprias e, com isso, apresentaram seleções distintas entre as variáveis independentes.

Weits *et al.* obtiveram equações de regressão linear múltipla para homens e mulheres eutróficos, com circunferência da cintura e circunferência do quadril, analisadas de forma desassociada.

A percentagem explicativa ficou entre 56% e 74% em relação à gordura visceral<sup>33</sup>. Lara Fernández *et al.* utilizaram apenas a antropometria como método de avaliação nutricional para avaliar homens e mulheres de diferentes idades e com índices de massa corporal variados. Evidenciaram como fortes preditores da gordura visceral os parâmetros idade e circunferência da cintura em ambos os sexos<sup>34</sup>. Hill *et al.* analisaram indivíduos de ambos os sexos, brancos e negros, com IMC variando da eutrofia à obesidade leve. Embora tenha havido a inclusão de outros parâmetros como diâmetro sagital e absorção de duplo feixe de energia (DEXA) e tenha-se detido na análise do compartimento visceral, a circunferência da cintura apresentou maior valor preditivo em todos os grupos, enquanto a RCQ foi a variável mais fracamente relacionada com a tomografia, especialmente nas mulheres brancas<sup>35</sup>.

Os resultados desta amostra tendem a concordar com os dos trabalhos acima, ratificando a forte influência da circunferência da cintura na predição da análise tomográfica.

A montagem dos modelos direcionados pela análise multivariada possibilitou a construção de cinco equações, indicadas tanto para a aplicação em populações mistas como específicas para os sexos. Em todas essas situações, as correlações foram altamente positivas (91% a 98%), seja em relação à área de gordura abdominal fornecida pela tomografia na amostra integral, ou aos resultados obtidos quando da dissociação por sexo. As altas correlações foram observadas na resolução do modelo 1 e do modelo 2.

A gordura abdominal total calculada pelas equações do modelo 1 apresentou maior precisão para o grupo de ambos os sexos. Correlacionou-se com a determinada pela tomografia computadorizada em 93% nos homens e 95% nas mulheres. A equação específica para o sexo masculino modificou a correlação para 91%, enquanto a específica para o sexo feminino aumentou para 98%. A equação do modelo 2 para a amostra total não modificou substancialmente a correlação para os homens (91%), ao contrário das mulheres (91%), comparada com o modelo 1. As equações específicas para cada sexo no modelo 2 mantiveram índices de correlação próximos aos verificados na equação para o grupo total (homens 91%, mulheres 96%), com superioridade no sexo feminino.

A semelhança na qualidade preditora das equações indica que a utilização do modelo 2, do qual se excluiu a variável massa gorda por somatório de pregas cutâneas, não apresentou desvantagem substancial sobre a aplicação do modelo 1. Por outro lado, o emprego das equações específicas por sexo contribuiu para elevar a correlação com a área obtida por imagem apenas no sexo feminino, e mesmo assim em pequenas porcentagens. Além disso, observando as variáveis selecionadas para a composição das equações, foi possível identificar maior facilidade de aplicação e menor custo naquelas envolvidas no modelo 2.

A relação custo/efetividade deverá ser analisada de forma criteriosa na escolha da equação mais apropriada. O benefício da ligeira superioridade na predição da gordura abdominal total obtida com a inclusão de um maior número de variáveis deverá ser considerado mediante os investimentos em aquisição de equipamentos, treinamento de pessoal e demanda de tempo de execução.

Portanto, apesar da pequena amostra, permite-se sugerir a utilização de uma equação preditiva unificada para ambos os sexos como alternativa à avaliação de gordura abdominal total por tomografia. Deve ser enfatizado que a aferição da circunferência abdominal deve ser estimulada na prática clínica como preditor da gordura abdominal e, conseqüentemente, do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1067-8.
- Wilson PF, D'Agostino R, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162:1867-72.
- Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J.* 2009;85:614-21.
- Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2001;142:1108-16.
- Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:319-26.
- Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000;80(2):649-80.
- Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Nutrition.* 2000;16(7/8):585-90.
- Orphanidou C, McCargar L, Birmingham CL, Mathieson J, Goldner E. Accuracy of subcutaneous fat measurement: comparison of skinfold calipers, ultrasound, and computed tomography. *J Am Diet Assoc.* 1994;94(8):855-8.
- Rogalla P, Meiri N, Hokschi B, Boeing H, Hamm B. Low-dose spiral computed tomography for measuring abdominal fat volume and distribution in a clinical setting. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:597-602.
- Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, Jonge L, Bretonne J, *et al.* Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism.* 2001;50(4):425-35.
- Rehani MM, Berry M. Radiation doses in computed tomography. *BMJ.* 2000;320:593-4.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* [serial on the Internet]. 2007 Sep [cited 2011 Dec 01]; 89(3):e24-e79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007001500012>.
- Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 255-78, v. 1.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva; 1998. 158p.
- Schreiner PJ, Terry JG, Evans GW, Hinson WH, Crouse JR, Heiss G. Sex-specific associations of magnetic resonance imaging-derived intra-abdominal and subcutaneous fat areas with conventional anthropometric indices. *Am J Epidemiol.* 1996;144(4):335-45.
- Heymsfield SB, Tighe A, Wang ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern nutrition in health and disease.* 8. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 812-41, v. 1.
- Mattar R. Avaliação da composição corporal por bioimpedância: uma nova perspectiva. *Med Desp.* 1995;11:22-4.
- Heyward VH, Stolarczyk LM. Bioelectrical impedance method. In: Heyward VH, Stolarczyk LM. *Applied body composition assessment.* Chantgain: Human Kinetics; 1996. p. 44-55.
- Omron Healthcare Europe. Body fat monitor. Instruction manual. Matsuzaka; 1996. 81p.
- Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes.* 1993;17:187-96.

21. Plourde G. The role of radiologic methods in assessing body composition and related metabolic parameters. *Nutr Rev.* 1997;55(8):289-96.
22. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AHMW, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999;211:283-6.
23. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med.* 2003;138:644-50.
24. Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E1023-8.
25. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J.* 2002;23:706-13.
26. Despre's JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathways in Cardiol.* 2007;6:51-9.
27. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.
28. Harris MM, Stevens J, Thomas N, Schreiner P, Folsom AR. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC Study. *Obes Res.* 2000;8(7):516-24.
29. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension.* 2001;37:1256-61.
30. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Postano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and b-cell function. *Hypertension.* 2004;44:127-33.
31. Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen MA, Burema J, Deurenberg P, Hautvast JG, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1):7-13.
32. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylene U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1351-61.
33. Weits T, Van der Beek EJ, Wedel M, Ter Haar Romeny BM. Computed tomography measurement of abdominal fat deposition in relation to anthropometry. *Int J Obes.* 1988;12(3):217-25.
34. Lara Fernández A, Escolar Castellón JL, Aguilar Cuevas R, Fernández Ruiz A, Lara Fernández AL, González Santos P. Obesidad y distribución de la grasa corporal. Relaciones entre antropometría y áreas tomográficas a nivel abdominal. *Rev Clin Esp.* 1996;196:437-45.
35. Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:381-7.

# Hipertensão arterial e *diabetes mellitus*: uma visão global

*Hypertension and diabetes mellitus: an overview*

Sandra C. Fuchs<sup>1</sup>, Andressa Alves da Silva<sup>2</sup>

## RESUMO

A doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade por doenças não transmissíveis, sobretudo em países de baixa e média renda, que concentram cerca de 80% das mortes. Oito fatores de risco (tabagismo, hipertensão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, uso de álcool, sedentarismo, índice de massa corporal elevado e baixa ingestão de frutas e vegetais) são responsáveis por 61% das mortes por doença cardiovascular. Eles não estão distribuídos aleatoriamente entre a população e sua agregação associa-se à maior incidência de doença cardiovascular, mortalidade e pior qualidade de vida. Prevalência crescente de hipertensão arterial e *diabetes mellitus* na população mundial é um problema de saúde pública, e dados da Organização Mundial da Saúde permitem constituir um quadro global de sua distribuição em países do mundo. Fatores de risco para doença cardiovascular possuem determinantes próprios, mas tendem a compartilhar cadeia complexa na causação de doença, que resulta em eventos ao longo do tempo e oferece muitas oportunidades para intervenções preventivas ou terapêuticas. Ao quantificar o impacto de fatores de risco sobre doenças, é possível dimensionar as intervenções mais efetivas para melhorar a saúde global. Por exemplo, agregação de hipertensão e *diabetes mellitus* aumenta mais de oito vezes o risco de doença cardiovascular, e as curvas de distribuição desses dois agravos são paralelas – países com maior prevalência de hipertensão tendem a apresentar maior prevalência de diabetes. Diabetes e hipertensão possuem taxas de controle inferiores

## ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality due to noncommunicable diseases, especially in low-and middle-income countries, which account for nearly 80% of deaths. Eight risk factors (smoking, hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, alcohol use, physical inactivity, high body mass index and low intake of fruits and vegetables) account for 61% of deaths from cardiovascular disease. These deaths are not randomly distributed in the population and its aggregation is associated with higher incidence of cardiovascular disease, mortality and low quality of life. Increasing prevalence of hypertension and *diabetes mellitus* in the world is a public health problem and data from the World Health Organization allow to portrait a global picture of their distribution in countries in the world. Risk factors for cardiovascular disease have determinants themselves, but tend to share in the complex chain of disease causation, which results in events over time and offers many opportunities for preventive or therapeutic interventions. By quantifying the impact of risk factors on disease we are able to design effective interventions to improve global health. For example, aggregation of hypertension and *diabetes mellitus* increased more than eight times the risk of cardiovascular disease and distribution curves of these two diseases are parallel, and those countries with higher prevalence of hypertension tend to have higher prevalence of diabetes. Diabetes and hypertension control rates are lower than desirable and preventive or therapeutic interventions on

Recebido: 01/08/2011 Aceito: 03/09/2011

1 Programa de Pós-graduação em Cardiologia; Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2 Epidemiologia, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Correspondência para: Sandra Costa Fuchs. Cardiolab-Hipertensão – Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santana – 90035-903 – Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: (51) 3359-7621. E-mail: scfuchs@terra.com.br

às desejáveis e intervenções terapêuticas ou preventivas sobre seus desencadeantes poderiam causar impacto no desenvolvimento de doença arterial coronariana.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, doença cardiovascular, fatores de risco, agregação.

their triggers could impact the development of coronary artery disease.

#### **KEYWORDS**

Hypertension, *diabetes mellitus*, cardiovascular disease, risk factors, aggregation.

## **INTRODUÇÃO**

A doença cardiovascular representa a principal causa de morte por doenças não transmissíveis. Estima-se que 57 milhões de mortes tenham ocorrido mundialmente em 2008, sendo 36 milhões (63%) decorrentes de doenças não transmissíveis e 17,3 milhões (30%) resultantes de doença cardiovascular<sup>1</sup>. A mortalidade por doenças não transmissíveis ocorreu principalmente em países de baixa e média renda, que concentraram cerca de 80% das mortes por doença cardiovascular<sup>1</sup>. Em 2030, estima-se que 75% das mortes no mundo serão devidas a doenças não transmissíveis e 23,4 milhões serão decorrentes de doença cardiovascular<sup>2</sup>. As projeções não mudaram substancialmente desde 2004 e, ainda que tenha havido uma pequena desaceleração, a mortalidade cardiovascular continua ocupando a principal posição<sup>3</sup>. Além disso, diferenças substanciais nos padrões de mortalidade por doença cardiovascular de acordo com regiões do mundo estão bem estabelecidas. Enquanto a doença arterial coronariana é a principal causa de morte na população ocidental, o acidente vascular encefálico lidera a causa de morte na população asiática<sup>4</sup>.

Oito fatores de risco (tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidemia, dislipidemia, uso de álcool, sedentarismo, índice de massa corporal elevado e baixa ingestão de frutas e vegetais) são responsáveis por 61% das mortes por doença cardiovascular<sup>5</sup>. Combinados, esses fatores de risco são responsáveis por mais de três quartos dos casos de doença arterial coronariana no mundo.

A base etiopatológica da doença cardiovascular – aterosclerose – que permeia o desenvolvimento de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico, assim como os principais fatores de risco metabólicos – hipertensão e *diabetes mellitus* –, possui determinantes comuns. A mortalidade atribuível à elevação da pressão e da glicemia é responsável por 13% e 6%, respectivamente, da mortalidade global<sup>6</sup>. No sul do Brasil, estudo de coorte detectou mortalidade de 36,3% em indivíduos portadores de diabetes (*versus* 6,6% em não diabéticos) e, removendo-se o risco devido ao diabetes, haveria redução de 10,1% na mortalidade cardiovascular e de 13,1% na mortalidade total<sup>6</sup>.

## **AGREGAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) para países de todos os continentes permitem constituir um quadro global dos principais fatores de risco para doença cardiovascular<sup>7</sup>. A figura 1 mostra prevalência de hipertensão e *diabetes mellitus* na Ásia e a figura 2, na América Latina e Caribe, para homens. Observa-se, em ambas as figuras, que, em geral, há semelhança quanto à forma das distribuições de hipertensão e diabetes por país, havendo simultaneamente o mesmo padrão de prevalência, embora em patamar distinto. Na China, por exemplo, cerca de 41% dos homens adultos são hipertensos e 10% têm diabetes, enquanto no Peru as prevalências são de 38% e 6%, respectivamente. Os fatores de risco cardiovascular não são distribuídos aleatoriamente na população e tendem a ocorrer em múltiplas combinações<sup>8-10</sup>. A agregação de fatores de risco associa-se a maior risco de doença do que o esperado individualmente na presença de cada fator de risco<sup>11,12</sup>. Vários estudos investigaram o impacto da agregação de fatores de risco cardiovascular sobre a incidência de doenças cardiovasculares, mortalidade e qualidade de vida<sup>11,13-17</sup>.

Dados do *First NHANES Epidemiologic Follow-up Study*<sup>13</sup> mostraram que os riscos para doença arterial coronariana, em 21 anos de seguimento, aumentaram com a agregação de fatores de risco, independentemente de idade, raça, sexo e nível educacional. Indivíduos adultos com um, dois, três, quatro ou cinco fatores de risco – hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, sobrepeso e tabagismo – apresentaram risco relativo de 1,6, 2,2, 3,1 e 5,0, respectivamente, em comparação a apenas um fator de risco. Além disso, entre participantes com um fator de risco, 50% da mortalidade geral e das incidências de doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico foram atribuídos à presença desse fator, enquanto o risco atribuível foi de 70% para indivíduos com três fatores de risco<sup>13</sup>.

No estudo InterAsia, realizado na China, 45,9% dos indivíduos adultos apresentavam agregação de dois fatores e 17,2%, de mais do que dois fatores de risco para doença cardiovascular<sup>14</sup>. A incidência de doença arterial coronariana em 10 anos foi de 0,2%, 1,7%, 3,2% e 10,4% para indivíduos com nenhum, um, dois e três fatores de risco, respectivamente<sup>14</sup>. Schuit *et al.*<sup>15</sup>

observaram prevalência de 20% de agregação de no mínimo três fatores de risco, incluindo tabagismo, baixo consumo de frutas e vegetais, uso de álcool e sedentarismo, em estudo transversal de base populacional realizado na Holanda.

Em estudos longitudinais, a presença de fatores de risco foi associada à pior qualidade de vida. Após 26 anos de seguimento, a qualidade de vida foi progressivamente menor entre os participantes do *Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study*<sup>16</sup>, que apresentavam maior número de fatores de risco na linha de base.

No sul do Brasil, Fuchs *et al.*<sup>17</sup> mostraram que a agregação de quatro ou cinco fatores de risco foi forte preditora de doença cardiovascular autorreferida em mulheres adultas, incluindo as idosas, independentemente de idade e outros fatores de confusão. Entretanto, a agregação de hipertensão arterial e *diabetes mellitus* associou-se a maior magnitude de risco (razão de prevalência: 8,5; IC 95% 3,0-24,5). Esses dados são importantes em termos de saúde pública, tendo em vista a prevalência crescente de hipertensão arterial e *diabetes mellitus* na população mundial.

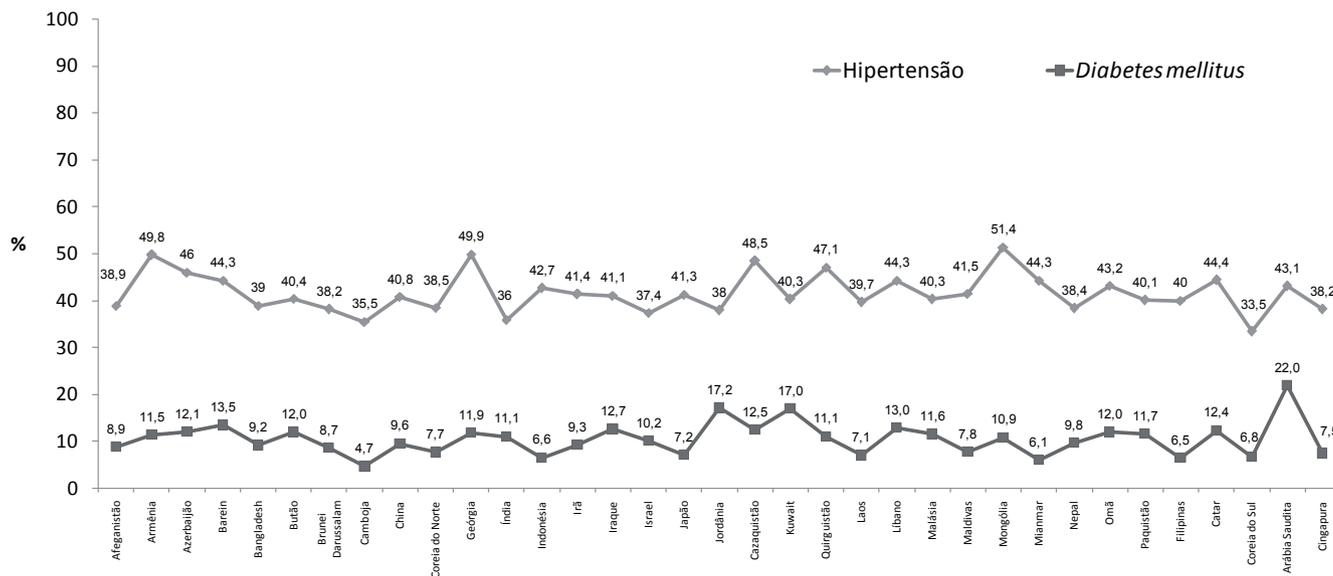


Figura 1. Prevalência de hipertensão e diabetes mellitus em homens, em países da Ásia.

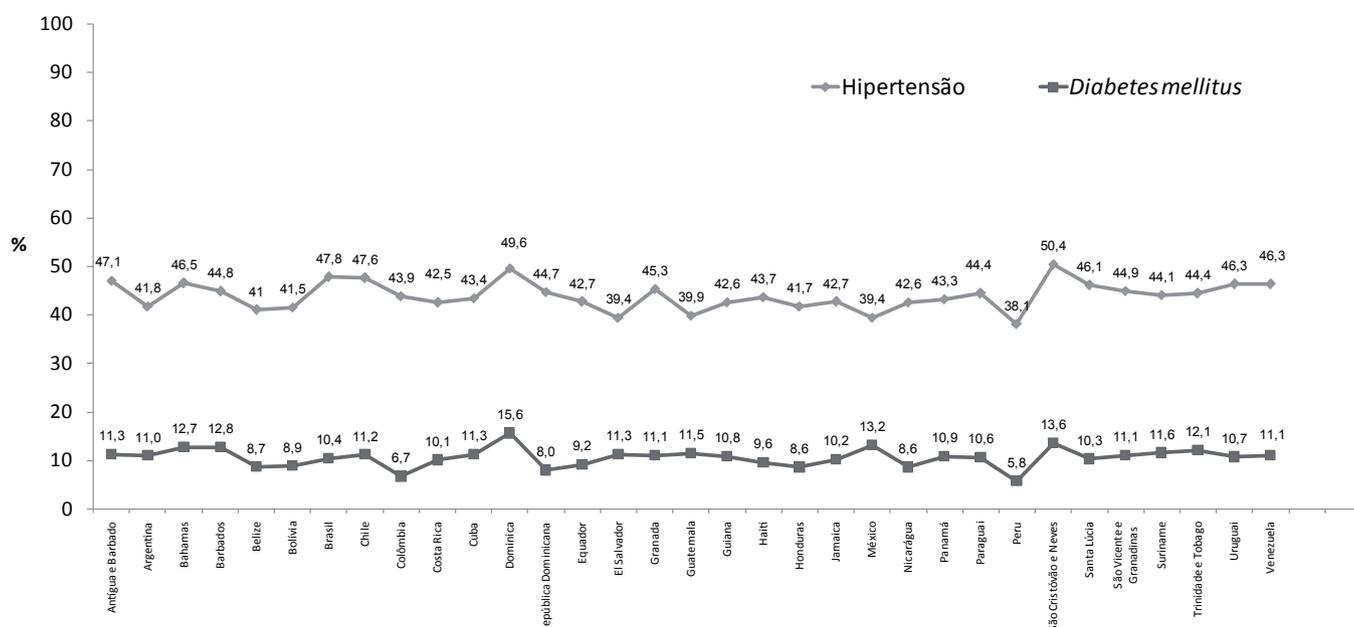


Figura 2. Prevalência de hipertensão e diabetes mellitus em homens, em países da América Latina e Caribe.

## TENDÊNCIAS MUNDIAIS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é determinante de 7,5 milhões de mortes no mundo, cerca de 12,8% do total anual<sup>15,18</sup>. Dados da OMS indicam que a prevalência mundial de hipertensão arterial em adultos com idade acima de 25 anos foi de aproximadamente 40% em 2008<sup>18</sup>. O número de indivíduos hipertensos aumentou de 600 milhões, em 1980, para quase 1 bilhão em 2008<sup>18</sup>.

Entre os países com baixa, média-baixa e média-alta renda, a prevalência de hipertensão arterial é elevada e corresponde a aproximadamente 40% para homens e mulheres. Nos países de alta renda, a prevalência é inferior – aproximadamente 35% para ambos os sexos<sup>1</sup>.

É necessária cautela ao estabelecer tendências e padrões de pressão arterial entre populações, visto que há diferenças na seleção da base amostral e nos parâmetros de aferição. Além da escassez de dados representativos de países para níveis de pressão arterial, sobretudo de países em desenvolvimento, os níveis pressóricos considerados normais podem diferir entre populações e faixas etárias. Na Índia, por exemplo, os níveis pressóricos parecem ser mais baixos do que em outros países. Essas limitações dificultam comparações internacionais e reduzem a precisão das estimativas para diferentes populações.

