

REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

ANO 6 — VOLUME 6 — NÚMERO 4 — OUTUBRO/DEZEMBRO DE 1999

Hipertensão Arterial Sistólica Isolada

Artigos

Hipertensão arterial sistólica isolada — etiopatogenia

Impacto epidemiológico da hipertensão arterial sistólica isolada no idoso

Hipertensão arterial sistólica isolada: peculiaridades no diagnóstico e na avaliação

Anti-hipertensivos, disfunção sexual e distúrbios miccionais

Distúrbios cognitivos no idoso hipertenso

Uso de antiinflamatórios no paciente idoso hipertenso

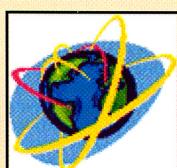
Avaliação e tratamento do idoso hipertenso com depressão

Tratamento da hipertensão arterial no paciente idoso com doença vascular periférica e da aorta

Seções



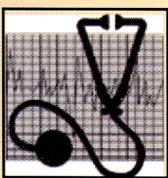
Opinião Especial



**Comunicações
Breves**



**Literatura
Atual**



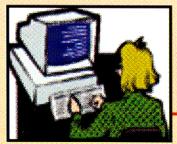
**Aspectos
Históricos
da Hipertensão**



Caso Clínico



**Contribuição
Internacional**



**Aprendizado
Eletrônico**



Agenda

EXPEDIENTE**EDITOR***Fernando Nobre***EDITOR ASSISTENTE***André Schmidt***EDITOR CONVIDADO***Mauricio Wajngarten***SECRETÁRIA EXECUTIVA***Aparecida Luiza Rufato***CONSELHO EDITORIAL***Álvaro Avezum (SP)**Antonio Carlos Pereira Barreto (SP)**Antonio Carlos P. Chagas (SP)**Antônio Sbissa (SC)**Armênio C. Guimarães (BA)**Ayrton Pires Brandão (RJ)**Carlos Alberto Machado (SP)**Celso Amodeo (SP)**Celso Ferreira (SP)**Dalton Vassalo (ES)**Dante M. A. Giorgi (SP)**Décio Mion Júnior (SP)**Edgard P. Melo (PE)**Eduardo B. Coelho (SP)**Eduardo M. Krieger (SP)**Eliudem G. Lima (ES)**Emílio A. Francischetti (RJ)**Emilton Lima Júnior (PR)**Flávio D. Fuchs (RS)**Gilson Soares Feitosa (BA)**Hélio B. Silva (SP)**Hélio C. Salgado (SP)**Hilton Chaves Jr. (PE)**Inês Lessa (BA)**Joel Heimann (SP)**Jorge Pinto Ribeiro (RS)**José Antonio F. Ramirez (SP)**José Eduardo Krieger (SP)**José Gastão R. Carvalho (PR)**José Márcio Ribeiro (MG)**Mauricio Wajngarten (SP)**Marcos V. B. Malachias (MG)**Michel Batlouni (SP)**Odair Marson (SP)**Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)**Paulo César B. Veiga Jardim (GO)**Paulo Toscano (PA)**Rafael Leite Luna (RJ)**Robson Santos (MG)**Rogério Baumgratz de Paulo (MG)**Virgínia G. de Abreu Fagundes (RJ)**Wille Oigman (RJ)***PUBLICAÇÕES DE 1999****Número 1 — Janeiro/Março***Hipertensão Arterial e Insuficiência Coronariana**Otávio Rizzi Coelho***Número 2 — Abril/Junho***Hipertensão e Aterosclerose**José Ernesto dos Santos***Número 3 — Julho/Setembro***Hipertensão e Diabetes**Jorge Pinto Ribeiro***Número 4 — Outubro/Dezembro***Hipertensão Arterial Sistólica Isolada**Mauricio Wajngarten***PUBLICAÇÕES DE 2000****Número 1 — Janeiro/Março***Medida da Pressão Arterial**Angela Maria G. Pierin***Número 2 — Abril/Junho***Hipertensão e Obesidade**Maria Tereza Zanella***Número 3 — Julho/Setembro***Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**Osvaldo Kohlmann Jr.***Número 4 — Outubro/Dezembro***Acidente Vascular Encefálico e Hipertensão**Flávio Danni Fuchs***Expediente**

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
GESTÃO 1999/2001

PRESIDENTE

GILSON SOARES FEITOSA

PRESIDENTE FUTURO

JUAREZ ORTIZ

PRESIDENTE ANTERIOR

RAFAEL LEITE LUNA

VICE-PRESIDENTE

JORGE PINTO RIBEIRO

PRIMEIRO SECRETÁRIO

EVANDRO TINOCO MESQUITA

SEGUNDO SECRETÁRIO

LÁZARO FERNANDEZ DE MIRANDA

TESOUREIRO

IVAN LUIZ CORDOVIL DE OLIVEIRA

PRESIDENTE DA SBC/FUNCOR

ARI TIMERMANN

DIRETOR DE PUBLICAÇÕES

MARCUS VINÍCIUS BOLIVAR MALACHIAS

PRESIDENTE DA

COMISSÃO CIENTÍFICA PERMANENTE

JOSÉ CARLOS NICOLAU

CONSELHO FISCAL — TITULARES

ABRAHÃO AFIUNE NETO

CANTÍDIO DRUMOND NETO

JOSÉ BONIFÁCIO BARBOSA

CONSELHO FISCAL — SUPLENTES

JOSÉ WANDERLEY NETO

MÁRIO LINS PEIXOTO

NABIL GHORAYEB

**DEPARTAMENTO DE
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

PRESIDENTE

JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO (MG)

VICE-PRESIDENTE

CARLOS ALBERTO MACHADO (SP)

SECRETÁRIA

ANDRÉA ARAÚJO BRANDÃO (RJ)

TESOUREIRO

MARCO ANTÔNIO MOTA GOMES (AL)

Correspondência:

Fernando Nobre

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP

Divisão de Cardiologia —

Unidade de Hipertensão

Campus Universitário de Monte Alegre

CEP 14049-900

Tel.: (016) 602-2784 — Ribeirão Preto — SP

Fax: (016) 620-2020

Produção Editorial:

CEV - Casa Editorial Ventura Ltda.

Impressão:

Copy Service Indústria Gráfica Ltda.

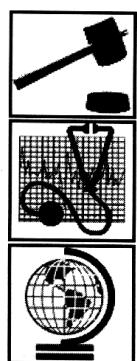
A *REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO* (ISSN 0104-4893), órgão oficial do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, é editada trimestralmente. Indexada na base de dados LILACS.

Distribuída à classe médica por cortesia de Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Periquito, 236 — CEP 04514-050

São Paulo — SP

As opiniões e informações contidas nos textos são de responsabilidade e competência exclusivas dos autores identificados no início de cada artigo. As publicações não assinadas são de responsabilidade da Editoria da Revista.



CARTA DO EDITOR	341
PALAVRA DO PRESIDENTE	343
OPINIÃO ESPECIAL	345
ASPECTOS HISTÓRICOS DA HIPERTENSÃO	347
CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL	349
EDITORIAL	364
ARTIGOS ORIGINAIS	
Hipertensão arterial sistólica isolada — etiopatogenia	
<i>Pathophysiology of systolic hypertension</i>	
AMIT NUSSBACHER	365
Impacto epidemiológico da hipertensão arterial sistólica isolada no idoso	
<i>Epidemiologic impact of isolated systolic hypertension in the elderly</i>	
LUIZ ROBERTO RAMOS, ROBERTO DISCHINGER MIRANDA	370
Hipertensão arterial sistólica isolada: peculiaridades no diagnóstico e na avaliação	
<i>Systolic hypertension: peculiarities in diagnosis and assessment</i>	
DANTE MARCELO ARTIGAS GIORGI	376
Anti-hipertensivos, disfunção sexual e distúrbios miccionais	
<i>Antihypertensive drugs, sexual dysfunctions and incontinence</i>	
HUMBERTO PIERRI, SAMI ARAP	383
Distúrbios cognitivos no idoso hipertenso	
<i>Cognitive disturbances in the elderly hypertensive patient</i>	
LUIZ A. BORTOLOTTO	388
Uso de antiinflamatórios no paciente idoso hipertenso	
<i>Nonsteroidal anti-inflammatory use in the elderly hypertensive patient</i>	
MIGUEL MOYSÉS NETO, BEATRIZ T. MURTA, EDUARDO BARBOSA COELHO	394
Avaliação e tratamento do idoso hipertenso com depressão	
<i>Treatment of depression in the elderly with hypertension</i>	
MÔNICA ZAVALONI SCALCO	404

**COMUNICAÇÕES BREVES**

Programa de exercícios físicos para a prevenção de doenças cardiovasculares
 CLÁUDIA LÚCIA DE MORAES FORJAZ

Diagnóstico de coronariopatia na hipertensão arterial sistêmica
 MARCELO GARCIA LEAL

Efeito do álcool sobre a pressão arterial: mecanismos e benefícios da suspensão
 GUIDO ARANHA ROSITO

Pacientes hipertensos e diabéticos, dependentes ou não de insulina, têm características especiais quanto ao comportamento da pressão, se comparados a hipertensos não-diabéticos?

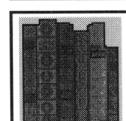
JOSÉ EGÍDIO PAULO DE OLIVEIRA

MAPA na avaliação da eficácia terapêutica: "smoothness index"
 MÁRCIO KALIL

Tratamento odontológico e doenças cardiovasculares
 ANDRÉA MIZIARA

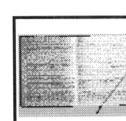
Medicamentos para administração em dose única diária devem ser, obrigatoriamente, tomados no período da manhã?

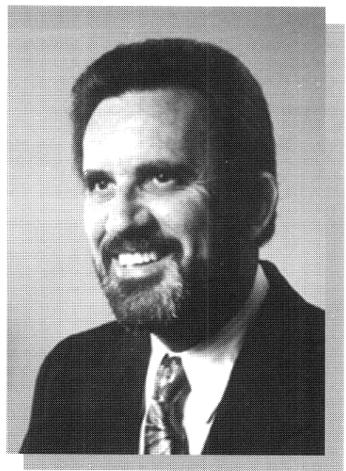
PAULO ROBERTO PEREIRA TOSCANO

**APRENDIZADO ELETRÔNICO****LITERATURA ATUAL****CASO CLÍNICO**

Opções terapêuticas na hipertensão sistólica: na prática, a teoria pode ser outra

ISTÊNIO F. PASCOAL

**AGENDA****CRITÉRIOS EDITORIAIS**



Encerra-se o ano de 1999 com importantes e festejadas publicações, que definem novos paradigmas às condutas clínicas para o tratamento das doenças cardiovasculares em geral e da hipertensão arterial sistêmica em particular. Duas publicações com essas características merecem especial avaliação, dentre outras de grande impacto e significado clínico.

O estudo HOPE ("Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, and Stroke in High-Risk Patients — Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators"), apresentado primeiramente em seção da última reunião científica da European Society of Cardiology, em Barcelona, Espanha, e, posteriormente, rediscutido em seção plenária da American Heart Society, em Atlanta, Estados Unidos, enseja conclusões importantes fundamentalmente calcadas nos aspectos apresentados a seguir, oriundos dessa investigação clínica:

- 653 pacientes designados, aleatoriamente, para receber ramipril (14,1%), alcançaram um evento primário, quando comparados com 824 pacientes que receberam placebo (17,7%);
- o tratamento com ramipril reduziu as taxas de morte por causas cardiovasculares (6,1% contra 8,1% do grupo placebo);
- as distribuições específicas, de acordo com as causas individualizadas, demonstraram, respectivamente, nos grupos ramipril e placebo, os seguintes porcentuais de ocorrência: infarto do miocárdio, 9,9% x 12,2%; acidente vascular encefálico, 3,4% x 4,9%; procedimentos de revascularização, 16,0% x 18,6%; ataques cardíacos, 0,8% x 1,2%; insuficiência cardíaca, 7,4% x 9,4%; e complicações relacionadas a diabetes melito, 6,2% x 7,4%.

Todos os valores comparados com alta significância estatística. Assim, nesse estudo, que tratou de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares com idades superiores a 55 anos, com evidências de doença vascular ou diabetes mais outro fator de risco porém sem insuficiência cardíaca ou baixa fração de ejeção, a utilização de ramipril reduziu significativamente as taxas de mortalidade, de ocorrência de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico. A importância prática e sua consistência como investigação clínica suscitaram, antes mesmo de sua publicação (*N Engl J Med*, 2000), sua disponibilização, na íntegra, na Internet (<http://www.nejm.org/content/yusuf/>), para conhecimento da população médica mundial e sua mais prematura aplicabilidade na prática clínica.

Outra publicação consistente e de extrema importância prática torna acessível os resultados do STOP Hypertension 2 ("Old and New Hypertensive Drugs Equally Effective in Older Patients" — *Lancet* 1999;354:1751-6), demonstrando que drogas de mais recente geração, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I e os antagonistas dos canais de cálcio, quando comparados com as terapêuticas já anterior e tradicionalmente testadas, como diuréticos e betabloqueadores, foram igualmente eficazes em prevenir eventos cardiovasculares em pacientes idosos. Acresça-se o fato, observado nesse estudo, de os níveis de redução de pressão arterial terem sido similares à utilização tanto de drogas como diuréticos e betabloqueadores como de drogas de concepção mais recente.

Ressalte-se, ainda, a profícua produção científica na área da hipertensão arterial, ajuizada pelo grande número de publicações de alta relevância neste ano de 1999, às quais, sem sombra de dúvida, pode-se apor esta edição da **Revista Brasileira de Hipertensão**, que trata de um dos mais significativos e palpitantes aspectos do estudo da Hipertensão, a Hipertensão Sistólica Isolada, além de outros aspectos de alto conteúdo.

FERNANDO NOBRE
EDITOR



Prezados colegas

Na Assembléia Geral do Departamento de Hipertensão Arterial/SBC, realizada em Recife, no dia 22 de setembro de 1999, ocasião do LVI Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, foi eleita a nova Diretoria do Departamento, assim composta: Presidente — José Márcio Ribeiro (MG), Vice-Presidente — Carlos Alberto Machado (SP), Secretária — Andréa Araújo Brandão (RJ) e Tesoureiro — Marco Antônio Mota Gomes (AL).

Dentre as várias atividades a serem desenvolvidas pelo Departamento, no biênio 1999/2001, a continuidade do Programa de Detecção e Prevenção da Hipertensão Arterial Sistêmica e demais Fatores de Risco Cardiovascular em Trabalhadores da Indústria Brasileira, idealizado e iniciado durante a gestão do Dr. Hilton Chaves Jr., merece destaque, pois trata-se de um projeto desenvolvido em parceria e cooperação da Confederação Nacional da Indústria — Serviço Social da Indústria, CNI-SESI e que atualmente alcança sua terceira etapa, ou seja, a implantação do programa.

Já iniciamos a elaboração do Programa de Educação Continuada em Hipertensão Arterial, e, para isso, estamos avaliando as parcerias necessárias para viabilizar o projeto. Aspectos epidemiológicos, avaliação do paciente hipertenso e atualização do tratamento da hipertensão arterial são temas que serão abordados por renomados colegas que atuam na área de hipertensão. Serão programados eventos científicos em diversas regiões do país, com destaque para o direcionamento às cidades do interior. Estamos entrando em contato com os representantes das Regionais/SBC, para avaliarmos tanto o interesse como as necessidades peculiares a cada região.

Encontra-se em fase de avaliação a instalação de um “site” pela Internet, onde poderão ser obtidas informações do Departamento, além de poder ser feita inscrição de novos sócios, atualização sobre Hipertensão Arterial, III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, etc. Estamos finalizando um acordo com o Ministério da Saúde — Doenças Crônico-Degenerativas — para a implantação do Programa de Educação Continuada à Distância em Hipertensão Arterial desenvolvido por esse órgão.

A organização para o Dia de Prevenção e Combate à Hipertensão ano 2000, desenvolvido pelo Departamento de Hipertensão Arterial/SBC-FUNCOR, pela Sociedade Brasileira de Hipertensão e pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, já está sendo desenvolvida e brevemente teremos outras informações. É nossa proposta revisar e atualizar o livro “Hipertensão Arterial”, editado pelo Departamento de Hipertensão Arterial, obedecendo aos novos critérios de edição e atualização.

A Revista Brasileira de Hipertensão, sob a competente orientação de seu editor, Dr. Fernando Nobre, vem cumprindo sua função de revisão e atualização em Hipertensão Arterial e permanecerá com o mesmo direcionamento.

Enfim, existem várias metas de trabalho a serem realizadas nesse período e acredito que, pela capacidade e interesse dos colegas que compartilham comigo desta Diretoria e com a participação de todos os colegas, alcançaremos nossos objetivos.

JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO
PRESIDENTE DO DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA



Luis CARLOS RAYA

Disciplina de Ética Médica —

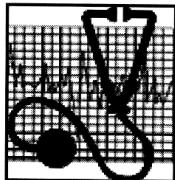
Faculdade de Medicina "Barão de Mauá" — Ribeirão Preto — SP

O tempo urge! E, inexoravelmente, não pára; mas, sendo “senhor” também dos médicos “modernos”, dispõe de dois feitores que não admitem paz de espírito. Um é companheiro constante e silencioso, o outro é barulhento, truculento e irascível: o relógio e o relógio de ponto... Ambos se encarregam de lembrar ao doutor que sua vida não lhe pertence, mas aos seus “patrões”, que, com raras e invejáveis exceções, não são mais “seus” pacientes (que atualmente nem são mais “seus”), mas são as empresas de medicina de grupo, de seguro saúde, as entidades de autogestão, as cooperativas, a administração política da saúde pública, e é também a elas que agora “pertencem” os doentes. Destarte, a maioria dos colegas parece trabalhar sob a intolerável pressão das horas e até dos minutos, que, em sendo preciosos para salvar vidas, são perversos para submeter os médicos a um regime estafante, estressante e pouco resolutivo de trabalho, cuja característica mais nefasta é o vilipêndio da relação médico-paciente. Malgrado haver ainda clínicas particulares, que não são muitas, embora respeitáveis e eivadas de tradição, os quase 230 mil médicos em atividade no Brasil, em sua maioria, não são autônomos, ou o são parcialmente, mas sempre vigiados e manietados pelo contrato de trabalho, pela burocacia, pela contabilidade, pelo boletim de produção, pela agenda e pelo “salve-se quem puder”. É preciso trabalhar, e, mais do que isso, é imprescindível que o médico, a exemplo de todos os cidadãos, sobreviva... Após um mínimo de 18 anos de estudo, e mais alguns de residência médica cumpridos por 50% dos recém-formados, certamente ocorre ao médico que sua vida deve ter alguma dignidade, segurança, conforto e possibilidade de continuar evoluindo, razões mais que suficientes para justificar a necessidade de pelo menos duas atividades além do consultório e dos plantões, para que a renda mensal lhe permita continuar inserido na sacrificada classe média. Seus horários devem ser cumpridos à risca, sua cota de pacientes em cada emprego precisa ser atendida, e é imperioso maximizar o número de consultas pelos convênios, para com-

pensar a baixa remuneração por procedimento. Contudo, os relógios são implacáveis, e o doutor faz da pressa sua principal ferramenta de trabalho, reduzindo a anamnese a poucas e lacônicas perguntas e simplificando de muito o exame semiológico, pois não há tempo hábil para “detalhes”. Conhecer o paciente, ganhar sua confiança, tornar-se seu confidente, saber de sua vida pessoal, familiar, profissional, social, quem há de? Como cuidar do doente e não apenas tratar a doença, hipotética ou real, se não é possível identificar seus problemas, suas angústias, seus medos, e se nem sequer se consegue diferenciar agravo físico de um eventual dano psicoemocional? Sem tempo, como traduzir compreensão e proteção em atencioso interesse, estabelecendo uma proveitosa relação médico-paciente, consolidando uma desejável empatia e oferecendo um olhar amigo, de sincera cumplicidade, ou uma palavra de encorajamento e fé? Mas... será que, se tempo houvesse, todos os médicos saberiam tornar concretos esses postulados? Teriam incorporado, durante sua formação, princípios de humanismo, religiosidade, preceitos tradicionais da medicina hipocrática, ou apenas o aspecto tecnicista e o cientificismo da “medicina moderna”, deixando-se contaminar exclusivamente pela maravilhosa e perigosa “teoria da especificidade patogênica” e estariam substituindo integralmente o raciocínio clínico e a doação espiritual pela parafernália médico-hospitalar que pode robotizar e até mesmo brutalizar o médico? A utilização quase indiscriminada de exames subsidiários, principalmente por imagem, encarecendo sobremaneira a medicina, é fruto apenas da falta de tempo para consultas minuciosas e completas, ou pode ser debitada na conta perversa da insegurança profissional, que, por sua vez, é corolário de formação defeituosa, incompleta, superficial ou mecanicista? A corrida contra os ponteiros, o desafio do trânsito, a remuneração aviltada, a transformação do médico liberal em assalariado, a especialização precoce, a incapacidade de observar a pessoa humana em sua integralidade, o desprezo pelo desempenho cognitivo, a formação quase cartesiana, e a opção

exclusivista pela engenharia médica por certo estão tirando de nossa ciência-arte o maior de seus encantos e de sua ação terapêutica: a presença afável e compreensiva do médico-homem! A medicina, por seu avanço técnico e tecnológico, continua granjeando prestígio, malgrado seu desenvolvimento seja ainda inacessível à maioria da população; mas, ao mesmo tempo, os médicos perdem prestígio, talvez por serem confundidos com as máquinas que manipulam, uns

e outras desprovidos de virtudes humanas: solidade, paciência, interesse, solidariedade, carinho e a força da fé. Carentes de tempo e indigentes de humanismo, quantos de nós, médicos "modernos", deixamos de exibir nos olhos — espelhos d'alma — ternura, compaixão, esperança, para mostrar ao paciente, nas mais das vezes um irmão desvalido, apenas o olhar frio, indiferente, distante, que, quando não agride, apenas despreza?



História e importância do descobrimento da bradicinina

MARIA CRISTINA O. SALGADO E HELIO C. SALGADO

Departamentos de Farmacologia e Fisiologia —

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP — Ribeirão Preto — SP

A existência da bradicinina, como um autacóide liberado da fração globulínica do plasma pela ação do veneno da *Bothrops jararaca* ou tripsina, foi revelada, há 50 anos, por Maurício O. Rocha e Silva, então trabalhando no Instituto Biológico de São Paulo, juntamente com seus colaboradores Beraldo e Rosenfeld⁽¹⁾. Àquela época, Rocha e Silva estava interessado em saber se o veneno da *B. jararaca* liberaria histamina como o possível mediador do choque circulatório observado experimentalmente em cães, e no homem, pela ação do veneno. O sangue colhido de cães que haviam recebido pequenas quantidades do veneno de *B. jararaca* induzia contração de preparações isoladas de íleo de cobaia, a qual era insensível a anti-histamínicos ou atropínicos. A esse novo fator liberado pela ação do veneno da *B. jararaca*, ou por tripsina, que induzia uma contração lenta do íleo de cobaia, quando comparada àquela induzida por histamina ou acetilcolina, foi dado o nome de bradicinina. Esse nome expressava do grego esse efeito contrátil lento: "bradys" (lento) e "kinein" (algo que produz movimento).

Durante a década de 50, a bradicinina foi isolada^(2, 3) e sintetizada⁽⁴⁾, revelando ser um nonapeptídeo. Nessa mesma época, outro membro dessa família de peptídeos foi identificado, a calidina (ou Lys-bradicinina), sendo esses peptídeos, então, referidos genericamente como cininas, cujas estruturas estão apresentadas na Figura 1. As cininas são geradas a partir de α_2 -globulinas, que são sintetizadas no fígado e es-

tão presentes na circulação. Esses precursores são denominados cininogêneos. Muitas enzimas, como tripsina, uropepsina e plasmina, podem gerar bradicinina, mas as mais potentes enzimas com atividade cinogenásica são as calicreínas, presentes no tecido ou no plasma. A calicreína tecidual tem ampla distribuição no organismo, como rins, artérias e veias, cérebro, hipófise, pâncreas, intestinos, glândulas salivares e sudoríparas, baço, útero e adrenais, indicando que o sistema calicreína-cininas tem importante função paracrína⁽⁵⁾.

As cininas formadas são rapidamente hidrolisadas (meia-vida plasmática de 15-30 segundos) por diferentes proteases (endo-, amino- e carboxipeptidases) presentes na circulação ou nos tecidos. As mais importantes enzimas que metabolizam as cininas são: cininase I (uma carboxipeptidase) e cininase II (uma dipeptidil-carboxipeptidase). A cininase II é a mesma enzima que hidrolisa angiotensina I, formando o peptídeo ativo angiotensina II, denominada enzima conversora de angiotensina⁽⁶⁾. O primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina⁽⁷⁾, curiosamente isolado de uma fração do veneno da *B. jararaca*, foi descrito por Ferreira⁽⁸⁾ como um fator potencializador de bradicinina.

Os efeitos farmacológicos das cininas são diversos e incluem: hipotensão por vasodilatação arteriolar, aumento de permeabilidade vascular capilar e produção de edema, dor e hiperalgésia por estimulação de terminações nervosas, contração de vários músculos lisos (uterino, intestinal e brônquico), regulação do volume e composição da urina.

O efeito mais proeminente induzido pela administração intravenosa de cininas é a queda da pressão arterial resultante da vasodilatação periférica. A vasodilatação arteriolar induzida por cininas é mediada por estimulação de receptores localizados no endotélio vascular e liberação de fator relaxante derivado do endotélio, que se difunde à musculatura lisa. Cininas induzem relaxamento pela liberação de óxido nítri-

Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹
Bradicinina

Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg
Calidina ou Lys-Bradicinina

Met-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg
Met-Lys-Bradicinina

Figura 1. Estrutura das principais cininas que contêm a bradicinina, encontradas em mamíferos.

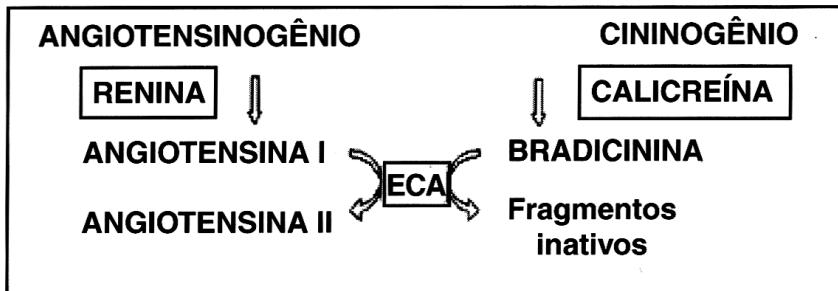


Figura 2. Papel da enzima conversora de angiotensina (ECA ou cininase II) nos sistemas renina-angiotensina e calicreína-cinina.

co, prostaciclinas e/ou fator hiperpolarizante derivado do endotélio, dependendo do território vascular⁹. Mais recentemente, tem sido descrito que as cininas endógenas têm importante participação nos efeitos terapêuticos dos inibidores da enzima conversora (ou cininase II). Como essa enzima é responsável pela formação de angiotensina II e pela destruição de cininas (Figura 2), os efeitos resul-

tantes de sua inibição podem estar relacionados à diminuição de geração de angiotensina II circulante e tecidual, ao aumento de cininas endógenas, ou a ambos. Tem sido demonstrado que a inibição da metabolização das cininas endógenas, possivelmente aquelas geradas no próprio tecido vascular ou cardíaco, é importante nos seguintes efeitos dos inibidores da enzima conversora: ação cardioprotetora

de redução da área de infarto; prevenção ou redução da hipertrofia cardíaca em estados hipertensivos, independentemente da diminuição da pós-carga; diminuição da proliferação da camada neo-íntima induzida por lesão endotelial vascular; e efeito anti-hipertensivo em alguns estados hipertensivos, como excesso de mineralocorticóide e hipertensão renovascular¹⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venom and by trypsin. *Am J Physiol* 1949;156:261-73.
- Andrade SO, Rocha e Silva M. Purification of bradykinin by ion-exchange chromatography. *Biochem J* 1956;64:701-5.
- Elliot DF, Horton EW, Lewis GP. Actions of pure bradykinin. *J Physiol* 1960;153:473.
- Boissonnas RA, Guttmann S, Jaquenoud PA. Synthèse de la L-argininyl-L-pro-lyl-L-protoglycyl-L-phénylalanyl-L-propyl-L-phenylalanyl-L-argininem un nonapeptide présentant les propriétés de la bradykinine. *Helv Chim Acta* 1960;43:1349-55.
- Carretero AO, Scicli GA. Kinins paracrine hor-
- mone. *Kidney Int* 1988;34:52-6.
- Yang HY, Erdös EG, Levin Y. Characteristics of a dipeptide hydrolase (Kininase II: angiotensin I converting enzyme). *J Pharmacol Exptl Ther* 1971;177:291-300.
- Bahkle YS. Inhibition of angiotensin I converting enzyme by venom peptides. *Br J Pharmacol* 1971;43:252-4.
- Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol* 1965;24:163-9.
- Resende AC, Ballejo G, Salgado COM. Role of non-nitric oxide non-prostaglandin endothelium-derived relaxing factor(s) in bradykinin vasodilation. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1229-35.
- Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:25-40.



Structure and function of natriuretic peptides and their receptors

349

THOMAS MAACK, M.D.

Department of Physiology and Department of Medicine —
Weill Medical College of Cornell University —
New York, NY 10021 — USA

Contribuição International

INTRODUCTION

In 1957, Homer W. Smith published a review that included an extensive critical appraisal of hormonal volume control.¹ In this review, he returned to a theme that became a hallmark of his many contributions to the modern understanding of kidney function. Homer Smith conceptualized that in terrestrial mammals the selected predominant volume control mechanisms are antinatriuretic and antidiuretic in nature, because survival was threatened by the low availability of salt and water in the earth environment. Consequently, he reasoned, the response to volume overload, namely diuresis and natriuresis, was accomplished primarily by inhibiting existing antidiuretic and antinatriuretic principles, including adrenal mineralocorticoids, antidiuretic hormone, and autonomic adrenergic impulses. This elegant scientific insight, which remains essentially valid nowadays, was unfortunately interpreted by some influential investigators in the field to suggest that terrestrial mammals do not need to rely on a natriuretic hormone to effectuate pressure-volume homeostasis. The search for such a hormone was kept alive in the 60s and 70s mainly through the efforts of de Wardener.² Based on results of cross-circulation experiments in dogs, he postulated that the natriuresis of saline expansion was partly mediated by a circulating substance, the so-called "third factor". The source and chemical nature of the "third factor" has remained elusive, and many attempts to purify it from plasma, urine, and hypothalamus either failed or gave inconclusive results.³

Already in the 50s, there was suggestive evidence that the atria may be the source for a circulating natriuretic substance. Gauer, Henri and other investigators demonstrated that increases in atrial pressure, produced by inflating a balloon placed in the left or right atria, led to diuresis and natriuresis.⁴ The mechanism for water diuresis was assigned to an autonomic reflex inhibition of antidiuretic hormone. However, the mechanism

of natriuresis during experimental atrial expansion was not understood at the time. At the same period of these physiological observations, Kisch⁵, and then Jamieson and Palade⁶ showed that atrial myocytes contain granular structures, named atrial specific granules, that were structurally similar to secretory granules found in endocrine cells. Elucidation of the function of these granules had to await the discovery of atrial natriuretic factor in the early 80s.

In the late 70s, Marie et al⁷ and de Bold⁸ attempted to piece together the physiological and morphological studies referred to above by investigating the effect of changes in extracellular fluid volume, including salt loading, salt and water deprivation, and adrenalectomy, on the number of atrial specific granules in the rat. The results, albeit not conclusive, stimulated de Bold and collaborators⁹ to perform the decisive experiment demonstrating that the atria contains a powerful natriuretic substance. In this experiment, published in 1981, the authors demonstrated that administration of a crude acid extract of rat atria to anesthetized rats led to a powerful natriuretic response, sodium excretion increasing more than forty fold above baseline levels, whereas a similarly prepared ventricular extract was without effect. The natriuretic substance(s) was named atrial natriuretic factor (ANF) or more commonly atrial natriuretic peptide (ANP).

Our studies in the isolated perfused rat kidney demonstrated that the natriuretic effect of atrial extract is due in part to its direct actions on the kidney, and that atrial extract increased GFR, constricted efferent arterioles, and had unique renal vascular action, acting as a powerful antagonist of vasoconstriction with a small agonist (vasoconstrictive) action of its own.¹⁰ Studies with atrial extract were short lived because by the end of 1983 and early 1984 several laboratories, including our own, purified ANP to completion, and determined its chemical structure (for review see reference 11). Since then there has been a veritable explosion of research in the field, with more

than 7500 articles published to date. Nowadays we know that ANP is part a growing number of related peptides, collectively named natriuretic peptides (NP). They include B-type or brain natriuretic peptide (BNP)¹², C-type natriuretic peptide (CNP)¹³ and urodilatin.¹⁴

In this article I will briefly describe the chemical nature, metabolism, and main functional properties of natriuretic peptides, particularly ANP, and their receptors. For more inclusive reviews on the subject the reader is directed to references 11, 15, and 16.

The chemical nature of natriuretic peptides

Figure 1 depicts the amino acid sequences of the main natriuretic peptides. All of these peptides are structurally characterized by a conserved central core between disulfide linked cysteines, with variable N and C terminal extensions.¹¹ ANP is a polypeptide hormone of 28 amino acids, which are very well preserved among different mammalian species. Thus, the difference between rat and human ANP resides in a single amino acid in position 12, leucine in rats, methionine in humans.¹¹ BNP is present at the highest concentration in atrial and ventricular muscle.¹⁷ Contrary to ANP and CNP, there is considerable species specificity for BNP.¹⁸ BNP shares the same receptors and has the same effects as ANP when administered to experimental animals.¹⁹ In normal conditions, the concentrations of BNP in heart tissue and plasma are far lower than those of ANP, making it difficult to envision the nature of the physiological role of this hormone.¹⁷ However, in pathological conditions such as in ventricular hypertrophy the expression of this peptide increases, and may reach levels similar or even higher than those of ANP.²⁰ Recent evidence suggests that plasma levels of BNP may be an important biochemical marker to detect ventricular hypertrophy and heart failure in humans.²¹⁻²⁴ CNP is present mostly in brain and in endothelial cells and may have important local autacoid actions in bone and vasculature.^{13, 25} Urodilatin (ANF32) has been detected in urine and distal tubular cells.¹⁴ When administered to mammals, urodilatin effects are undistinguishable from those of ANP. It has been postulated that urodilatin acts from the luminal side of distal nephron sites to decrease sodium reabsorption¹⁴ but firm evidence in this regard is still lacking.

THE MAIN FUNCTIONAL EFFECTS OF ANP

Figure 2 shows schematically the main effects of ANP in the mammalian organism. The stimu-

lus for the secretion of ANP is an increase in atrial stretch or pressure. Thus, increases in plasma volume, and systemic and pulmonary pressures are the main stimuli for ANP secretion. The hormone has direct and indirect effects on the kidney to alter renal hemodynamics, and to increase fluid and electrolyte excretion. ANP is also an important functional antagonist of the renin-angiotensin-aldosterone system as it inhibits synthesis and/or release of renin and aldosterone, and antagonizes all known effects of angiotensin. Moreover, ANP is a functional antagonist of all modalities of humoral or autonomic induced vasoconstriction, and also inhibits vascular hypertrophy. Last but not least, ANP increases capillary hydraulic permeability and in this manner decreases plasma volume by shifting fluid from the intravascular to the interstitial compartment. These combined effects of ANP are essentially geared to regulate pressure-volume homeostasis.²⁶

Renal actions of ANP

Figure 3 illustrates schematically the several sites in the kidney that may be targets for ANP effects (for more detailed review and specific references, see reference 11 and 26). ANP increases glomerular filtration rate (GFR) mainly by increasing glomerular capillary hydrostatic pressure, which in turn results from a combination of efferent arteriolar constriction and an afferent arteriolar dilation.^{10, 27} In normal conditions, ANP does not alter or even slightly decreases renal blood flow (RBF). ANP is the only known endogenous substance that may increase GFR in face of a decrease in blood pressure, and an unchanged or even decreased RBF.²⁷ However, when kidneys are vasoconstricted such as in experimental acute renal failure, ANP dilates the renal vasculature and increases renal blood flow.^{10, 11, 27}

ANP markedly increases the load of sodium to the base of the inner medullary collecting duct (IMCD), an effect that is essential for a vigorous natriuretic response, and subsequently disrupt load-reabsorption balance in this nephron segment.^{28, 29} The reasons for the increase in sodium load to the IMDC are multiple, and include: increase in GFR, decrease in inner medullary hypertonicity, and direct tubular effects that decrease sodium reabsorption in nephron segments proximal to the IMDC. ANP is a powerful inhibitor of the renin-angiotensin-aldosterone system, and in this manner acts indirectly on tubular sites that are targets for this system, including proximal tubule (angiotensin) and distal nephron segments (aldosterone).^{27, 30}

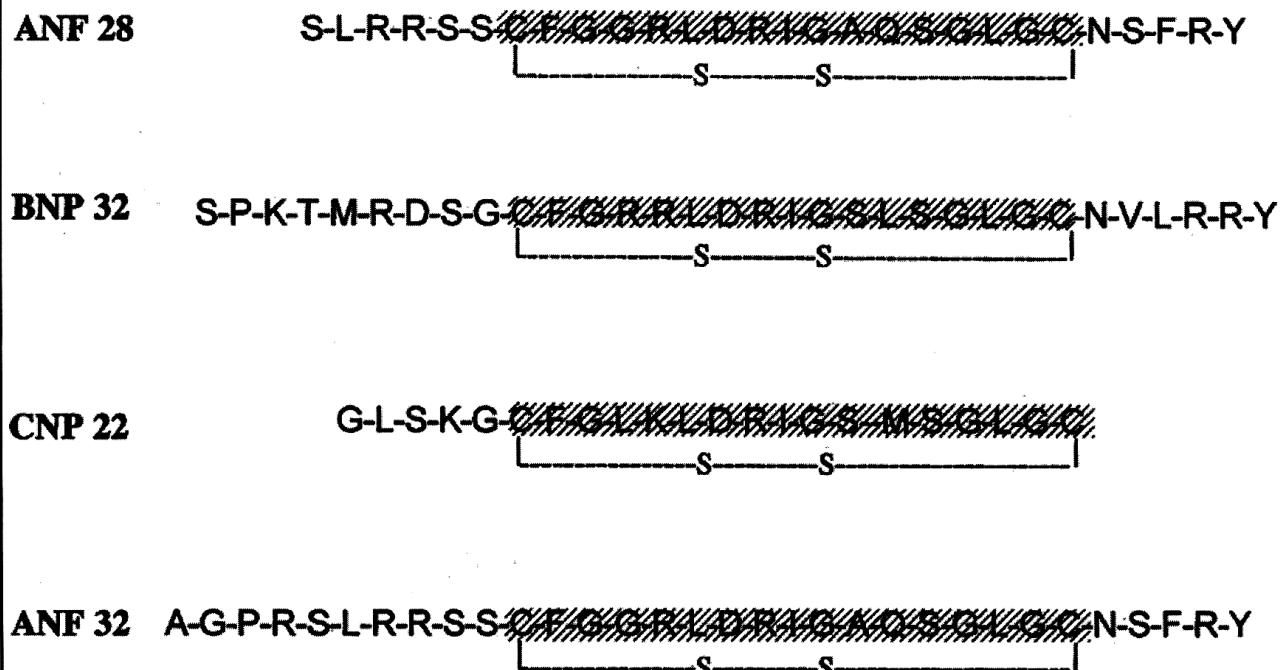


Figure 1. Amino acid sequence of atrial natriuretic peptide (ANF 28) and other members of the natriuretic peptide family. ANP (ANF28) is produced mainly by the heart atria. BNP, brain natriuretic peptide, which is also mainly produced by heart atria in normal conditions and is overexpressed in heart ventricles in ventricular hypertrophy. CNP, C-type natriuretic peptide is an autacoid, present mostly in brain and in endothelial cells. ANF 32, urodilatin, is produced mainly by the kidney and secreted into the tubular urine. The peptides have a conserved central core between disulfide linked cysteines (shaded) and variable C and N terminals.

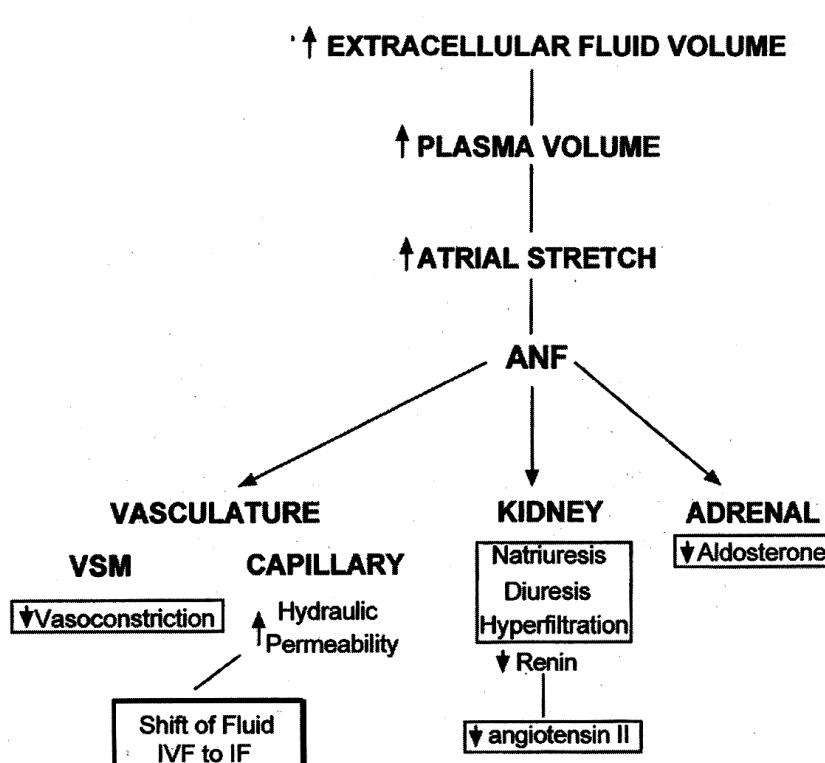


Figure 2. The main actions of atrial natriuretic peptide (ANF) in the mammalian organism. See text for description. VSM, vascular smooth muscle; IVF, intravascular fluid volume; IF, interstitial fluid volume. See text for description.