Na maioria dos países desenvolvidos, evidências de estudos multicêntricos, como o WHO MONICA<sup>19,20</sup>, apoiadas por estudos realizados em países individuais<sup>21,22</sup>, mostram que níveis de pressão arterial média diminuíram na população nas últimas décadas. Entretanto, nem todos os países seguem essa mesma tendência. No Japão, por exemplo, níveis de pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram até o início dos anos 1990 e, na última década, apresentaram apenas oscilações cíclicas em um mesmo platô<sup>23</sup>. Nos países desenvolvidos, a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular tem sido associada a um componente social, com maior prevalência entre aqueles com menor posição socioeconômica<sup>21,24</sup>.

Em contraste com a tendência de declínio da pressão arterial no mundo desenvolvido, as evidências disponíveis sugerem que a pressão arterial nos países em desenvolvimento está aumentando<sup>25</sup>. Na China, por exemplo, a prevalência de hipertensão arterial aumentou de 11,3%, em 1991, para 27,2%, em 2000<sup>26</sup>.

Nos países em desenvolvimento, os padrões de pressão arterial revelam marcada diferença entre os meios rural/urbano, com níveis consideravelmente maiores em populações urbanas<sup>27</sup>. Embora esse padrão geral prevaleça na maioria dos casos, em áreas urbanas da China, por exemplo, a pressão arterial foi maior entre aqueles com menor nível socioeconômico<sup>28</sup>.

## TENDÊNCIAS MUNDIAIS DE DIABETES MELLITUS

Em 2008, o diabetes mellitus foi responsável por 1,3 milhão de mortes no mundo<sup>1</sup>. A magnitude da mortalidade associada à hi-

perglicemia seria consideravelmente maior se glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose fossem incluídas. As doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 60% das mortes em indivíduos diabéticos<sup>1</sup>. O risco de eventos cardiovasculares é duas a três vezes maior em pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2, sendo desproporcionalmente maior em mulheres<sup>29,30</sup>.

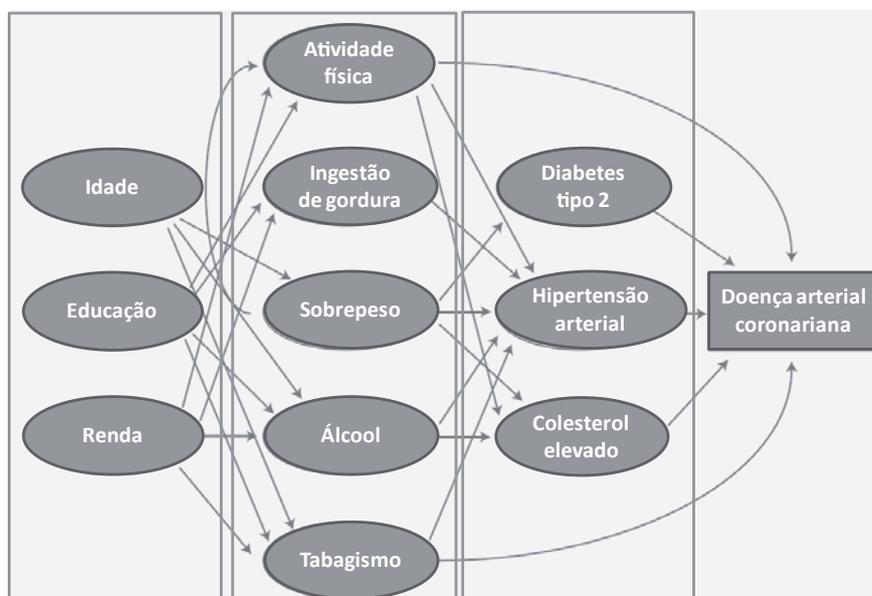
Estimativas da OMS para 2008 indicaram prevalência mundial de diabetes mellitus de 10%, sendo menor em países de baixa renda (8%) e maior entre os países de renda média-alta (10%)<sup>1</sup>. Além disso, hiperglicemia tende a ocorrer em indivíduos que apresentam outros fatores de risco cardiovascular, tais como obesidade central, hipertensão arterial, colesterol HDL baixo e hipertrigliceridemia<sup>1</sup>. A obesidade afeta mais de um quinto das mulheres adultas em vários países e a prevalência de diabetes mellitus está aumentando acentuadamente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sobretudo na população relativamente jovem e produtiva<sup>11,31</sup>. Nos países desenvolvidos, estima-se que a prevalência de diabetes ascenda pelo menos três posições na escala de morbidade (anos de vida perdidos)<sup>2</sup> e de mortalidade<sup>3</sup>.

## PERSPECTIVAS PARA INTERVENÇÕES

Os diversos fatores de risco para doença cardiovascular possuem determinantes próprios, mas muitos compartilham cadeias complexas que resultam em eventos ao longo do tempo. A cadeia causal oferece potencial para intervenções preventivas ou terapêuticas em diferentes pontos, como pode ser visto no exemplo para doença arterial coronariana (Figura 3). Alguns fatores da cadeia, tal como pressão arterial elevada, atuam diretamente como causa de doença. Alguns riscos localizados mais à esquerda agem indiretamente por meio de fatores intermediários, incluindo tabagismo, inatividade física, sobrepeso, consumo de álcool ou ingestão de gordura. Fatores de risco mais distais na cadeia de causalidade, como educação e renda, possuem relação menos evidente. No entanto, modificações de fatores básicos (educação e renda) ou intermediários (tabagismo, obesidade e sedentarismo) são mais prováveis de terem efeitos amplificados, influenciando outros fatores de risco proximais, e resultarem em maior magnitude de efeito sobre a doença arterial coronariana. Nesse modelo, a modificação de fatores de risco básicos ou intermediários poderia repercutir sobre as causas diretas de doença arterial coronariana, hipertensão e diabetes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados sobre saúde de populações e riscos por elas enfrentados são muitas vezes fragmentados. A prevalência crescente de hipertensão arterial e diabetes mellitus, entre outros fatores de risco, indica que a prevalência de agregação de fatores de risco pode aumentar rapidamente. E, teoricamente, sem me-



**Figura 3.** Modelo conceitual de fatores de risco para doença arterial coronariana.

didada de efetividade quantificada, um modelo multidimensional de intervenção em saúde parece ser apropriado, com foco, sobretudo, em prevenção e controle de hipertensão arterial e diabetes mellitus e de seus determinantes para diferentes populações no mundo.

Ao quantificar o impacto de fatores de risco sobre doenças, decisões baseadas em evidências podem ser tomadas definindo quais as intervenções mais efetivas para melhorar a saúde global. Nessa abordagem, deveriam ser considerados, sobretudo, os principais fatores de risco potencialmente modificáveis, além de fatores econômicos, sociais, políticos, comportamentais e ambientais subjacentes.

## REFERÊNCIAS

- Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
- The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
- Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens.* 2011;29:S3-7.
- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Neyeloff JL, Picon RV, Moreira MB, et al. Cardiovascular risk attributable to diabetes in southern Brazil: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32:854-6.
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO). Disponível em: <<http://www.who.int/gho/countries/afg/en/>>. Acesso em: 5 nov. 2011.
- Poortinga W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. *Prev Med.* 2007;44:124-8.
- Lv J, Liu Q, Ren Y, Gong T, Wang S, Li L and the Community Interventions for Health (CIH) collaboration. Socio-demographic association of multiple modifiable lifestyle risk factors and their clustering in a representative urban population of adults: a cross-sectional study in Hangzhou, China. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8:40.
- Berrigan D, Dodd K, Troiano RP, Krebs-Smith SM, Barbash RB. Patterns of health behavior in U.S. adults. *Prev Med.* 2003;36:615-23.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- Chou KL. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in Hong Kong Chinese older adults. *J Aging Health.* 2008;20:788-803.
- Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med.* 1998;27:1-9.
- Gu D, Gupta A, Muntner P, Hu S, Duan X, Chen J, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia). *Circulation.* 2005;112:658-65.
- Schuit AJ, Van Loon AJ, Tijhuis M, Ocké M. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Prev Med.* 2002;35:219-24.
- Guralnik JM, Greenland P, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Arch Intern Med.* 2003;163:2460-8.
- Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, Moreira MB, Fuchs FD. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saude Publica.* 2008;24:S285-93.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Dobson AJ, Evans A, Ferrario M, Kuulasmaa KA, Moltchanov VA, Sans S, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. *Ann Med.* 1998;30:199-205.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sana S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary event rates across WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 2000;355:675-87.
- Bartley M, Fitzpatrick R, Firth D, Marmot M. Social distribution of cardiovascular disease risk factors: change among men 1984-1993. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:806-14.
- Kastarinen MJ, Nissinen AM, Vartiainen EA, Jousilahti PJ, Korhonen HJ, Puska PM, et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. *J Hypertens.* 2000;18:255-62.
- Hasegawa T, Oshima M. Non-linear trends in the blood pressure of Japanese adults. *Hypertens Res.* 2001;24:215-19.
- Manhem K, Dotevall A, Wilhelmssen L, Rosengren A. Social gradients in cardiovascular risk factors and symptoms of Swedish men and women: The Goteborg MONICA Study. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7:259-68.
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis

- of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-77.
26. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, *et al*. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China. *Hypertension*. 2002;40:920-7.
  27. Prince MJ, Ebrahim S, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, *et al*. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control among older people in Latin America, India and China: a 10/66 cross-sectional population-based survey. *J Hypertens*. 2012;30:177-87.
  28. Yu Z, Nissinen A, Vartiainen E, Song G, Guo Z, Zheng G, *et al*. Association between socioeconomic status and cardiovascular risk factors in an urban population in China. *Bull World Health Organ*. 2000;78:1296-305.
  29. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is non-diabetic hyperglycaemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147-55.
  30. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L; Intervention Trial Research Group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003;26:848-54.
  31. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, *et al*. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760-5.

# Fisiopatologia da hipertensão no diabetes e na obesidade

*Pathophysiology of hypertension in diabetes and obesity*

Natália Ruggeri Barbaro<sup>1</sup>, Ana Paula Cabral de Faria<sup>1</sup>, Valéria Nasser Figueiredo<sup>1</sup>, Heitor Moreno Júnior<sup>2</sup>

## RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma síndrome que tem alta prevalência e baixas taxas de controle no mundo ocidental. Atualmente, os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de HAS e suas complicações estão mais elucidados. Por exemplo, hoje se sabe que pacientes hipertensos apresentam mais frequentemente resistência à insulina/hiperinsulinemia, dislipidemia, microalbuminúria e obesidade do que normotensos. Embora classicamente a associação entre obesidade e hipertensão tenha sido atribuída a alterações hemodinâmicas, sabe-se que inúmeras alterações interferem no desenvolvimento desse quadro, como a disfunção endotelial, o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), a liberação alterada de adipocitocinas e ácidos graxos pelo tecido adiposo branco e a resistência à insulina, sendo esta a precursora do diabetes. Por essa complexa fisiopatologia, esses pacientes apresentam maior predisposição a lesões em órgãos-alvo, aumentando a incidência de eventos cardiovasculares e de disfunção renal. Assim, a compreensão das interações entre essas vias fisiopatológicas que envolvem essas comorbidades pode constituir importante ferramenta para a escolha da melhor terapêutica com objetivo de reduzir o risco cardiovascular nesses pacientes.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes.

## ABSTRACT

Hypertension has a high prevalence and low rates of control worldwide. Nowadays, the mechanisms that contribute to the development of hypertension and its complications are better understood. For example, it is well known that hypertensive patients frequently have insulin resistance/hyperinsulinemia, dyslipidemia, obesity and microalbuminuria compared to normotensive subjects. Classically, the association between obesity and hypertension has been attributed to hemodynamic alterations but more recently other factors such as endothelial dysfunction, aldosterone-angiotensin-renin system (AARS) and sympathetic nervous system activity (SNS) hyperactivity, high liberation of adipocytokines and free fatty acids by adipocyte tissue and insulin resistance which is the precursor of diabetes. The complex pathophysiology of hypertension in diabetes and obesity lead these patients to have a higher predisposition to target organ damage and increased cardiovascular events. Therefore, the knowledge about the interaction of these pathological pathways can be important to define the therapy with the aim of reducing the cardiovascular risk of these patients.

## KEYWORDS

Hypertension, obesity, diabetes.

Recebido 03/08/2011. Aceito 10/09/2011

1 Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp).

2 Departamento de Clínica Médica da FCM/Unicamp.

Correspondência para: Heitor Moreno Júnior. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Farmacologia.

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Barão Geraldo – 13081-970 – Campinas, SP, Brasil – Caixa-Postal: 6111 – Tel.: (19) 3788-9539. E-mail: hmoreno@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem alta prevalência e baixas taxas de controle. A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs) aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg<sup>1</sup>. No Brasil, as DCVs têm sido a principal causa de morte. Em 2007, ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório<sup>2</sup>, também inquéritos populacionais dos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%<sup>3,4</sup>.

Atualmente, os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de HAS e suas complicações estão bem elucidados. Por exemplo, hoje se sabe que pacientes hipertensos apresentam mais frequentemente resistência à insulina/hiperinsulinemia, dislipidemia, microalbuminúria e obesidade do que normotensos<sup>5,6</sup>.

A obesidade é um dos principais determinantes para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Estimativas de risco, a partir de estudos populacionais, sugerem que 75% dos diagnósticos de hipertensão podem ser atribuídos diretamente à obesidade. Além disso, sabe-se que a PA aumenta com o ganho de peso e diminui com a perda de peso<sup>7</sup>. Fatores genéticos e/ou ambientais estão envolvidos na fisiopatologia da obesidade. Como consequência, há aumento de tecido adiposo branco, que provavelmente está associado à secreção de hormônios e citocinas que regulam funções biológicas como sensibilidade à insulina, pressão arterial, resposta inflamatória e ações vasculares<sup>8,9</sup>. Embora classicamente a associação entre obesidade e hipertensão tenha sido atribuída a alterações hemodinâmicas, sabe-se que inúmeras alterações interferem no desenvolvimento desse quadro, como a disfunção endotelial, o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), a liberação desregulada de adipocitocinas e ácidos graxos pelo tecido adiposo branco e a resistência à insulina<sup>10</sup>, sendo esta a precursora do diabetes tipo 2.

A hipertensão é uma comorbidade comum em pacientes com diabetes, ocorrendo em 75% dos diabéticos tipo II (DM2)<sup>11,12</sup>. Além disso, o DM2 é um dos componentes da síndrome metabólica (SM) que está relacionado a maior risco para doenças cardiovasculares, devido a aterosclerose, hipercoagulação, dislipidemia e estresse oxidativo aumentado, que levam à disfunção endotelial, fenômeno este importante na patogênese da hipertensão arterial<sup>13,14</sup>. Por outro lado, participam no desenvolvimento da SM a resistência à insulina, base para o desenvolvimento do DM2. Essas alterações estão associadas ao excesso de tecido adiposo e à hipertensão<sup>12,15</sup>, estimando-se que aproximadamente 50% dos hipertensos sejam hiperinsulinêmicos<sup>16</sup>. Nos pacientes acometidos pela SM, a gordura peritoneal está aumentada, assim como a produção de angiotensinogênio,

estimulando, em adição aos altos níveis de insulina, o SNS e aumentando a produção de angiotensina II. Há, dessa forma, consequente hipersensibilidade do sistema cardiovascular aos efeitos adversos da hiperatividade do SRAA<sup>17,18</sup>. Assim, pode-se dizer que os efeitos do DM2 são causas subjacentes da hipertensão, incluindo alterações na retenção de sódio, disfunção endotelial e hiperatividade do SRAA<sup>12</sup>. Ou seja, obesidade, resistência à insulina e hipertensão, frequentemente associadas a outros fatores de risco para DCVs ou doença renal crônica, constituem a síndrome metabólica, que está associada ao aumento na morbidade e mortalidade por DCVs<sup>19-23</sup>.

As condições de obesidade, DM2 e HAS em conjunto estão associadas ao difícil controle ou não controle da PA<sup>24-26</sup>, e portadores dessas comorbidades constituem um grupo de pacientes com maior propensão ao desenvolvimento de danos em órgãos-alvo, morbidade e mortalidade<sup>27</sup>. Considerando as metas pressóricas recomendadas pelo *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7), as maiores taxas de não controle da pressão arterial são encontradas em pacientes diabéticos ou com doença renal crônica<sup>28</sup>.

Em estudos do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), dentre os participantes, apenas 53% dos hipertensos eram controlados com PA < 140/90 mmHg<sup>28</sup>. Além disso, aproximadamente 63% dos homens e 55% das mulheres dos Estados Unidos com no mínimo 25 anos de idade estavam acima do peso ou eram obesos<sup>29</sup>.

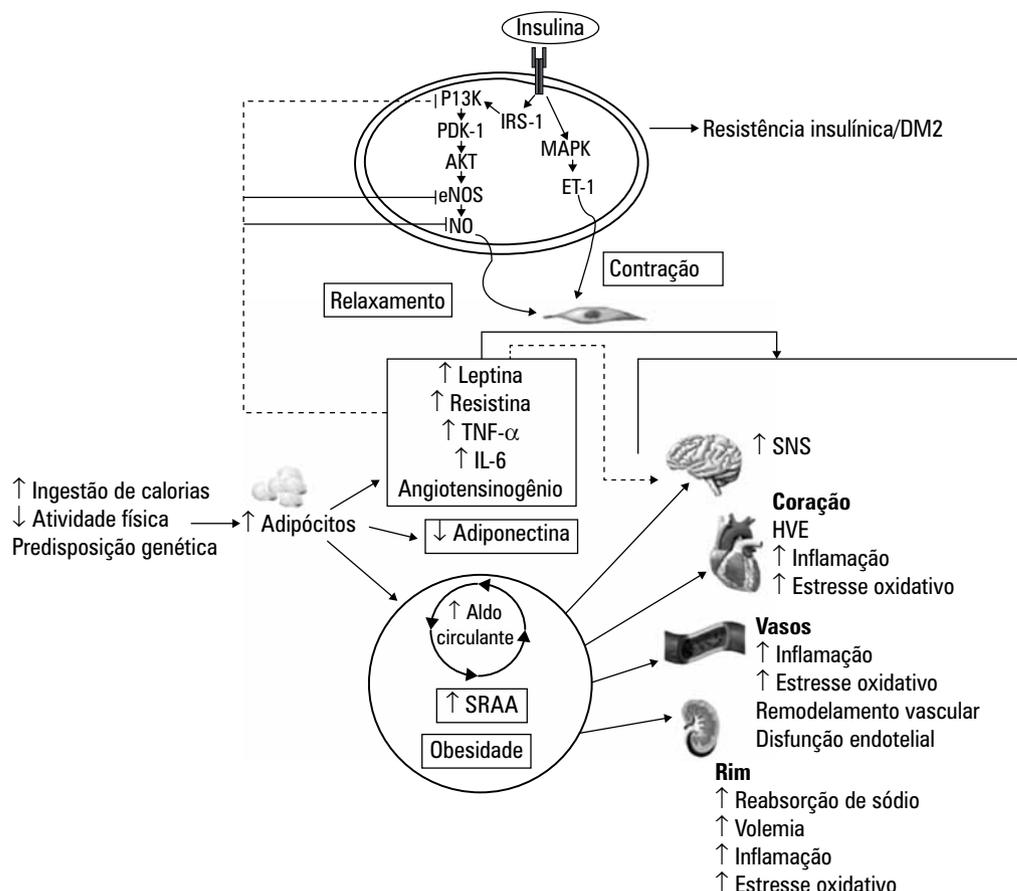
## MECANISMOS DA HIPERTENSÃO NA OBESIDADE E DIABETES

Os mecanismos que associam obesidade e DM2 à HAS são complexos e envolvem vários sistemas (Figura 1). Constituem inúmeras alterações como resistência à insulina, disfunção endotelial, liberação de adipocinas, hiperatividade dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), SNS e sistema endocanabinoide<sup>9</sup>, além da retenção de sódio e expansão volêmica.

## LIBERAÇÃO DE ADIPOCINAS

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo que tem papel importante na homeostase energética, secretando vários fatores denominados adipocinas, que, em sua grande maioria, estão relacionados a processos que contribuem para aterosclerose, hipertensão, resistência à insulina, DM2 e dislipidemias, ou seja, correlacionam a adiposidade aumentada à SM e às DCVs.

O tecido adiposo visceral de pacientes com resistência à insulina e DM2 é disfuncional e constitui importante fonte de citocinas inflamatórias<sup>30</sup>. Quando em excesso, tem alterada a sua capacidade de secretar hormônios, denominados adipocinas ou adipocitocinas, como a leptina, a adiponectina e a resisti-



**Figura 1.** Mecanismos da hipertensão arterial na obesidade e diabetes tipo II. IRS-1: substrato para receptor de insulina; MAPK: proteína quinase ativada por mitógenos; ET-1: endotelina; PI3-K: fosfatidilinositol 3 quinase; PDK-1: proteína quinase dependente de fosfatidilinositol 1; AKT: proteína quinase B; eNOS: enzima NO sintase endotelial; NO: óxido nítrico; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; SNS: sistema nervoso simpático; HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; SRAA: sistema renina angiotensina-aldosterona; ALDO: aldosterona; DM2: diabetes tipo 2.

na, consolidando a ideia de que o tecido adiposo é um órgão endócrino<sup>31</sup> que medeia a inflamação sistêmica, o estresse oxidativo e a resistência à insulina<sup>32</sup>. Dentre essas citocinas, também se destacam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6), o inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1) e a proteína C reativa (PCR). Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando maior expressão dessas adipocinas pró-inflamatórias<sup>33</sup> e redução apenas da adiponectina<sup>34</sup>.

A resistina é produzida primeiramente no tecido adiposo e está envolvida na secreção de fatores pró-inflamatórios<sup>35,36</sup>. É uma proteína secretória de potencial importância para doenças metabólicas e vasculares. As ações da resistina para estimular vias inflamatórias, ativar células endoteliais vasculares e estimular a proliferação de células musculares lisas fazem dela candidata atrativa como marcador ou fator etiológico de doença vascular<sup>37</sup>. Tem sido relatado que os níveis circulantes de resistina estão aumentados em humanos obesos e diabé-

ticos<sup>36</sup>. A resistina pode ser considerada uma nova candidata a marcador de risco cardiorrenal, pois têm se observado a associação da microalbuminúria e o aumento da resistina em pacientes hipertensos não tratados e não diabéticos. Sendo o valor da microalbuminúria um preditor de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos e não diabéticos e em pacientes com HAS, a microalbuminúria também é considerada uma manifestação precoce de disfunção vascular generalizada<sup>36</sup>. Tem se demonstrado que essa adipocina pode induzir a liberação de endotelina-1 (ET-1), potente vasoconstrictor, que também regula as moléculas de adesão. Assim, a disfunção endotelial pode ser um elo entre a microalbuminúria e a resistina<sup>36</sup>. Existe também uma relação potencialmente importante entre doença renal diabética e concentrações de resistina elevadas<sup>38</sup>.