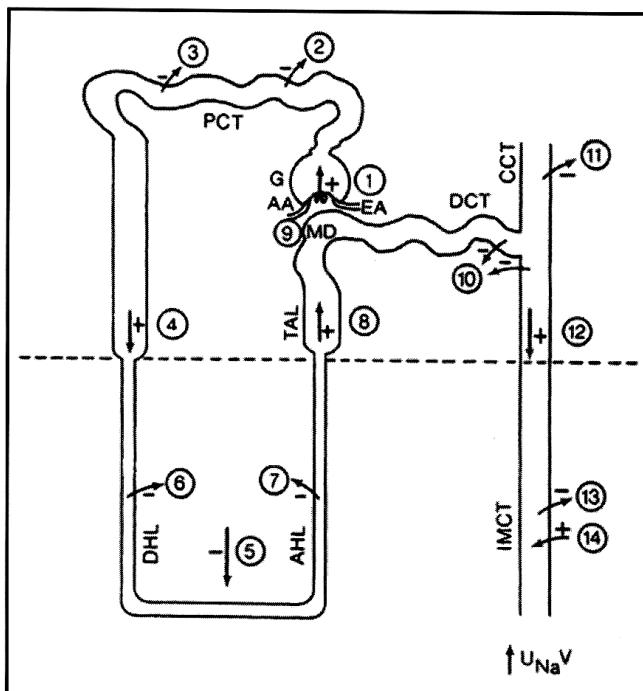


Figure 3. Postulated nephron sites of ANP actions. 1. Increase in GFR by constriction of efferent arterioles (EA) and dilation of afferent arterioles (AA); 2. Inhibition of Na reabsorption in deeper nephron proximal convoluted tubules (PCT); 3. Inhibition of angiotensin-stimulated Na reabsorption; 4. increase in sodium load to descending limb of Henle's loop (DHL); 5. Decrease in hypertonicity and increase in pressure in inner medullary interstitium; 6. Decrease in passive water efflux from DHL; 7. Decrease in passive Na reabsorption from thin ascending limb (AHL); 8. Increase in Na load to thick ascending limb (TAL) and macula densa (MD); 9. Inhibition of renin secretion; 10. Inhibition of sodium reabsorption in distal tubule (DCT) and cortical collecting duct (CCT) by ANP-induced inhibition of aldosterone secretion; 11. Inhibition of thiazide-sensitive NaCl reabsorption; 12. Increase in Na load to the inner medullary collecting duct (IMDC); 13. Inhibition of amiloride-sensitive Na reabsorption; 14. Increase in Na influx by stimulation of Na-2Cl-K cotransport and passive forces.

Hemodynamic factors, including but not limited to the increase in GFR, are paramount for a robust natriuretic response to ANP. When renal hemodynamic effects are blocked by early and late renal clamp experiments in dogs or rats, ANP fails to elicit an important increase in sodium excretion.^{11, 31, 32} Abnormal renal hemodynamics

explain to a great degree, if not totally, the resistance of the kidney to the natriuretic effect of endogenous or administered ANP in congestive heart failure and other volume retention states in humans.¹¹

ANP as a functional antagonist of the renin-angiotensin-aldosterone system

ANP inhibits renin secretion by the kidney and aldosterone synthesis and release by the adrenal, resulting in a decrease in plasma levels of these antinatriuretic hormones.^{27, 30} ANP decrease in renin secretion is probably due to an increase in sodium load to the macula densa and/or an increase in pressure in the afferent arterioles because the inhibitory effect is absent when the hemodynamic actions of ANP are experimentally prevented in renal clamp experiments.^{33, 34} ANP inhibits aldosterone synthesis by a direct action of the adrenal zona glomerulosa cells, and indirectly by decreasing plasma renin activity.^{11, 27} ANP also antagonizes all of the known effects of angiotensin II, including its peripheral vasoconstriction, growth promoting activity in vascular smooth muscle cells, stimulation of proximal sodium fluid reabsorption, and central dipsinogenic effect.¹¹ These antagonistic effects are likely due to ANP-induced decrease in cytosolic calcium activity. The inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system by administered ANP in humans is striking. At infusion rates that barely increase plasma levels of the hormone, and only slightly increase fluid and electrolyte excretion by the kidney, ANP markedly decreases plasma aldosterone levels and plasma renin activity in humans.¹¹

The cardiovascular actions of ANP

The effects of ANP on cardiovascular hemodynamics are complex and depend of the baseline status of cardio-circulatory parameters. ANP decreases blood pressure, slightly but consistently in normotensive experimental animals and humans, and markedly in several models of hypertension in laboratory animals.^{11, 35, 36} In normotensive animals, ANP decreases blood pressure by decreasing cardiac output, while calculated total peripheral resistance remains unchanged.³⁶ ANP decreases cardiac output by lowering plasma volume and central venous pressure, the decrease in plasma volume being due to a shift of fluid from the intravascular to the interstitial compartment.³⁷ Similarly, in experimental models of volume-dependent hypertension (e.g., DOC-salt

hypertension in rats), the ANP-induced decrease in blood pressure is due mainly to a decrease in cardiac output.³⁵ However, in renin-dependent models of hypertension (e.g., 2K-1C, Goldblatt hypertension in rats), ANP decreases blood pressure mainly by counteracting the vasoconstriction, and in this condition cardiac output may increase due to the relieve in afterload.³⁵

ANP and the redistribution of extracellular fluid volume

The definitive proof that ANP shifts fluid from the intravascular to the interstitial compartment came from experiments in nephrectomized rats, in which administration of ANP leads to a significant increase in hematocrit and a corresponding increase in plasma volume even in the absence of diuresis.³⁷ This finding was confirmed by several groups of investigators, and subsequent experiments in isolated mesenteric capillaries demonstrated that ANP markedly increases capillary hydraulic permeability leading to an efflux of fluid from the vascular compartment.³⁸ It is noteworthy that in the lung, ANP may have a protective action against edema not only because it relieves afterload but also because the increase in hydraulic permeability in the low pressure lung capillaries would favor absorption rather than filtration of fluid.

The physiological importance of this unique effect of redistribution of extracellular fluid is illustrated by the results of a very recent study using an ANP knockout mouse model. In this study heterozygous animals, with approximately half the plasma concentration of ANP compared to normal mice, already had a significantly decreased hematocrit, in spite of normal diuresis. The hematocrit was further decreased in homozygous animals with no detectable ANP in plasma.³⁹ Equally impressive were the findings that hematocrit increases when the natriuretic peptide activity is enhanced by genetically removing the clearance receptor⁴⁰, and decreases upon genetic removal (knockout) of the signaling receptor for natriuretic peptides in mice.⁴¹

ANP has a major role in pressure-volume homeostasis

In spite of the compelling evidence partially described above, the physiological role of ANP as a modulator of GFR, and as an important effector of volume-pressure homeostasis has been questioned until recently. However, experiments with a non-peptidic antagonist of

guanylyl cyclase (GC) receptors (HS 142-1), and studies in genetically altered mice lacking either ANP or ANP receptors (see section of natriuretic peptide receptors below) made it clear that ANP plays a major physiological role in the modulation of GFR and pressure-volume homeostasis.^{26, 39-41}

In conscious and anesthetized rats fed a normal or a high salt diet, administration of HS-142-1 significantly decreases GFR, demonstrating that ANP is necessary to maintain a normal level of glomerular filtration.^{42, 43} Moreover, HS-142-1 blocked the hyperfiltration in the remnant kidney after 4/5 nephrectomy, and the hyperfiltration in streptozotin-induced diabetes in rats, demonstrating that ANP plays an important role in the adaptive increases in GFR in compensatory glomerular hypertrophy.^{43, 44}

Use of HS-142-1 and of the ANP and ANP receptor knockout mice models also furthered our understanding of the role of ANP in regulation of blood pressure and in the adaptation to volume expansion and high salt intake. Thus, HS-142-1 markedly blunted the natriuresis of acute saline expansion, and the natriuresis of mineralocorticoid escape in rats.^{45, 46} Moreover, in homozygous ANP or GC-A receptor knockout mice, the animals became hypertensive and failed to appropriately excrete salt during chronic high salt intake or after acute isoosmotic plasma volume expansion.⁴¹ On the other hand, when the ANP system is activated by genetically eliminating or pharmacologically blocking the clearance receptor of ANP (see ANP receptors below) the animals become hypotensive and volume contracted.^{11, 15, 16, 40}

The role of ANP in the regulation of extracellular fluid and plasma volume is due to its action on the kidney and on the vasculature.²⁶ ANP increases renal sodium excretion by its direct actions of the kidney, and by inhibiting secretion and end-organ effects of antinatriuretic hormones, particularly angiotensin and aldosterone. Moreover, ANP decreases plasma volume by shifting fluid from the vascular to the interstitial compartment. This action helps to relieve, albeit incompletely, the increase in plasma volume brought about by an increase in total salt content and extracellular fluid volume. In the presence of enhanced antinatriuretic impulses, and abnormal renal hemodynamics, e.g., in congestive heart failure or in the nephrotic syndrome, the excretory arm of ANP's role is markedly blunted but its buffering effect on plasma volume may remain intact. In the last instance, the major physiological role of ANP is to defend against excessive plasma volume expansion, even at the cost of a

relative expansion of the interstitial fluid volume.

The studies described above provide evidence that ANP is significantly involved in the physiological modulation of renal function and GFR, and that ANP has a significant role in the natriuretic response to acute volume expansion, and in pressure-volume homeostasis. Perhaps more important, these studies show that ANP is not simply an "emergency" hormone involved in the response to an acute volume overload, as has been assumed by some investigators, but also has a significant role in the adaptation to chronic volume expansion.

STRUCTURE, FUNCTIONS AND DYNAMICS OF NP RECEPTORS

Figure 4 schematically depicts the two distinct classes of NP receptors.^{11, 15, 47} Guanylyl cyclase (GC) receptors are signaling receptors that mediate all known cardiovascular and renal

effects of NP in the mammalian organism via the generation of cGMP.^{48, 49} There are several subtypes of GC receptors, two of which (types A and B) are known to be involved in the mediation of the effects of NPs. GC-A is the physiological receptor for ANP, and probably also for BNP and urodilatin, whereas GC-B is the probable physiological receptor for CNP.^{47, 50} The other class of NP receptors, named clearance (C) receptors, is more abundant than GC receptors, and in some cells and tissues (e.g., cultured vascular smooth muscle cells, cultured fibroblast, lung, and kidney tissues) amount to more than 95% of the total population of NP receptors.^{11, 15,}

¹⁶ C receptors are involved in the removal of ANP, BNP, and CNP from the circulation, and from fluids bathing target tissues. This leads to the modulation of plasma levels of ANP and BNP as well as control of local concentrations of NP in several tissues, including kidneys, vasculature and bone.^{11, 15, 16, 40}

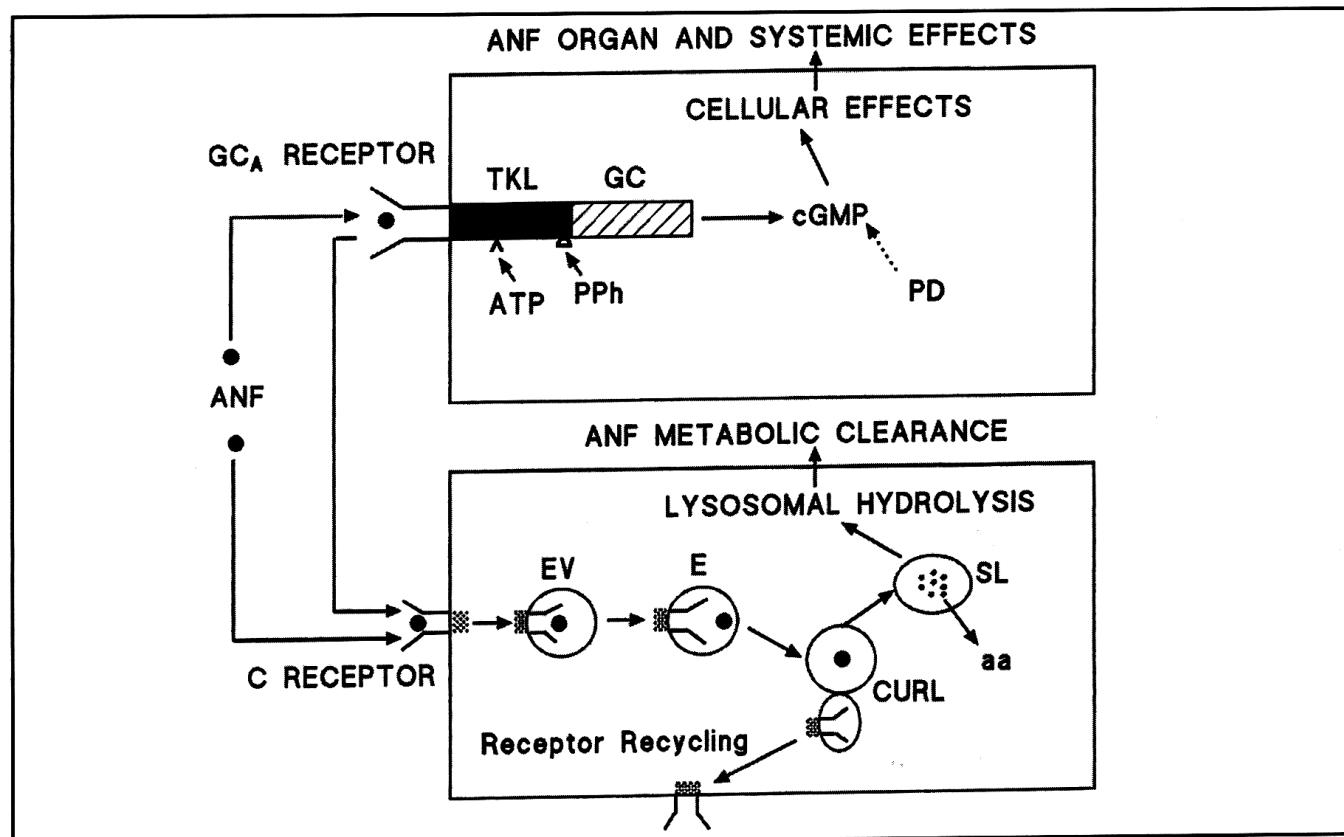


Figure 4. Schematic representation of the structure, function and dynamics of NP receptors. Guanylyl cyclase type A (GC_A) receptors mediate the biological effects of ANP and BNP. Clearance (C) receptors have as a main function the removal of ANF from the circulation while. Not shown is the guanylyl cyclase type B (GC_B) receptor that is structurally almost identical to the GC_A receptor, and mediates the biological effects of CNP. TKL, kinase-like domain; GC, guanylyl cyclase domain; PPh, protein phosphatase that mediates dephosphorylation and desensitization of the receptor; PD phosphodiesterase that mediates hydrolysis of cGMP; EV, endocytic vesicle; E, endosomes; CURL, compartment for uncoupling receptor-ligand complexes; SL, lysosomes; aa, amino acids (aa). See text for description and references.

Guanylyl cyclase receptors of natriuretic peptides

GC receptors have a large extracellular binding domain, a single transmembrane span, and a cytoplasmic tail containing a guanylyl cyclase sequence and a "kinase-like" sequence that modulates the activity of guanylyl cyclase.^{47, 51} Consequently, GC receptors contain in a single molecule the acceptor (ligand binding sites), effector (guanylyl cyclase), and modulator (kinase-like domain) functions that in most other receptors (e.g., G-protein coupled receptors) are exerted by three separate molecules. The current model of explaining GC receptor function is that in absence of ligand binding, the kinase-like domain represses the activity of guanylyl cyclase. Upon ligand binding (ANP and BNP for GC-A receptors; CNP for GC-B receptors) there is a structural change that permits the interaction of a cytosolic

factor, most possibly ATP, with the kinase-like domain. This leads to an allosteric derepression of guanylyl cyclase and the consequent generation of cGMP, the second messenger of natriuretic peptide actions.⁴⁷

Contrary to C receptors and most other polypeptide hormone receptors, the GC-A receptor is a bona fide membrane resident protein that does not undergo rapid endocytosis, and does not mediate lysosomal hydrolysis of NP.⁵² Lack of substantive endocytosis protects GC-A receptors from homologous down regulation.¹⁶ Nevertheless, prolonged exposure to high levels of ANP leads to desensitization of ANP-induced activation of guanylyl cyclase, most probably because of GC-A receptor dephosphorylation.⁵³ Under normal conditions, however, in the absence of endocytosis, other processes must account for the termination of the interaction of ANP with GC-A

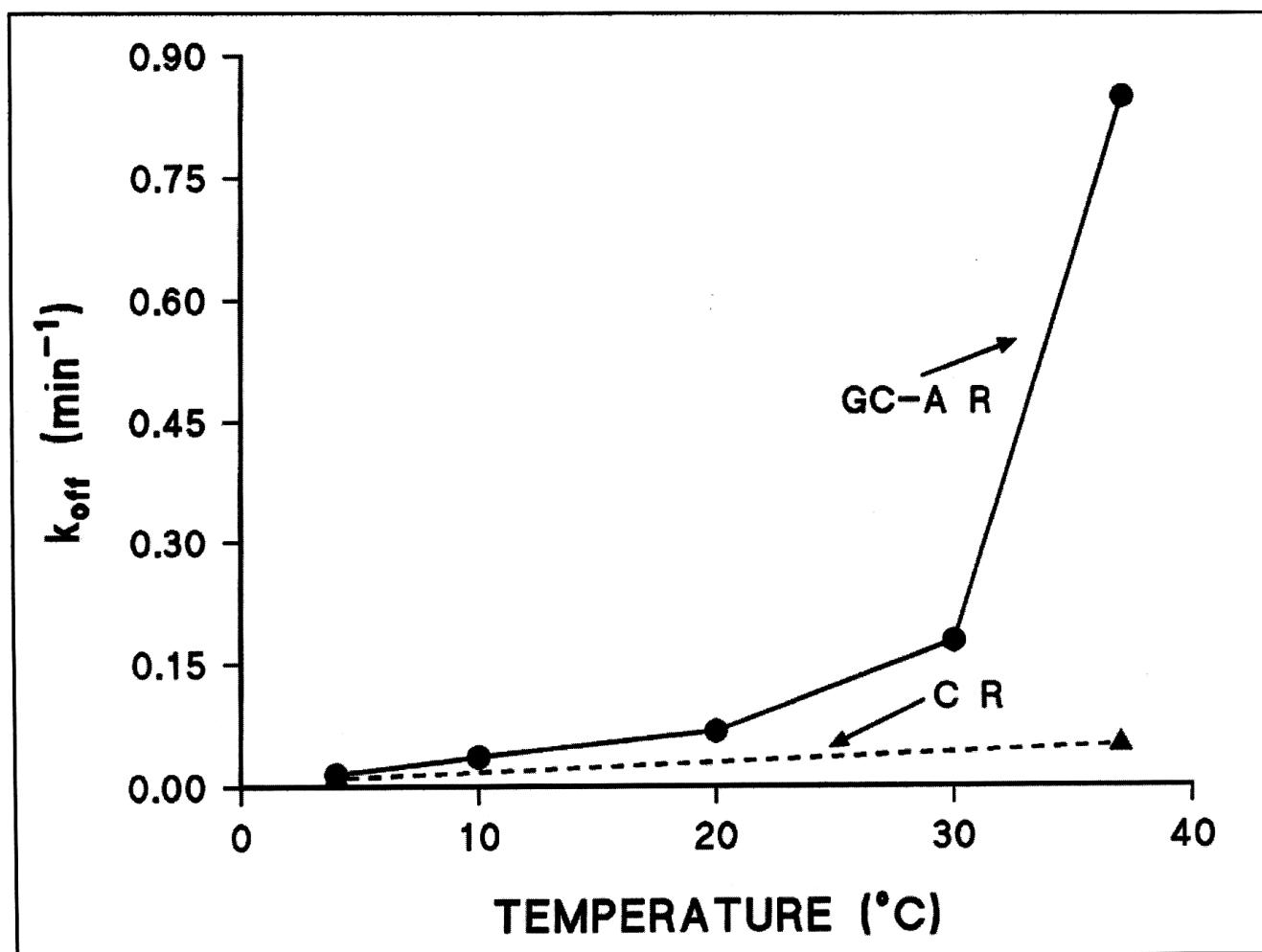


Figure 5. Temperature dependence of the off-rate (k_{off}) of radiolabeled ANF from GC-A and C receptors. Experiments with GC-A receptors were performed in cultured glomerular mesangial cells, and those with C receptors in cultured bovine aortic smooth muscle cells and glomerular mesangial cells. The dissociation rates of ANP from GC-A and C receptors at 4°C are very slow. Note the disproportionate increase in the k_{off} of ANP from GC-A receptors from 30°C to 37°C. At 37°C the k_{off} from GC-A receptors is > 85%/min, whereas that from C receptors is < 5%/min. Data from references 52 and 54.

receptors. As will be described below, studies in my laboratory demonstrated that one of these processes is the rapid dissociation of receptor-ligand complexes upon ANP binding to GC-A receptor.⁵²

Figure 5 compares the temperature-dependence of the off-rate (k_{off}) of ANP from GC_A and C receptors in monolayers of cultured glomerular mesangial or vascular smooth muscle cells. The dissociation of radiolabeled ANP from both receptors at 4°C is very slow, less than 1.5%/min. Between 30 and 37°C there is an abrupt increase in the offset of ANP from GC_A receptors resulting in a k_{off} at 37°C that is greater than 85%/min, whereas the k_{off} from C receptors continues to be very slow. The Q_{10} of the dissociation of ANP from GC_A-A receptors between 30 and 37°C is > 6.8, whereas, between 4 and 30°C it is only 2-3. This phenomenon is not observed in isolated membranes in which the k_{off} of radioligand from GC-A receptors is very slow at all temperatures.^{52, 54} These results demonstrate the existence of a physiological process that markedly increases the dissociation of ANP from GC-A receptors. This process depends on the interaction of a cytosolic factor, most possibly ATP, with the kinase-like domain of GC-A receptors.^{52, 54, 55}

GC-A receptors function in a "staccato" mode

The rapid dissociation of receptor-ligand complexes results in a "staccato" mode of functioning for GC-A receptors with rapid on and off rates of natriuretic peptides from these receptors. This is an important component of the stimulus-response homeostasis for NP. The fast receptor dissociation results in a large proportion of unoccupied GC-A receptors at any time, which allows for immediate receptor binding and effect when the concentration of ANP rises. When the concentration of ANP falls, there is a very rapid dissociation from GC-A receptors and the resulting unbound ligand is then rapidly removed by C receptors. The combination of these events is likely to result in an efficient effect when plasma concentrations of ANP rise, and a prompt termination of responses when plasma concentrations of the hormone fall.⁵²

Clearance receptors of natriuretic peptides

Clearance receptors of NP have 496 amino acids/monomeric unit, and are present in the cell membrane mostly in the form homodimers of 120 kDa, with a small proportion of 60 kDa monomers.^{56, 57} C receptors have a single membrane spanning domain, and a large

extracellular domain that binds with high affinity all members of the NP family and truncated synthetic analogues of ANP. C receptors have a very short cytoplasmic domain (37 amino acids), a characteristic that is common to all known clearance and/or transport receptors, such as, e.g., low density lipoprotein (LDL) and asialoglycoprotein receptors.^{11, 15, 16, 56, 58}

The minimal amino acid sequence required for high affinity binding to C receptors is a conserved five amino acids sequence within the ring structure of NP, namely Arg-Ile (or Met)-Asp-Arg-Ile.^{11, 15, 16, 59} The clearance function of C receptors was discovered in my laboratory in 1987.⁶⁰ In the isolated kidney we found that a truncated analog of ANP, C-ANF₄₋₂₃, specifically bound with high affinity to > 90% of the binding sites of ANP in kidney tissue. C-ANF₄₋₂₃ did not have effects on its own and did not alter the dose-response of ANF₁₋₂₈ on any of the measured renal function parameters, including glomerular filtration rate, fluid and electrolyte excretion, and vasorelaxation of pre-constricted kidneys. This led to the conclusion that C-ANF₄₋₂₃ interacts with a class of receptors that does not mediate any of the known renal and vascular effects of ANP. When administered to intact rats, C-ANF₄₋₂₃ led to an increase in plasma levels of endogenous immunoreactive ANP, which in turn resulted in natriuretic and blood pressure lowering effects that followed pari-pasu the rise and fall in plasma levels of endogenous ANP. This led us to postulate that the receptors occupied by C-ANF₄₋₂₃ have as a major function the removal of ANP from the circulation, and accordingly named them clearance receptors^{54, 60}. More recently, studies in mice with genetic deletion of C receptors fully confirmed their clearance function.⁴⁰

Figure 6 shows the effects of an infusion of C-ANF₄₋₂₃ in anesthetized rats on plasma levels of endogenous immunoreactive ANP, renal functions and blood pressure.^{11, 60} As can be seen, C-ANF₄₋₂₃ effects were undistinguishable from those of the infusion of ANF₁₋₂₈. The results also show that small increases in plasma levels of endogenous ANP are able to elicit appropriate renal and cardiovascular responses. This finding is of interest when considering therapeutic strategies to raise plasma levels of endogenous ANP by inhibiting the metabolism of this hormone.

C receptors exert their clearance function by receptor-mediated endocytosis, followed by lysosomal hydrolysis of ANP, and rapid and efficient recycling of internalized receptors to the cell surface.^{61, 62} This process is schematically

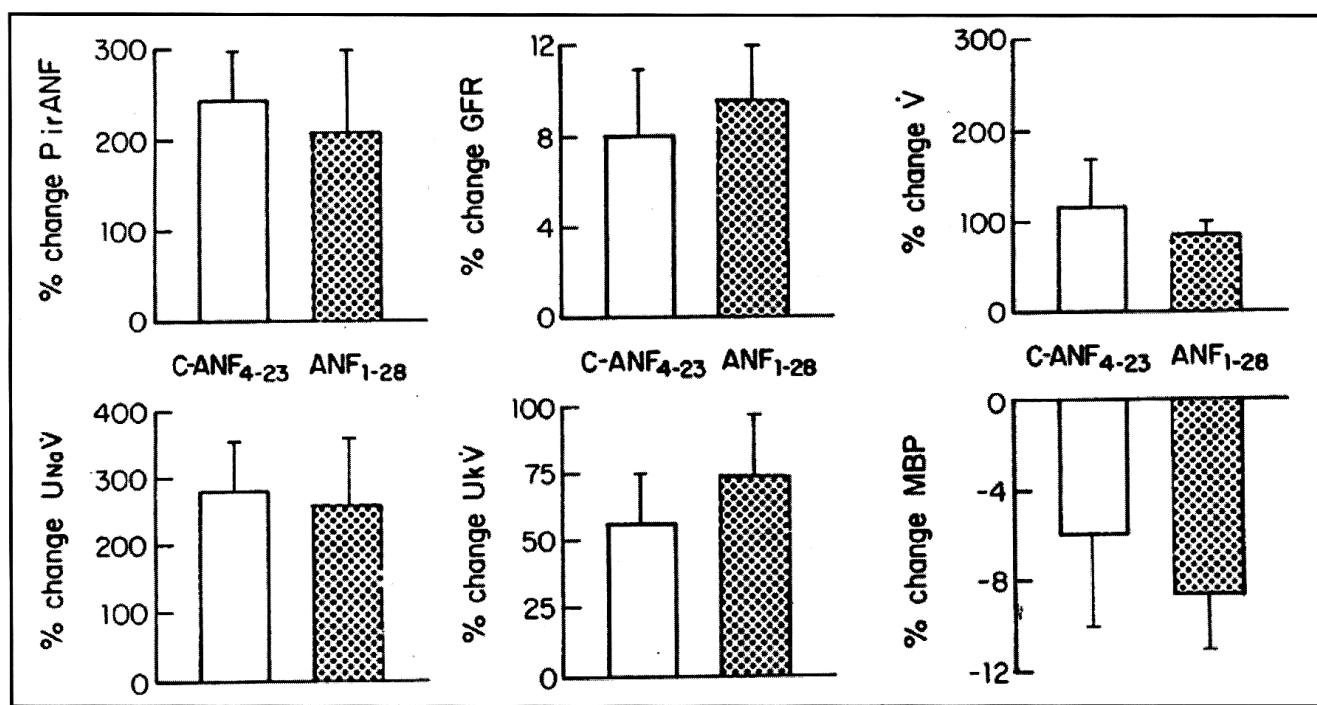


Figure 6. Comparative renal and blood pressure-lowering effects of similar increases in plasma levels of immunoreactive ANF by infusion of a C receptor ligand (C-ANF₄₋₂₃) or ANF₁₋₂₈ in anesthetized rats. Infusion of 1 µg/min/kg body weight of the specific C receptor ligand C-ANF₄₋₂₃ increased plasma levels of endogenous ANF by ~250%, an increase that is due to a decrease in the metabolic clearance of endogenous ANF. Rat ANF₁₋₂₈ was infused (0.02-0.03 µg/min/kg body weight) to increase plasma levels of immunoreactive ANF(P irANP) to levels similar to those obtained with infusion of C-ANF₄₋₂₃. In these conditions, C-ANF₄₋₂₃ and ANF₁₋₂₈ slightly but significantly decreased mean arterial blood pressure (MPB), and increased glomerular filtration rate (GFR), urine flow rate (V), sodium excretion (U_{Na}V), and potassium excretion (U_KV). There were no significant quantitative differences between the effects of C-ANF₄₋₂₃ and ANF₁₋₂₈. Based on data in reference 60.

illustrated in the bottom part of figure 4. C receptors are endocytosed at a rate of 5-7% of occupied receptors/min, a process that is constitutive in nature and does not depend on ligand binding, a property that is also shared by other clearance and/or transport receptors.^{15, 61} The process of internalization is completely blocked by hypertonic sucrose, a maneuver that is known to disrupt endocytosis via clatrin-coated pits.⁶² The endocytic internalization of C receptors depends on the integrity of its cytoplasmic domain, and within this domain, to the presence of a tyrosine in position 508.⁶² Moreover, the rate of endocytosis of C receptors is markedly enhanced by the constitutive dimerization of these receptors.⁶² Internalized receptor-ligand complexes are then dissociated in the acidic environment of endosomes, and dissociated ANP is directed toward lysosomes, where it is metabolized to its constituent amino acids. This process can be completely blocked by lysosomotropic weak bases such as NH₄Cl.^{61, 62}

The amino acids resulting from lysosomal hydrolysis of ANP are then returned to the medium. Internalized dissociated receptors are rapidly and efficiently recycled to the cell surface, where they can mediate additional cycles of ANP removal from the medium. Consequently, there is no detectable homologous down regulation of surface C receptors even upon prolonged exposure of the cells to saturating concentrations of ANP.^{61, 62} This attribute greatly contributes for the efficient role of ANP receptors in removing natriuretic peptides from the circulation.

Clearance receptors act as a hormonal buffer system

Plasma levels of ANP are determined by the balance between its rate of secretion by the atria, and its metabolic clearance rate at peripheral tissues. ANP dissociates very slowly from surface C receptors, resulting in sufficient resident time for the endocytosis of receptor-ligand complexes. Thus, C receptors function in a "continuo" mode,

continuously delivering ANP to lysosomes, and returning to the cell surface to mediate additional cycles of removal of ANP from the circulation. In this manner, C receptors act as a hormonal buffer system to impede large and inappropriate plasma fluctuations of ANP, to rapidly bring plasma levels of ANP to basal levels once the stimulus for its secretion ceases, and to dispose of ANP molecules dissociated from GC_A receptors. The combination of the "staccato" mode of functioning of GC receptors (see above) and the "continuo" mode of functioning of C receptor allows for a precise modulation of the role of NPs in pressure-volume homeostasis.

Role of clearance receptors and neutral endopeptidases (NEP) in the metabolic clearance of natriuretic peptides

C receptor ligands such as C-ANP₄₋₂₃⁶³ or C-ANP₁₁₋₁₅ markedly decrease the metabolic clearance of ANP.^{63, 64} ANP and other natriuretic peptides are also metabolic substrates for NEP.⁶⁵ Under normal conditions, at least in rats, this enzyme probably plays a relatively minor role in the metabolic clearance of ANP. However, when a large fraction of C receptors is occupied by high plasma levels of endogenous ANP, such as those present, e.g., in congestive heart failure, or after the administration of synthetic ANP or other C receptor ligands, NEP is likely to contribute importantly to the metabolism of ANP.^{64, 66} As shown in Figure 7, administration the C receptor ligand, C-ANP₁₁₋₁₅, alone markedly decreases the metabolic clearance (MCR) of ANP to approximately 1/3 of its control value, and only slightly increases plasma half-life ($t_{1/2}$). The NEP inhibitor phosphoramidon alone has no significant effect on MCR or $t_{1/2}$ of ANP. However, phosphoramidon has a major synergistic effect when C receptors are occupied by C-ANP₁₁₋₁₅, further decreasing MCR to approximately 1/5 of its control value, and increasing $t_{1/2}$ by approximately threefold. Recent studies indicate that elimination by renal filtration, clearance receptors and NEP contribute equally to the metabolic clearance of administered synthetic human BNP in rabbits.⁶⁷ The relative contribution of C receptors and NEP to the metabolic clearance of NPs in humans remains to be elucidated.

SUMMARY

Figure 8 schematically depicts the recep-

tor-ligand interactions for ANP and its role and that of NEP in stimulus-response homeostasis

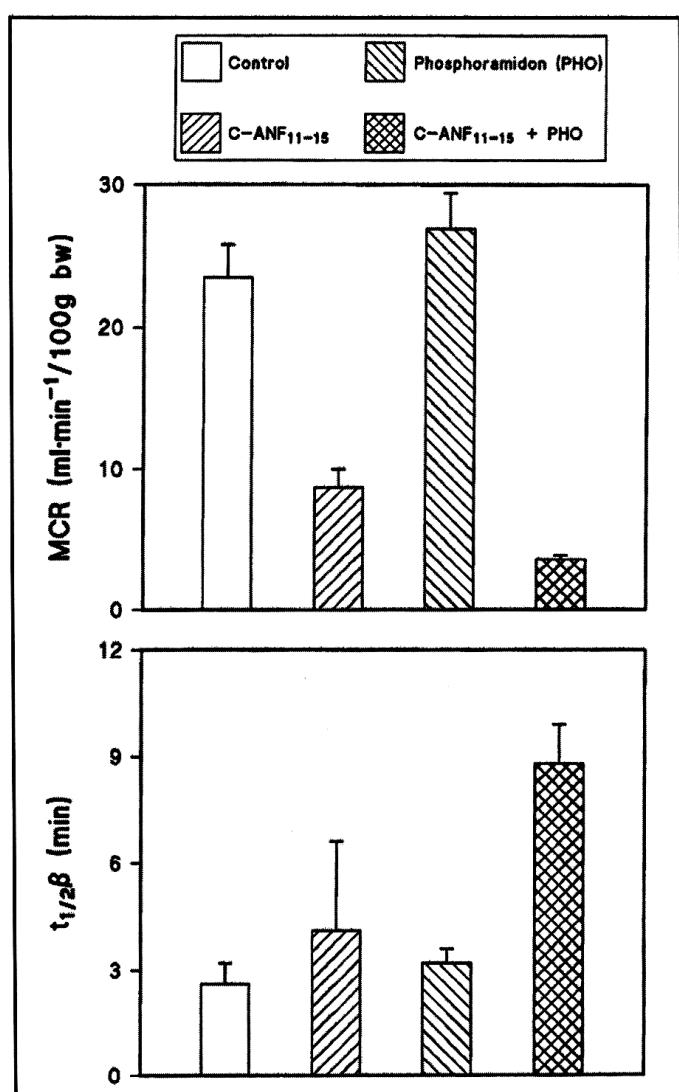


Figure 7. Synergistic role of clearance receptor and neutral endopeptidase in the metabolic clearance and plasma half-life of ANP. The metabolic clearance (MCR) and plasma elimination half-life ($t_{1/2}\beta$) of administered ^{125}I -ANP₁₋₂₈ was determined in anesthetized rats in control conditions, or in conditions of blockade of C receptors by C-ANP₁₁₋₁₅ alone, inhibition of neutral endopeptidase (NEP) alone by phosphoramidon, and a combination of administration of C-ANP₁₁₋₁₅ and phosphoramidon. Blockade of C receptors alone by C-ANP₁₁₋₁₅ leads to a major decrease in MCR and a slight increase in $t_{1/2}\beta$. Inhibition of NEP alone by phosphoramidon has no effect on MCR and $t_{1/2}\beta$. Addition of NEP inhibition to C receptor blockade produced a major synergistic effect, further decreasing MCR to ~1/5 of its control value, and increasing $t_{1/2}\beta$ by ~ threefold. Based on data in reference 64.

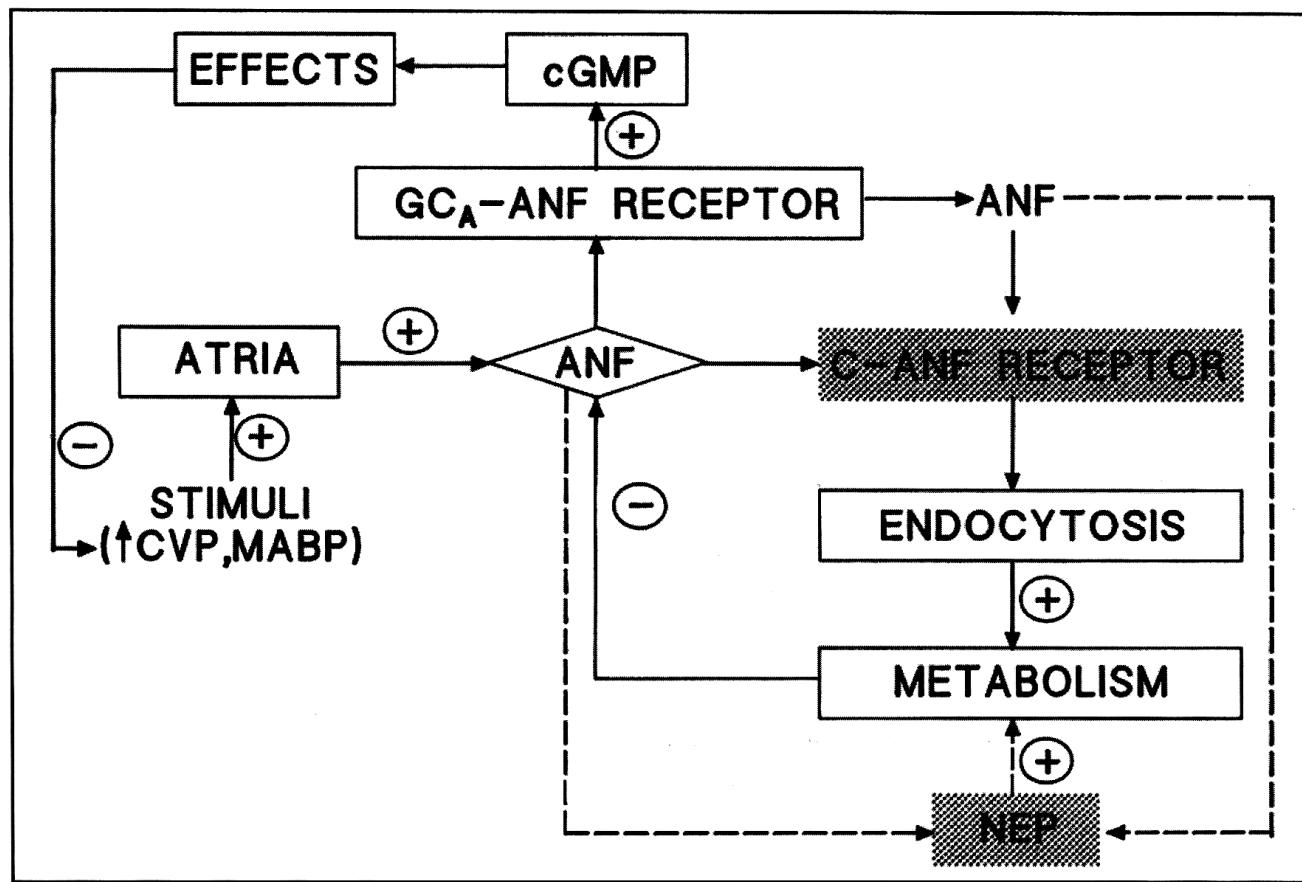


Figure 8. Schematics of the role of ligand-receptor interactions and neutral endopeptidase (NEP) on ANP metabolism and homeostasis. ANP in the diamond in the center of the figure represent plasma levels of ANP, which are increased by stimuli that promote atrial secretion of the hormone (CVP, central venous pressure; MABP, mean arterial blood pressure). Plasma levels of ANP are decreased by C receptor-mediated endocytosis and lysosomal metabolism. NEP potentiates the primary effect of C receptors. In pathological conditions of increased plasma levels of ANP, such as in congestive heart failure, NEP may assume a more important role in the removal of ANP from the circulation and from target tissues. The interaction of ANP with GC_A receptors leads to generation of cGMP, the second messenger of all known actions of NP. Classical systemic negative feedback control mechanisms impedes inappropriate changes in ANP secretion. The termination of ANP effects at the cellular level is due to a rapid off-rate of ANP from GC_A receptors. ANP released by GC_A receptors can then be removed by C receptor-mediated metabolism, and to a smaller extent by NEP hydrolysis. See text for further description.

and control of plasma levels of ANP. ANP is secreted by the heart atria in response to increases in atrial stretch or pressure brought about by increases in central venous and/or arterial pressure. The end-organ effects of ANP, such as increase in salt excretion, diuresis, decrease in plasma volume, decrease in blood pressure, result from its interaction with GC-A receptors to generate cGMP. Classical feedback mechanisms will prevent disproportional increases in plasma levels of ANP. The interaction of ANP with GC-A receptor is promptly terminated by rapid dissociation of receptor ligand complexes. At this point it is

important for the organism to rapidly remove ANP from the circulation, and from the interstitial fluid bathing the target organs for ANP. Under normal conditions this is mostly accomplished by the endocytic removal of ANP via C receptors, and to a smaller extent by NEP hydrolysis of ANP. Under pathological conditions of increased plasma levels of ANP (e.g., congestive heart failure), NEP may assume a more prominent role in the removal of ANP. We still do not fully understand the relative role of NEP and C receptors in the metabolism of ANP, particularly at a local tissue level. The present active development of clinically useful

matalloprotease inhibitors is likely to become an important additional experimental tool to add

to our knowledge on the physiology and pathophysiology of natriuretic peptides.

ACKNOWLEDGMENT

Research of my laboratory is supported by the National Institutes of Health grant DK-53526.