A leptina, outra adipocitocina, é um componente integral do complexo fisiológico que regula o armazenamento, o equilíbrio e o gasto energético por meio de ligações a receptores específicos no hipotálamo<sup>39</sup>. Participa ainda de outros processos fisiológicos,

incluindo a regulação da pressão arterial, o qual é sustentado por evidências de que a infusão crônica de leptina é responsável por aumento direto da frequência cardíaca e PA, mediante estímulo da atividade do SNS<sup>40-42</sup>. Alguns estudos demonstraram relação entre o aumento de leptina em estados de resistência à insulina, como a obesidade, DM2 e HAS. Isso se deve principalmente ao fato de que a concentração de leptina no plasma varia diretamente com o índice de massa corporal (IMC) e a porcentagem de gordura do corpo<sup>43</sup>. Ainda, polimorfismos do gene da leptina podem contribuir para a obesidade e, conseqüentemente, hipertensão arterial relacionada à obesidade<sup>39</sup>.

A adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina, além de possuir ações anti-inflamatória e antiaterogênica devidas, entre outras, à diminuição da expressão de TNF- $\alpha$  e da atividade da resistina. Há redução de adiponectina em DM2 e obesos, sendo esse achado relacionado a concentrações aumentadas de TNF- $\alpha$ , que inibe a expressão gênica dessa adipocina<sup>34</sup>. Outra causa dessa diminuição de adiponectina pode ser a presença aumentada de ET-1, que reduziria a estimulação de sua secreção nos adipócitos<sup>44</sup>.

O TNF- $\alpha$  e a IL-6 são citocinas que possuem efeitos pró-inflamatórios em resposta inflamatória aguda, além de terem ações no metabolismo de carboidratos e lipídeos. Ambas inibem expressão da lipase lipoproteica (LLP) e do GLUT-4 (transportador de glicose tipo 4), aumentando, assim, a liberação de ácidos graxos e glicerol e prejudicando o metabolismo glicídico<sup>45</sup>.

## RESISTÊNCIA À INSULINA

É conhecido que a obesidade está relacionada à diminuição da captação da glicose pela insulina, mas ainda há controvérsias a respeito dos mecanismos dessa resistência à insulina. É evidenciado que nem todos os indivíduos com sobrepeso e/ou obesos são resistentes à insulina, no entanto os indivíduos resistentes à insulina estão acima do peso<sup>46</sup>. Ainda, a resistência à insulina predispõe o indivíduo à hiperinsulinemia, que, por sua vez, causa o DM2<sup>47</sup>.

A insulina tem ações vasculares, como a produção de óxido nítrico (NO) pelo endotélio, que gera vasodilatação, aumentando, assim, o fluxo sanguíneo no músculo esquelético e facilitando a captação de glicose, tornando-a um hormônio importante na homeostase<sup>9,10</sup>. Essa produção de NO ocorre a partir da via de sinalização da insulina no endotélio, da seguinte maneira: o receptor GLUT-4 é responsável pela captação de glicose regulada por insulina, que então ativa a fosfatidilinositol-3 quinase (PI3-K) com fosforilação e ativação da proteína quinase 1 dependente de fosfoinositol-1 (PK-1), a qual fosforila e ativa a proteína quinase B (Akt), e esta induz a enzima NO sintase endotelial (eNOS)<sup>9,10,48</sup>. Por outro lado, a insulina possui efeito contrário ao supracitado, causando contração quando ativa outra via de sinalização, a da MAPK (proteína quinase ativada por

mitógenos), pois estimula a secreção de ET-1. Assim, quando há expansão do tecido adiposo, e portanto maior produção de adipocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, essas adipocinas inibem a via de sinalização PI-3, gerando um desequilíbrio entre essas duas vias, que pode levar a alterações nas ações vasculares<sup>9,10</sup>. Ainda, essas citocinas podem modular vias de sinalização no tecido hepático, sistemas imune e nervoso<sup>9</sup>. Nessas condições, por um mecanismo compensatório das células betapancreáticas, há hiperinsulinemia. Dessa forma, o elo entre DM2 e HAS pode ser a hiperinsulinemia<sup>10</sup>.

A resistência à insulina ou hiperinsulinemia constitui uma característica fisiopatológica que liga obesidade, intolerância à glicose e hipertensão, já que está associada à diminuição da sinalização metabólica, resultando, conseqüentemente, em aumento da resistência vascular periférica. Porém, outros fatores, como predisposição genética e mecanismos que envolvem a inflamação, estresse oxidativo, hiperatividade do SNS, retenção de sódio renal, remodelamento vascular e vasoconstricção, também participam da fisiopatogênese da HAS<sup>47</sup>.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA)

Inúmeras evidências revelam que o SRAA é intrinsecamente envolvido na ligação de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, doença crônica renal e hipertensão. A participação desse sistema relacionando obesidade e HAS envolve seu papel na homeostase<sup>10</sup>.

A secreção de aldosterona pela glândula adrenal tem sido classicamente considerada a reguladora da ativação do SRAA em resposta ao volume intravascular<sup>49</sup>. Evidências recentes sugerem que o aumento dos receptores de sinalização mineralocorticoides (RM), em resposta a níveis elevados de aldosterona, está envolvido na fisiopatologia da resistência à insulina<sup>50</sup>. A aldosterona aumenta a geração de radicais livres de oxigênio nos tecidos e também fatores de inflamação. Esse aumento, por sua vez, contribui para a deficiência de sinalização metabólica da insulina e redução da vasodilatação mediada pelo endotélio, indicando que o hiperaldosteronismo, que frequentemente está associado à obesidade, contribui para a disfunção de células betapancreáticas, bem como para a diminuição da sinalização metabólica de insulina do músculo esquelético<sup>51</sup>.

Recentemente, foi relatado que o tecido adiposo produz um fator lipossolúvel, ainda não identificado, que estimula a secreção de aldosterona<sup>48</sup>, e tanto a aldosterona quanto glicocorticoides podem interagir via RM e promover adipogênese e infiltração de macrófagos. Assim, a interação entre adipócitos, adrenal e aldosterona/glicocorticoides apresenta uma relação positiva de regulação, na qual o aumento da gordura estimula a produção de aldosterona e glicocorticoides, e esses hormô-

nios, por sua vez, promovem maior adipogênese e inflamação no tecido adiposo<sup>52</sup>. Nesse contexto, demonstrou-se que o bloqueio RM reverte as ações relacionadas à obesidade como o aumento de adipocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6 e melhora a expressão de adiponectina<sup>53</sup>.

A participação do SRAA na associação dessas condições também envolve os níveis elevados de enzima conversora de angiotensina (ECA) nesses pacientes, além da expressão aumentada de angiotensinogênio no tecido adiposo, fatores esses que levam ao aumento de angiotensina II (Ang II), que induz estresse oxidativo, vasoconstrição, hiperatividade do SNS e aumento da reabsorção de sódio<sup>54</sup>.

## DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial é uma das principais causas da hipertensão. Alterações na função vascular são consideradas fatores relacionados ao desenvolvimento e/ou manutenção das complicações cardiovasculares em pacientes com DM2<sup>55</sup> e também está presente na obesidade<sup>21</sup>.

A característica mais notável de disfunção endotelial associada a DM2 é a redução de NO, sendo o aumento do estresse oxidativo a alteração que desencadeia várias outras. A hiperglicemia induz estresse oxidativo, aumentando a produção de ânions superóxidos pela cadeia mitocondrial de transporte de elétrons e ativação oxidase-dependente de NADPH. Também aumenta seletivamente a expressão de COX-2 sem afetar os níveis de COX-1, levando ao aumento da liberação de prostaglandinas vasoconstritoras<sup>56,57</sup>.

Em obesos, a disfunção endotelial está principalmente relacionada à secreção de adipocinas que compreendem citocinas e quimiocinas, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6, a leptina, Ang II, PA-1 e resistina, as quais promovem um estado inflamatório sistêmico, o que contribui para DCVs<sup>21</sup>.

## SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO (SNS)

Existem vários mecanismos propostos ligando a obesidade à ativação do SNS, por exemplo, a disfunção do barorreflexo, a disfunção do eixo hipófise-hipotálamo, a hiperinsulinemia/resistência à insulina, a hiperleptinemia e altas concentrações de Ang II<sup>58</sup>.

O aumento da atividade simpática renal na obesidade pode ser um dos fundamentos para o desenvolvimento de HAS em indivíduos obesos, mas não a única causa, estando presente também em normotensos e hipertensos obesos<sup>59</sup>. No entanto, o aumento da absorção de sódio renal associado ao aumento de atividade simpática renal parece contribuir para a HAS relacionada com obesidade em muitos indivíduos. Estudo realizado em hipertensos magros e obesos demonstrou que a pressão sanguínea é mais sensível a receptores alfa e beta-adrenérgicos em obesos hipertensos do que nos pacientes hipertensos ma-

gros e sugere que a atividade simpática aumentada possa ser um fator importante no desenvolvimento e na manutenção de HAS na obesidade<sup>60</sup>.

## PERFIL CLÍNICO

Em recentes publicações, a participação da aldosterona, que está aumentada em pacientes com esse perfil, mostrou-se essencial no mecanismo de resistência a fármacos anti-hipertensivos<sup>24,52-54</sup>. O IMC, a rigidez vascular, os níveis de aldosterona plasmática e a massa ventricular esquerda estão aumentados em pacientes hipertensos não controlados em comparação com hipertensos controlados<sup>25</sup>. Portanto, esses pacientes têm maior predisposição às lesões em órgãos-alvo, aumentando a propensão aos eventos cardiovasculares.

Em resumo, DM2 e obesidade envolvem não apenas alterações vasculares e hemodinâmicas que acompanham a hipertensão, mas também várias alterações metabólicas complexas, como a resistência à insulina/hiperinsulinemia, que promovem um estado inflamatório crônico, a ativação do sistema SRAA e estresse oxidativo, resultando em disfunção endotelial, microalbuminúria, doença renal crônica e aumento de doenças cardiovasculares.

Pelo exposto acima, a obesidade e o DM2 podem constituir fatores associados à resistência a drogas anti-hipertensivas. Uma compreensão das interações entre essas vias fisiopatológicas pode auxiliar na escolha da terapêutica com objetivo de diminuir o risco cardiovascular<sup>24,61</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2006;1:1-48.
2. Malta DC, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. *Saúde*. Brasil 2008. Ministério da Saúde, Brasília; 2009. p. 337-62.
3. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cordeiro JA, et al. Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1):29-35.
4. Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cacao JC, Loureiro AA, et al. [Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
6. Sowers JR, Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive. *Hypertension*. 2002;40(6):781-8.
7. Krausz RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation*. 1998;98(14):1472-6.
8. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*. 2006;12(1):62-6.
9. Lobato NSA, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MHC, Fortes ZB. Obesity and hypertension. *Hipertensão*. 2009;12(1):4-12.
10. Lamounier-Zepter V, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M. Mechanisms of obesity-related hypertension. *Horm Metab Res*. 2004;36(6):376-80.
11. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1):S80-2.
12. Schutta MH. Diabetes and hypertension: epidemiology of the relationship and pathophysiology of factors associated with these comorbid conditions. *J Cardio-metab Syndr*. 2007;2(2):124-30.
13. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, Shirai K, Li W, Okamoto M, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(1):59-70.

14. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 2):41S-5S.
15. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-403.
16. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(4):238-43.
17. Frederich RC Jr, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension*. 1992;19(4):339-44.
18. Watanabe K, Sekiya M, Tsuruoka T, Funada J, Kameoka H, Miyagawa M, et al. Relationship between insulin resistance and cardiac sympathetic nervous function in essential hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(8):1161-8.
19. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
20. Manrique C, Lastra G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension and the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(8):471-6.
21. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.
22. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int*. 2007;71(8):719-20.
23. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2009-23.
24. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24.
25. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8.
26. Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA. Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11(6):407-13.
27. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(7):523-8.
28. Hajjar L, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;290(2):199-206.
29. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9.
30. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):813-23.
31. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S192-203.
32. Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. *Endocr Res*. 2004;30(4):865-70.
33. Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):855-73.
34. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(5):1102-7.
35. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472-6.
36. Mule G, Cottone S. Resistin: a new marker of cardiorenal risk? *Am J Hypertens*. 2010;23(6):585.
37. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):64-8.
38. Bauer S, Neumeier M, Wanner G, Walter R, Kopp A, Bala M, et al. Systemic resistin is increased in type 2 diabetic patients treated with loop diuretics. *J Diabetes Complications*. 2011;25(6):377-81. Epub 2011 Aug 2.
39. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, Deutscher J, Kiess W. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88(2):121-7.
40. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):409-14.
41. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes*. 1997;46(12):2040-3.
42. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, Kawaguchi Y, Ohishi M, Katsuya T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2909-12.
43. Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30(12):1285-90.
44. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD, Coleman ES, Kempainen RJ, Judd RL. Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(4):945-9.
45. Hermsdorff HH, Monteiro JB. [Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(6):803-11.
46. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):875-92.
47. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):903-17.
48. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M. Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(1):30-4.
49. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 8A):37S-41S.
50. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
51. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):401-9.
52. Caprio M, Feve B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro MC. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J*. 2007;21(9):2185-94.
53. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253-61.
54. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15(14):2727-9.
55. Davel AP, Wenceslau CF, Akamine EH, Xavier FE, Couto GK, Oliveira HT, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):920-32.
56. Cohen RA, Tong X. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(4):308-16.
57. Bagi Z, Erdei N, Papp Z, Edes I, Koller A. Up-regulation of vascular cyclooxygenase-2 in diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2006;58(Suppl):52-6.
58. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(5):R803-13.
59. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17(8):1125-33.
60. Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14(7 Pt 1):694-8.
61. McGill JB, Haffner S, Rees TJ, Sowers JR, Tershakovec AM, Weber M. Progress and controversies: treating obesity and insulin resistance in the context of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(1):36-41.

# Adipocitocinas, hipertensão e doença cardiovascular

*Adipocytokines, hypertension and cardiovascular disease*

Juliana dos Santos Gil<sup>1</sup>, Heno Ferreira Lopes<sup>2\*</sup>

## RESUMO

Os produtos do tecido adiposo, também conhecidos como adipocitocinas, têm papel importante nos mecanismos da hipertensão e das doenças cardiovasculares. A partir da década de 1980, o tecido adiposo visceral, por ser um órgão endócrino, passou a ser visto como um órgão secretor com papel importante nas doenças cardiovasculares. A regulação da função do tecido adiposo branco se dá por meio de diferentes eixos e sistemas, incluindo o sistema nervoso simpático. Os produtos do adipócito, conhecidos como adipocitocinas, são vários e exercem diferentes papéis no organismo humano. A ação das adipocitocinas ocorre na própria célula (autócrina), no tecido subjacente (parácrina) e também a distância quando elas entram na circulação sanguínea (endócrina). Os estímulos para a produção das adipocitocinas são de diferentes naturezas, entre eles o jejum prolongado, a ingestão alimentar, o estresse físico e mental e outros. Além do controle pelo sistema nervoso da produção das adipocitocinas, existe uma interação entre elas, e essa relação com o sistema nervoso central é bidirecional. O melhor conhecimento a respeito das adipocitocinas pode facilitar a abordagem futura no manejo da obesidade, das alterações metabólicas, da hipertensão e das doenças cardiovasculares relacionadas à adiposidade visceral.

## PALAVRAS-CHAVE

Tecido adiposo visceral, adipocitocinas, resistência à insulina, sistema nervoso central, hipertensão, doença cardiovascular.

## ABSTRACT

The adipose tissue products, also known as adipocytokines, have important participation in the mechanisms of hypertension and the cardiovascular diseases. After the 1980 decade the visceral adipose tissue, an endocrine organ, started to be seen as a secretor organ involved in cardiovascular diseases. The regulation of white adipose tissue function occurs through different axis and systems, including the sympathetic nervous system. The adipocyte products, also known as adipocytokines, are several and they have different functions in the human body. The action of the adipocytokines is in the one cells (autocrin), in the subjacent tissue (paracrin), and also they act at distance when they reach the blood circulation. The stimuli for adipocytokines production are from different types. Between them the long time fasting, food intake, physical and mental stress and others. Beyond the nervous system control for the production of adipocytokines there is an interaction between them and this relation of the adipocytokines with the nervous system is in two-way. The better understanding of adipocytokines may facilitate the development of rational approaches to obesity, metabolic abnormalities, hypertension and the cardiovascular diseases related to visceral obesity.

## KEYWORDS

Visceral adipose tissue, adipocytokines, insulin resistance, nervous central system, hypertension, cardiovascular disease.

Recebido: 15/08/2011 Aceito: 13/09/2011

1 Médica-assistente da Unidade de Recuperação Pós-Operatória do Instituto do Coração (InCor), doutoranda em cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2 Doutor e livre-docente pela FMUSP, médico-assistente da Unidade de Hipertensão do InCor.

\* Recebe financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

Correspondência para: Heno Ferreira Lopes. Av. Dr. Enéas de C. Aguiar, 44, bloco II, sala 8, Cerqueira César – 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil

## INTRODUÇÃO

Aproximadamente 80% do tecido adiposo fica localizado no subcutâneo, e a gordura do subcutâneo fica localizada principalmente na região gluteofemoral e abdominal. Em condições normais, parte da gordura do corpo é absorvida pela veia porta e depositada dentro do abdome (mesentérica e omental). Existem outros locais onde a gordura é depositada, como na região retroperitoneal, perirrenal e orbital. Ainda pode ser encontrada gordura na região perivascular (por exemplo: periaórtica e coronárias), no epicárdio e intramuscular. Quando se discute a respeito de obesidade central ou abdominal, trata-se da gordura visceral, principalmente a mesentérica e omental. A gordura depositada na região intra-abdominal ou visceral vem ganhando cada vez mais importância por secretar substâncias com ação autócrina, parácrina e endócrina. Considera-se um tecido ou órgão de natureza autócrina quando ele produz substâncias ou hormônios que agem no próprio tecido, parácrina quando a ação ocorre no tecido subjacente e endócrina quando a resposta final depende de o mensageiro químico entrar na circulação para produzir efeito a distância. O tecido adiposo tem essas três características por produzir mais de uma substância que preenche os requisitos acima. A seguir será discutido a respeito da regulação da função dos adipócitos, a produção das adipocitocinas e o impacto dessas na pressão arterial e a repercussão nas doenças cardiovasculares.

## TECIDO ADIPOSE VISCERAL, SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DIFERENTES EIXOS

O tecido adiposo visceral tem características endócrinas e sofre a influência do sistema nervoso central no controle das suas funções. O sistema nervoso central funciona como um centro de comunicação e controle para todo o organismo. Toda e qualquer célula do organismo sofre influência do sistema nervoso central de alguma forma. Esse controle se dá pela ação de substâncias químicas que são produzidas no sistema nervoso central e que produzem o seu efeito por meio de receptores sinápticos. De forma esquemática, o que ocorre é uma organização do controle sistêmico na forma de eixos. Merecem destaque, em termos de funcionamento do organismo, os seguintes eixos: o hipotálamo-hipófise-adrenal, o hipotálamo-hipófise-tireoide, o hipotálamo-hipófise-gonadal e o eixo GH/IGF-1. Também têm importância em termos de integração do sistema nervoso central com os tecidos periféricos, incluindo o tecido adiposo, alguns sistemas organizados. A título de exemplo, podem-se citar os sistemas nervoso simpático, renina-angiotensina-aldosterona, endocanabinoide e imunológico. A homeostase e o bom funcionamento do organismo dependem do balanço (equilíbrio) do sistema nervoso, dos diversos eixos e sistemas citados e da perfeita interação entre eles. Um outro ponto importante é que os metabólitos circulantes também sofrem a influência desses diversos eixos e sistemas citados.

## EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL E TECIDO ADIPOSE

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal tem papel importante na regulação de diversas funções do organismo. Esse eixo é uma importante via na mediação do impacto do estresse físico e psicossocial no organismo. A ativação do eixo ocorre a partir da córtex cerebral e, a partir daí, o hipotálamo produz o *corticotrophic releasing factor* (CRF), que age na hipófise anterior provocando a liberação do ACTH, que, por sua vez, age na córtex adrenal provocando a liberação de corticosteroide, na forma de cortisona e cortisol. A cortisona é convertida em cortisol no tecido adiposo a partir da ação da enzima 11-hidroxiesteroide de-hidrogenase-1. Ele provoca a diferenciação do tecido adiposo e, além disso, tem papel importante no metabolismo da glicose, daí o termo glicocorticoide usado para defini-lo. Além de diminuir o uso de glicose pelas células (antagonismo à insulina), o cortisol tem vários outros efeitos. Dentre esses, pode-se assinalar o estímulo para a neoglicogênese (formação de glicose a partir de proteínas e outras substâncias) e conseqüentemente o aumento do glicogênio hepático. O glicogênio também causa a mobilização de ácidos graxos e aminoácidos, diminui a testosterona, aumenta a pressão arterial e tem papel importante na imunidade. Vale ressaltar que a conversão de cortisona em cortisol no tecido adiposo central pode ser um mecanismo-chave na diferenciação dos adipócitos viscerais e ter papel importante nos pacientes com obesidade central e síndrome metabólica<sup>1</sup>.

## EIXO GH/IGF-1 E TECIDO ADIPOSE

O eixo *growth hormone/insulin growth factor-1* (GH/IGF-1) tem papel principal no desenvolvimento do organismo como um todo, principalmente na diferenciação de células do crescimento ósseo e de células musculares. Esse efeito se dá pela ação direta do GH ou por meio da estimulação da produção do IGF-1 pelo GH. A regulação do eixo GH/IGF-1 depende do *growth hormone releasing factor* (GHRF) e da somatostatina, produzidos no hipotálamo. O GHRF estimula a produção do GH e a somatostatina inibe a produção dele.

O eixo GH/IGF-1 tem papel também no metabolismo, exercendo função anabólica, lipolítica e antagonismo à insulina<sup>2</sup>. Como o eixo GH/IGF-1 tem papel fundamental na manutenção da composição corpórea, ele interfere no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Indivíduos com deficiência de GH apresentam aumento na prevalência de aterosclerose, comprometimento da função cardíaca e aumento da mortalidade cardiovascular. A hipofunção do eixo GH/IGF-1 está associada com perfil metabólico e hemodinâmico semelhante ao encontrado na síndrome metabólica. A deficiência de GH está associada com disfunção endotelial, aumento da atividade inflamatória sistêmica e elevação de marcadores protrombóticos. A obesidade

visceral tem relação com a hipofunção do eixo GH/IGF-1. Nesse sentido, está bem estabelecida a associação da obesidade central com a diminuição da meia-vida e a produção, a frequência e a amplitude da secreção pulsátil do GH<sup>3</sup>.