REFERENCES

1. Smith HW. Salt and water volume receptors: An exercise in physiological apologetics. Am J Med 1957; 23:623-652.
2. de Wardener HE, Mills IH, Claphan WF, Hayter CJ. Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows administration of intravenous saline in the dog. Clin Sci 1961; 21:249-258.
3. de Wardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. Physiol Rev 1985; 65:658-759.
4. Gauer OH, Henry JP, Seiker HO. Cardiac receptors and fluid volume control. Progress in Cardiovascular Disease 1961; 4:1-26.
5. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. Exp Med Surg 1956; 114:99-112.
6. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules of atrial muscle cells. J Cell Biol 1964; 23:151-172.
7. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degre de granulation des cardiocytes auriculaires.- Etude planimetrique au cours de different apports d'eau et de sodium chez le rat. Pathol Biol (Paris) 1976; 24:549-554.
8. de Bold AJ. Heart atria granularity effects of change in water-electrolyte balance. Proc Soc Exp Biol Med 1979; 161:508-511.
9. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981; 28:89-94.
10. Camargo MJ, Kleinert HD, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. Am J Physiol 1984; 246:F447-455.
11. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991; 87:1402-1412.
12. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: The endothelial component of the natriuretic peptide system. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32:S22-S28.
13. Forssmann WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. Histochem Cell Biol 1998; 110(4):335-357.
14. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor. Annu Rev Physiol 1992; 54:11-27.
15. Maack T. Receptors of Natriuretic Peptides: Structure, Function, and Regulation. In: J.H.Laragh and B.M.Brenner, editor. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, Second Edition. New York: Raven Press, Ltd., 1995: 1001-1019.
16. Atlas SA, Maack T. Atrial Natriuretic Factor. In: Windhager EE, editor. Handbook of Physiology: Renal Physiology. New York: Oxford University Press, 1992: 1577-1673.
17. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. J Hypertens 1992; 10:907-912.
18. Kambayashi Y, Nakao K, Kimura H, Kawabata T, Nakamura M, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Biological characterization of human brain natriuretic peptide (BNP) and rat BNP: Species-specific actions of BNP. Biochem Biophys Res Commun 1990; 173:599-605.
19. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 1992; 130:229-239.
20. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K,

- Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.
21. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.
22. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
23. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-469.
24. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, Nakao K, Ban T1. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133(3):307-314.
25. Suda M, Tanaka K, Fukushima M, Natsui K, Yasoda A, Komatsu Y, Ogawa Y, Itoh H, Nakao K1. C-type natriuretic peptide as an autocrine/paracrine regulator of osteoblast. Evidence for possible presence of bone natriuretic peptide system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223(1):1-6.
26. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney Int* 1996; 49:1732-1737.
27. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED Jr, Atlas SA. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-1075.
28. Sonnenberg H. Mechanisms of release and renal tubular action of atrial natriuretic factor. *Fed Proc* 1986; 45:2106-2110.
29. Maack T, Atlas SA, Camargo MJ, Cogan MG. Renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Fed Proc* 1986; 45:2128-2132.
30. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247:F863-F866.
31. Sosa RE, Volpe M, Marion DN, Atlas SA, Laragh JH, Vaughan ED Jr, Maack T. Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1986; 250 F520-F524.
32. Camargo MJ, Atlas SA, Maack T. Role of increased glomerular filtration rate in atrial natriuretic factor-induced natriuresis in the rat. *Life Sci* 1986; 38:2397-2404.
33. Opgenorth TJ, Burnett JC Jr, Granger JP, Scriven TA. Effects of atrial natriuretic peptide on renin secretion in nonfiltering kidney. *Am J Physiol* 1986; 250: F798-F808.
34. Sosa RE, Volpe M, Marion DN, Glorioso N, Laragh JH, Vaughan ED Jr, Maack T, Atlas SA. Effect of atrial natriuretic factor on renin secretion, plasma renin and aldosterone in dogs with acute unilateral renal artery constriction. *J Hypertens* 1985; 3 (Suppl 3):S299-S302.
35. Volpe M, Sosa RE, Muller FB, Camargo MJ, Glorioso N, Laragh JH, Maack T, Atlas SA. Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. *Am J Physiol* 1986; 250:H871-H878.
36. Kleinert HD, Volpe M, Odell G, Marion D, Atlas SA, Camargo MJ, Laragh JH, Maack T. Cardiovascular effects of atrial natriuretic factor in anesthetized and conscious dogs. *Hypertension* 1986; 8:312-316.
37. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 1986; 39:1193-1199.
38. Huxley VH, Tucker VL, Verburg KM, Freeman RH. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. *Circ Res* 1987; 60:304-307.
39. John SWM, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgin JB, Pang SC, Flynn GF, Smithies O. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267:679-681.
40. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M, Smithies O. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13):7403-7408.
41. Kishimoto I, Dubois SK, Garbers DL. The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: Acute handling of sodium and water in response to

- volume expansion. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:6215-6219.
42. Angeli P, Jiménez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Clària J, Rivera F, Brenner BM, Rodés J. Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. Hepatology 1994; 20:948-954.
 43. Zhang PL, Mackenzie HS, Troy JL, Brenner BM. Effects of natriuretic peptide receptor inhibition on remnant kidney function in rats. Kidney Int 1994; 46:414-420.
 44. Sakamoto K, Kikkawa R, Haneda M, Shigeta Y. Prevention of glomerular hyperfiltration in rats with streptozotocin-induced diabetes by an atrial natriuretic peptide receptor antagonist. Diabetologia 1995; 38:536-542.
 45. Matsuda Y, Morishita Y. HS-142-1: A novel nonpeptide atrial natriuretic peptide antagonist of microbial origin. Cardiovasc Drug Rev 1993; 11:45-59.
 46. Yokota N, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML, de Bold AJ. Atrial natriuretic factor significantly contributes to the mineralocorticoid escape phenomenon. Evidence for a guanylate cyclase-mediated pathway. J Clin Invest 1994; 94:1938-1946.
 47. Garbers DL, Wong S-F. Receptor guanylyl cyclases. J Clin Invest 1992; 90:299-305.
 48. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. J Clin Invest 1986; 78:1-5.
 49. Drewett JG, Garbers DL. The family of guanylyl cyclase receptors and their ligands. Endocrine Reviews 1994; 15:135-162.
 50. Suga S-I, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. Endocrinology 1992; 130:229-239.
 51. Chinkers M, Garbers DL. The protein kinase domain of the ANP receptor is required for signaling. Science 1989; 245:1392-1394.
 52. Koh GY, Nussenzweig DR, Okolicany J, Price DA, Maack T. Dynamics of atrial natriuretic factor-guanylyl cyclase receptors and receptor-ligand complexes in cultured glomerular mesangial and renomedullary interstitial cells. J Biol Chem 1992; 267:11987-11994.
 53. Potter RL, Garbers DL. Dephosphorylation of the guanylyl cyclase-A receptor causes desensitization. J Biol Chem 1992; 267:14531-14534.
 54. Maack T, Okolicany J, Koh GY, Price DA. Functional properties of atrial natriuretic factor receptors. Sem Nephrol 1993; 13:50-60.
 55. Laroze L, McNicoll N, Ong H, De L. Allosteric modulation by ATP of the bovine adrenal natriuretic factor R1 receptor functions. Biochemistry 1991; 30:8990-8995.
 56. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE, Miller J, Schilling JW, Scarborough RM, Lewicki JA, Schenk DB. Atrial natriuretic peptide clearance receptor. Complete sequence and functional expression of cDNA clones. J Biol Chem 1988; 263:9395-9401.
 57. Porter JG, Arfsten A, Fuller F, Miller JA, Gregory LC, Lewicki JA. Isolation and functional expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. Biochem Biophys Res Commun 1990; 171:796-803.
 58. Scarborough RM, Schenk DB, McEnroe GA, Arfsten A, Kang LL, Schwartz K, Lewicki JA. Truncated atrial natriuretic peptide analogs. Comparison between receptor binding and stimulation of cyclic GMP accumulation in cultured vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1986; 261:12960-12964.
 59. Okolicany J, McEnroe GA, Gregory LC, Lewicki JA, Maack T. Effects of small C-ANF receptor ligands on plasma levels of atrial natriuretic factor, blood pressure and renal function in the rat. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69:1561-1566.
 60. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science 1987; 238:675-678.
 61. Nussenzveig DR, Lewicki JA, Maack T. Cellular mechanisms of the clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor. J Biol Chem 1990; 265:20952-20958.
 62. Cohen D, Koh GY, Nikonova LN, Porter JG, Maack T. Molecular determinants of the clearance function of type C receptors of natriuretic peptides. J Biol Chem 1996; 271:9863-9869.
 63. Almeida FA, Suzuki M, Scarborough RM, Lewicki JA, Maack T. Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. Am J Physiol 1989; 256:R469-R477.
 64. Okolicany J, McEnroe GA, Koh GY, Lewicki JA, Maack T. Clearance receptor and neutral endopeptidase-mediated metabolism of atrial natriuretic factor. Am J Physiol Renal, Fluid Electrolyte Physiol 1992; 263:F546-F553.
 65. Stephenson SL, Kenny AJ. The hydrolysis of alpha-human atrial natriuretic peptide by pig

- kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11. *Biochem J* 1987; 243:183-187.
66. Koepke JP, Tyler LD, Trapani AJ, Bovy PR, Spear KL, Olins GM, Blaine EH. Interaction of non-guanylate cyclase-linked atriopeptin receptor ligand and endopeptidase inhibitor in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249:172-176.
67. Almirez R, Protter AA. Clearance of human brain natriuretic peptide in rabbits; effect of the kidney, the natriuretic peptide clearance receptor, and peptidase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2):976-980.



A hipertensão sistólica isolada (HSI) é uma condição essencialmente geriátrica. De fato, sua fisiopatologia se confunde com as alterações próprias do envelhecimento. Provavelmente, o fenômeno fisiopatológico mais importante da HSI seja o endurecimento das grandes artérias, também um apanágio do envelhecimento normal. Como consequência, a HSI surge na população idosa com prevalência elevada, grande impacto prognóstico e óbvias repercussões clínicas. Por outro lado, a heterogeneidade de comportamentos, característica nos idosos, aumenta a importância da avaliação cuidadosa e do tratamento individualizado. Contudo, de modo geral, as peculiaridades clínicas do paciente idoso deixam de ser devidamente consideradas. Isso não surpreende, pois não temos tradição no treinamento em geriatria. Além do mais, os megaestudos, referências fundamentais para escolha da melhor conduta, perdem muito de seu valor nas faixas etárias maiores. Nesses estudos, a fim de facilitar a análise dos resultados, selecionam-se pacientes isentos de doenças associadas, diferentemente dos idosos, que, habitualmente, encontramos em nossa rotina.

O objetivo desta edição foi rever a HSI de modo essencialmente geriátrico, contemplando aspectos menos discutidos nas publicações dedicadas à hipertensão arterial. O editor da revista, Fernando Nobre, demonstra sensibilidade ao promover a discussão desse tema e a ele agradeço a oportunidade. Foram convidados autores que, acima de tudo, tivessem grande experiência pessoal, carente em nosso meio. Esperamos contribuir para que nossos leitores aprimorem seus conhecimentos e possam assistir nossos idosos cada vez melhor.

MAURICIO WAJNGARTEN
EDITOR CONVIDADO

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

ISOLADA — ETIOPATOGENIA

Amit Nussbacher

A hipertensão sistólica isolada tem como mecanismo fundamental o enrijecimento arterial dos grandes vasos e está intimamente relacionada ao processo de envelhecimento. Aspectos importantes discutidos neste capítulo incluem a relação entre o processo de envelhecimento propriamente dito e a hipertensão sistólica, considerações sobre as alterações anatômicas e funcionais dos grandes vasos e seus impactos sobre a função cardiovascular e intervenções que podem modificar esse fenômeno.

Palavras-chave: hipertensão arterial, complacência arterial, envelhecimento, hemodinâmica.

Rev Bras Hipertens 1999;4:365-9

Serviço de Cardiogeriatría — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Recebido para aprovação: 12/8/99. Aceito para publicação: 12/11/99.

INTRODUÇÃO

A hipertensão sistólica isolada tem grande impacto epidemiológico e clínico. O mecanismo fundamental responsável por essa entidade é o enrijecimento arterial⁽¹⁻³⁾. Este, por sua vez, está intimamente relacionado ao processo de envelhecimento, o que torna difícil delimitar o processo normal de envelhecimento propriamente dito daquilo que arbitrariamente denominamos de hipertensão como entidade fisiopatológica distinta.

Obviamente, o melhor conhecimento da fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada permite a escolha mais apropriada das intervenções para seu tratamento e, promissoramente, no futuro próximo, prevenção do processo de enrijecimento arterial⁽⁴⁾.

ASPECTOS ANATÔMICOS

Uma das características fundamentais do processo de envelhecimento, independentemente de degeneração por doença aterosclerótica, é o enrijecimento das artérias de médio e grande calibres, que resulta do desgaste acumulado ao longo dos anos causado pelo impacto de fluxo de sangue pulsátil sobre a parede arterial ciclo após ciclo cardíaco e que leva à ruptura das fibras de elastina da parede e sua substituição pelas me-

nos distensíveis fibras de colágeno^(2, 3, 5).

Do ponto de vista cardíaco, o coração é o único órgão que não apenas não se atrofia com o passar dos anos, mas, pelo contrário, se hipertrofia com o envelhecimento. Assim, a massa do ventrículo esquerdo aumenta com a idade mesmo em idosos sadios⁽⁶⁾. Essa hipertrofia ventricular esquerda representa um mecanismo de adaptação cardíaca frente à elevação da pós-carga vascular resultante do enrijecimento arterial, diminuindo, desse modo, o estresse sistólico do ventrículo esquerdo.

ASPECTOS FUNCIONAIS

A pós-carga diz respeito à dificuldade imposta pelo sistema vascular à ejeção de sangue pelo coração, correspondendo à relação entre pressão arterial e fluxo sanguíneo. Quanto maior a pós-carga, mais pressão é gerada para se obter determinado fluxo sanguíneo. Diversos fatores relacionados ao sistema vascular contribuem para a determinação da pós-carga. Normalmente, na prática clínica, só é mensurado um componente, a resistência vascular sistêmica. Isso ocorre por dois motivos: 1) a resistência vascular sistêmica é o principal componente da pós-carga vascular; 2) os outros componentes da pós-carga são de difícil mensuração na rotina clínica. Contudo, a resistência vascular sistêmica representa apenas

um dos componentes da pós-carga vascular, o componente não-pulsátil, já que relaciona os componentes não-pulsáteis de pressão (pressão arterial média) e fluxo (fluxo sanguíneo médio, ou seja, débito cardíaco). No entanto, a natureza pulsátil com que tanto pressão como fluxo ocorrem no sistema cardiovascular, oscilando ao longo do ciclo cardíaco, gera outros componentes que dificultam a ejeção de sangue pelo coração, os componentes pulsáteis da pós-carga vascular. Esses componentes são a rigidez das artérias de grande calibre e o impacto do retorno precoce à raiz da aorta de ondas refletidas geradas na periferia do sistema vascular^(1, 7-10). A rigidez arterial faz com que para um determinado volume de sangue ejetado pelo coração seja gerada pressão maior, ao passo que o retorno precoce das ondas refletidas amplifica a pressão sistólica da raiz da aorta.

Os componentes pulsáteis da pós-carga vascular são os que mais se elevam com o envelhecimento^(1, 7-10). Enquanto a resistência vascular sistêmica aumenta em torno de 20% da segunda à sexta décadas de vida, a pós-carga pulsátil eleva-se 140%^(8, 10). Isso ocorre devido ao enrijecimento das paredes das artérias de grande e médio calibres. Esse processo é próprio do envelhecimento, independentemente de degeneração por doença aterosclerótica, e resulta do desgaste acumulado ao longo dos anos, que leva à ruptura das fibras de elastina nas paredes arteriais e sua substituição pelas menos distensíveis fibras de colágeno^(2, 3, 5).

Esse enrijecimento arterial, além de elevar a pós-carga diretamente pela diminuição da complacência arterial, também aumenta por um mecanismo indireto, qual seja, a aceleração da velocidade de propagação da onda de pressão pelo sistema vascular e consequente retorno precoce de ondas refletidas da periferia à raiz da aorta^(1, 7-10). Quando o coração ejeta sangue na raiz da aorta, são geradas ondas de pressão e fluxo, as quais se propagam em direção à periferia. Como o sistema vascular não é homogêneo, o calibre arterial vai diminuindo do centro para a periferia, ao passo que o tônus vascular aumenta. Essas alterações de calibre e tônus geram uma não uniformidade de impedância, especialmente na periferia de cada leito vascular, de modo que parte da frente de onda que está se propagando anterogradamente é refletida e retorna à origem do sistema, ou seja, à raiz da aorta. Com o enri-

jecimento arterial e consequente menor amortização das ondas, a velocidade de propagação destas se acelera, e as ondas refletidas oriundas da periferia dos diversos leitos vasculares retornam precocemente à raiz da aorta, ainda no período sistólico, a ponto de se somar à elevação de pressão originada pela ejeção de sangue, amplificando, dessa maneira, a pressão arterial sistólica. O retorno precoce das ondas refletidas, responsável pelo pico tardio de pressão sistólica observado nas artérias centrais de indivíduos idosos mas não em jovens (Figura 1), corresponde a mais de 20% da pressão de pulso das artérias

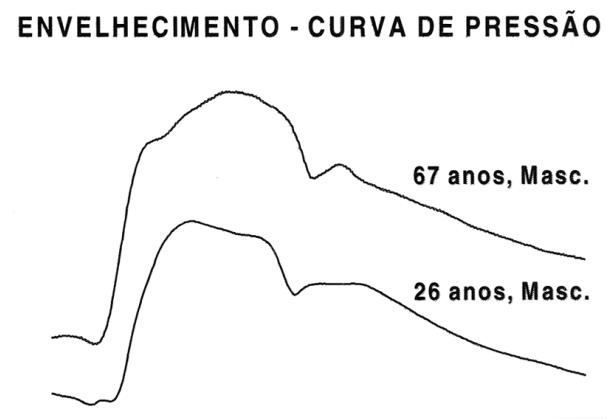


Figura 1. Comparação entre as curvas de pressão da artéria carótida entre um indivíduo de 67 anos e outro de 26 anos. Note que no indivíduo idoso há inflexão na porção ascendente da curva de pressão. A elevação da pressão sistólica desse ponto de inflexão até o pico de pressão é determinada pelo retorno precoce das ondas refletidas oriundas da periferia do sistema vascular. Tal inflexão e posterior amplificação da pressão não são observadas no indivíduo jovem.

centrais em indivíduos com idade superior a 50 anos^(1, 8), sendo mensurado pelo índice de amplificação^(1, 8) (Figura 2).

O enrijecimento arterial, dessa forma, é o principal responsável pela elevação da pressão arterial sistólica relacionada ao envelhecimento, tanto diretamente, ao se gerar maior pressão na parede arterial para determinado volume sanguíneo ejetado, em decorrência da diminuição da complacência vascular, como indiretamente, pelo retorno precoce das ondas refletidas da periferia do sistema vascular e amplificação da pressão sistólica nas artérias centrais.

ÍNDICE DE AMPLIFICAÇÃO

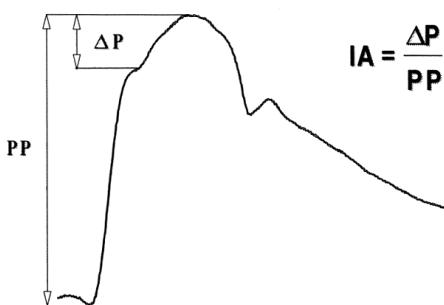


Figura 2. O índice de amplificação (IA) mede o quanto a pressão das artérias centrais é amplificada pelo retorno das ondas refletidas da periferia do sistema vascular. É o quociente entre a elevação da pressão do ponto de inflexão da porção ascendente da curva de pressão até o pico de pressão (ΔP) sobre a pressão de pulso.

A elevação da pós-carga associada ao envejecimento, especialmente às custas do aumento da rigidez arterial, dificulta, por sua vez, o esvaziamento ventricular e, provavelmente, contribui de maneira significativa para a menor reserva de função de bomba cardíaca no idoso, limitando, assim, a capacidade de elevar a fração de ejeção e reduzir o volume sistólico final em situações fisiológicas, como, por exemplo, durante o exercício, limitando, por conseguinte, a capacidade de realização de exercício físico. Além disso, essa elevação da pós-carga torna o idoso mais suscetível ao desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda em situações patológicas comuns nessa faixa etária, tal como na presença de isquemia miocárdica ou em miocardiopatia de qualquer etiologia, tornando mais fácil a descompensação de insuficiência cardíaca.

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Uma vez que o processo de enrijecimento arterial resulta de alterações na constituição física da parede arterial, até recentemente era questionada a possibilidade de atuação terapêutica nesse componente da carga vascular. No entanto, conforme exposto, o enrijecimento arterial eleva a pressão arterial sistólica por dois mecanismos: diretamente, ao diminuir a complacência

vascular, mas também indiretamente, por acelerar a velocidade de propagação da frente de onda de pressão e levar ao retorno precoce das ondas refletidas oriundas da periferia dos diversos leitos vasculares. Embora até o momento não contemos com drogas capazes de diminuir a rigidez arterial da aorta e dos grandes vasos, uma vez que nessas grandes artérias a rigidez é determinada primordialmente pela constituição física da parede vascular, nas artérias mais distais, de médio e pequeno calibres, bem como nas arteríolas, a complacência vascular passa a ser determinada não somente pelas fibras de sua parede como também pelo tônus de sua camada muscular, sendo, desse modo, passível de modificação por meio de drogas com propriedade vasodilatadora, tais como geradores de radicais de óxido nítrico, como o nitroprussiato de sódio e os nitratos, bem como os vasodilatadores diretos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão de angiotensina, os inibidores de receptor de angiotensina, enfim, todas as drogas capazes de determinar vasodilatação arterial. Por meio da dilatação de artérias de médio e pequeno calibres, pode-se reduzir as ondas refletidas e, dessa maneira, diminuir a amplificação da pressão sistólica nas artérias centrais por estas determinadas.