## TECIDO ADIPOSEO VISCERAL E DIFERENTES ADIPOCITOCINAS

O tecido adiposo branco visceral produz uma série de adipocitocinas com características diferentes, ou seja, elas pertencem a diferentes grupos químicos. Algumas já bem conhecidas do ponto de vista estrutural e funcional e outras recém-descobertas, com função ainda não bem estabelecida. No grupo dos hormônios, podem-se destacar a leptina, o cortisol e o estradiol. No grupo dos peptídeos, ele produz a adiponectina, o *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), o angiotensinogênio, a resistina e a visfatina. Em relação às lipoproteínas, ele produz a lipoproteína lipase (LPL), a *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), a APO-E, a *phospholipid transfer protein* (PLTP) plasmática. Em relação ao complemento, ele produz a adipsina, o C3adesArg e outras substâncias. O tecido adiposo também produz fatores de crescimento como o *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *insulin growth factor* (IGF-1) e *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Por último, o tecido adiposo branco visceral produz também citocinas, tais como *tumoral necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), que é um precursor da proteína C reativa, produzida no fígado. Como destacado anteriormente, as funções das adipocitocinas podem ser autócrinas, parácrinas e endócrinas. Vale a pena destacar, de forma resumida, algumas dessas funções das adipocitocinas no organismo. Em primeiro lugar, os ácidos graxos não esterificados são os principais componentes do adipócito. Esses são de natureza lipídica e têm função autócrina por estimular a captação de lipídios e o metabolismo deles<sup>4</sup>. Eles têm função parácrina por aumentar a diferenciação do adipócito<sup>5</sup> e também exercem a função endócrina e parácrina por influenciar na secreção e sensibilidade da insulina<sup>6</sup>. São secretados também no tecido adiposo monoglicéridios (por exemplo: *monobutylin*), que têm função parácrina, pelo efeito pró-angiogênico<sup>7</sup>. Os eicosanoides, pertencentes ao grupo das prostaglandinas (E2 e I2), são produzidos no pré-adipócito e no adipócito e têm função autócrina e parácrina, por aumentar a diferenciação dos adipócitos<sup>8,9</sup>. Hormônios de natureza esteroide são produzidos no adipócito, entre eles o estrógeno e o andrógeno, que exercem função endócrina e autócrina, por alterar no local a bioatividade dos hormônios sexuais, e estão associados com fertilidade reduzida em humanos. Ainda no grupo dos esteroides, o adipócito produz a cortisona e o cortisol com função endócrina e autócrina, por alterar a bioatividade dos corticosteroides no local (tecido adiposo)<sup>4</sup>. Dentre os peptídeos produzidos no tecido adiposo, merece

destaque a leptina, que tem função endócrina (no cérebro), age por meio do sistema nervoso simpático, inibe a ingestão alimentar e aumenta o gasto de energia em roedores. É um indicador de fome no homem, mas não é um fator que indica saciedade<sup>10</sup>. Outro peptídeo, a adiponectina, também tem função endócrina, por sensibilizar a resposta à insulina e estimular o catabolismo dos ácidos graxos e da glicose e por ser um indicador da necessidade de energia para o corpo<sup>11</sup>. A resistina também é um peptídeo de natureza endócrina e está relacionada com a piora da ação da insulina no fígado de roedores e com algumas funções não bem conhecidas em humanos<sup>12</sup>. A visfatina tem função endócrina, mimetizando a ação da insulina no metabolismo da glicose *in vitro* e em roedores<sup>12</sup> e tem sido largamente estudada em humanos. Por último, ainda no grupo dos peptídeos produzidos pelo adipócito, a vaspina tem natureza endócrina e possivelmente parácrina, por estar relacionada com resistência à insulina e com o metabolismo da glicose<sup>13,14</sup>. A lipoproteína lipase também é produzida nos adipócitos e tem função endócrina, por mediar a captação de lipídios pelas células<sup>15,16</sup>. A *acylation-stimulating protein* (ASP), também conhecida como C3adesArg, fração inativa do complemento 3, tem função endócrina e parácrina, por aumentar a lipogênese e inibir a lipólise. O *fasting-induced adipose factor* (FIAP) tem natureza autócrina, parácrina e, possivelmente, endócrina. Ele inibe a lipoproteína lipase e diminui a adiposidade em roedores<sup>17,18</sup>. A CETP, enzima com importante papel no metabolismo do colesterol, produzida no adipócito, tem natureza autócrina e parácrina, por mediar a captação seletiva do éster colesterol da proteína de alta densidade pelo tecido adiposo<sup>19</sup>. A *retinol binding protein* (RBP4), proteína transportadora de vitamina A, produzida em grande quantidade no tecido adiposo visceral, tem ação endócrina e interfere na ação da insulina no fígado e nos músculos<sup>20</sup>. O tecido adiposo também produz uma série de substâncias relacionadas com a defesa do organismo. O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) faz parte desse grupo e tem natureza autócrina e parácrina. Ele tem natureza pró-inflamatória, induz apoptose, diminui a lipogênese, estimula a lipólise e regula a produção de outras citocinas<sup>21</sup>. A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina que tem ação endócrina, parácrina e possivelmente autócrina. Tem ação pró-inflamatória, diminui a lipogênese, estimula o metabolismo de energia e a liberação de outros hormônios<sup>4</sup> e regula a produção de outras citocinas e reagentes de fase aguda como a proteína C reativa. Um grupo de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-18, IL-17D), o *transforming growth factor beta* e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) também são produzidos em pequena quantidade no tecido adiposo, têm ação endócrina e parácrina, exercendo atividade pró-inflamatória<sup>21,22</sup>. O *macrophage migration inhibitory factor* (MMIF), também produzido no adipócito, tem função endócrina e parácrina e

provoca a infiltração de macrófagos<sup>23</sup>. A haptoglobina e o amiloide sérico A3 possivelmente são produzidos no tecido adiposo, têm ação endócrina e parácrina e são considerados reagentes de fase aguda<sup>24,25</sup>. A omentina é produzida nas células do estroma do tecido adiposo e sua forma de ação não está bem estabelecida, porém sabe-se que ela defende o intestino contra bactérias<sup>26</sup> e pode regular a ação da insulina<sup>27</sup>. O *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) também é produzido no adipócito, tem ação parácrina e, possivelmente, endócrina e a sua principal função é a inibição da fibrinólise, funcionando, assim, como um fator protrombótico<sup>28</sup>. O angiotensinogênio, componente do sistema renina angiotensina, também é produzido no tecido adiposo, tem ação autócrina e parácrina, aumenta a pressão arterial e estimula a adipogênese por meio da prostaciclina<sup>29</sup>. A adrenomadulina é produzida no pré-adipócito, tem ação parácrina, autócrina e, possivelmente, endócrina; ela reduz a pressão arterial e diminui a lipólise<sup>30</sup>. O VEGF tem função parácrina e, possivelmente, endócrina e induz angiogênese<sup>31</sup>. A apelina, produzida nos adipócitos e neurônios, tem ação parácrina e, possivelmente, endócrina, mantendo a homeostase de líquido no corpo<sup>32,33</sup>. O *nerve growth factor* (NGF) é produzido no adipócito e no estroma vascular do tecido adiposo, tem ação parácrina e, possivelmente, endócrina e está relacionado ao desenvolvimento e à sobrevivência dos neurônios do simpático<sup>34</sup>. O *fibroblast growth factor* (FGF), também produzido no adipócito e estroma vascular do tecido adiposo, tem ação parácrina e tem relação com o desenvolvimento do tecido adiposo, angiogênese e adipogênese<sup>35</sup>. O colágeno é produzido pelas células endoteliais e pelo adipócito, tem ação autócrina e parácrina, está envolvido na diferenciação celular e pode estimular o crescimento de tumores<sup>36</sup>. O *thrombospondin-1* é produzido no adipócito e nas plaquetas, tem ação autócrina e parácrina e está relacionado com a matriz celular e interação célula-célula<sup>37,38</sup>. Inibidores de metaloproteinase são produzidos no adipócito, têm ação autócrina e parácrina e modulam a diferenciação celular<sup>39</sup>. Metaloproteinases de matriz são produzidas no adipócito e macrófagos, têm função autócrina e parácrina e estão envolvidas na diferenciação celular<sup>39</sup>. Por último, a *secreted protein acidic* (SPA), que é rica em cisteína é produzida no adipócito, tem ação autócrina e parácrina e está envolvida na modulação da adesão, diferenciação celular e angiogênese<sup>40</sup>.

Neste artigo será dada maior ênfase a algumas adipocitocinas que já foram mais bem estudadas e aos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos delas.

## LEPTINA

Em 1950, foi descrita pela primeira vez uma mutação do gene *ob*, uma mutação autossômica recessiva que resulta em aumento do consumo de alimentos, obesidade e diabetes do tipo 2<sup>41</sup>. E mais de 40 anos depois, Friedman e Halaas<sup>42</sup> descreveram uma

mutação *b<sup>4</sup>*. Ela foi identificada inicialmente no gene mutante da obesidade *ob/ob* do camundongo. Esse hormônio é visto como a principal proteína secretada pelo tecido adiposo branco (TAB). A síntese ocorre no tecido adiposo branco, predominantemente no estômago, placenta, glândula mamária, foliculo ovariano, em alguns órgãos fetais como o coração, osso ou cartilagem e talvez no cérebro<sup>43</sup>. Os níveis de leptina no plasma têm boa correlação com a gordura corporal nos humanos e nos animais. O real mecanismo relacionado com a produção da leptina não está muito claro, porém existem inúmeros fatores que influenciam na síntese da leptina pelo TAB. O jejum contribui para a inibição rápida da expressão do gene *ob* no TAB e conseqüentemente ocorre a queda dos níveis circulantes da leptina; esse efeito é revertido após a ingestão alimentar. A exposição ao frio também leva à supressão da expressão do gene *ob* e à diminuição dos níveis circulantes de leptina<sup>44</sup>. Muitos hormônios estão relacionados com a produção de leptina no TAB. Dentre eles, podem-se destacar a insulina, glicocorticoides, estrógenos e citocinas como TNF- $\alpha$ <sup>43</sup>. Em contraste, o maior efeito supressor na produção da leptina vem das catecolaminas (noradrenalina e adrenalina)<sup>44,45</sup>.

Tudo indica que o sistema nervoso central é o principal regulador na produção da leptina e tem uma alça de *feedback* negativo com o tecido adiposo na produção hormonal<sup>46</sup>. O fato de o bloqueio da produção de noradrenalina pela *alpha-methyl-p-tyrosina* levar a uma rápida indução de hiperleptinemia com o aumento dos níveis de *ob* mRNA no TAB reforça essa ideia<sup>47</sup>. A ideia de que o sistema nervoso central é importante regulador na produção de leptina no TAB está baseada na existência da inervação simpática nesse tecido e de uma terminação nervosa adjacente com o adipócito. A interação entre sistema nervoso simpático e leptina é bilateral: o hormônio estimula a atividade simpática no TAB e em outros tecidos por meio dos receptores hipotalâmicos<sup>48</sup>, enquanto os sinais aferentes dos sensores da leptina na gordura exercem efeito reflexo<sup>49</sup>. Existe, então, uma comunicação do tecido adiposo com o sistema nervoso, assim como na direção oposta. Um dos mecanismos fisiopatológicos da hiperleptinemia no organismo é resultante da hiperatividade simpática resultante do estímulo da leptina.

Existe mais de uma isoforma de receptores da leptina em diferentes tecidos<sup>50</sup>, incluindo o TAB, sugerindo que o hormônio pode ter função autócrina ou parácrina no tecido adiposo. Receptores da leptina são encontrados em regiões do hipotálamo, tais com o núcleo arqueado e o núcleo paraventricular<sup>51</sup>. Logo, partes do cérebro associadas com o controle central no balanço energético são os maiores alvos para a leptina.

A leptina interage com muitos sistemas neuroendócrinos, incluindo neuropeptídeo Y<sup>52</sup>, levando à inibição do apetite<sup>53</sup>. As funções atribuídas a esse hormônio são várias. Ela atua no gasto energético e com uma grande expressão no sistema de reprodu-

ção (particularmente em relação à maturação sexual feminina), como um fator na angiogênese e no sistema imune<sup>54</sup>. Em adição, a leptina tem ação em diversos processos metabólicos, agindo na inibição da secreção de insulina pelas células betapancreáticas, estimulando o transporte de açúcar e a agregação plaquetária<sup>55-57</sup>.

## ADIPONECTINA

A adiponectina é uma proteína de 30kDa produzida exclusivamente nos adipócitos. Ela foi identificada inicialmente em meados de 1990 por quatro grupos independentes que, usando diferentes técnicas<sup>58</sup>, clonaram a adiponectina, terminações Acrp30 e AdipoQ, respectivamente, e, por meio das diferentes expressões dos genes durante a diferenciação dos adipócitos<sup>59</sup>, clonaram a adiponectina, a terminação apM1, como um dos mais abundantes genes nos adipócitos.

A concentração sérica de adiponectina em humanos é de aproximadamente 10 ug/ml e é mais elevada nas mulheres do que nos homens<sup>60</sup>. O mais importante é que existe uma forte correlação entre os níveis de adiponectina plasmática e o índice de massa corporal (IMC). Em obesos, os níveis de adiponectina estão diminuídos a despeito da alta concentração de tecido adiposo. Dietas ricas em gorduras induzem a hipoadiponectinemia<sup>61</sup>, enquanto a redução de peso em pacientes obesos leva a um aumento dos níveis de adiponectina<sup>62</sup>. Um fato interessante é que a classe das tiazolinedionas (TZD), sensibilizadores de insulina, atua como agonista da *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ), aumentando tanto a expressão do gene da adiponectina como os seus níveis plasmáticos<sup>61,63</sup>. A hipoadiponectinemia também é associada com doenças cardiovasculares<sup>64</sup>, com a hipertensão<sup>65</sup> e a síndrome metabólica<sup>66</sup>. A hipoadiponectinemia também está presente na lipoatrofia do diabetes, tanto em humanos como em camundongos<sup>61,67</sup>. Desse modo, a hipoadiponectinemia correlaciona-se com a resistência à insulina em muitas circunstâncias. Existe uma diferença entre a adiponectina e a leptina; quando os níveis da leptina estão elevados, na obesidade, por exemplo, a adiponectina está reduzida. Além disso, estudos longitudinais prospectivos usando macacos *rhesus* revelam que os níveis de adiponectina plasmática reduzem antes do início do diabetes, sugerindo que a hipoadiponectinemia contribui na patogênese do diabetes<sup>68</sup>.

Estudos genéticos em humanos também apoiam o papel da adiponectina na patogênese do diabetes do tipo 2. Existem evidências bem fortes de que a hipoadiponectinemia predispõe tanto à obesidade e ao diabetes como à lipoatrofia do diabetes, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina<sup>69</sup>. Oito mutações do gene da adiponectina já foram identificadas e algumas delas já foram associadas com hipoadiponectinemia e com diabetes do tipo 2<sup>70</sup>.

A adiponectina parece mostrar um benefício direto atuando na musculatura esquelética e no fígado. O conteúdo reduzido

de triglicerídeos, a expressão aumentada dos genes envolvidos na oxidação dos ácidos graxos beta e a dissipação de energia na musculatura esquelética parecem contribuir para os efeitos da adiponectina<sup>61</sup>. O tratamento com adiponectina resultou em redução dos níveis plasmáticos de glicose pela inibição da produção de glicose pelo fígado<sup>71</sup>. O aumento da gAd aumenta a oxidação de ácidos graxos na musculatura esquelética e reduz os níveis plasmáticos de ácidos graxos e glicose<sup>72</sup>. Similar à leptina, a adiponectina aumenta a fosforilação da MAP quinase. Essa via estimula a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos na musculatura esquelética, reduzindo a expressão das enzimas envolvidas na gliconeogênese como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e a glicose-6-fosfato no fígado<sup>73,74</sup>.

A adiponectina também tem ação anti-inflamatória e antiaterosclerótica. Ela inibe a fosforilação do *nuclear factor kappa B* (NFkB) e *alpha* (I $\kappa$ B $\alpha$ ) e consequentemente inibe a ativação do NFkB induzida pelo TNF- $\alpha$ , como também a expressão de monócitos e a ligação deles nas moléculas de adesão nas células endoteliais aórticas de humanos<sup>75</sup>. Estudos indicam que a adesão dos monócitos às células endoteliais é a fase principal na formação da aterosclerose<sup>76</sup>. A adiponectina também suprime a expressão dos receptores dos macrófagos *scavenger* (SR-A) e o acúmulo de lipídios em macrófagos<sup>77</sup> e inibe a proliferação de células musculares lisas<sup>78</sup>. Ou seja, ela age inibindo diferentes mecanismos envolvidos na fase inicial do processo aterosclerótico.

Em resumo, a hipoadiponectinemia causada por fatores genéticos ou ambientais como dieta rica em gorduras é o fator que mais contribui para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica. O aumento da concentração plasmática de adiponectina pela ativação da sua via de produção ou pela ativação do seu receptor é uma grande perspectiva para o tratamento das doenças metabólicas.

## ANGIOTENSINOGÊNIO

Os adipócitos brancos são importante fonte de angiotensinogênio, substrato de renina no sistema renina-angiotensina, que atua como regulador central da pressão arterial. A ativação do produto do angiotensinogênio, angiotensina II, estimula a produção e a liberação de prostaciclina, que atua como sinal na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos<sup>5</sup>. O angiotensinogênio circulante está aumentado nos obesos, e esse aumento está relacionado com a massa de tecido adiposo. Desse modo, a hipertensão em obesos pode resultar do aumento da secreção de angiotensinogênio<sup>79</sup>.

## PAI-1 E FATOR TECIDUAL

Ao menos duas proteínas envolvidas no sistema fibrinolítico e na homeostase vascular são secretadas no TAB: fator tecidual

e *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). O fator tecidual é a chave celular para iniciar a cascata de coagulação e atua como receptor de ativação do fator VII. Níveis elevados de PAI-1 aumentam o risco de eventos aterotrombóticos e podem promover a progressão de doença vascular<sup>80</sup>. A expressão elevada de PAI-1 é observada em indivíduos que tiveram: infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, diabetes e obesidade. Um aspecto interessante é que níveis elevados de PAI-1 são fortemente associados com obesidade visceral<sup>81</sup>.

### RETINOL-BINDING PROTEIN-4

Recentemente, foi identificada a *retinol binding protein-4* (RBP4)<sup>20</sup>, uma proteína transportadora de vitamina A no sangue, como uma adipocitocina. Existem trabalhos mostrando que, apesar de camundongos experimentais com *adipose-Glut4/- (knockout)* apresentarem resistência à insulina no fígado e músculos<sup>82</sup>, camundongos com *adipose-Glut4-transgênicos* apresentam sistematicamente melhora na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina<sup>83</sup>. Alguns autores também demonstraram que níveis séricos elevados de RBP4 são observados em camundongos com obesidade e diabetes, bem como em humanos diabéticos, sugerindo que altos níveis de RBP4 são associados à resistência insulínica. Presume-se que a elevação de RBP4 causa resistência sistêmica à insulina, enquanto níveis reduzidos de RBP4 melhoram essa resistência. O efeito deletério do RBP4 na ação da insulina foi explicado por prejudicar o sinal dessa no músculo e aumentar a expressão da *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) e a produção de glicose pelo fígado. Embora o mecanismo pelo qual a RBP4 causa resistência à insulina no músculo e aumenta a produção de glicose hepática não esteja bem estabelecido, baixos níveis de RBP4 podem ser uma estratégia para o tratamento da resistência à insulina nos obesos.

### VISFATINA

A visfatina, também conhecida como *pre-B cell colony-enhance factor* (PBEF), foi originariamente clonada por Samal *et al.*<sup>84</sup> durante um estudo envolvendo moléculas citocina-like secretadas pelos linfócitos no sangue periférico de humanos. A visfatina é identificada como uma adipocitocina de 52 kDa. Essa proteína é expressa mais fortemente na gordura visceral do que na gordura localizada no subcutâneo. Também é expressa em outros tecidos como medula óssea, fígado e músculos<sup>85</sup>. Foi identificada nas células inflamatórias e seus níveis encontram-se elevados em várias condições inflamatórias. As concentrações plasmáticas de visfatina correlacionam-se fortemente com a quantidade de gordura visceral. Inexplicavelmente, a visfatina foi encontrada ligada ao receptor da insulina com grande afinidade. Essa afinidade é comparada com a própria insulina, mas a visfatina não compete com a insulina, o que sugere que existem duas

proteínas ligadas a diferentes sítios. O efeito insulina-like da visfatina também é relatado *in vivo*. A administração de visfatina em camundongos diabéticos causa rápida redução dos níveis de glicose plasmática, sem alterar os níveis de insulina.

### RESISTINA

A resistina é uma proteína pequena (peso molecular < 10.000) e potencialmente de grande importância, sendo secretada pelos adipócitos e encontrada na corrente sanguínea<sup>86</sup>. Relatos iniciais sugerem que a resistina é secretada somente nos adipócitos, com base no padrão de expressão gênica tecidual, e existe uma expressão mínima no tecido adiposo marrom em relação ao TAB. Na verdade, a expressão do gene da resistina é reduzida na condição de jejum, resultando em sua queda na circulação. Ao contrário, a expressão do gene e o nível plasmático de resistina estão aumentados em animais obesos. A resistina induz resistência à insulina e o tratamento com anticorpos melhora a glicemia e reverte a resistência à insulina<sup>86</sup>. Já foi proposto que a resistina é um sinal-chave no adipócito na indução da resistência à insulina, e esse aspecto prova a ligação molecular entre diabetes e obesidade<sup>86</sup>. Ela também está relacionada ao processo inflamatório. A importância do efeito da resistina na inflamação é a habilidade na indução de adesão vascular como molécula de expressão, ocorrendo aumento da infiltração dos leucócitos no tecido, incluindo o tecido adiposo.

### ADIPISSINA E ACYLATION-STIMULATING PROTEIN

A adipissina foi a maior proteína secretada pelo TAB a ser identificada, após a lipase lipoproteica. Foi descoberta como fator expresso no modo de diferenciação dependente da linhagem de adipócitos<sup>87</sup>. Precocemente, foi observada a expressão muito reduzida do gene da adipissina em modelos animais de obesidade, com redução dos níveis de proteína circulantes, levando à visão inicial de ser um importante sinal lipostático<sup>88,89</sup>. Entretanto, a adipissina é uma serina protease e pertence a uma via de complemento alternativa (fator de complemento D), não é reduzida em humanos obesos e não está longe de ser considerada uma molécula sinalizadora de balanço de energia.

Outra proteína do sistema de complemento alternativo e sintetizada pelo TAB é a *acylation-stimulating protein*, ou C3ades-Arg, a qual é derivada do complexo C3, ao lado da ação da adipissina, do fator B e da carboxipeptidase.

Muitas funções do metabolismo lipídico têm sido atribuídas ao C3adesArg<sup>90</sup>.

Estudos em camundongos transgênicos com carência da proteína ligada à deficiência de C3 sustentam a hipótese de que o C3adesArg tem importância no *clearance* de triglicérides no pós-prandial<sup>91</sup>. Essa proteína estimula a captação de ácidos graxos nos adipócitos brancos e sua esterificação<sup>90</sup>.