PERSPECTIVAS

Dada a suma importância do enrijecimento arterial na fisiopatologia da hipertensão sistólica, grandes esforços têm sido empregados no desenvolvimento de intervenções terapêuticas capazes de modificar esse processo. Recentemente, foram apresentados dados preliminares de uma droga experimental que foi capaz de desintegar fibras de colágeno e, por conseguinte, reduzir a rigidez arterial em primatas⁽⁴⁾. Essa nova opção terapêutica, se passível de aplicação em humanos, abre uma perspectiva terapêutica completamente nova e muito promissora, pois seria a primeira intervenção direcionada à redução da rigidez da aorta e grandes artérias, cerne da fisiopatologia da hipertensão arterial sistólica.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial sistólica tem como base fisiopatológica o enrijecimento arterial e é observada especialmente em indivíduos idosos. Esse

enrijecimento arterial resulta de degeneração da parede arterial e é independente do processo aterosclerótico, sendo fruto do desgaste acumulado ao longo de anos de fluxo pulsátil impactando sobre a parede arterial, com ruptura das fibras de elastina e sua substituição pelas menos distensíveis fibras de colágeno.

O aumento da rigidez arterial eleva a pressão arterial sistólica por dois mecanismos: 1) diretamente, por diminuir a complacência arterial e, portanto, gerando maior pressão na parede para determinado fluxo sanguíneo; e 2) indiretamente, por acelerar a velocidade de propagação das ondas de pressão ao longo do sistema arterial, levando ao retorno precoce de ondas refletidas oriundas da periferia dos diversos leitos vascula-

res e, consequentemente, à amplificação da pressão sistólica nas artérias centrais. Embora não contemos, atualmente, com drogas capazes de diminuir a rigidez das grandes artérias, drogas capazes de aumentar a complacência de pequenas e médias artérias são capazes de reduzir as ondas refletidas e assim reduzir a pressão sistólica nas artérias centrais, diminuindo a amplificação de pressão por estas determinadas. Esforços têm sido empregados no desenvolvimento de novas drogas capazes de atuar sobre fibras de colágeno de grandes artérias. Tal intervenção mostrou-se eficaz em reduzir a rigidez arterial da aorta de primatas e pode se constituir em promissora opção para o tratamento da hipertensão arterial sistólica.

PATHOPHYSIOLOGY OF SYSTOLIC HYPERTENSION

Amit Nussbacher

Systolic hypertension is a direct consequence of arterial stiffening and is intimately related to the aging process. This chapter reviews the relationship between aging "per se" and systolic hypertension as well as the anatomical and functional changes associated with this condition, their impact on cardiovascular function, and the interventions that can be utilized in this condition.

Key words: *hypertension, arterial compliance, aging, hemodynamics.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:365-9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-9.
2. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.
3. Wolinsky H. Long term effects of hypertension on rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes: morphological and chemical studies. *Circ Res* 1972;30:301-9.
4. Vaitkevicius P, Lane M, Ebersold C, Ingram D, Roth G, Cereami A, et al. A Novel Collagen Crosslink Breaker Effects: a Sustained Reduc-
- tion in Arterial Stiffness in Old Primates. *Circulation* 1998;97(suppl):I-8.
5. Merillon JP, Motte G, Masquet C, Azancot I, Guiomard A, Gourgon R. Relationship between physical properties of the arterial system and left ventricular performance in the course of aging and arterial hypertension. *Eur Heart J* 1982;3(suppl A):95-101.
6. Gerstenblith G, Fredericksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977;56:273-8.
7. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993;73: 413-67.
8. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor

- FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;88:1456-62.
9. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobeli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62:105-16.
10. Nichols WM, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgo JP, Pepine CJ, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol* 1985;55:1179-84.

IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ISOLADA NO IDOSO

Luiz Roberto Ramos, Roberto Dischinger Miranda

Está ocorrendo um aumento exponencial da população idosa no Brasil, e em 25 anos teremos mais de 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais. A prevalência de hipertensão arterial aumenta progressivamente com a idade, e é a doença crônica mais prevalente nessa população. Em nossa casuística, a prevalência foi de 62% dos idosos residentes na comunidade. Grande parte dos portadores de hipertensão não está diagnosticada ou não está sendo tratada, e muitos dos que iniciam tratamento não são aderentes aos medicamentos prescritos, aumentando o impacto epidemiológico dessa doença.

Hipertensão sistólica isolada é a elevação somente da pressão arterial sistólica, com manutenção de níveis normais de pressão arterial diastólica. Ocorre predominantemente por enrijecimento da aorta, verificado no envelhecimento normal. A hipertensão sistólica isolada é típica dos idosos, e corresponde a pelo menos metade dos casos de hipertensão nessa faixa etária.

A hipertensão sistólica isolada aumenta de duas a quatro vezes o risco de infarto do miocárdio, hipertrofia do ventrículo esquerdo, acidente vascular cerebral, e morte cardiovascular. Hoje é consenso que o tratamento da hipertensão sistólica isolada no idoso diminui a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. Devemos tomar medidas de prevenção, agindo sobre os fatores de risco desde idades mais jovens, como também instituir tratamento farmacológico adequado assim que a doença for detectada.

Palavras-chave: hipertensão arterial, hipertensão sistólica isolada, epidemiologia, idoso.

Rev Bras Hipertens 1999;4:370-5

*Centro de Estudos do Envelhecimento — Disciplina de Geriatria —
Universidade Federal de São Paulo — UNIFESP*

*Endereço para correspondência:
Rua dos Otonis, 731 — CEP 04025-000 — São Paulo — SP*

Recebido para aprovação: 17/11/99. Aceito para publicação: 14/12/99.

ENVELHECIMENTO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Desde a década de 70, a população brasileira está envelhecendo de forma rápida e intensa. Chegaremos ao ano 2025 com mais de 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais⁽¹⁾, e a maioria deles (85%) será portadora de pelo menos uma doença crônica.⁽²⁾ Dentre as doenças crônicas que acometem o idoso, a mais prevalente é, sem dúvida, a hipertensão arterial. A prevalência de hipertensão arterial aumenta progressivamente com a idade. Embora haja grande variabilidade entre os diferentes estudos no tocante ao método de aferição e aos diferentes critérios adotados para definir hipertensão, pode-se dizer que os estudos concordam que a prevalência de hipertensão entre idosos é supe-

rior a 50%⁽³⁾.

Estudos epidemiológicos realizados com idosos residentes na comunidade em São Paulo confirmam a alta prevalência de hipertensão arterial aferida nessa população, bem como a grande variabilidade segundo os critérios adotados e as técnicas de aferição. Utilizando os critérios do IV Joint National Committee⁽⁴⁾ (diastólica acima de 90 mmHg), Santos⁽⁵⁾ encontrou prevalência de hipertensão, numa população com 60 anos ou mais, de 58%, variando de 53% em homens a 62% em mulheres. Segundo o critério da Organização Mundial da Saúde (diastólica acima de 95 mmHg)⁽⁶⁾, eram hipertensos apenas 54% dos idosos — 47% dos homens e 59% das mulheres. Adotando um critério mais abrangente, onde os normotensos em uso de medicação antihipertensiva foram considerados hipertensos con-

trolados⁽⁷⁾, a prevalência de hipertensão foi de 64%, subindo para 70% nas mulheres e caindo para 55% nos homens⁽⁵⁾. Considerando que cerca de 8% da população esteja na faixa dos 60 anos ou mais, na cidade de São Paulo, podemos estimar que 5% da população total é composta por idosos hipertensos⁽³⁾.

A hipertensão arterial sistólica isolada é tipicamente uma doença dos indivíduos idosos, devido às alterações vasculares associadas ao envelhecimento. Diferentemente dos hipertensos jovens, os hipertensos idosos demonstram alta prevalência de hipertensão sistólica isolada. Esse tipo de hipertensão sofreu recentemente uma redefinição, que aumentou ainda mais o número de idosos portadores. O VI Joint National Committee⁽⁸⁾ passa a considerar como hipertensão arterial sistólica isolada níveis de pressão sistólica acima de 140 com diastólica normal. Anteriormente, os casos de sistólica entre 140 e 160 eram considerados limítrofes⁽⁹⁾.

Estudo epidemiológico longitudinal com idosos residentes na comunidade — EPIDOSO⁽¹⁰⁾ —, em andamento na cidade de São Paulo, segundo os critérios dos Consensos Brasileiro e Americano de Hipertensão^(8, 11) (Tabela I), encontrou, em 1991, entre 1.667 idosos, prevalência de hipertensão arterial de 62%-65% em mulheres e de 57% em homens; desses indivíduos, 38% eram portadores de hipertensão arterial sistólica isolada — 33% dos homens e 41% das mulheres. Em outras palavras, 62% dos hipertensos eram portadores de hipertensão arterial sistólica isolada — 58% dos homens e 64% das mulheres hipertensos. A prevalência de hipertensão arterial sistólica isolada cresceu significativamente com a idade — 31% na faixa de 65 a 69 anos, 35% na faixa de 70 a 74 anos, 46% na faixa de 75 a 79 anos, e 49% na faixa de 80 anos ou mais. Na faixa etária dos muito idosos (80 anos ou mais), a hipertensão arterial sistólica isolada foi responsável por 75% dos casos de hipertensão.

Embora tenham persistido dúvidas, até o início da década de 90, sobre a importância de seu tratamento em idades mais avançadas, hoje estão muito bem demonstrados os malefícios da pressão arterial elevada para o idoso, assim como os benefícios de seu tratamento^(12, 13).

Vale lembrar, no entanto, que, na prática, o tratamento anti-hipertensivo em idosos tem pouca efetividade, baixa aderência, e alta prevalência de hipertensão não-diagnosticada. No estudo de Santos⁽⁵⁾, apenas 69% dos idosos sabiam ser hipertensos (56% dos homens e 75% das mulheres). Destes, apenas 68% estavam em tratamento, dos quais apenas 34% estavam com a hipertensão controlada. No total, 31% dos hipertensos não tinham conhecimento da doença, 22% sabiam ser hipertensos mas não se tratavam, 31% sabiam ser hipertensos, estavam em tratamento mas continuavam hipertensos, e apenas 16% sabiam ser hipertensos, tratavam-se e estavam com a pressão arterial controlada⁽¹⁴⁾. Considerando que a população de idosos na cidade de São Paulo deve estar próxima de 1 milhão, podemos estimar que existam cerca de 640 mil idosos hipertensos, dos quais apenas cerca de 100 mil estão em tratamento com a pressão controlada. Mais de 500 mil idosos hipertensos circulam pela cidade por um de três motivos — ignoram a doença, não se tratam, ou tratam de forma inadequada.

RISCO ASSOCIADO À HIPERTENSÃO SISTÓLICA ISOLADA

Alguns autores também denominam o estágio 1 da hipertensão arterial sistólica isolada como hipertensão limítrofe ou “borderline”^(9, 15). Estudos epidemiológicos demonstraram que mesmo no estágio 1 há aumento significativo de eventos cardiovasculares e de progressão para os estágios 2 e 3. No “Physicians’ Health Study”, homens com hipertensão arterial sistólica isolada leve ti-

Tabela I. Classificação da hipertensão arterial sistólica isolada segundo os Consensos Brasileiro e Americano de Hipertensão.^(8, 9)

	Pressão arterial sistólica	Pressão arterial diastólica
Estágio 1 (leve)	140-159	< 90
Estágio 2 (moderada)	160-179	< 90
Estágio 3 (severa)	≥180	< 90

veram aumento significativo do risco de doença (risco relativo, 1,32) e de morte (risco relativo, 1,42) cardiovascular⁽¹⁵⁾. Porém, somente está bem demonstrado que o tratamento medicamentoso diminui a morbidade e a mortalidade em idosos com hipertensão arterial sistólica isolada nos estágios 2 e 3^(16, 17). Nos pacientes portadores de hipertensão arterial sistólica isolada em estágio 1, devemos enfatizar o uso de medidas não-farmacológicas e introduzir medicamentos naqueles portadores de múltiplos fatores de risco, lesão de órgão-alvo ou presença de doença cardiovascular.

A hipertensão sistólica isolada aumenta em duas a quatro vezes o risco de infarto do miocárdio, hipertrofia do ventrículo esquerdo, acidente vascular cerebral, e mortalidade cardiovascular^(18, 19). Mesmo em pacientes com hipertensão sistodiastólica, a pressão sistólica tem correlação melhor com o risco cardiovascular⁽²⁰⁾. Ao contrário do que se achava no passado, a pressão arterial sistólica influencia o risco cardiovascular, independentemente da rigidez arterial^(21, 22), não sendo apenas marcador da doença arterial subjacente. É possível que o pico de pressão sistólica promova insuficiência cardíaca e atherosclerose pelo aumento do trabalho cardíaco e predisponha à lesão endotelial vascular.

Estudos demonstram que a pressão de pulso é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, e algumas vezes mais intenso que a pressão arterial diastólica ou média.^(9, 22-25)

O estudo de envelhecimento de Helsinque ("Helsinki Ageing Study"), avaliando 521 pacientes com idade mais avançada, de 75 a 85 anos, não documentou aumento da morbidade e da mortalidade com a elevação da PA sistólica ou diastólica em 5 anos de evolução. Ao contrário, a

pressão mais elevada indicou evolução mais favorável⁽²⁶⁾. Esses dados precisam ser mais bem avaliados, visto que em outro estudo, que incluiu 1.627 indivíduos de 70 a 84 anos, o tratamento da hipertensão foi benéfica em todos os subgrupos etários⁽²⁷⁾.

PREVENÇÃO DAS ALTERAÇÕES AÓRTICAS

O consumo diário de sal está relacionado à hipertensão arterial e pode influenciar a distensibilidade arterial. Foi demonstrado, em duas comunidades chinesas, que o aumento da velocidade da onda de pulso, relacionada ao envelhecimento, foi menor no grupo com menor ingestão de sal⁽²⁸⁾.

O fumo provoca alteração na elasticidade da aorta⁽²⁹⁾, podendo contribuir para a doença vascular prematura que ocorre nos fumantes.

O maior grau de condicionamento físico está associado a graus menores de enrijecimento aórtico em idosos⁽³⁰⁾.

IMPACTO DO TRATAMENTO

Os principais estudos de grande porte realizados em idosos portadores de hipertensão arterial sistólica isolada (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg) estão descritos na Tabela II. Em ambos os estudos foram muito claros os benefícios do tratamento medicamentoso.

Em vários estudos, que incluíram idosos com hipertensão diastólica, sistodiastólica e/ou sistólica isolada, também foram demonstrados os benefícios do tratamento, como: "European Work Party on High blood pressure in the Elderly"⁽³¹⁾ (EWPHE), "Swedish Trial in Old Patients with

Tabela II. Resultados dos principais estudos de tratamento da hipertensão arterial sistólica isolada em idosos.

	SHEP (n = 4.736)	SYST-EUR (n = 4.695)
Redução de insuficiência cardíaca congestiva	55%	29%
Redução de acidente vascular cerebral	36%	42%
Redução de infarto agudo do miocárdio	27%	30%
Redução de eventos	32%	31%

SHEP = "Systolic Hypertension in the Elderly Program"⁽¹⁶⁾; SYST-EUR = "Systolic Hypertension-Europe"⁽¹⁷⁾.

hypertension"⁽²⁷⁾ (STOP-Hypertension), "Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2" (STOP Hypertension 2), e "Medical Research Council of treatment of hypertension in older patients"⁽³²⁾ (MRC).

CONCLUSÃO

A prevalência da hipertensão arterial sistólica isolada aumenta progressivamente com a idade. Esse aumento está relacionado a alterações pró-

prias do envelhecimento normal, associado a interação com hábitos de vida inadequados e outras doenças. A elevação isolada da pressão arterial sistólica aumenta de forma diretamente proporcional a morbidade e a mortalidade, provocando grande impacto sobre a qualidade de vida dos idosos. Devemos tomar medidas de prevenção, agindo sobre os fatores de risco, desde idades mais jovens, assim como instituir tratamento farmacológico adequado assim que a hipertensão for detectada.

EPIDEMOIOLOGICAL IMPACT OF ISOLATED SYSTOLIC HYPERTENSION IN THE ELDERLY

Luiz Roberto Ramos, Roberto Dischinger Miranda

There has been an exponential increase in the elderly population in Brazil. In 25 years we will have more than 30 million individuals aged 60 or more. The prevalence of hypertension increases with age and is the most prevalent disease among the elderly. In our community survey, 62% of the elderly had hypertension. A great part of them had hypertension not previously diagnosed, or not adequately treated or not treated at all. That only adds to the epidemiological impact of the disease.

Isolated systolic hypertension is the raise of only the systolic blood pressure, with normal levels of diastolic blood pressure. It occurs predominantly due to the hardening of the aorta wall, verified during normal aging. The isolated systolic hypertension is typical of the elderly and corresponds to at least half the cases of hypertension in this age group.

The isolated systolic hypertension increases two to fourfold the risk of myocardial infarct, left ventricular hypertrophy, stroke, and cardiovascular death. Nowadays, there is consensus that treatment of isolated systolic hypertension in the elderly reduces both cardiovascular morbidity and mortality. One should take preventive measures regarding risk factors, since early ages, as well as initiating adequate pharmacological treatment as early as possible.

Key words: *hypertension, isolated systolic hypertension, epidemiology, elderly.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:370-5

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. Rev Saúde Públ 1987;21(3):211-24.
2. Ramos LR, Rosa TE, Oliveira ZM, Medina MC, Santos FR. Perfil do idoso em área metropolitana na região sudeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. Rev Saúde Públ 1993;27(2):87-94.
3. Ramos LR, Santos FRG, Schoueri R, Cendoroglo MS, Martinez TLR. Doenças cardiovasculares no idoso: implicações clínicas dos dados epidemiológicos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1991;1(3):6-12.
4. The 1988 Joint National Committee (JNC IV).

- The 1988 report of the JNC on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988;148:1023-38.
5. Santos FRG. Prevalência de hipertensão arterial em idosos residentes no distrito de São Paulo: influência de fatores relacionados com a composição da população. [Tese de Mestrado] Universidade Federal de São Paulo, 1993.
 6. World Health Organization. Arterial hypertension: report of a WHO expert committee. Geneva, WHO, 1978, Technical Report Series 628.
 7. Drizd T, Dannenberg AI, Engel A. Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1976-80, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. US Department of Health and Human Services, Hyattsville, 1986.
 8. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157: 2413-46.
 9. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:1912-7.
 10. Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo M, Garcia JT, Naja MS, Perracini M, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in São Paulo, Brazil (EPIDOSO Project): Methodology and preliminary results. *Rev Saúde Públ* 1998;32(5):397-407.
 11. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão, SP, 12 a 15 de fevereiro de 1998.
 12. Kannel WB, Dauber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: The Framingham Study. *Circulation* 1980;61:1179-82.
 13. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1407-13.
 14. Ramos LR, Almada CM, Toniolo J, Santos FR, Sustovich DR. Hipertensão arterial no idoso. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1992;2(4):75-9.
 15. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997;95:1132-7.
 16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
 17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
 18. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571.
 19. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly. Initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1992;268:1287.
 20. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992;152:56.
 21. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and the risk of stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1981;245:1225.
 22. Witteman JC, Dagostino RB, Stijnen T, et al. G-estimation of causal effects: isolated systolic hypertension and cardiovascular death in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:390-401.
 23. Madhaven S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
 24. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
 25. Naydeck BL, Sutton Tyrrel K, Schiller KD, et al. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:759-64.
 26. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J* 1997;18:1019-23.
 27. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old

- Patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281-5.
28. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. Circulation 1985;71:202.
29. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. Circulation 1997;95:31.
30. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation 1993;88: 1456.
31. Amery A, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, Dolery CT, et al. The European Working Party on High blood pressure in the Elderly. Am J Med 90(suppl 3A):1S-64S.
32. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Med J 1992;304:405-12.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ISOLADA: PECULIARIDADES NO DIAGNÓSTICO E NA AVALIAÇÃO

Dante Marcelo Artigas Giorgi, Heno Ferreira Lopes

Em pacientes idosos, a variabilidade da pressão arterial sistêmica pode ter importantes implicações para a aferição correta da pressão arterial tanto na clínica como em estudos de terapêutica anti-hipertensiva. Apesar de a medida casual da pressão arterial ter-se mostrado eficiente na detecção e no acompanhamento dos pacientes durante as últimas décadas, ela ainda apresenta algumas desvantagens. A reação de alerta (ou efeito do "jaleco branco") pode levar à hiperestimação dos valores da pressão arterial, quando comparados a valores obtidos fora do consultório. O coeficiente de correlação entre duas medidas de pressão arterial obtidas em visitas diferentes, associado ao cálculo do desvio-padrão das diferenças entre elas, proporciona melhor avaliação da reprodutibilidade entre os métodos de aferição da pressão arterial. A aferição não-invasiva e automática da pressão arterial durante 24 horas pela MAPA, ao obter medidas fora do ambiente de consultório e ser mais reprodutível, apresenta as vantagens de eliminar o efeito do "jaleco branco" e de reduzir ou abolir o efeito placebo, eliminando os vícios do observador e permitindo a avaliação do perfil de 24 horas da pressão arterial. Além disso, principalmente em pacientes idosos, existe o problema da pseudo-hipertensão. O termo pseudo-hipertensão caracteriza uma condição clínica na qual existe grande discrepância entre a pressão arterial medida indiretamente por meio do método auscultatório clássico e a pressão intra-arterial, com a medida indireta elevada e a intra-arterial, medida simultaneamente, normal. Alguns métodos indiretos de medida da pressão arterial têm sido utilizados na tentativa de orientar o diagnóstico de pseudo-hipertensão, incluindo a manobra de Osler, a pletismografia de oclusão (Finapres, Portapres), os aparelhos de medida indireta da pressão em artéria braquial por método oscilométrico e os aparelhos infra-sônicos. Porém, o diagnóstico definitivo de pseudo-hipertensão é obtido apenas por meio das medidas intra-arterial e auscultatória (indireta) simultâneas.