## ADIPOCITOCINAS, HIPERTENSÃO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A leptina, a mais conhecida das adipocitocinas, tem relação com o aumento da atividade simpática e atua no gasto energético, na expressão do sistema de reprodução (particularmente em relação à maturação sexual feminina) e como um fator na angiogênese e também no sistema imune<sup>54</sup>. Sabe-se que o sistema imunológico tem relação direta com a hipertensão<sup>92</sup>. A adiponectina é um produto do adipócito largamente estudado hoje e sabe-se que a hipoadiponectinemia está associada com a hipertensão,<sup>65</sup> a síndrome metabólica<sup>66</sup> e as doenças cardiovasculares<sup>64</sup>. A adiponectina funciona com fator protetor na doença cardiovascular por inibir a fosforilação do *nuclear factor kappa B* (NFκB) e *alpha* (IκBα), a ativação do NFκB induzida pelo TNF-α, a expressão de monócitos e a ligação deles nas moléculas de adesão nas células endoteliais aórticas de humanos<sup>75</sup>. Outro mecanismo protetor da adiponectina está relacionando com a supressão da expressão dos receptores dos macrófagos *scavenger* (SR-A), a redução do acúmulo de lipídios em macrófagos<sup>77</sup> e a inibição da proliferação de células musculares lisas dos vasos<sup>78</sup>. O angiotensinogênio é largamente produzido pelo tecido adiposo e a hipertensão em obesos pode ter relação com o aumento da secreção de angiotensinogênio<sup>79</sup>. O PAI-1 também é produzido pelo adipócito e níveis elevados de PAI-1 aumentam o risco de eventos aterotrombóticos e podem promover a progressão de doença vascular<sup>80</sup>. A elevação de RBP4 causa resistência sistêmica à insulina, enquanto níveis reduzidos de RBP4 melhoram essa resistência. A relação da resistência à insulina com a hipertensão e a doença cardiovascular está bem estabelecida. A resistina, outra importante adipocitocina, tem papel na inflamação pelo fato de induzir a adesão vascular como molécula de expressão, o que resulta no aumento da infiltração dos leucócitos no tecido, incluindo o tecido adiposo<sup>86</sup>. Sabe-se que esse é um mecanismo importante na doença aterosclerótica. Em suma, os aspectos ambientais têm papel importante na etiopatogenia da hipertensão e nas alterações metabólicas, que juntamente com a obesidade formam um agrupamento de fatores de risco para a doença aterosclerótica. Entre os fatores ambientais e a manifestação final (complicações) da doença aterosclerótica, já se sabe que a ativação de sistemas e eixos interligados no organismo vai resultar na mobilização de um grande número de moléculas envolvidas no mecanismo da doença vascular e entre elas estão as adipocitocinas.

## REFERÊNCIAS

- Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997;13:795-803.
- Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:387-97.
- Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical review: growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1864-70.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1145-58.
- Ailhaud G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(Suppl 2):S1-3.
- Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol*. 2004;82:170-90.
- Wilkison WO, Choy L, Spiegelman BM. Biosynthetic regulation of monobutyrin, an adipocyte-secreted lipid with angiogenic activity. *J Biol Chem*. 1991;266:16886-91.
- Richelsen B. Factors regulating the production of prostaglandin E2 and prostacyclin (prostaglandin I2) in rat and human adipocytes. *Biochem J*. 1987;247:389-94.
- Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol*. 2006;329:570-7; discussion 653-5.
- Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:379-88.
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92.
- Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:471-82.
- Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:10610-5.
- Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspine gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339:430-6.
- Semenkovich CF, Wims M, Noe L, Etienne J, Chan L. Insulin regulation of lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes is mediated at posttranscriptional and posttranslational levels. *J Biol Chem*. 1989;264:9030-8.
- Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest*. 1993;92:2191-8.
- Mandard S, Zandbergen F, Van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Muller M, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem*. 2006;281:934-44.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:979-84.
- Benoist F, Lau P, McDonnell M, Doelle H, Milne R, McPherson R. Cholesteryl ester transfer protein mediates selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by human adipose tissue. *J Biol Chem*. 1997;272:23572-7.
- Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356-62.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347-55.
- Fain JN, Tichansky DS, Madan AK. Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes. *Metabolism*. 2006;55:1113-21.
- Skurk T, Herder C, Kraft I, Muller-Scholz S, Hauner H, Kolb H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology*. 2005;146:1006-11.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2001;276:42077-83.
- Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res*. 2004;45:536-42.
- Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J Biol Chem*. 2001;276:23456-63.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253-61.
- Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1-6.
- Ailhaud G, Teboul M, Massiera F. Angiotensinogen, adipocyte differentiation and fat mass enlargement. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:385-9.
- Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Muller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146:2699-708.
- Mick GJ, Wang X, McCormick K. White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology*. 2002;143:948-53.

32. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10464-9.
33. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigne C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol*. 2005;245:7-9.
34. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287:E331-9.
35. Gabrielsson BG, Johansson JM, Jennische E, Jernas M, Itoh Y, Peltonen M, et al. Depot-specific expression of fibroblast growth factors in human adipose tissue. *Obes Res*. 2002;10:608-16.
36. Iyengar P, Espina V, Williams TW, Lin Y, Berry D, Jelicks LA, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *J Clin Invest*. 2005;115:1163-76.
37. Ramis JM, Franssen-van Hal NL, Kramer E, Llado I, Bouillaud F, Palou A, et al. Carboxypeptidase E and thrombospondin-1 are differentially expressed in subcutaneous and visceral fat of obese subjects. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:1960-71.
38. Voros G, Lijnen HR. Deficiency of thrombospondin-1 in mice does not affect adipose tissue development. *J Thromb Haemost*. 2006;4:277-8.
39. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278:11888-96.
40. Takahashi M, Nagaretani H, Funahashi T, Nishizawa H, Maeda N, Kishida K, et al. The expression of SPARC in adipose tissue and its increased plasma concentration in patients with coronary artery disease. *Obes Res*. 2001;9:388-93.
41. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950;41:317-8.
42. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
43. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(Suppl 1):22-8.
44. Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, Trayhurn P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;223:660-5.
45. Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*. 1995;368:488-90.
46. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc*. 1998;57:413-9.
47. Rayner DV, Simon E, Duncan JS, Trayhurn P. Hyperleptinaemia in mice induced by administration of the tyrosine hydroxylase inhibitor alpha-methyl-p-tyrosine. *FEBS Lett*. 1998;429:395-8.
48. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100:270-8.
49. Nijijima A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1998;73:19-25.
50. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, Moar K, Trayhurn P, Williams LM. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;232:383-7.
51. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci*. 1998;18:559-72.
52. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995;377:530-2.
53. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.
54. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394:897-901.
55. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*. 1997;46:313-6.
56. Lostao MP, Urdaneta E, Martinez-Anso E, Barber A, Martinez JA. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. *FEBS Lett*. 1998;423:302-6.
57. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*. 1999;48:426-9.
58. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-9.
59. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221:286-9.
60. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52:268-76.
61. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941-6.
62. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815-9.
63. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*. 2003;52:1655-63.
64. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-9.
65. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypo adiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42:231-4.
66. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005;257:167-75.
67. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology*. 2004;145:484-6.
68. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50:1126-33.
69. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Y et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51:536-40.
70. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002;51:2325-8.
71. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947-53.
72. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:2005-10.
73. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8:1288-95.
74. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:16309-13.
75. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-301.
76. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-6.
77. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103:1057-63.
78. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105:2893-8.
79. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;35:1270-7.
80. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1879-83.
81. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31-56.

82. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, *et al.* Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*. 2001;409:729-33.
83. Shepherd PR, Gnudi L, Tozzo E, Yang H, Leach F, Kahn BB. Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue. *J Biol Chem*. 1993;268:22243-6.
84. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14:1431-7.
85. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, *et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.
86. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-12.
87. Cook KS, Groves DL, Min HY, Spiegelman BM. A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:6480-4.
88. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, *et al.* Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science*. 1987;237:402-5.
89. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987;237:405-8.
90. Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol*. 1999;10:31-41.
91. Murray I, Sniderman AD, Cianflone K. Mice lacking acylation stimulating protein (ASP) have delayed postprandial triglyceride clearance. *J Lipid Res*. 1999;40:1671-6.
92. Harrison DG, Vinh A, Lob H, Madhur MS. Role of the adaptive immune system in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(2):203-7.

# Tratamento atual das dislipidemias

*Current treatment of dyslipidemia*

Marcio Hiroshi Miname<sup>1</sup>, Raul Dias dos Santos Filho<sup>1</sup>

## RESUMO

A dislipidemia representa um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. A identificação da etiologia da dislipidemia consiste em uma das principais etapas do seu manejo clínico. O tratamento deve levar em consideração a estratificação de risco cardiovascular de cada paciente: quanto maior o risco, maior o benefício de um tratamento mais intensivo. As maiores evidências de benefícios são vistas com a classe das estatinas. É importante considerar que a meta primária de tratamento deve ser focada no LDL-colesterol, exceto em casos extremos de triglicérides muito elevados, em que o risco de pancreatite deve ser levado em consideração e a redução de triglicérides deve ser prioritária. A elevação do HDL-colesterol de forma "artificial" por enquanto não apresenta benefício de forma robusta, porém novas medicações estão em estudo e podem trazer novas perspectivas nesse contexto.

## PALAVRAS-CHAVE

Dislipidemia, estatina, aterosclerose, risco cardiovascular, efeitos colaterais.

## ABSTRACT

Dyslipidemia is one of the main risk factors for the development of atherosclerosis. The identification of the etiology of dyslipidemia is one of the main steps of clinical management. The treatment should consider the stratification of cardiovascular risk for each patient: the higher the risk, the greater the benefit of a more intensive treatment. Statins are the drugs where the benefits for the treatment of dyslipidemia were stronger. The primary goal of treatment should be focused on LDL-cholesterol, except in cases of very high triglycerides, whose risk of associated pancreatitis should be taken into consideration and reduction of triglycerides should be the priority. Artificial elevation of HDL-cholesterol does not have shown reduction of cardiovascular disease, but new drugs are under study and can bring new perspectives in this regard.

## KEYWORDS

Dyslipidemia, statin, atherosclerosis, cardiovascular risk, side effects.

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo entre homens e mulheres<sup>1,2</sup>. Atualmente, mais de 4,5 milhões das mortes nos países em desenvolvimento são causadas por DCV<sup>3,4</sup>. Estima-se que a doença arterial coronária (DAC) será a principal causa de morte nos países em desenvolvimento até o ano de 2020<sup>5</sup>. A fisiopatologia da DAC envolve o processo de aterosclerose. A aterosclerose é um processo dinâmico e evolutivo, tratando-se de doença da parede da artéria, caracterizada pelo crescimento de uma lesão que apresenta um componente lipídico e um componente de proliferação celular e fibrose. Já está bem estabelecido que a dislipidemia, principalmente representada por níveis elevados de LDL-colesterol, apresenta um papel central na fisiopatologia da aterosclerose.

O manejo e a abordagem da dislipidemia evoluíram muito nas últimas décadas. Cada vez mais surgem evidências de que quanto maior a redução do LDL-colesterol com o uso das estatinas, principalmente em indivíduos de alto risco de eventos cardiovasculares, maior é o benefício obtido. Dessa forma, novas metas do que seria o controle lipídico ideal vem sendo colocadas em discussão<sup>6</sup>.

Nesta revisão, serão abordados os principais aspectos relacionados ao manejo do paciente dislipidêmico.

## BASES DO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

O tratamento da dislipidemia deve inicialmente levar em consideração se existe alguma causa identificável para ela, pois isso traz implicação imediata na estratégia terapêutica a ser adotada. Por exemplo, um paciente que apresenta dislipidemia secundária a hipotireoidismo deve inicialmente receber a reposição adequada de hormônios tireoidianos, bem como terapia específica para dislipidemia após a normalização da endocrinopatia<sup>7</sup>; o paciente diabético descompensado pode apresentar hipertrigliceridemia em decorrência do próprio diabetes, e o melhor controle glicêmico pode reduzir seus níveis de triglicérides. Outras causas importantes de dislipidemia secundária são<sup>8</sup>: insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, algumas medicações (diurético tiazídico em altas doses, betabloqueador, estrógenos, inibidores de protease, corticosteroides, esteroides anabolizantes, entre outros), doenças hepáticas colestáticas, etilismo, tabagismo. Uma vez identificada a etiologia da dislipidemia e realizadas medidas pertinentes, inicia-se tratamento específico para ela.

O tratamento do paciente dislipidêmico deve ser baseado no risco cardiovascular, e a estratificação dele é importante para identificação de indivíduos assintomáticos, mas com risco de evento cardiovascular elevado pela presença dos principais fatores associados. A estimativa do risco de evento cardiovascular resulta da interação desses fatores de risco de forma complexa. Existem vários algoritmos elaborados para estimativa desse

risco, sendo o mais utilizado o escore de risco de Framingham (ERF)<sup>9</sup>. O ERF prediz o risco de infarto e morte em 10 anos para indivíduos sem diagnóstico prévio de doença cardiovascular. Existem mais duas versões para o ERF, uma delas avalia também o risco de angina<sup>10</sup> e a outra inclui risco de doença aterosclerótica periférica, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca<sup>11</sup>. O ERF apresentado é a versão adotada pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>12</sup>.

A estratificação de risco cardiovascular deve seguir as seguintes etapas<sup>12</sup>:

1<sup>o</sup>) Avaliar presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes – Os indivíduos que já apresentam doença aterosclerótica são considerados de alto risco pela simples manifestação prévia de aterosclerose (risco maior que 20% em 10 anos de novos eventos cardiovasculares). A presença de diabetes melito tipo 1 ou 2 é considerada equivalente de doença aterosclerótica pelo agravante de risco de sua presença e, dessa forma, os portadores dessa doença são abordados como indivíduos de alto risco. São considerados pacientes portadores de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes aqueles com os seguintes diagnósticos: doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda, cardiomiopatia isquêmica); doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório); doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos; doença arterial periférica; doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%); diabetes melito tipo 1 ou 2<sup>12</sup>.

2<sup>o</sup>) Cálculo do ERF – Naqueles indivíduos em que foi excluído o diagnóstico de doença aterosclerótica ou equivalente, deve-se proceder para o cálculo do ERF. Indivíduos com ERF menor que 10% são classificados como de baixo risco; indivíduos com risco entre 10% e 20% são de risco intermediário e indivíduos com ERF maior que 20% são de alto risco<sup>12</sup> (Tabela 1).

3<sup>o</sup>) Avaliar presença de agravantes de risco – Existem evidências de que mais da metade das mortes coronárias ocorre nas categorias de risco médio e baixo<sup>13</sup>, lembrando que 35% dos adultos são classificados como de baixo risco e 40% estão como risco intermediário e que a avaliação dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronária falha em identificar o aparecimento de eventos coronários entre 25%-50% dos casos<sup>14</sup>. A presença de determinados agravantes de risco cardiovascular indica um risco mais elevado de evento. Sua incorporação à estratificação pelo ERF visa aperfeiçoar a avaliação do risco real do paciente. A presença de qualquer um deles eleva o paciente a uma categoria de risco acima daquela predeterminada pelo ERF (exemplo: um paciente com ERF de 15% pode ser reclassificado como de alto risco se apresentar um agravante de risco). São considerados agravantes de risco os seguintes fatores:

- história familiar de doença coronária prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos);
- síndrome metabólica;
- micro ou macroalbuminúria;
- hipertrofia ventricular esquerda;
- insuficiência renal crônica (Cr  $\geq$  1,5 mg/dl ou Cl Cr < 60 ml/min);
- proteína C reativa de alta sensibilidade > 3 mg/l (na ausência de outras doenças inflamatórias);
- exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica (escore de cálcio > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo; espessamento de carótida > 1 mm);
- índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9.

4º) Avaliar metas terapêuticas de tratamento – Após estabelecer o risco cardiovascular do paciente, deve-se estabelecer as metas de tratamento baseadas nesse risco<sup>12</sup>. Quanto maior o risco CV, mais intensivo deve ser o tratamento estabelecido, em particular visando atingir metas de perfil lipídico. Inicialmente, todos os pacientes devem ser orientados quanto à instituição de medidas não farmacológicas, isto é, modificação do estilo de vida (MEV). Dependendo do risco em que o paciente se enquadra, pode-se apenas instituir a MEV como medida inicial

ou, nos casos de pacientes com aterosclerose manifesta ou de alto risco pelo ERF, pode-se associar tratamento farmacológico. Em relação ao perfil lipídico, a primeira meta de tratamento a ser atingida deverá ser a de LDL-c.

Uma vez atingida essa meta, deve-se focar nos níveis de triglicérides e de HDL-c. Em pacientes com hipertrigliceridemia (triglicérides > 150 mg/dl), a avaliação do denominado colesterol não HDL (colesterol total menos HDL-c) confere uma ideia melhor do total de lipoproteínas aterogênicas (LDL, VLDL e IDL) do que somente a avaliação isolada do LDL-c<sup>15</sup>. Como regra geral, a meta do colesterol não HDL é 30 mg/dl maior do que a meta de LDL-c para a categoria de risco. Em pacientes com níveis muito elevados de triglicérides (> 500 mg/dl), pelo risco de pancreatite, o triglicérides deve ser reduzido de forma prioritária<sup>12</sup> (Tabelas 3 e 4).

As metas e o arsenal terapêutico para tratamento das dislipidemias vêm se alterando com o surgimento de novos ensaios clínicos, os quais trazem cada vez mais evidências de que o tratamento agressivo de pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares é benéfico. As metas de tratamento e a forma de estratificação expostas resumem a melhor conduta clínica a ser adotada à luz dos conhecimentos atuais. Um trabalho que trouxe nova reflexão sobre metas de tratamento foi o estudo JUPITER<sup>16</sup>, o qual incluiu pacientes de prevenção primária, homens com idade maior ou igual a 50 anos, mulheres

**Tabela 1.** Pontuação para os fatores de risco cardiovascular para cálculo do escore de risco de Framingham (ERF)<sup>12</sup>

<b>Colesterol total, mg/dl</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade (anos) 70-79</b>	<b>Colesterol total, mg/dl</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade (anos) 70-79</b>
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
$\geq$ 280	11	8	5	3	1	$\geq$ 280	13	10	7	4	2

<b>Fumo</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade (anos) 70-79</b>	<b>Fumo</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade (anos) 70-79</b>
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

<b>HDL-colesterol (mg/dl)</b>	<b>Pontos</b>	<b>HDL-colesterol</b>	<b>Pontos</b>
$\geq$ 60	-1	$\geq$ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

<b>PA (sistólica, mm Hg)</b>	<b>Não tratada</b>	<b>Tratada</b>	<b>PA (sistólica, mm Hg)</b>	<b>Não tratada</b>	<b>Tratada</b>
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
$\geq$ 160	2	3	$\geq$ 160	4	6

**Tabela 2.** Tabela para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres baseada na pontuação obtida pela tabela 1 (escore de risco de Framingham)<sup>12</sup>

HOMENS		MULHERES	
Idade	Pontos	Idade	Pontos
20-34	-9	20-34	-7
35-39	-4	35-39	-3
40-44	0	40-44	0
45-49	3	45-49	3
50-54	6	50-54	6
55-59	8	55-59	8
60-64	10	60-64	10
65-69	11	65-69	12
70-74	12	70-74	14
75-79	13	75-79	16
Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 1	≥ 30		

**Tabela 3.** Conduta terapêutica baseada na estratificação de risco<sup>12</sup>

Estrato	Medida terapêutica inicial	Reavaliação de metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco intermediário	MEV	3 meses
Alto risco	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

**Tabela 4.** Metas terapêuticas<sup>12</sup>

	Risco em 10 anos	Meta terapêutica (mg/dL)	
		LDL-C	não LDL-C
Baixo risco	< 10%	< 160	< 190
Risco intermediário	10% a 20%	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos	> 20%	< 100	< 130
Aterosclerose manifesta	> 20%	< 70	< 100
		HDL-C	TG
Homens		≥ 40	< 150
Mulheres		≥ 50	< 150
Diabéticos		≥ 45	< 150

com idade igual ou maior a 60 anos, todos com LDL-c abaixo de 130 mg/dl (mediana 108 mg/dl) e PCR acima de 2 mg/l (mediana 4,25 mg/l). O desfecho primário foi composto de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), revascularização arterial, hospitalização por angina instável ou morte de causa cardiovascular. Foram randomizados 17.802 pacientes para rosuvastatina 20 mg/dia ou placebo. O estudo foi interrompido com uma mediana de seguimento de 1,9 ano (máximo de 5,0). A rosuvastatina reduziu o LDL-c em 50% e a PCR, em 37%. O desfecho primário foi de 0,77 e 1,36 por 100 pessoas/ano de seguimento, respectivamente para rosuvastatina e placebo ("hazard ratio" para rosuvastatina de 0,56; IC 95% 0,46-0,69,  $p < 0,00001$ ). Também houve redução de morte por qualquer causa a favor da rosuvastatina (hazard ratio 0,80; IC 95% 0,67-0,97;  $p = 0,02$ ). Uma análise prospectiva do JUPITER também revelou que houve maior redução de eventos vasculares nos pacientes que atingiram LDL-c menor que 70 mg/dl e PCR menor que 2 mg/l, comparado aos indivíduos que atingiram uma ou nenhuma dessas metas. Embora ainda não haja recomendações oficiais das sociedades médicas após a publicação do JUPITER, acreditamos que seus resultados devem mudar a conduta clínica. Considerando-se um risco médio de eventos cardiovasculares nos pacientes do JUPITER de pelo menos 1% ao ano, ou seja, risco intermediário, após esse estudo, a meta para pacientes de risco médio com as características de inclusão no JUPITER deverá ser no mínimo LDL-c abaixo de 100 mg/dl, dependendo da reavaliação a ser realizada do ATP IV ser  $< 70$  mg/dl. É importante enfatizar que, embora as diretrizes proponham metas de LDL-c específicas para cada nível de risco, o mais importante é a redução percentual do LDL-c para a prevenção adequada da aterosclerose. Dessa forma, é nossa opinião que o LDL-c deverá ser reduzido entre 40%-50% para prevenção adequada tanto primária como secundária<sup>17,18</sup>.

## MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

O tratamento dietético das dislipidemias é de certa forma restritivo<sup>19</sup>, entretanto, se não houver excesso de peso, não é necessária uma diminuição do consumo calórico. Na realidade, deve ser feita troca de nutrientes sem necessariamente haver diminuição de calorias (substituição isocalórica). Deve ser estimulado o consumo de alimentos que diminuam o colesterol sem, contudo, deixar de lado as fontes nutricionais e calóricas adequadas. Recomenda-se, então, o consumo de gorduras poli e monoinsaturadas (peixes, carnes magras e de aves, óleos vegetais – soja, milho, canola e oliva –, legumes, grãos e nozes) e de produtos derivados do leite pobres em gordura saturada (leite desnatado, queijo branco, ricota, requeijão). Deve-se dar preferência aos carboidratos complexos (pães, massas, cereais, batatas), em vez de açúcar, bem como ao consumo de frutas, grãos e vegetais, de preferência

de cor verde-escura e amarela. Devem ser utilizadas margarinas cremosas no lugar das em tabletes. A ingestão de sal (NaCl) não deve ser superior a 6 g/dia. Deve ser feita restrição do consumo de doces e refrigerantes e, para os que bebem álcool, a ingestão não deve ser superior a 30 g de etanol para os homens (350 ml de cerveja, 30 ml de bebidas destiladas e 100 ml de vinho) e 15 g para as mulheres. Nos portadores de hipertrigliceridemia, a ingestão de álcool é proibida.

Quando há excesso de peso, a ingestão calórica deve ser direcionada à perda de peso. A síndrome metabólica e a lipodistrofia estão associadas ao acúmulo de gordura central no organismo. Perdas de 5% a 10% do excesso de peso levam à melhora do perfil lipídico e da resistência à insulina nos portadores da síndrome metabólica. O exercício físico por si só previne a aterosclerose, além disso está associado à perda e ou à manutenção do peso e à melhora dos triglicérides e HDL-colesterol (quando os triglicérides estão elevados). O exercício é especialmente benéfico em controlar as alterações dos portadores de síndrome metabólica<sup>20</sup>.

## MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

### ESTATINAS

Os fármacos de primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia são os inibidores da HMGCo-A redutase ou estatinas. As estatinas reduzem o risco de infarto do miocárdio, morte, necessidade de revascularização do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)<sup>21,22</sup>. A metanálise do CTT (Cholesterol Treatment Trialists)<sup>23</sup> incluiu dados individuais de cerca de 170 mil pacientes em estudos clínicos de estatina versus placebo ou tratamento mais intensivo versus menos intensivo. Os resultados foram expressivos: redução de evento vascular maior de 22% e de 10% na mortalidade por todas as causas para cada 1 mmol/l da queda do LDL-c. As estatinas diminuem o LDL-C de 20% a 55%<sup>24</sup>. Quando se dobra a dose de uma estatina em média se ganha 6% de redução do LDL-C. Em indivíduos não hipertrigliceridêmicos, as reduções dos triglicérides do plasma estão na faixa de 5%-10%. Entretanto, em indivíduos com triglicérides  $> 250$  mg/dl, podem-se atingir reduções de 20%-45%. Apesar disso, as estatinas não são a primeira escolha para indivíduos com triglicérides  $> 400$  mg/dl. A potência em reduzir o LDL-C das estatinas nas doses iniciais dos medicamentos é a seguinte<sup>24</sup>: rosuvastatina  $>$  atorvastatina  $>$  sinvastatina  $>$  pravastatina = lovastatina  $>$  fluvastatina. Além dos efeitos hipolipemiantes, esses medicamentos apresentam outros possíveis efeitos antiaterogênicos: diminuição da oxidação da LDL, efeito antif formação de trombos plaquetários e efeitos anti-inflamatórios<sup>25</sup>. Por serem potencialmente teratogênicas, as estatinas estão contraindicadas na gestação. Mulheres em

período reprodutivo devem fazer uso de contracepção adequada quando utilizam estatinas.

Os efeitos colaterais mais preocupantes são elevação das aminotransferases (ALT, AST > 3x o limite superior do normal) e da creatinoquinase (CPK > 10x o limite superior do normal), o que ocorre em cerca de 0,1% dos pacientes<sup>12</sup>. Se esses limites forem superados ou se houver dor muscular, mesmo com CPK normal, esses fármacos deverão ser suspensos. Com exceção da atorvastatina e da rosuvastatina, todas as estatinas devem ser tomadas à noite. A atorvastatina, a sinvastatina e a lovastatina são metabolizadas principalmente pelo citocromo P450 3A4, comum aos inibidores de protease, aos imidazólicos, aos antibióticos macrolídeos e à ciclosporina, fato que pode elevar os níveis séricos das estatinas e causar maior toxicidade muscular (toxicidade farmacocinética). Além da interação medicamentosa, deve-se estar atento a indivíduos potencialmente de risco para o desenvolvimento de efeitos colaterais com estatinas: idosos, sexo feminino, baixa compleição física, hipotireoidismo, etilismo, atividade física intensa, história familiar de miopatia, histórico prévio de CPK elevada, insuficiências orgânicas (insuficiência renal ou hepática principalmente), dose alta de estatina. A fluvastatina é metabolizada principalmente pelo citocromo P 450 2C9. A pravastatina e a rosuvastatina praticamente não são metabolizadas pelo citocromo P450. Pravastatina e atorvastatina (por sua potência, porém com um pouco mais de cuidado) são as estatinas de escolha em indivíduos em uso de inibidores de protease para controle do HIV<sup>26</sup>. O uso de sinvastatina está formalmente contraindicado nesses pacientes devido aos elevados níveis séricos dessa droga em sua associação com inibidores de protease e ao consequente risco de rabdomiólise. As doses das estatinas devem ser tituladas para atingir as metas de prevenção da aterosclerose. Atualmente, sabe-se que a segurança das estatinas já foi demonstrada em vários estudos, inclusive com altas doses<sup>27</sup>. Em vista disso, uma força-tarefa de especialistas publicou em 2006 um documento que considera desnecessária a dosagem periódica de CPK em indivíduos assintomáticos, recomendando sua dosagem apenas em pacientes que apresentem sintomas musculares<sup>27,28</sup>.

#### RESINAS DE TROCA

As resinas de troca são fármacos utilizados para reduzir o LDL-c<sup>12</sup>. Elas diminuem a absorção do colesterol, pois se ligam aos sais biliares no intestino. Em doses-padrão de 8 a 20 g/dia, tanto a colestiramina como o colestipol reduzem o LDL-c em 10% a 20%. Paradoxalmente, as resinas podem aumentar a síntese de VLDL e elevar os níveis de triglicérides em 15% a 30%. O estudo do *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*, publicado em 1984, já havia demonstrado redução em 19% ( $p < 0,05$ ) no desfecho primário composto por morte coronária

e infarto não fatal em uma população de homens assintomáticos de meia-idade<sup>29</sup>.

O grande fator limitante do uso das resinas é a alta incidência de efeitos colaterais no trato digestivo, o que leva à baixa aderência ao tratamento. Atualmente, as resinas são utilizadas como adjuvantes às estatinas, sendo drogas de escolha em crianças com menos de 10 anos de idade e mulheres grávidas e uma alternativa às estatinas em mulheres no período reprodutivo. As resinas devem ser administradas nas refeições e 1 hora antes ou 3 horas após a ingestão de outros medicamentos, pois podem reduzir a absorção deles, exemplo clássico dos anticoagulantes orais e digoxina.

#### EZETIMIBA

Este é um medicamento que inibe a absorção do colesterol por efeito direto no intestino, ligando-se à proteína de *Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)*<sup>30</sup>. A dose de 10 mg reduz o LDL-c em cerca de 20%. A sua grande vantagem está em potencializar os efeitos das estatinas de forma importante. A ezetimiba não é metabolizada pelo citocromo P450 3A4, porém é necessária a monitoração da ALT e AST quando associado às estatinas. Os efeitos colaterais da ezetimiba são muito mais tolerados que os das resinas. Atualmente, a ezetimiba vem sendo estudada em termos de redução de eventos cardiovasculares. O estudo SEAS, publicado em 2008, incluiu 1.873 pacientes com estenose aórtica, os quais foram randomizados para uso de sinvastatina 40 mg e ezetimiba *versus* placebo<sup>31</sup>. Não houve diferença em relação ao desfecho primário (morte por causas cardiovasculares, troca de válvula aórtica, infarto do miocárdio não fatal, hospitalização por angina instável, insuficiência cardíaca, revascularização miocárdica e AVC não hemorrágico), apesar de ocorrer menor taxa de revascularização miocárdica no grupo tratado (HR 0,78, IC 95% 0,63-0,97,  $p = 0,02$ ). Mais recentemente, o estudo SHARP demonstrou evidências em redução de evento vascular maior a favor da associação sinvastatina/ezetimiba (HR 0,83, IC 95% 0,74-0,94,  $p = 0,0021$ ) comparado ao placebo, em pacientes com insuficiência renal crônica (1/3 de dialíticos)<sup>32</sup>.

## TRATAMENTO DA HIPERTRIGLICERIDEMIA

#### FIBRATOS

São os medicamentos de escolha para o tratamento da hipertrigliceridemia e têm papel importante para tratamento das dislipidemias mistas. São indicados se triglicérides > 500 mg/dl e principalmente se > 1.000 mg/dl. Os fibratos reduzem o risco de pancreatite e de doença coronária em portadores de hipercolesterolemia e em indivíduos que já sofreram infarto do miocárdio (respectivamente, estudos de Helsinki e VA-HIT com genfibrozila<sup>33,34</sup>). Agem estimulando os receptores nucleares

PPAR alfa (*peroxisome proliferator activator receptors* – receptores ativadores da proliferação de peroxissomos). Em média, os fibratos reduzem os triglicérides em 30%, entretanto a redução pode chegar à ordem dos 60% nos hipertrigliceridêmicos graves. Os fibratos aumentam em média o HDL-C em 10%. Embora não sejam fármacos de escolha para o tratamento da hipercolesterolemia, os fibratos podem reduzir o LDL-c nos pacientes com dislipidemia mista. A intensidade de redução do LDL-c depende do fibrato usado. Em doses usuais, os medicamentos de nova geração como o fenofibrato micronizado e o ciprofibrato reduzem o LDL-c de 24% a 31% contra 10% a 15% dos medicamentos mais antigos como o gemfibrozila e o bezafibrato. O fenofibrato é uricosúrico, sendo útil para pacientes com hiperuricemia. Os fibratos diminuem a proporção de LDL pequena e densa (padrão tipo B da LDL encontrado quando os níveis de triglicérides do plasma estão acima de 150 mg/dl).

Os efeitos colaterais mais preocupantes com o uso dos fibratos são elevação das aminotransferases (ALT, AST) e da creatinoquinase (CPK) em cerca de 0,1% dos pacientes. Da mesma forma que as estatinas, para a ALT e a AST, são tolerados valores de até 3x o normal e para CPK 10X o valor normal. Os fibratos não são metabolizados pelo citocromo P450 3A4, porém sua associação com estatinas deve ser feita com cuidado, pois pode levar à rhabdomiólise (toxicidade farmacodinâmica). Os principais indivíduos sob risco de desenvolvimento de toxicidade muscular são os idosos e os portadores de insuficiência renal.

As evidências do benefício dos fibratos em pacientes com síndrome metabólica vêm da análise de subgrupo dos grandes ensaios clínicos com essa medicação. O HHS (*Helsinki Heart Study*)<sup>33</sup> comparou gemfibrozil com placebo em homens de meia-idade livres de doença cardiovascular na entrada do estudo. Os pacientes com índice de massa corpórea (IMC) acima de 26 kg/m<sup>2</sup> apresentaram maior redução de eventos a favor do grupo gemfibrozil do que os com IMC abaixo. Além disso, a redução de eventos cardiovasculares foi maior no grupo com triglicérides acima de 200 mg/dl (redução de 56%), e a redução na população geral do estudo foi de 34% ( $p < 0,02$ ), em ambos a favor do grupo gemfibrozil. O estudo BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*)<sup>35</sup> comparou bezafibrato *versus* placebo em pacientes com doença cardiovascular prévia. Não houve benefício em relação ao desfecho primário de incidência de IAM não fatal ou morte coronária. No estudo FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study*)<sup>36</sup>, comparando fenofibrato *versus* placebo, em pacientes diabéticos, ocorreu uma redução não significativa de 11% de eventos cardiovasculares a favor do fenofibrato ( $p = 0,16$ ). Também houve tendência à redução de evento no grupo fenofibrato, naqueles com HDL-c basal baixo.

A associação de estatinas e fibratos parece ser uma combinação muito atrativa para pacientes com dislipidemia mista. Entretanto, o maior problema do uso concomitante dessas medicações é o risco de miopatia. O gemfibrozil aumenta a concentração plasmática das estatinas, portanto deve-se evitar essa combinação. Um dos fibratos com melhor perfil de segurança para associação com estatinas é o fenofibrato. O benefício do uso isolado de um fibrato foi demonstrado no HHS, porém o que ainda não foi demonstrado de forma convincente foi o benefício da associação estatina + fibrato em termos de redução de eventos cardiovasculares. O estudo ACCORD<sup>37</sup>, conduzido em pacientes diabéticos tipo 2, não demonstrou benefício da associação da sinvastatina com fenofibrato em relação ao uso isolado da estatina. Entretanto, os pacientes desse estudo não apresentavam dislipidemia grave (triglicérides alto com HDL-c baixo). Estudo de metanálise mostra que possivelmente os pacientes com dislipidemia grave (HDL < 35 e triglicérides > 200 mg/dl) apresentam maior benefício do uso do fibrato<sup>38</sup>.

### ÔMEGA 3

Os ácidos graxos ômega 3, principalmente os encontrados nos óleos de peixe (EPA e DHA)<sup>10</sup>, reduzem a produção de VLDL e, conseqüentemente, os triglicérides do plasma. São recomendadas doses maiores ou iguais a 4 g por dia. Os ácidos graxos ômega 3 são adjuvantes aos fibratos no tratamento das hipertrigliceridemias graves. Apresentam também efeito antiagregante plaquetário. Existem evidências de seus benefícios em redução de eventos cardiovasculares tanto em prevenção primária como secundária.

### NIACINA

A niacina ou ácido nicotínico diminui o LDL-c em 5%-25%, aumenta o HDL-C em 15%-35% e diminui os triglicérides em 20%-50%<sup>10</sup>. A niacina bloqueia a síntese hepática de VLDL e LDL no fígado. Na forma de liberação intermediária (*extended release*), utilizam-se de 1-3 g/dia. A limitação ao uso do ácido nicotínico ocorre em razão dos frequentes efeitos colaterais, os quais podemos citar rubor facial, hiperuricemia e alterações do trânsito intestinal. É importante lembrar que a formulação de niacina de liberação intermediária (Niaspan<sup>®</sup>, no Brasil Acinic<sup>®</sup> e Metri<sup>®</sup>) apresenta tolerância bem superior às formulações de ação rápida, sem, contudo, elevar o risco de insuficiência hepática como ocorre com as formulações de liberação lenta ou de descompensações graves da glicemia como na forma cristalina<sup>39</sup>. Foi desenvolvida uma medicação (laropiranto) que inibe de forma seletiva o receptor da prostaglandina D2, reduzindo o *flush* da niacina.

Recentemente, o estudo AIM-HIGH<sup>40</sup> colocou em dúvida o real benefício do ácido nicotínico no cenário de redução intensiva do LDL-colesterol. O estudo incluiu 3.414 pacientes de prevenção secundária para placebo *versus* ácido nicotínico

(1.500 a 2.000 mg por dia), com uma estratégia em ambos os grupos em manter o LDL-colesterol entre 40-80 mg/dl. O estudo foi interrompido ao final de três anos por falta de eficácia do ácido nicotínico, apesar de seus benefícios sobre o perfil lipídico. Entretanto, ainda restam dúvidas sobre o seu benefício em outro tipo de população, como aqueles que não atingiram meta de LDL-colesterol e aqueles com HDL-colesterol mais baixo ainda.

## CONCLUSÃO

O tratamento das dislipidemias deve ser baseado na sua etiologia e no risco de evento cardiovascular do indivíduo. As maiores evidências de benefícios são com a classe das estatinas. Lembrando que a meta primária de tratamento deve ser focada no LDL-colesterol, exceto em casos extremos de triglicérides muito elevado, em que o risco de pancreatite deve ser levado em consideração e a redução de triglicérides deve ser prioritária. A elevação do HDL-colesterol de forma "artificial" por enquanto não apresenta benefício de forma robusta, porém novas medicações estão em estudo e podem trazer novas perspectivas nesse aspecto.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The World Health Report 2001. Available at: <http://www.who.int/whr>.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
- Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality and incidence rates. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:63-8.
- World Health Organization. The World Health Report 1997. Geneva: WHO; 1997.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. In: Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston (Mass): Harvard School of Health; 1996.
- Grundt SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(9):860-6.
- Rosenson RS, Baker AL, Chow MJ, Hay RV. Hyperviscosity syndrome in a hypercholesterolemic patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1990;98(5 Pt 1):1351-7.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- Santos RD. III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(Suppl 3):1-48.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: department of atherosclerosis of Brazilian society of cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):2-19.
- Pitt B, Rubenfire M. Stratification for the detection of preclinical coronary artery disease. *Circulation*. 1999;99:2610-2.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
- Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284-99.
- Grundt SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman JI, Kahn RA, and for Conference Participants. Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparisons of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
- Laufs U, Liao JK. Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5:372-8.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2003;17:851-9.
- Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*. 2006;97(Suppl 8A):69C-76C.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin assessment task force. *Am J Cardiol*. 2006;97(Suppl):89C-94C.
- Lipid Research Clinics Program: The Coronary Primary Prevention Trial: Reduction in incidence of coronary disease. *JAMA*. 1984;251:351.
- Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729-41.
- Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;377(9784):2181-92.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45.
- Rubins HB, Robins SJ. Conclusions from the VA-HIT study. *Am J Cardiol*. 2000;86:543-4.
- Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1154-60.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with

- type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
37. Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
  38. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692-4.
  39. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, *et al*. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2000;85:1100-5.
  40. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, *et al*. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.

# O controle da glicemia como um fator atenuante do estresse oxidativo da hipertensão arterial

*The blood glucose control as an attenuating factor in oxidative stress of arterial hypertension*

Thays de Ataíde e Silva<sup>1</sup>, Sandra Mary Lima Vasconcelos<sup>2</sup>

## RESUMO

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco cardiovascular, e a associação com o diabetes é muito frequente e piora o prognóstico dos pacientes. O aumento do estresse oxidativo é um dos mecanismos envolvidos nas alterações vasculares da hipertensão e pode ser mais acentuado pela presença de diabetes, principalmente quando não controlado. Assim, um controle adequado da glicemia poderia diminuir o estresse oxidativo associado à hipertensão, com possível impacto nas complicações cardiovasculares das duas doenças.

## PALAVRAS-CHAVE

Estresse oxidativo, hipertensão arterial, diabetes.

## ABSTRACT

Arterial hypertension is one of the major cardiovascular risk factors, and the association of diabetes is frequent and can impair the prognosis of the patients. An increased oxidative stress is one of the mechanisms involved in vascular changes induced by hypertension that can be worsening by diabetes, especially if not under control. Thus, an adequate control of glycaemia could decrease oxidative stress related to hypertension, and consequently improve the cardiovascular prognosis of both diseases.

## KEYWORDS

Oxidative stress, hypertension, diabetes.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica em que a disfunção endotelial ocorre com frequência, principalmente associada a um impedimento do relaxamento vascular causado pela menor bioatividade do óxido nítrico (NO) na parede vascular, condição essa atribuída, em parte, ao maior estresse oxidativo<sup>1</sup>. Este, por sua vez, resulta do desequilíbrio entre os sistemas antioxidante e pró-oxidante, em que há ação deletéria de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) no endotélio vascular.

Na HAS, a produção da ERO superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) é intensa devido a uma maior produção de NADPH oxidase estimulada por fenômenos mais ativos, tais como a elevada produção de angiotensina II e maior *shear stress*. O superóxido presente em abundância reage eficientemente com NO, desviando-o de

sua função e formando peroxinitrito, um ERN capaz de formar hidroxila (OH), a ERO mais lesiva ao organismo, uma vez que não existe defesa antioxidante capaz de neutralizá-la<sup>1</sup>. Esse mesmo processo também pode ocorrer na presença de hiperglicemia, mas não é o único. Outros mecanismos pró-oxidantes têm sido apontados, sendo a descrição desses mecanismos o principal objetivo dessa comunicação.

Estados em que a homeostase do metabolismo de carboidratos e lipídeos não é regulada de maneira apropriada pela insulina resultam, primariamente, em um aumento dos níveis de glicose sanguínea em jejum e pós-prandial<sup>2</sup>. Na HAS, sobretudo quando associada à obesidade abdominal, o aumento dos níveis de glicose frequentemente observado, tanto pós-prandial quanto em jejum, pode resultar de um aumento da resistência à insulina, do menor transporte de glicose pelo GLUT4 ou em

1 Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT) da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

2 FANUT-UFAL, PPGNUT/FANUT-UFAL.

Correspondência para: Sandra Mary Lima Vasconcelos. Faculdade de Nutrição (FANUT), Laboratório de Nutrição em Cardiologia. Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões. Tabuleiro do Martins – 57072-970 – Maceió, AL, Brasil. Telefones: (82) 3214-1160/(82) 3214-1177/(82) 9991-6060. E-mail: sandra-mary@hotmail.com

consequência da competição dos ácidos graxos livres com a glicose como substrato energético nos tecidos hepático, muscular e adiposo.

A elevação sustentada da glicemia causa uma série de alterações patológicas no coração, nas artérias e em nervos periféricos, mas o endotélio vascular é o mais afetado, visto ser o alvo primário da hiperglicemia, devido ao fluxo contínuo de glicose que ocorre através dele<sup>2</sup>. A hiperglicemia estimula muitas fontes de EROs, que incluem a fosforilação oxidativa, auto-oxidação da glicose, NAD(P)H oxidase, lipo-oxigenase, citocromo P450, mono-oxigenases e óxido nítrico sintase endotelial (e-NOS)<sup>3</sup> e, portanto, um aumento do estresse oxidativo.

Diversos mecanismos de ação têm sido propostos visando elucidar as anormalidades vasculares estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada à hiperglicemia, sendo os mais estudados aqueles relacionados ao estresse oxidativo: (1) aumento de atividade da aldose redutase peço via dos polióis; (2) formação de produtos avançados da glicação não enzimática (AGEs); (3) ativação de isoformas de proteína C quinase (PK-C); (4) aumento da atividade da via das hexosaminas<sup>4</sup>. Esses mecanismos também seriam os principais envolvidos nas complicações não cardiovasculares do diabetes que evoluem com destruição tecidual<sup>5</sup>. Será relatada abaixo uma breve descrição desses principais mecanismos.

## **AUMENTO DA ATIVIDADE DA ALDOSE REDUTASE – VIA DOS POLIÓIS**

A aldose redutase tem a função de reduzir aldeídos tóxicos oriundos de EROs a álcoois inativos dentro da célula. Na hiperglicemia, essa enzima é recrutada para reduzir glicose a sorbitol e este à frutose pela sorbitol-desidrogenase. A aldose redutase é dependente do cofator NADPH, que é também cofator do mais importante sistema antioxidante intracelular, o sistema glutatona (GSH) redox. Esse sistema permite a reciclagem contínua de glutatona reduzida a partir da glutatona oxidada (GSSG).

Assim, ao reduzir a disponibilidade de NADPH, a hiperglicemia promoveria maior estresse oxidativo por meio da via dos polióis<sup>2,6</sup>. A redução de GSH aumenta a suscetibilidade das células endoteliais à ação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e à citotoxicidade de xenobióticos e compromete o sistema citocromo P450, com limitação na e-NOS responsável pela síntese de NO, resultando em disfunção endotelial. Esse mecanismo poderia ter um papel importante no desenvolvimento ou mesmo na maior gravidade da hipertensão arterial nos pacientes com síndrome metabólica. Além disso, o aumento na relação NADH/NAD<sup>+</sup> está associado à maior formação de superóxido via redução de prostaglandina PG2, por meio da maior atividade da prostaglandina hidroperóxido redutase, que tem o NADH como coenzima<sup>6</sup>.

É importante destacar também que o aumento nos níveis de frutose leva a um aumento na formação de seus derivados, frutose-3-fosfato e 3-deoxigliconas, agentes de glicação não enzimática mais potentes do que a glicose e, portanto, o fluxo de glicose na via dos polióis pode aumentar a formação de AGEs.

## **FORMAÇÃO DE PRODUTOS AVANÇADOS DA GLICAÇÃO NÃO ENZIMÁTICA (AGEs)**

Os produtos de glicação avançada constituem uma diversidade de moléculas oriundas de interações aminocarbonilo, de natureza não enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos<sup>7</sup>.

A partir de uma base de Schiff instável se inicia a via clássica da reação de Maillard, determinada pela condensação de um grupamento carbonila de um açúcar redutor, como a glicose, com um grupamento amina, proveniente, por exemplo, da lisina, aminoácido especialmente suscetível à reação. Em seguida, a base de Schiff sofre rearranjos e se torna mais estável, sendo denominada produto de Amadori, ou produtos iniciais da reação de Maillard, que possuem grupos carbonila reativos. Esses grupos se condensam com aminas, originando os produtos avançados da reação de Maillard, os AGEs<sup>7</sup>. Outros mecanismos alternativos de formação de AGEs incluem a via do estresse carbonílico, a oxidação de lipídeos ou de açúcares como a glicólise e a auto-oxidação de glicose com consequente produção de metilglioxal e glioxal, os quais interagem com aminoácidos para formar AGEs<sup>7</sup>.

Os efeitos patológicos dos AGEs são resultantes da capacidade desses produtos de modificar as propriedades químicas e funcionais das estruturas biológicas. A partir da geração de EROs, ligações cruzadas com proteínas ou interações com receptores, os AGEs promovem estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e maior expressão de mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas (IL-6 e IL-1 $\beta$ )<sup>7</sup>.

Assim, a hiperglicemia estimula a produção de AGEs na célula endotelial e estes, por meio de três mecanismos básicos, podem danificar as células: (1) modificando as estruturas intracelulares, incluindo aquelas envolvidas com a transcrição gênica; (2) alterando a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula, com consequente disfunção; (3) modificando proteínas ou lipídeos sanguíneos, que podem se ligar a receptores específicos e promover a produção de citocinas inflamatórias e de fatores de crescimento, que contribuem para a doença vascular<sup>7</sup>.

## **ATIVAÇÃO DE ISOFORMAS DE PROTEÍNA C QUINASE (PK-C)**

A hiperglicemia promove aumento de diacilglicerol (DAG), o que provoca ativação da proteína C quinase (PKC) e sua transloca-

ção do citosol à membrana plasmática em resposta ao DAG<sup>6</sup>. A PKC ativada aciona diversos mecanismos responsáveis por vasoconstrição e maior produção de fatores de crescimento e fatores inflamatórios no sistema vascular, ao inibir a produção de e-NOS e estimular a produção de endotelina, fibrinogênio, TGF- $\beta$ , PAI-1 e NFK- $\beta$ . Além disso, a PKC também ativa o estresse oxidativo por meio da grande produção da enzima NADPH oxidase, que produz EROs, que são os principais responsáveis por esses efeitos.

### AUMENTO DA ATIVIDADE DA VIA DAS HEXOSAMINAS

Quando há níveis elevados de glicose intracelular, a maior parte é metabolizada pela glicólise, formando glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato. Parte desta última é desviada para uma via de sinalização na qual a glutamina frutose-6-fosfato amido-transferase a converte em glucosamina-6-fosfato e, finalmente, em uridina difosfato N-acetil glucosamina. Esta é adicionada a fatores de transcrição, cujas modificações resultam em mudanças patológicas na expressão gênica, elevando a produção de citocinas inflamatórias e fatores de transcrição<sup>4,8</sup>.

### MECANISMO COMUM DE LESÃO CELULAR

Um mecanismo comum que explicaria as lesões celulares causadas pela hiperglicemia, que teria um impacto maior quando associada à hipertensão, é a produção aumentada de EROs. Nessa situação, ocorreria um aumento da PARP (poli ADP-ribose polimerase), enzima envolvida no reparo de danos ao DNA e, conseqüentemente, uma diminuição da GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), responsável pela metabolização final

da glicose, ativando todas as vias que levariam às alterações funcionais e estruturais das diferentes células-alvo, sobretudo as vasculares<sup>8</sup>.

Em conclusão, diante de todos os mecanismos envolvidos nas lesões vasculares associadas à hiperglicemia, que poderiam desencadear ou mesmo manter as alterações promovidas pela hipertensão arterial, o aumento do estresse oxidativo levando à disfunção endotelial parece ser a principal via dessas alterações. Assim, o controle da hiperglicemia constitui uma abordagem terapêutica extremamente importante para a melhora da função endotelial e conseqüentemente das lesões vasculares, quando essa condição clínica está presente em associação com a hipertensão arterial.

### REFERÊNCIAS

1. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Silva MAM, Gomes ACM. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirevisão. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):269-74.
2. Rocha FD, Teixeira VL, Pereira RC, Kaplan MAC. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. *Rev Bras Farm*. 2006;87(2):49-54.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
4. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12222-6.
5. Schmidt AM, Stern D. A radical approach to the pathogenesis of diabetic complications. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21(10):367-9.
6. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(7):1096-105.
7. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev Nutr*. 2009;22(1):113-24.
8. Brownle M. The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.

# Síndrome metabólica: relato de caso

*Metabolic syndrome: case report*

Davi Bizetti Pelai<sup>1</sup>, Cássia Veridiana Dourado Leme<sup>2</sup>, Cintia Maria Garcia Marchi<sup>2</sup>, Afonso Augusto Carvalho Loureiro<sup>3</sup>, José Fernando Vilela-Martin<sup>2</sup>

## RESUMO

Relata-se um caso de um paciente de 59 anos, obeso, portador de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e dislipidemia, que desenvolveu complicações cardiovasculares decorrentes de um quadro de aterosclerose difusa. Inicialmente, apresentou um quadro de acidente isquêmico transitório. Na evolução, mesmo com tratamento adequado para obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus* e dislipidemia, evoluiu com piora da função renal, insuficiência coronariana, insuficiência arterial periférica e retinopatia. O paciente apresenta um conjunto de fatores de risco cardiovascular, enquadrando-se na conhecida síndrome metabólica. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado dessa síndrome.

## PALAVRAS-CHAVE

Síndrome metabólica, hipertensão, *diabetes mellitus*, dislipidemia.

## ABSTRACT

We report a 59 years-old obese patient, suffering from hypertension, *diabetes mellitus* and dyslipidemia that develop cardiovascular complications arising from a context of widespread atherosclerotic disease. Initially he presented transient ischemic accident. In the follow-up, even under appropriate treatment for obesity, hypertension, *diabetes mellitus* and hyperlipidemia, the patient developed renal insufficiency, coronary insufficiency, peripheral arterial disease and retinopathy. The patient has a set of cardiovascular risk factors that are the main components of the metabolic syndrome. We stress the importance of early diagnosis and proper treatment of this syndrome.

## KEYWORDS

Metabolic syndrome, hypertension, *diabetes mellitus*, dyslipidemia.

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é reconhecida como uma entidade complexa, que associa fatores de risco cardiovascular bem estabelecidos, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP), hiperglicemia, deposição central de gordura, tendo como base a resistência à insulina (RI)<sup>1</sup>. Representa um dos principais desafios da prática clínica, pois sua concomitância com doenças cardiovasculares (DCV) aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vez e a cardiovascular em aproximadamente 2,5 vezes<sup>2</sup>. Os critérios diagnósticos, segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)*<sup>3</sup>, são cinco:

1. Obesidade abdominal – cintura  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres.

2. Hipertrigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl.
3. HDL colesterol  $< 40$  mg/dl em homens e  $< 50$  mg/dl em mulheres.
4. Hipertensão arterial sistêmica  $\geq 130/85$  mmHg.
5. Glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dl.

Novas diretrizes orientam levar em consideração a etnia para caracterizar a obesidade abdominal<sup>4</sup>.

Apesar de não fazerem parte de seus critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão frequentemente a ela associadas, tais como: síndrome dos ovários policísticos, *acanthosis nigrans*, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios, disfunção endotelial e hiperuricemia<sup>1</sup>.

1 Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp).

2 Famerp.

3 Ambulatório de Hipertensão Arterial da Famerp.

Correspondência para: Davi Bizetti Pelai. Rua Lucas Mangini, 234, ap. 32, Edifício Haiti, Vila Santa Cândida – 15091-270 – São José do Rio Preto, SP. Telefone: (17) 3305-0076.

E-mail: davi\_pira@yahoo.com.br

Poucos são os estudos sobre a prevalência da SM na população brasileira<sup>1</sup>. Cerca de 1,1 bilhão de adultos e 10% das crianças do mundo são atualmente considerados portadores de sobrepeso ou de obesidade. No Brasil, o excesso de peso afeta 41,1% dos homens e 40% das mulheres, dentre os quais são considerados obesos 8,9% e 13,1%, respectivamente<sup>5</sup>. O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica caracteriza obesidade do tipo central, visceral ou androgênica<sup>6</sup>. Sabe-se que a chamada obesidade visceral está associada a uma maior mortalidade do que a obesidade periférica. Isso se deve ao fato de o tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, causando, por exemplo, maior produção de glicose e, conseqüentemente, predispondo a DM tipo 2 e hiperinsulinismo. Essa maior secreção de insulina ocasiona retenção de sódio, hiperatividade do sistema nervoso simpático e lesão endotelial, resultando em HAS<sup>5</sup>.

A DLP da síndrome metabólica é caracterizada por níveis baixos de HDL-colesterol e níveis elevados de triglicérides (TG)<sup>1,7</sup>. Todavia, apesar de o LDL-colesterol dosado na prática clínica não se constituir em critério diagnóstico da SM, encontra-se um maior nível de fração do LDL-colesterol pequeno e denso.

A abordagem dos indivíduos portadores de SM tem como objetivo a prevenção dos eventos cardiovasculares, principalmente da doença arterial coronariana e do acidente vascular encefálico, além da progressão do agravamento metabólico<sup>1,7</sup>. Portanto, a estratificação do risco cardiovascular global do indivíduo é importante, levando-se em consideração não somente os níveis de pressão arterial, mas também fatores de risco presentes. No presente caso, a existência da SM já classifica o indivíduo como portador de alto risco cardiovascular adicional, segundo as diretrizes brasileiras de dislipidemia e de hipertensão arterial<sup>6,8</sup>. Assim, pelo alto risco cardiovascular e por apresentar prognóstico desfavorável<sup>2,9</sup>, a SM sempre deve ser amplamente abordada e seus elementos diagnósticos tratados.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 59 anos, branco, foi atendido em 2000 por apresentar parestesia em hemicorpo esquerdo. Relatava ser diabético e hipertenso há 10 anos, com diminuição da acuidade visual há três anos. Negava tabagismo e etilismo. Em uso de nifedipina 40 mg/dia, propranolol 40 mg/dia e insulina NPH 80 UI/dia. História familiar de HAS, DM e acidente vascular cerebral (pai aos 52 anos). Apresentava PA 180 x 100 mmHg; IMC = 34,2 kg/m<sup>2</sup>; cintura abdominal 129 cm; sem alterações motoras. Realizada hipótese diagnóstica de acidente isquêmico transitório. Tomografia computadorizada de crânio, duplex de artérias carótidas e eletrocardiograma (ECG) (Figura 1) mos-

traram-se sem alterações; creatinina (Cr) 1,2 mg/dl, glicemia de jejum 350 mg/dl e urina I com proteínas ++/4+.

Durante a internação, evoluiu com HAS de difícil controle (PA = 220 x 120 mmHg) e confusão mental, sendo necessário o uso de nitroprussiato de sódio. Apresentou piora da função renal, com Cr atingindo 2,1 mg/dl após uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina. Ultrassom de rins e de vias urinárias foi normal. Cintilografia renal foi sugestiva de hipertensão renovascular bilateral com redução simétrica do fluxo renal. Arteriografia renal revelou estenose de artéria renal esquerda, que foi tratada com angioplastia com implante de *stent*. Após o procedimento, houve controle satisfatório da PA (PA < 140 x 90 mmHg) com furosemida 40 mg/dia, nifedipina 60 mg/dia, captopril 150 mg/dia, metildopa 1.500 mg/dia, atenolol 50 mg/dia, Aspirina 100 mg/dia e insulina NPH 50 UI/dia.

Em 2002, apresentou edema vespertino de membros inferiores e dispneia aos grandes esforços, nictúria, polaciúria, urina espumosa e elevação da PA (180 x 100 mmHg).

Em julho de 2006, foi internado com dor precordial, dispneia, sudorese fria e náuseas. O ECG apresentou inversão de onda T em parede anteroapical e infradesnivelamento do segmento ST em parede inferior; troponinas negativas. Cintilografia de perfusão miocárdica mostrou isquemia em área de grande extensão nas regiões anteroapical e parede inferior do ventrículo esquerdo. Cineangiocoronariografia revelou obstrução de 90% do terço proximal da descendente anterior (DA), 70% do terço médio da circunflexa e obstrução total da coronária direita. Submetido à cirurgia de revascularização miocárdica – ponte de mamária para DA e ponte de safena para circunflexa.

Em 2008, apresentou novo episódio de precordialgia. Em novo estudo hemodinâmico, além das alterações já citadas, também apresentava obstrução importante da diagonal (abordada com *stent*) e moderada do tronco da coronária esquerda; enxertos mostravam-se pervios (Figura 2).

Posteriormente, evoluiu com dores em face posterior da panturrilha esquerda ao deambular que melhoravam com repouso. Realizado duplex de membros inferiores, que mostrou ateromatose difusa, com obstrução maior de 50%, no terço distal, da artéria poplítea esquerda. Nessa época, foi acrescentado cilostazol, com melhora da sintomatologia.

Em 2009, teve queixas de dificuldade respiratória durante o sono, sendo diagnosticada apneia obstrutiva do sono, tratada com CPAP. No mesmo ano, apresentou bloqueio atrioventricular (BAV) 2º grau Mobitz I (Figura 3) e BAV avançado durante esforço (Figura 4), sendo implantado marca-passo cardíaco.

Atualmente, encontra-se em acompanhamento ambulatorial. Mantém, mesmo com as devidas orientações, IMC = 37,4 kg/m<sup>2</sup> e cintura abdominal de 131 cm.

A seguir, a evolução dos exames realizados no paciente no período de 2000 a 2010 (Figuras 1 a 7).

**Tabela 1.** Evolução dos exames laboratoriais

Ano	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Glicemia jejum*	350	201	116	-	96	107	112	89	94	86
Hemoglobina (Hb) glicada**	-	9,6	-	5,8	7,5	6,4	7,9	6,8	7,7	6,8
Colesterol total*	172	213	186	104	-	201	151	-	128	140
HDL*	28	30	33	28	-	24	54	-	42	49
LDL*	89	133	106	11	-	141	66	-	63	73
TG*	278	252	236	327	-	181	155	-	113	92
Creatinina *	1,1	-	-	1,8	1,4	1,8	1,6	2,0	2,1	2,2
Proteinúria***	0,6	-	0,28	0,62	1,35	0,8	0,41	0,01	0,35	-
Microalbuminúria****	481	-	-	-	-	-	85	110	225	273
Clearance creatinina*****	69	-	-	39	51	38	43	36	30	30
Hb sérica*	10,6	14,2	12,8	-	13,2	13,1	14	16,2	18	18,6
Ácido úrico*	-	-	-	-	8,4	-	5,3	7,7	9,1	9,5

\* Valores em mg/dl.

\*\* Valores em %.

\*\*\* Valores em g/24h.

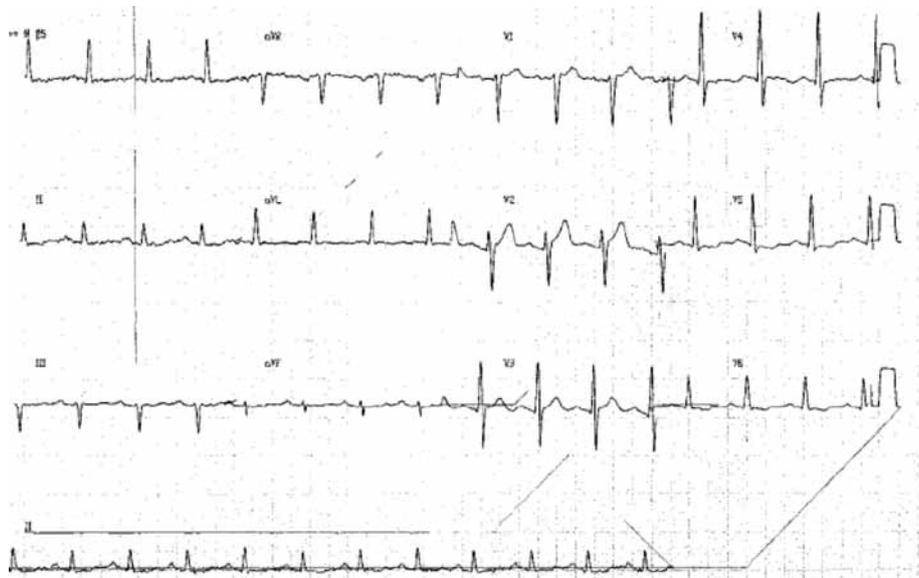
\*\*\*\* Valores em ug/min.

\*\*\*\*\* Calculado pela fórmula do Modification Diet Renal Disease (MDRD).

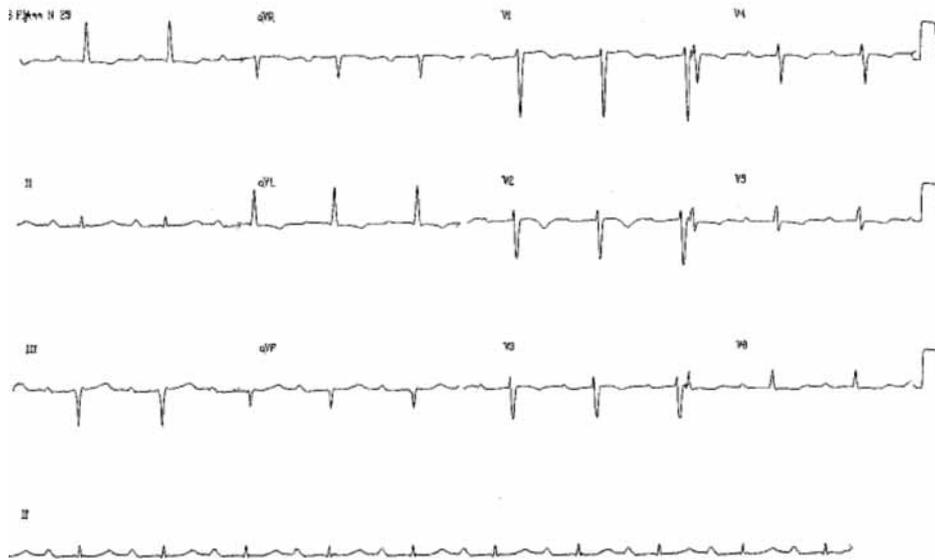
**Tabela 2.** Evolução eletrocardiográfica

Ano	2000-2004	2005-2006	2007	2008
Laudo	Dentro da normalidade	Ritmo sinusal Desvio do eixo QRS para esquerda Bloqueio intramural inferior	Ritmo sinusal BAV 1º grau Desvio do eixo QRS para esquerda Zona inativa na parede inferior Alteração da repolarização inferolateral	Ritmo sinusal BAV 1º grau Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo Bloqueio de ramo direito Zona inativa parede inferior

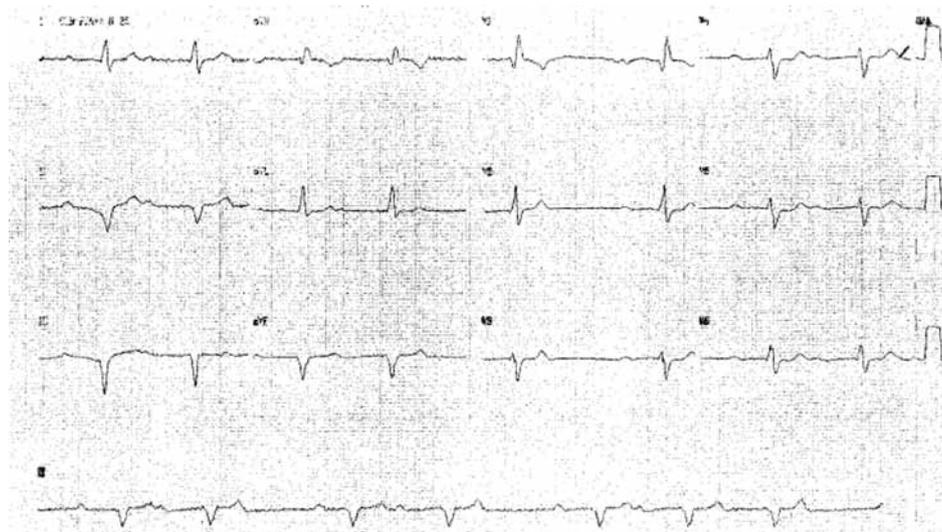
BAV: bloqueio atrioventricular.



**Figura 1.** ECG de admissão em 2000.



**Figura 2.** ECG de 2007-2008.



**Figura 3.** ECG de repouso em 2009.

**Tabela 3.** Evolução do teste ergométrico

Ano	2005	2006	2007-2008	2009
Laudo	Alterado por BRD induzido pelo esforço	Positivo por isquemia	Interrompido por exaustão física	BAV 2º grau Mobitz I presente durante o repouso com BAV avançado durante o esforço

BRD: bloqueio de ramo direito; BAV: bloqueio atrioventricular.