Palavras-chave: hipertensão arterial sistólica, monitorização ambulatorial da pressão arterial, pseudo-hipertensão, idoso, variabilidade da pressão arterial.

Rev Bras Hipertens 1999;4:376-82

Unidade de Hipertensão — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Recebido para aprovação: 22/10/99. Aceito para publicação: 10/12/99.

INTRODUÇÃO

A pressão arterial sistêmica apresenta variações em seus valores batimento-a-batimento. Essa variabilidade pode ter importantes implicações para a aferição correta da pressão arterial tanto na clínica como em estudos de terapêutica anti-hipertensiva. Por esse motivo, para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica na prática clínica, tem sido recomendada a medida da pressão arterial em, pelo menos, duas ou três consultas diferentes⁽¹⁾. Apesar de essa prática ter-

se mostrado eficiente na detecção e no acompanhamento dos pacientes durante as últimas décadas, existem algumas desvantagens associadas à medida casual da pressão arterial. A reação de alerta (ou efeito do "jaleco branco") pode levar à hiperestimação dos valores da pressão arterial, quando comparados a valores obtidos fora do consultório; a proporção de pacientes que apresentam esse efeito aumenta com a idade, podendo estar presente em mais de um terço dos indivíduos idosos⁽²⁻⁴⁾. Outras fontes de erros nas medidas estão relacionadas a vícios do observa-

dor⁽⁵⁾ e a preferências por determinados dígitos⁽⁶⁾. Dessa forma, não há boa reprodutibilidade da medida casual da pressão arterial. Além disso, principalmente em pacientes idosos, existe, ainda, o problema da pseudo-hipertensão, caracterizada por grandes discrepâncias entre as medidas direta e indireta⁽⁷⁻⁹⁾.

Algumas armas propedêuticas vêm sendo utilizadas nos últimos anos com o objetivo de reduzir os problemas observados com a medida casual da pressão arterial em pacientes idosos, nos quais a hipertensão sistólica isolada é mais frequente que em indivíduos jovens.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM HIPERTENSOS IDOSOS

A aferição não-invasiva e automática da pressão arterial durante 24 horas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ao obter medidas fora do ambiente de consultório, apresenta as vantagens de eliminar o efeito do "jaleco branco"⁽²⁾ e de reduzir ou abolir o efeito placebo⁽¹⁰⁾, eliminando os vícios do observador e permitindo a avaliação do perfil de 24 horas da pressão arterial. Diversos estudos demonstram que a reprodutibilidade das médias das pressões arteriais de vigília ou de 24 horas aumenta de maneira consistente com medidas freqüentes da pressão (40 medidas ou mais por dia), tanto em pacientes jovens como em idosos com hipertensão sistólica isolada⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Para a pressão arterial, a reprodutibilidade de uma medida tem sido avaliada pela média das diferenças entre duas medidas obtidas em ocasiões diferentes, pelo coeficiente de correlação entre essas medidas e, ainda, pelo desvio-padrão das diferenças individuais das medidas nos dois diferentes momentos. Desses avaliações, a que pior estima a reprodutibilidade é a média das diferenças, pois para uma mesma média podem corresponder distribuições diferentes dos pontos que contribuíram para seu cálculo (Figura 1). O coeficiente de correlação entre as medidas, associado ao cálculo do desvio-padrão das diferenças, proporciona melhor avaliação da reprodutibilidade dos métodos de aferição da pressão arterial. Fotherby e Potter⁽¹⁵⁾, avaliando a reprodutibilidade da pressão arterial casual obtida em consultório e da MAPA em hipertensos idosos, observaram coeficiente de correlação entre duas ocasiões dife-

rentes de $r = 0,51$ para a medida casual da pressão sistólica e de $r = 0,93$ para a pressão arterial sistólica de 24 horas obtida pela MAPA. Para a pressão diastólica, esses autores não observaram diferenças entre os coeficientes de correlação ($r = 0,89$ para a medida casual "versus" $r = 0,92$ para a MAPA). Porém, esses mesmos autores demonstram que o desvio-padrão das diferenças é maior para a medida casual em relação à MAPA tanto para a pressão arterial sistólica como para a pressão arterial diastólica. Outros autores também demonstraram resultados semelhantes. Trazzi e colaboradores⁽¹⁶⁾, para hipertensos com idade de 19 a 68 anos, calcularam o desvio-padrão da diferença de duas medidas realizadas com 4 semanas de intervalo de 16/7 mmHg para a pressão arterial sistólica/pres-
são arterial diastólica casual e de 7/5 mmHg para a pressão arterial sistólica/pres-
são arterial diastólica obtidas com a MAPA. Thijs e colaboradores⁽¹⁴⁾ publicaram o valor do desvio-padrão da diferença de 19/7 mmHg para a pressão arterial sistólica/pres-
são arterial diastólica casual e de 9,5/5,5 mmHg para a pressão arterial sistólica/pres-
são arterial diastólica obtida pela MAPA em idosos com hipertensão sistólica isolada. Assim, a monitorização ambulatorial da pressão arterial pode ser útil na avaliação de pacientes que apresentem maior variabilidade (ou labilidade) da pressão arterial frente a estímulos externos.

Entretanto, de maneira geral, as medidas obtidas de maneira automática costumam ser inferiores às obtidas no consultório^(17, 18). Essa diferença pode alcançar valores de 20-23 mmHg para a pressão sistólica e de 3-5 mmHg para a diastólica⁽¹⁵⁾.

O valor prognóstico das pressões obtidas pela MAPA em idosos com hipertensão sistólica isolada foi objeto de análise para os pacientes que participaram do Syst-Eur⁽¹⁹⁾. Constatou-se que a pressão arterial sistólica obtida pela MAPA está diretamente relacionada à ocorrência de eventos mórbidos cardiovasculares, sendo melhor preditora de risco cardiovascular que a pressão arterial sistólica casual. Nesse estudo, a pressão sistólica do período de sono foi um preditor mais poderoso que a sistólica do período de vigília. Além disso, a menor queda da pressão sistólica durante o sono foi diretamente relacionada aos eventos cardiovasculares, independentemente do nível pressórico. Por outro lado, a elevação matutina da pressão arterial mostrou relação inver-

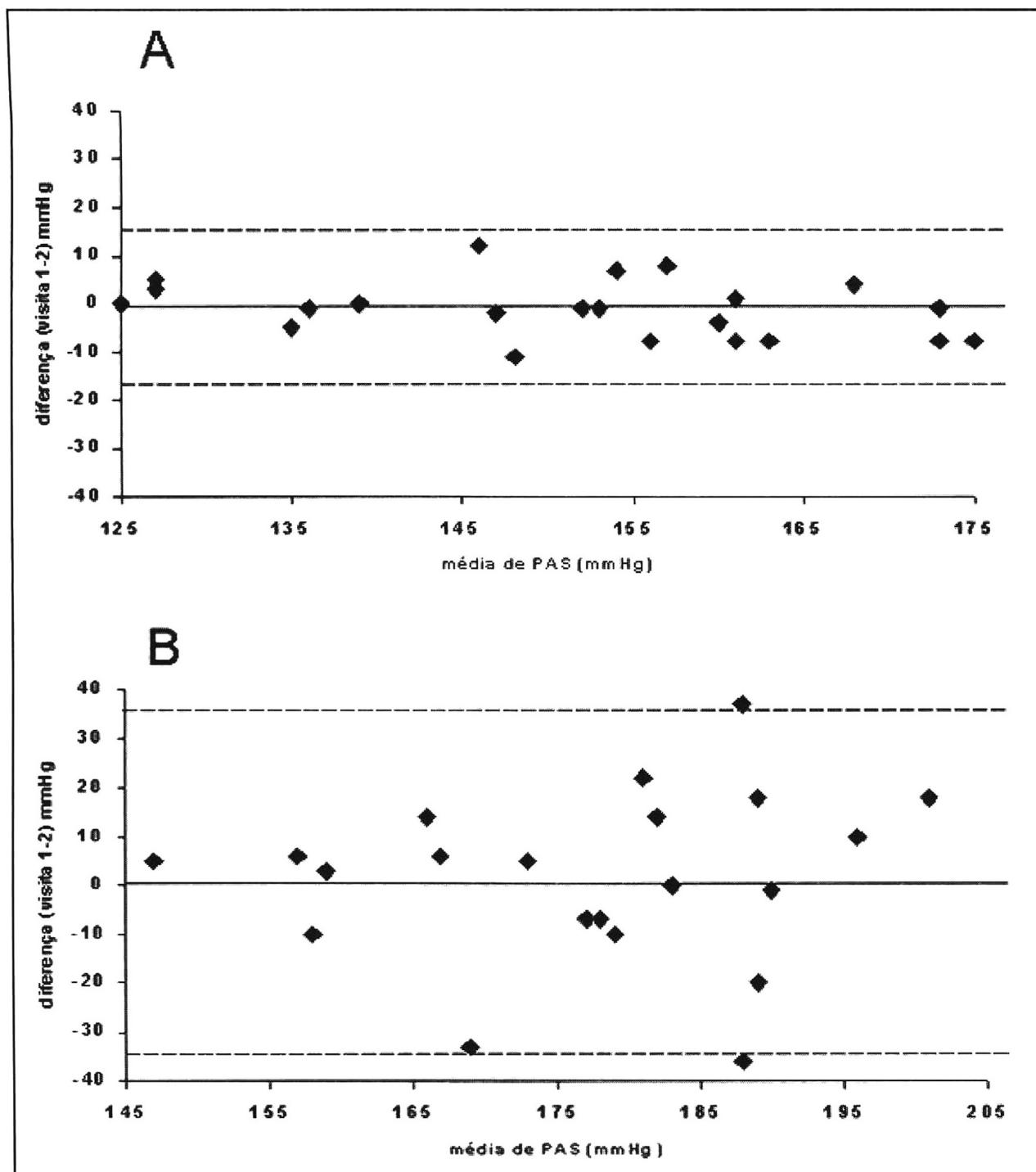


Figura 1. (A) Diferença da média de pressão arterial sistólica (PAS) obtida na MAPA e (B) na pressão casual de consultório entre duas visitas ($n = 22$ pacientes).

— = diferença média; - - - = ± 2 desvios-padrão

sa com a ocorrência de eventos, isto é, quanto maior foi a elevação da pressão arterial no período matutino menor foi o número de eventos cardiovasculares nessa população. Os autores concluem que o valor preditivo de eventos cardiovasculares da pressão arterial sistólica obtida pela MAPA é mais importante que o da pressão casual, principalmente quando os valores da pressão arterial sistólica de 24 horas, do período de vigília e do período do sono superem 142 mmHg, 145 mmHg e 132 mmHg, respectivamente. Porém, a anamnese e a medida cuidadosa da pressão arterial em consultório ainda são de grande importância na avaliação dos pacientes hipertensos.

PSEUDO-HIPERTENSÃO

O termo pseudo-hipertensão foi introduzido por Taguchi e Suwangoor,⁽⁷⁾ em 1974, para chamar a atenção para uma condição clínica na qual existe grande discrepância entre a pressão arterial medida indiretamente por meio do método auscultatório clássico e a pressão intra-arterial, com a medida indireta elevada e a intra-arterial medida simultaneamente normal. Anteriormente, em 1892, sir William Osler⁽²⁰⁾ já chamara a atenção para o grau de enrijecimento da artéria pela palpação da mesma. Naquela ocasião, ele observou que, quando a artéria radial é comprimida pelo dedo indicador e a mesma pode ser sentida em um ponto além da compressão, essa artéria está esclerosada (sinal de Osler). Para melhor compreensão do que ocorre na pseudo-hipertensão, devemos entender o processo de envelhecimento do sistema cardiovascular, que é caracterizado por modificações estruturais que ocorrem em todos os segmentos desse sistema. Essas alterações diferem em relação ao tipo de vaso envolvido. As grandes artérias (vasos de condutância) evoluem com modificações na sua proporção de tecido fibroso, depósito de lipídeos e calcificação, que vão resultar na diminuição de sua complacência. As artérias de médio calibre (musculares) também evoluem com modificações no seu tecido fibroso e calcificação importante da média. As pequenas artérias e arteríolas evoluem com hiperplasia da íntima, resultando no espessamento da parede.

A medida da pressão pelo esfigmomanômetro de mercúrio é realizada em artérias de médio calibre (artérias musculares), que sofrem calcifi-

cação e enrijecimento com o envelhecimento do ser humano. Por isso, na população geriátrica, o método pode falsear a aferição da pressão arterial, uma vez que a doença arteriosclerótica do idoso provoca modificações na distensibilidade, na complacência e no processo de calcificação das artérias de médio calibre (esclerose de Monckberg). Esse enrijecimento arterial, por seu turno, faz com que a pressão conferida ao manguito para comprimir e ocluir a artéria braquial seja falsamente maior que a pressão medida diretamente na artéria.

Em 1986, Messerli e colaboradores⁽⁹⁾ descreveram a manobra de Osler, que consiste em inflar o manguito do aparelho de pressão até ocluir a artéria braquial, quando, então, o fluxo sanguíneo é interrompido distalmente, com o desaparecimento do pulso. Assim, em indivíduos normais, a artéria radial tende a colabar distalmente à compressão. Entretanto, em idosos com processo aterosclerótico importante, a artéria, apesar de não apresentar pulso, permanece palpável. Essa manobra prática vem sendo utilizada para o diagnóstico da pseudo-hipertensão. Porém, existem alguns estudos^(21, 22) que demonstram ser a manobra de Osler desprovida de utilidade no diagnóstico de pseudo-hipertensão. Belmin e colaboradores⁽²¹⁾, estudando 205 pacientes geriátricos, demonstraram que, apesar de a manobra de Osler ter sido observada em 11% dos pacientes, a pressão intra-arterial de um grupo de pacientes com manobra positiva foi semelhante à pressão intra-arterial de pacientes Osler negativos. Nesse mesmo estudo, os autores, utilizando a velocidade de onda de pulso do membro superior como indicador de esclerose arterial, demonstraram melhor correlação entre a pressão intra-arterial e esse parâmetro, com a VOP sendo maior nos indivíduos com pseudo-hipertensão que nos pacientes que não apresentavam esse diagnóstico.

O diagnóstico definitivo dessa entidade só é possível com a cateterização intra-arterial. Como esse procedimento é invasivo e não é totalmente desprovido de risco, antes da realização do mesmo, nos casos sugestivos de pseudo-hipertensão, os pacientes devem ser avaliados clinicamente e por meio de exames complementares (eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax) para melhor caracterização do comprometimento de órgãos-alvo. Quando a avaliação de órgãos-alvo da hipertensão arterial é absolu-

tamente normal nos pacientes idosos com hipertensão arterial grave em uso de medicação e/ou com sintomas sugestivos de hipotensão, o diagnóstico de pseudo-hipertensão deve ser considerado. A pseudo-hipertensão em pacientes idosos com importante grau de calcificação das artérias ao exame físico (artéria em traquéia de passarinho) ou ao exame radiológico pode, em determinadas situações clínicas, simular um quadro de hipertensão maligna e, consequentemente, de urgência hipertensiva⁽²³⁾. A manutenção da diferença entre as pressões arteriais indireta e direta, mesmo durante a hipotensão induzida farmacologicamente, pode, nesses casos, conduzir a complicações sérias⁽²³⁾. Alguns métodos indiretos de medida

da pressão arterial têm sido utilizados na tentativa de orientar o diagnóstico de pseudo-hipertensão, incluindo: plethysmografia de oclusão (Finapres, Portapres), aparelhos de medida indireta da pressão em artéria braquial por método oscilométrico e aparelhos infra-sônicos⁽²⁴⁾. A medida da pressão de pacientes idosos (indivíduos com mais de 65 anos de idade) com o uso do Finapres tem mostrado boa correlação com a medida intra-arterial^(25, 26). Dessa forma, sua utilização tem sido preconizada para auxiliar a avaliação dos pacientes com suspeita clínica de pseudo-hipertensão⁽²⁵⁾. Porém, o diagnóstico definitivo de pseudo-hipertensão é obtido apenas por meio das medidas intra-arterial e auscultatória (indireta) simultâneas.

SYSTOLIC HYPERTENSION: PECULIARITIES IN DIAGNOSIS AND ASSESSMENT

Dante Marcelo Artigas Giorgi, Heno Ferreira Lopes

Blood pressure variability in elderly patients can have important implications for correct assessment of blood pressure in clinical practice and in trials of antihypertensive therapy. Although, in the last decades, casual blood pressure measurement has been successfully used in detection and follow-up of hypertension, there are disadvantages associated with its use. The alerting response (or white coat effect) can lead to overestimation of blood pressure levels when compared to blood pressure measurements taken away from the clinic setting. The correlation coefficient between two blood pressure records obtained in different occasions, associated to the standard deviation of the difference between the visits, can estimate the reproducibility of different methods of blood pressure measurement. Non-invasive automatic 24-hour blood pressure monitoring, with higher reproducibility and allowing measurements to be made away from the clinic, has advantages eliminating the white-coat effect and reducing or abolishing the placebo effect, eliminating observer bias and allowing the evaluation of a 24-hour blood pressure profile. Moreover, mainly in elderly patients, pseudohypertension can be a clinical problem. The term pseudohypertension characterizes a clinical condition in which there is a major discrepancy between intra-arterial and arm-cuff blood pressures, such that cuff pressures are high while simultaneous intra-arterial measurements are normal. Some indirect methods of blood pressure measurement may be useful in screening for pseudohypertension including Osler's maneuver, cuff-occlusion plethysmography (Finapres, Portapres), oscillometric devices for indirect brachial blood pressure readings and infrasonic devices. However, the ultimate diagnostic procedure for pseudohypertension diagnosis is the simultaneous intra-arterial and cuff pressures recording.

Key words: *systolic hypertension, blood pressure monitoring, pseudohypertension, elderly, blood pressure variability.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:376-82

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO-ISH: 1999 Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-85.
2. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
3. Hall CL, Higgs CMB, Notarianni L. Home blood pressure recording in mild hypertension: value of distinguishing sustained from clinic hypertension and effect on diagnosis and treatment. *J Hum Hypertens* 1990;4:501-7.
4. Giorgi DMA, Serro-Azul JB, Wajngarten M, Serro-Azul LG, Pileggi F. Variabilidade da pressão arterial em idosos hipertensos: importância na detecção da hipertensão do jaleco branco. *Arq Bras Cardiol* 1993;61(SII):103.
5. Bruce NG, Shaper AG, Walker M, Wannamethee G. Observer bias in blood pressure studies. *J Hypertens* 1988;6:375-80.
6. Hessel PA. Terminal digit preference in blood pressure measurements: effects on epidemiological associations. *Int J Epidemiol* 1986;15:122-5.
7. Taguchi JT, Suwangoor P. 'Pipe stem' brachial arteries. A cause of pseudohypertension. *JAMA* 1974;228:733-4.
8. Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD. Direct, indirect and mean blood pressure in hypertensive patients: the problem of cuff artifact due to arterial wall stiffness and a partial solution. *Clin Invest Med* 1980;2:165-73.
9. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985;312:1548-51.
10. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A. Ambulatory blood pressure in clinical trials. *J Hypertens* 1991;9(suppl. 1):S13-S19.
11. James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinical pressures. *Hypertension* 1988;11:545-9.
12. Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V, Sleight P. The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J Hypertens* 1988;6:111-6.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Zampi I, Porcellati C. Quantitative assessment of day-to-day spontaneous variability in non-invasive ambulatory blood pressure measurements in essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9(suppl. 6):S322-S323.
14. Thijs L, Amery A, Clement D, Cox J, de Cort P, Fagard R. Ambulatory blood pressure monitoring in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1992;10:693-9.
15. Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurements in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11:573-9.
16. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115-9.
17. White W, Morganroth J. Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1989;63:94-8.
18. Krakoff L, Eison H, Phillips RH, Leiman SH, Lev S. Effect of ambulatory blood pressure monitoring on the diagnosis and cost of treatment for mild hypertension. *Am Heart J* 1988;116:1152-4.
19. Staessen J, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure as predictor of cardiovascular risk in older patients with systolic hypertension. *J Hypertens* 1999;17(suppl. 3):S16.
20. Osler W. Principles and practice of medicine. New York: Appleton-Century; 1892.
21. Belmin J, Visintin JM, Salvatore R, Seban C, Moulias R. Osler's maneuver: absence of usefulness for the detection of pseudohypertension in an elderly population. *Am J Med* 1995;98:42-9.
22. Kuwajima I, Hoh E, Suzuki Y, et al. Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990;8:429-32.
23. Littenberg B, Wolfberg C. Pseudohypertension masquerading as malignant hypertension. *Am J Med* 1988;84:539-42.
24. Bos WJ, van Goudoever J, Wesseling KH, et al. Pseudohypertension and the measurement of blood pressure. *Hypertension* 1992;20:26-31.
25. Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 1993;11:1-6.

26. Lopes HF, Bernardes Silva H, Barreto Fº JAS, Sobrinho CAR, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Evaluation of blood pressure in

elderly hypertensive patients: comparison of three methods. Hypertension 1997;29(suppl. 3):893.