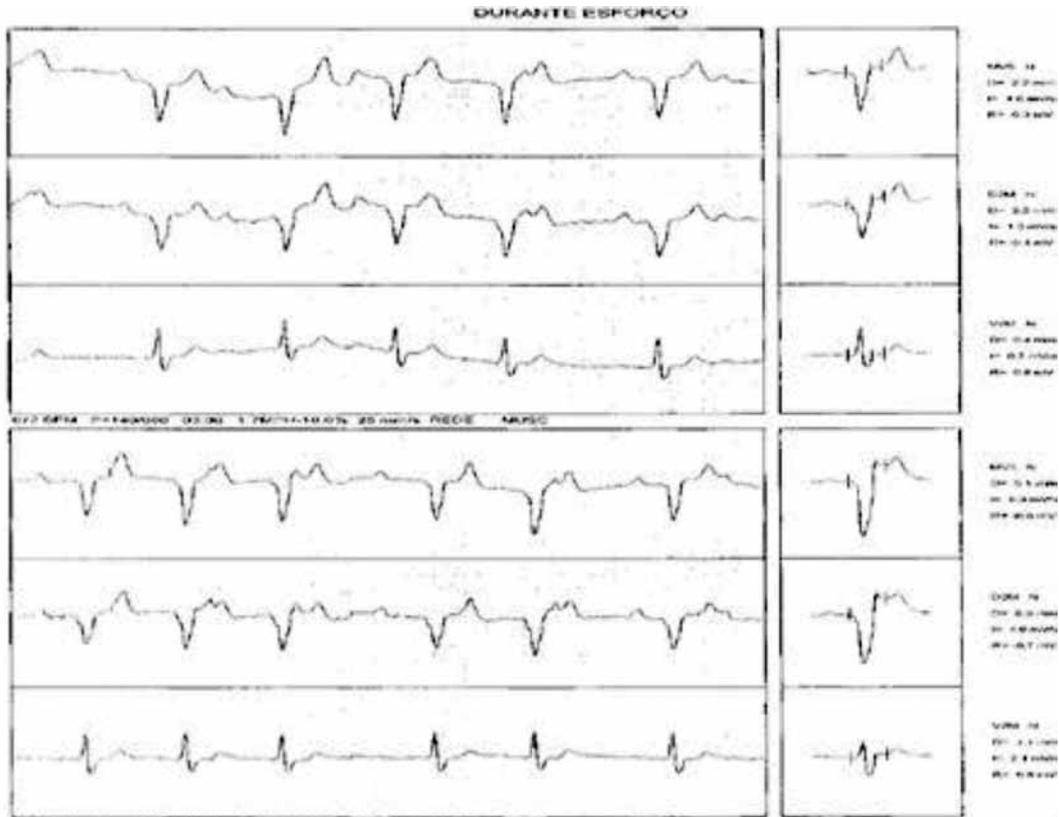


Figura 4. TE evidenciando BAV avançado durante esforço em 2009.

Tabela 4. Evolução do ecocardiograma (ECO) transtorácico

Ano	2003	2006	2007	2009
Diâmetro da aorta*	40	40	40	37
DAE*	50	50	57	59
DDVE*	54	54	48	67
Fração de ejeção**	61,5	64	61,9	69,7

DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DAE: diâmetro do átrio esquerdo.

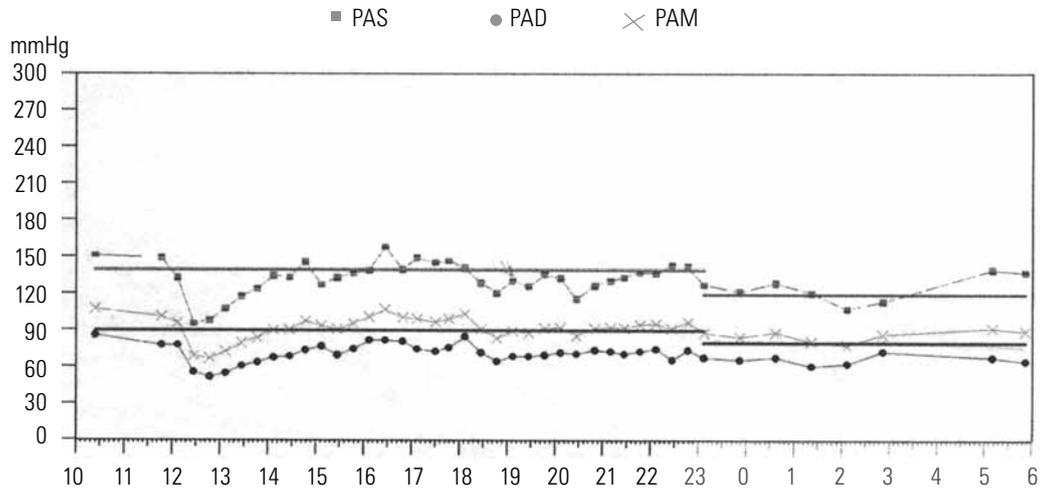
\* Valores em mm.

\*\* Valores em %.

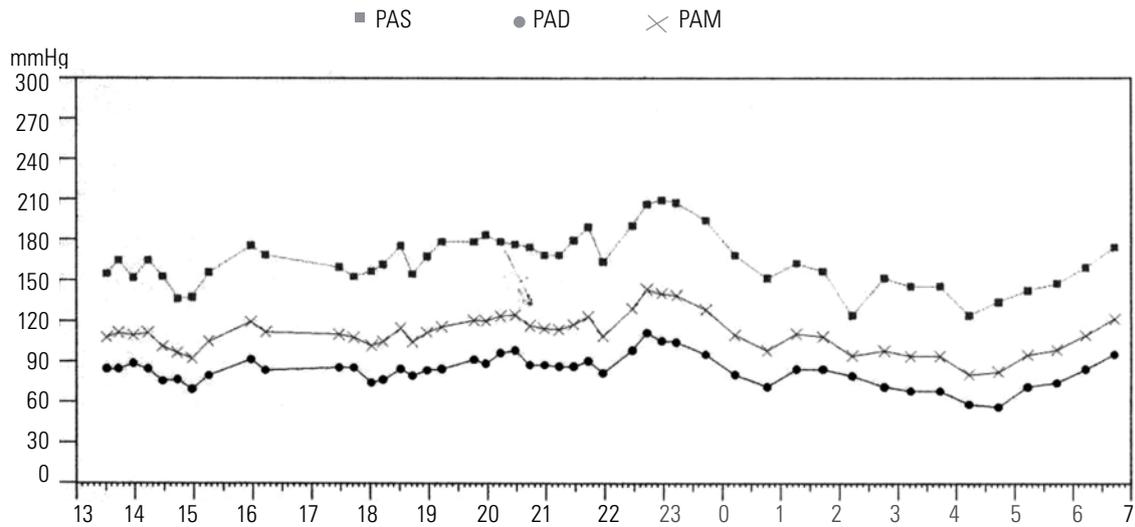
Tabela 5. Evolução da medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Ano	00	01	06	09
Média de PA de 24h*	153 x 83	131 x 71	165 x 84	125 x 67
Média na vigília*	151 x 82	133 x 72	169 x 87	126 x 68
Média no sono*	158 x 85	131 x 71	156 x 79	122 x 65
% de descenso noturno sistólico	- 5	6	8	3

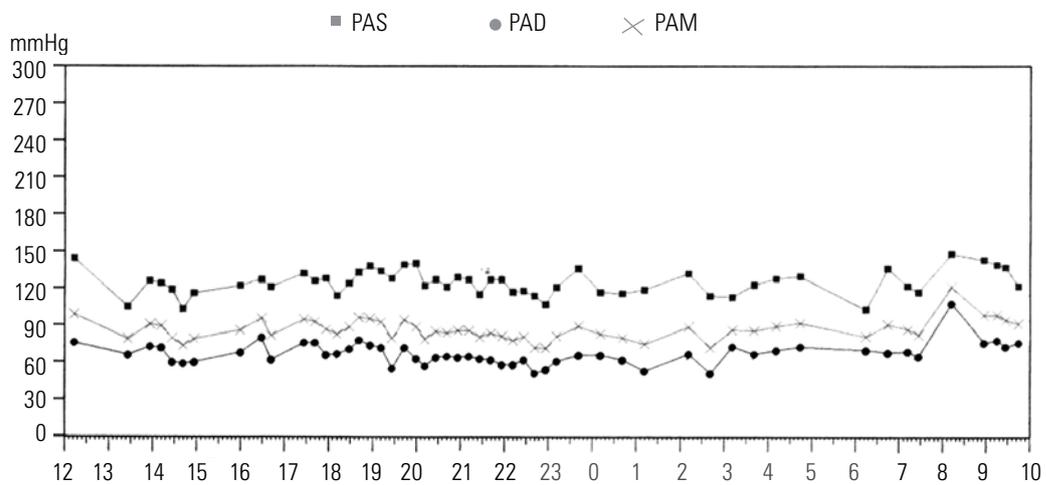
\* Valores em mmHg.



**Figura 5.** MAPA de 2001 – Após tratamento com *stent* na artéria renal esquerda.



**Figura 6.** MAPA de 2006 – Coincidindo com a falta de adesão ao tratamento e alterações glicêmicas.



**Figura 7.** MAPA de 2009 – Após melhora da adesão ao tratamento e do controle glicêmico.

**Tabela 6.** Evolução do duplex de carótidas

Ano	00	02	06
Artérias carótidas	Normal	Discreta ateromatose parietal bilateral	Ateromatose parietal difusa

**Tabela 7.** Evolução da polissonografia

Ano	2009	2010
Laudo	Índice apneia/hipopneia grave (35 ev/h) Predomínio de eventos obstrutivos prolongados Presença de roncos de elevada frequência e intensidade	Índice de apneia/hipopneia próximos do limite da normalidade (5,6 ev/h) Presença de roncos de pouca frequência e intensidade

**Tabela 8.** Prescrição

Fundo de olho (2007)

Olho direito – várias manchas de *laser*, edema e exsudatos

Olho esquerdo – vítreo turvo, esboço de papila, hemorragia vítrea

2008 a 2010

Medicamento	Dose
Furosemida	80 mg/dia
Anlodipina	10 mg/dia
Losartan	100 mg/dia
Atenolol	100 mg/dia
Cilostazol	100 mg/dia
AAS	100 mg/dia
Atorvastatina	40 mg/dia
Insulina NPH	35 UI/dia

## DISCUSSÃO DIAGNÓSTICA

Na apresentação inicial do presente caso, o paciente já tinha os cinco critérios diagnósticos de SM e, como observado, o diagnóstico dessa síndrome é clínico-laboratorial. Diante de um caso de SM, deve-se atentar para a existência de um possível processo localizado ou difuso de ateromatose, fato confirmado pela manifestação clínica inicial de ataque isquêmico transitório e estenose de artéria renal em nosso paciente, que evoluiu com comprometimento arterial generalizado no decorrer dos anos. Portanto, é fundamental a investigação de lesões carotídeas, coronárias, aórticas, artérias periféricas e renais, mesmo que ainda não tenham se expressado clinicamente. Na internação inicial, apresentou níveis elevados de PA controlada após uso de nitroprussiato de sódio, caracterizando emergência hipertensiva (encefalopatia hipertensiva). Na sequência, foi investigada hipertensão de origem secundária, mais especificamente estenose de artéria renal, uma vez que teve piora da função renal após o tratamento com inibidor de enzima de conversão, confirmando-se pela arteriografia renal, estenose significativa de artéria renal esquerda, submetida a tratamento com *stent*.

Após a intervenção, houve melhor controle da PA, mas com o uso de cinco anti-hipertensivos. Essa é uma característica de hipertensão arterial resistente, cuja definição inclui pacientes com PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo um diurético<sup>10</sup>. Essa definição também procura identificar indivíduos que são de alto risco de apresentar causas reversíveis de HAS (causas secundárias de HAS, como encontrado no presente caso) ou aqueles que, por causa de níveis persistentemente elevados de PA, podem se beneficiar de considerações diagnósticas e terapêuticas especiais. Hipertensão resistente é quase sempre de natureza multifatorial. O risco cardiovascular é alto em indivíduos portadores de HAS de longa duração complicada pela presença de múltiplos fatores de risco, tais como obesidade, apneia do sono, DM e doença renal crônica, presentes nesse paciente. Após correção da estenose de artéria renal e da apneia obstrutiva do sono, houve controle satisfatório da pressão arterial.

Também é importante ressaltar a importância dos valores glicêmicos. Pacientes com glicemia de jejum alterada necessitam de testes confirmatórios com sobrecarga oral (glicemia

2 h após 75 g de dextrosol) para diagnóstico de intolerância à glicose ou DM.

Exames complementares como ECG, ECO, fundo de olho, dosagem de microalbuminúria e MAPA são importantes não apenas para diagnóstico de outras condições associadas, mas também para acompanhamento da evolução e avaliação da resposta ao tratamento instituído.

## COMENTÁRIOS

O objetivo primordial do diagnóstico de SM é chamar a atenção para as complicações metabólicas e cardiovasculares geradas pela obesidade, HAS, hiperglicemia, DLP e DM.

Pacientes obesos, como apresentado no caso, podem apresentar níveis plasmáticos mais elevados de glicose e insulina, evidenciando um estado de RI. A hiperinsulinemia resultante predispõe ao aumento de peso, gerando um círculo vicioso que culmina com o desenvolvimento de DM e de todas as suas complicações cardiovasculares, além de HAS. Dessa forma, pode-se dizer que a RI e a hiperinsulinemia podem ser fatores fisiopatogênicos comuns na obesidade, no DM, na HAS e na DCV.

A hiperglicemia, a RI, o DM e a elevação dos ácidos graxos livres inibem a síntese de óxido nítrico (NO), levando ao aumento das espécies reativas de oxigênio, acarretando maior estresse oxidativo. A redução da produção do NO e o aumento de substâncias vasoconstritoras (por exemplo, endotelina 1), associados ao incremento na liberação de citocinas inflamatórias e substâncias trombofílicas, induzem a disfunção endotelial e, conseqüentemente, determinam um maior risco de DCV<sup>11,12</sup>.

Nesse caso, o paciente apresentava critérios diagnósticos para SM, mesmo antes do primeiro evento cardiovascular. Apesar da abordagem inicial agressiva, com alterações do estilo de vida, associado ao controle medicamentoso do nível glicêmico, perfil lipídico e dos níveis de PA, evoluiu com doença

renal crônica, insuficiência arterial periférica e insuficiência coronariana, necessitando de procedimentos invasivos. Por essa razão, o diagnóstico e o tratamento precoces são de suma importância, a fim de se reduzir a alta morbidade e mortalidade cardiovascular na SM.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(Supl 1):1-28.
2. Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
5. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:255-61.
6. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl 1):1-19.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
8. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(Supl 1):1-51.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
10. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-19.
11. Rodrigues AS, Trindade EBSM. Mecanismos neuroendócrinos no desenvolvimento da síndrome metabólica. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006;21:320-5.
12. Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Influência da adiposidade sobre o risco inflamatório em pacientes com glicemia de jejum alterada. *Rev Nutr.* 2009;22:351-7.

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

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à Hipertensão Arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que 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 com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise de todos os autores, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais devem ser encaminhados por meio eletrônico mediante acesso ao site [www.revbrashipertens.com.br/siravi](http://www.revbrashipertens.com.br/siravi), sendo obrigatória a obediência a todas as etapas lá estabelecidas.

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se 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;336:309-15.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para 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.
- 2a. 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 coautores.
4. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e os textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.

A **Revista Brasileira de Hipertensão** é constituída dos seguintes tipos de publicações:

1. Artigos Originais
2. Artigos de Revisão
3. Comunicações Breves
4. Cartas ao Editor
5. Casos Clínicos
6. Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial.
7. Espaço Jovem Pesquisador

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas abaixo estabelecidas.

**1. Artigo original** – São textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo todos os tipos de pesquisa direta ou indiretamente ligada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med.* 1997;336:309-15 e as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas:

- a) Número de autores: no máximo 10 (dez);
- b) Título: no máximo até 250 caracteres (incluindo espaços);
- c) Resumo/Abstract (português e inglês);

- d) Número máximo de palavras no resumo: 300;
- e) Texto completo: no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- f) Referências: número máximo permitido 40;
- g) Tabelas e Figuras: no máximo são permitidas 8 (oito) no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos quesitos abaixo, devendo conter:

**1.1 Página de rosto**, composta por:

1. Título em português e inglês, conciso e informativo;
2. Nomes completos de todos os autores;
3. Pelo menos três, e no máximo cinco, palavras-chave em português e *keywords*, versão em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*;
4. Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

**1.2 Resumo**, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

**1.3 Abstract**, versão em inglês do item 1.2.

**1.4 Texto** deverá ser escrito em português de conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em Inglês. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo referências.

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

1.5.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de fotografias em arquivo eletrônico com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: PowerPoint, Photoshop etc. A publicação de figuras e tabelas em cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor, quando ele assim desejar.

1.5.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

1.5.3 A legenda deve constar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e quadros.

**1.6 Referências citadas**, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) 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. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas a seguir:

1.6.1 Artigo de 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, primeira e última páginas, como no exemplo abaixo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have different ability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens.* 2006;19:1079-83.

1.6.2 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.

O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

**2. Artigos de Revisão** – Devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convidado**, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- Número de autores: no máximo 10 (dez);
- Título: no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/Abstract (português e inglês);
- Número máximo de palavras no resumo: 300;
- Texto completo: no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- Referências: número máximo permitido 40;
- Tabelas e Figuras: no máximo são permitidas 8 (oito) no total de ambas. Igualmente aos Artigos Originais deverão ser apresentados de conformidade com as características abaixo estabelecidas.

**2.1 Página de rosto**, contendo:

- Título em português e inglês, conciso e informativo;
- Nomes completos de todos os autores;
- Pelo menos três, e no máximo cinco, palavras-chave em português e keywords, versão em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do Medical Subject Heading listados no Index Medicus;
- Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

**2.2 Resumo**, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

**2.3 Abstract**, versão em inglês do item 1.2.

**2.4 Texto** deverá ser escrito em português de conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em Inglês. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo referências.

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

2.5.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de fotografias em arquivo eletrônico com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: PowerPoint, Photoshop etc. A publicação de figuras e tabelas em cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor, quando ele assim desejar.

2.5.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

2.5.3 A legenda deve constar na parte inferior tanto das Tabelas quanto das Figuras e Quadros.

**2.6 Referências** citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) 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. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas a seguir:

2.6.1 Artigo de 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, primeira e última páginas, como no exemplo a seguir:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive Agents Have Different Ability to Modulate Arterial Pressure and Heart Rate Variability in 2K1C Rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

2.6.2 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.

O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

**3. 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.

**4. Cartas ao Editor**

Curta comunicação contendo, no máximo, 2 laudas, em espaço 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

**5. Casos Clínicos**

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para aprendizado e difusão de conhecimentos afeitos à Hipertensão Arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação, preferencialmente serem ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar 5 (cinco) laudas, em espaço 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12.

**6. Editoriais e artigos de interesse**

Somente serão publicados quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

**7. Espaço Jovem Pesquisador** – Artigos sobre temas afeitos à hipertensão arterial, produzidos por jovens investigadores (idade não superior a 30 anos). Os textos devem ter, no máximo, 10 (dez) páginas, incluindo figuras, tabelas e referências, digitados em espaço 1,5, letras do tipo Arial 12. Devem conter resumo e abstract, obedecendo aos critérios editoriais gerais da revista. É necessário versar, obrigatoriamente, sobre pesquisa, experimental ou clínica, afeita à área de conhecimento da Hipertensão Arterial e produzida pelo autor.

**8. Sessão Como eu faço**

Para esta seção serão aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos terão 4 páginas datilografadas, com caracteres Arial 12, com no máximo 5 referências.

**9. Seção Pós-Graduação**

Nesta seção serão publicados resumos de tese de diferentes Universidades Brasileiras relacionadas ao tem Hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial em nosso país. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador, e da Instituição onde foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e Conselho Editorial.

# Convite aos Brasileiros – Hypertension Sydney 2012

A Sociedade Internacional de Hipertensão (ISH), juntamente com o Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/DHA), tem o prazer de convidar todos para o 24º Congresso Mundial de Hipertensão, que acontecerá em Sydney, na Austrália, de 29 de setembro a 4 de outubro de 2012, com o tema “O Futuro da Proteção Cardiovascular”. O congresso será realizado em conjunto com o 9º Congresso da Sociedade Ásia-Pacífico de Hipertensão e o 34º Congresso do Conselho de Pesquisa em Hipertensão Arterial da Austrália.

O programa científico será de altíssimo nível e incluirá a presença de dois ganhadores do Prêmio Nobel e inúmeros pesquisadores de reconhecimento internacional. A programação atenderá ao interesse de todas as áreas relacionadas à hipertensão, como atualização clínica, pesquisa básica, equipe multidisciplinar e empresas ligadas à hipertensão. Pesquisas originais e a opinião de renomados especialistas para o presente e o futuro da hipertensão terão lugar de destaque na programação.

O comitê organizador tem como prioridade incentivar a participação de jovens pesquisadores e, para isso, distribuirá inúmeras bolsas para auxílio-viagem para os melhores resumos. É importante lembrar que a filiação à Sociedade Internacional de Hipertensão é gratuita para estudantes e alunos de pós-graduação e pode ser feita na página [www.ish-world.com](http://www.ish-world.com).

A programação científica terá que vencer a majestosa beleza da famosa Baía de Sydney; para isso, o evento será realizado no Centro de Convenções de Sydney, que tem vista para a não menos bela Baía de Darling, com ambiente amigável e relaxante.

O congresso de 2012 proporcionará uma chance única de conhecer um dos destinos mais procurados no mundo, que inclui, ainda, praias naturais, a famosa barreira de corais (patrimônio da humanidade) e as famosas vinícolas de alta qualidade. A programação social está sendo especialmente desenvolvida e contará com um jantar inesquecível. Para receber notícias do congresso, cadastre-se gratuitamente na página [www.ish2012.org](http://www.ish2012.org).

Confiante na expressiva participação dos brasileiros, o comitê organizador deverá montar um *lounge* especialmente para os congressistas da América Latina.

Até Sydney!

**Garry Jennings**  
Presidente do Comitê Organizador

**Stephen Harrap**  
Presidente da ISH

**Marcus Vinícius Bolívar Malachias**  
Presidente da SBC/DHA

**Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza**  
Presidente-futuro da SBC/DHA

**Eduardo Pimenta**  
Membro do Comitê Científico

Simpósio satélite do 24º Congresso da Sociedade Internacional de Hipertensão Arterial,  
Sydney, Austrália – 29 de setembro a 4 de outubro de 2012

# Aldosterona & Sal: Coração e Rim

5 a 7 de outubro de 2012 – Palm Cove, Queensland, Austrália



## Comitê organizador

Michael Stowasser (UQ)  
Peter Fuller (PHI)  
Anastasia Mihalidou (U Syd)  
Eduardo Pimenta (UQ)  
Morag Young (PHI)

Informações: [www.ish2012.org](http://www.ish2012.org)



24º CONGRESSO DA SOCIEDADE  
INTERNACIONAL DE HIPERTENSÃO  
29 de setembro a 4 de outubro de 2012