ANTI-HIPERTENSIVOS, DISFUNÇÃO SEXUAL E DISTÚRBIOS MICCIONAIS

Humberto Pierri, Sami Arap

Hipertensão arterial, disfunções sexuais e alterações miccionais são mais freqüentes entre os idosos. Essas condições têm um impacto profundo sobre a qualidade de vida. Entretanto, freqüentemente deixa-se de avaliar o idoso de forma abrangente e, por consequência, distúrbios importantes deixam de ser corrigidos.

Os autores apresentam uma revisão a respeito da influência dos anti-hipertensivos sobre a função sexual, principalmente a disfunção erétil, e sobre a função miccional.

Palavras-chave: *hipertensão, disfunção sexual, disfunção urinária, idoso.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:383-7

Serviço de Cardiogeriatría do Instituto do Coração e Divisão de Clínica Urológica — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — Unidade Clínica de Cardiogeriatría — andar AB — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Recebido para aprovação: 23/9/99. Aceito para publicação: 10/11/99.

INTRODUÇÃO

O tratamento da hipertensão arterial é fundamental para a diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e a escolha da droga anti-hipertensiva deve, sempre que possível, considerar a possibilidade de minimizar os efeitos adversos sobre desempenho sexual e processo miccional.

A avaliação desses aspectos urológicos aprimora o tratamento da hipertensão, pois assegura melhora na qualidade de vida dos pacientes e maior aderência ao tratamento proposto.

O envelhecimento aumenta a prevalência da hipertensão arterial e dos distúrbios urogenitais. O uso de drogas anti-hipertensivas pode influir nas funções性ais e miccionais. Estima-se que 25% das disfunções eréteis estejam relacionadas com o uso de medicamentos. Todos os grupos de anti-hipertensivos podem piorar disfunções eréteis. Agentes de ação central, diuréticos e betabloqueadores, principalmente os não-seletivos, são os mais relacionados ao problema.

Os distúrbios miccionais e a incontinência urinária também podem ser agravados pelo uso de drogas anti-hipertensivas, destacando-se os diuréticos, os betabloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio. Por outro lado, bloqueadores alfa-adrenérgicos melhoraram os sintomas de prostatismo, aliviando a hipertonia muscular

na próstata e no colo vesical e apresentam efeito hipotensor. Novos alfabloqueadores mais específicos (alfa 1A) parecem apresentar menor influência sobre a pressão arterial e menor incidência de hipotensão postural.

DISFUNÇÃO SEXUAL

O conceito de disfunção sexual masculina envolve os distúrbios que podem ocorrer nas três fases da resposta sexual humana⁽¹⁾: desejo sexual, excitação e orgasmo.

A disfunção erétil é uma alteração da fase de excitação e pode ser definida como a incapacidade de obter ou manter ereção rígida o suficiente para atividade sexual satisfatória. Essa alteração prejudica a qualidade de vida dos pacientes, principalmente após os 50 anos de idade.

A prevalência de disfunção erétil na população é alta. Kinsey e colaboradores⁽²⁾, na década de 40, estimaram prevalência de 6,7% entre 45 e 55 anos e de 25% até os 75 anos⁽²⁾. O "Massachusetts Male Aging Study" revelou que 52% de homens entre 40 e 70 anos apresentavam algum grau de disfunção erétil⁽³⁾.

Inúmeros fatores de risco estão associados com a ocorrência de disfunção erétil. Entre eles, a hipertensão arterial, a obesidade e o tabagismo são fatores altamente relacionados com a

etiológia vascular.⁽⁴⁾

Estima-se que cerca de 25% dos problemas de ereção estejam relacionados ao uso de medicamentos⁽⁵⁾. Os anti-hipertensivos estão entre as medicações que mais freqüentemente interferem na atividade sexual, tanto diminuindo a libido como provocando a disfunção erétil. A literatura relata que 5% a 80% dos pacientes hipertensos sob controle medicamentoso apresentam algum tipo de sintoma na esfera sexual^(6,7). De fato, apesar de o uso dos anti-hipertensivos ser muito valorizado como fator de risco para a disfunção erétil, os dados sobre o assunto são escassos e muito divergentes.⁽⁸⁻¹⁰⁾

O papel dos diuréticos é exemplo das controvérsias.

Estudo recente afirma que, embora a maioria dos anti-hipertensivos esteja associada com a ocorrência de disfunção erétil, atribui pequena importância aos diuréticos os relatos parecem ser mais incisivos.

Quanto à espironolactona, além de contribuir para piora da ereção, provoca ginecomastia em homens⁽¹¹⁾. Esse grupo de diuréticos é considerado entre os que mais se relacionam com distúrbios na função erétil⁽¹²⁾. As contradições sobre a influência dos tiazídicos são evidentes. Estudo prospectivo não observou influência desse grupo de agentes sobre a ereção⁽¹³⁾; contudo, em outra publicação do mesmo autor, foram considerados como um dos anti-hipertensivos que mais se correlacionaram com disfunção erétil⁽¹⁴⁾.

Confirmado essa última observação, um estudo bem controlado revelou que os tiazídicos pioraram significativamente a resposta sexual, tanto por diminuição da libido como por dificuldade em obter e manter a ereção. Interessante notar que os autores não obtiveram correlação entre piora da função sexual e níveis de potássio ou hipotensão arterial⁽¹⁵⁾.

A correlação entre níveis séricos de zinco e função sexual é controversa. Assim, recentemente comprovou-se diminuição dos níveis séricos de zinco em pacientes com disfunção erétil e em uso de tiazídicos, mas não se observou melhora com sua reposição⁽¹⁶⁾.

Um estudo com 626 hipertensos, dos quais 177 estavam em tratamento com diversas classes de anti-hipertensivos associados a um diurético, revelou que houve piora significativa da função erétil quando se associou diurético com metildopa ou propranolol, fato que não ocorreu com

a associação de diurético com captoril⁽¹⁷⁾.

Os betabloqueadores apresentam-se também como anti-hipertensivos que podem piorar a função sexual masculina. Foi verificado que ratos submetidos ao uso de propranolol mostraram diminuição do impulso sexual e dos reflexos genitais⁽¹⁸⁾. Haveria diferenças entre os diferentes betabloqueadores. O efeito adverso seria maior entre os betabloqueadores não-seletivos^(12, 13, 19). Contudo, estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, com quatro tipos de betabloqueadores (atenolol, metoprolol, pindolol e propranolol) e placebo, não pôde confirmar correlação entre distúrbios sexuais e uso dessas drogas, apesar da verificação de tendência de aumento da freqüência de disfunção erétil com propranolol⁽²⁰⁾.

A incidência de disfunção erétil parece ser menor com inibidores da enzima de conversão de angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio^(10, 21, 22). Verifica-se uma carência de estudos relacionados às mulheres. Há descrição da diminuição da lubrificação vaginal de mulheres voluntárias sadias em uso de labetalol.⁽²³⁾

O tratamento da hipertensão arterial é fundamental para a diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e a escolha da droga anti-hipertensiva deve, sempre que possível, considerar a possibilidade de diminuir os efeitos adversos sobre o desempenho sexual, assegurando, com isso, melhora na qualidade de vida dos pacientes e maior aderência ao tratamento proposto.

DISTÚRBIOS MICCIONAIS

A hipertensão arterial apresenta alta prevalência e constitui importante fator de risco⁽²⁴⁾. O tratamento clínico da hipertensão arterial se impõe, mas os efeitos dos anti-hipertensivos sobre a micção podem prejudicar a qualidade de vida dos pacientes idosos.

Os mecanismos de continência urinária e o processo de micção dependem da integridade anatômica e funcional do complexo vesicoesfinteriano, controlado e coordenado por fibras nervosas provenientes do arco sacral em S2-S4.

Os principais distúrbios miccionais no adulto podem ser classificados como obstrutivos, irritativos e incontinência urinária.

A hiperplasia e o adenocarcinoma da próstata, os tumores de bexiga e a bexiga neurogênica estão entre as causas comuns de distúrbios miccionais.

Assim, a avaliação do idoso deve incluir: anamnese detalhada sobre os aspectos miccionais e de continência do paciente, exame físico que obrigatoriamente inclui exame dos genitais e os principais reflexos neurológicos locais, e exames complementares pertinentes a cada caso em particular.

A avaliação urodinâmica é o estudo mais preciso para avaliação do estado funcional do trato urinário inferior, permitindo estudar os aspectos relacionados ao armazenamento e ao esvaziamento da bexiga. O estudo urodinâmico permite obter informações sobre capacidade, complacência e presença de contrações não inibidas da bexiga. Permite, também, avaliar a pressão de micção, a pressão de fechamento uretral, o perfil pressórico uretral e os parâmetros de fluxo miccional⁽²⁵⁾. A esse exame podem-se associar a eletroneuromiografia pélvica e também métodos de imagem, como a fluoroscopia (videourodinâmica)⁽²⁶⁾.

Os efeitos dos anti-hipertensivos sobre os mecanismos de continência urinária e micção são pouco estudados. Em relação aos diuréticos, ao aumentarem o débito urinário, podem promover piora dos sintomas em pacientes que apresentem doença obstrutiva, irritativa ou incontinência urinária⁽²⁷⁻²⁹⁾. Contudo, a relação entre uso de diuréticos e freqüência miccional diurna nem sempre é confirmada⁽³⁰⁾.

Os anti-hipertensivos da classe dos inibidores de enzima de conversão de angiotensina não apresentam efeito direto sobre os mecanismos de controle da micção. Por outro lado, a tosse provocada por esse agente pode piorar a incontinência urinária aos esforços⁽³¹⁾.

Receptores beta-adrenérgicos, do subtipo 2, estão presentes na bexiga⁽³²⁾. Assim, o uso de betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial pode levar à piora de sintomas relacionados a urgência e incontinência urinária.⁽³³⁾

A contratilidade da musculatura detrusora é reduzida pelos bloqueadores de canais de cálcio. Esses agentes podem, portanto, reduzir a ocorrência de urge-incontinência em pacientes com contrações vesicais não inibidas, mas podem piorar sintomas decorrentes de processos obstrutivos infravesicais⁽³³⁾.

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos podem interferir no processo miccional, pela diminuição da atividade esfincteriana do colo da bexiga, facilitando o esvaziamento vesical, embora também possa exercer diminuição da contratilidade da musculatura detrusora, promovendo efeito negativo sobre a micção. Na prática, predomina seu efeito sobre o colo vesical, sendo, portanto, boa opção para tratamento de pacientes hipertensos que apresentem sintomas decorrentes do aumento de volume prostático^(34, 35). Com o desenvolvimento de drogas mais seletivas, a terapêutica medicamentosa tornou-se mais eficiente e menos sujeita a efeitos colaterais decorrentes do bloqueio alfa-adrenérgico sobre o sistema cardiovascular, principalmente a hipotensão postural⁽³⁶⁾.

Entre os bloqueadores alfa1 específicos devem ser citados: prazosin, terazosin, doxazosin e alfuzosin^(37, 38). Mais recentemente, foram lançados os bloqueadores adrenérgicos do subtipo alfa 1A específicos (tamsulosina), estes últimos atuando sobre os receptores predominantes no tecido prostático⁽³⁹⁾.

ANTIHYPERTENSIVE DRUGS, SEXUAL DYSFUNCTIONS AND INCONTINENCE

Humberto Pierry, Sami Arap

Hypertension, sexual dysfunction, and incontinence are frequent in elderly population, and have negative impact in the quality of life. However, frequently during medical evaluations these conditions are not considered, mainly in the old patients.

The authors present a review about the influence of antihypertensive agents on sexual and urinary dysfunctions.

Key words: *hypertension, sexual dysfunction, urinary dysfunction, elderly.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:383-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avaliação e Terapia Psicológica: Como Fazer e Quem Deve Fazer? In: Sociedade Brasileira de Urologia — I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. São Paulo: Editora BG Cultural; 1998. p.23-6.
2. Kinsey CA, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1948.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
4. Gromatzky C. Disfunção erétil de etiologia orgânica — aspectos diagnósticos. In: Abdo CHN, org. Sexualidade Humana e seus Transtornos. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p.85-92.
5. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Treince DL, Nelson CJ, Nelson ME, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249:1736-40.
6. Goldstein I, Hatzichristou DG. Epidemiology of impotence. In: Bennett AH. Impotence: Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1994. p.1-17.
7. Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am* 1995;22:711-26.
8. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *J Urol* 1997;157:320-4.
9. Boolell M, Allen MJ, Ballard AS, Gedi-Attee S, Muirherd GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8:47-52.
10. Aversa A, Rocchietti-March M, Botta D, et al. Pharmacology of male sexual dysfunction. *Minerva Endocrinol* 1998;23:17-25.
11. Aldridge AS. Drug-induced sexual dysfunction. *Clin Pharm* 1982;1:141-7.
12. Weiss RJ. Effects of antihypertensive agents on sexual function. *Am Fam Physician* 1991;44:2075-82.
13. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A, Taska LS. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav* 1994;23:135-52.
14. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997;1:47-51.
15. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991;151:2402-8.
16. Khedun SM, Naicker T, Maharaj B. Zinc, hydrochlorothiazide and sexual dysfunction.

- Cent Afr J Med 1995;41:312-5.
17. Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, Baume RM, Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. Arch Intern Med 1988;148:788-94.
18. Smith ER, Cetrulo EJ, Donahue JP. The inhibitory effects of propranolol on genital reflexes in male rats. Pharmacol Biochem Behav 1995;52:541-6.
19. Wiklund I. Quality of life and cost-effectiveness in the treatment of hypertension. J Clin Pharm Ther 1994;19:81-7.
20. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis AW. Beta-blocker effects on sexual function in normal males. Arch Sex Behav 1988;17:241-55.
21. Kligman EW, Higbee MD. Drug therapy for hypertension in the elderly. J Fam Pract 1989;28:81-7.
22. Salvetti A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of mild to moderate essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2(Pt 2):94S-99S.
23. Duncan L, Bateman DN. Sexual function in women. Do antihypertensive drugs have an impact? Drug Saf 1993;8:225-34.
24. Chamontin B, Poggi L, Lang T, Ménard J, Chevalier H, Gallois H, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. Am J Hypertens 1998;11(6):759-62.
25. Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Bladder function in healthy volunteers: ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. Br J Urol 1994;73:242-9.
26. McGuire EJ, Cespedes RD, Cross CA, O'Connell HE. Videourodynamic studies. Urol Clin North Am 1996;23:309-21.
27. Albertsen PC. Urologic 'nuisances': how to work up and relieve men's symptoms. Geriatrics 1997;52:46-50, 53-4.
28. Ando M, Nagamatsu H, Tanizawa A. Clinical analysis of urinary incontinence in the institutionalized elderly. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1991;82:1299-304.
29. Iqbal P, Castleden CM. Management of urinary incontinence in the elderly. Gerontology 1997;43:151-7.
30. Burgio KL, Engel BT, Locher JL. Normative patterns of diurnal urination across 6 age decades. J Urol 1991;145:728-31.
31. Hume AL, Murphy JL, Lauerman SE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. Pharmacotherapy 1989;9:88-90.
32. Morita T. Experimental studies on urinary incontinence. I. Effects of beta-adrenoceptor agonists on the contractile activities and intracellular cAMP levels of rabbit, canine and human urinary bladder smooth muscle. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1989;80:407-15.
33. Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken DN, Harrison GM. Polypharmacy and its effect on urinary incontinence in a geriatric population. Br J Urol 1993;71:265-9.
34. Opie LH. Individualized selection of antihypertensive therapy. Drugs 1993;46(suppl 2):142-8.
35. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975;47:193-202.
36. Beduschi MC, Beduschi R, Oesterling JE. Alpha-blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective alpha₁A-adrenergic antagonist. Urology 1998;51:861-72.
37. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, et al. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. J Urol 1995;154:105-9.
38. Guthrie R. Terazosin in the treatment of hypertension and symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care trial. J Fam Pract 1994;39:129-33.
39. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. Br J Urol 1995;76(3):325-36.

Luiz A. Bortolotto

A hipertensão arterial tem sido associada a declínio de habilidade cognitiva ao longo do tempo. Em indivíduos idosos, a maioria dos estudos tem demonstrado desempenho mais baixo em diferentes testes de capacidade cognitiva nos portadores de hipertensão, quando comparados com normotensos. As alterações da função cognitiva mais freqüentemente observadas em hipertensos idosos são diminuição do desempenho em testes de memória visual e verbal e de atividade psicomotora, e em alguns testes de inteligência. Embora a relação de causa-efeito permaneça ainda indefinida, correlações entre lesões da substância branca cerebral e pressão arterial elevada têm sido demonstradas por meio de estudos envolvendo novas técnicas de imagem cerebral. O tratamento medicamentoso da hipertensão no idoso pode ser importante para prevenir o declínio acelerado da cognição, como sugerido pelos ensaios randomizados mais recentes. A possibilidade dessa prevenção tem importância fundamental na preservação da boa qualidade de vida do indivíduo idoso.

Palavras-chave: função cognitiva, hipertensão arterial, idoso, demência.

Rev Bras Hipertens 1999;4:388-93

Unidade de Hipertensão — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Recebido para aprovação: 10/10/99. Aceito para publicação: 14/11/99.

Em seus últimos anos de vida, Josef Stalin, uma das mais influentes personalidades deste século, apresentou um quadro de evidente paranoia, com atitudes persecutórias. Ele era portador de hipertensão arterial, mas recusava conselhos médicos, tratando-se com pastilhas de iodo. Em 1953, Stalin faleceu de hemorragia intracerebral, mas já havia sofrido ao menos um acidente vascular cerebral previamente. Além disso, a partir de dados obtidos de sua necropsia, é provável que ele tivesse um grande número de infartos lacunares, predominando nas áreas fronto-basais, o que desconectaria os circuitos relacionados à cognição e ao comportamento. Assim, a mais plausível explicação dessas alterações de comportamento seria a diminuição do intelecto e a liberação de uma personalidade paranóica secundárias à presença de múltiplos infartos cerebrais.

Esse exemplo, revisado e discutido recentemente⁽¹⁾, é o mais extremo relacionamento entre as alterações da cognição e do comportamento e a hipertensão arterial não controlada. É bem reconhecida a existência de relação positiva e contínua entre a pressão arterial e a maior

prevalência de doença vascular cerebral. Em paralelo, a elevação da pressão arterial está associada a alterações da estrutura e das funções cerebrais⁽²⁾. Dessa forma, não seria surpreendente se a hipertensão arterial estivesse correlacionada ao declínio de funções cognitivas em qualquer idade, e à aceleração desse declínio ao longo do tempo. Conforme observado em diversos estudos⁽²⁾, a hipertensão arterial pode afetar diversas habilidades cognitivas, entre as quais a velocidade psicomotora, a capacidade construtiva-visual, o aprendizado, a memória e a habilidade de execução, enquanto a habilidade verbal é menos afetada. Essas observações têm importância fundamental na assistência à saúde geriátrica, pois a proporção de idosos na população continua a crescer, a prevalência de hipertensão arterial aumenta com a idade, e a preservação de uma boa função cognitiva em idosos é essencial para a melhor qualidade de vida.

Há duas décadas, a preocupação maior dos pesquisadores era investigar se a hipertensão arterial estava relacionada à habilidade cognitiva, e muitos deles demonstravam apenas que alguns fatores (idade, sexo, ocupação e educação) se

relacionavam tanto à hipertensão quanto à função cognitiva, estabelecendo-se, dessa forma, ligação aparente entre os dois fenômenos⁽³⁾. A maioria dos estudos mais controlados indica que a relação entre a capacidade cognitiva e a pressão arterial é forte⁽⁴⁻⁸⁾, enquanto outros estudos não confirmam essa relação^(2, 9). Estes últimos apresentam algumas falhas, tais como poucas medidas de pressão arterial, avaliação da função cognitiva insensível a efeitos de doenças vasculares, ou modelos sem controle dos fatores interferentes (medicação anti-hipertensiva e doenças coexistentes).

No início da década de 90, a maior crítica dos estudos de função cognitiva e hipertensão era centralizada sobre possíveis viéses atribuídos ao pequeno número de pacientes estudados e ao uso de populações clínicas⁽²⁾. Essas críticas, no entanto, foram descartadas com a publicação de três grandes estudos epidemiológicos⁽⁴⁻⁶⁾, que demonstraram relação significativa entre o aumento da pressão arterial e o rebaixamento dos testes de desempenho cognitivo. Mais recentemente, novos estudos reforçam essa associação^(7, 8), embora ainda existam alguns autores que colocam em dúvida a existência de uma relação direta entre hipertensão e distúrbio cognitivo^(10, 11).

A mais convincente evidência da relação entre hipertensão e deterioração cognitiva é derivada de um estudo prospectivo realizado nos anos 60, quando o tratamento anti-hipertensivo ainda era infreqüente⁽¹²⁾. Nesse estudo, os autores sugeriram que "a base para o declínio cognitivo associado com o envelhecimento deveria ser considerado secundário a algum processo patológico e não meramente um processo 'normal' de envelhecimento".

Entretanto, apenas na década de 90, estudos epidemiológicos envolvendo grande número de participantes possibilitaram estabelecer uma relação mais significativa entre pressão arterial e cognição⁽⁴⁻⁷⁾. Na primeira dessas publicações, 1.702 participantes do Estudo de Framingham, livres de acidente vascular cerebral, foram estudados prospectivamente por meio de testes neuropsicológicos e testes de memória visual e verbal⁽⁴⁾. Nesse grupo, que desenvolveu hipertensão ao longo do tempo e onde a maioria dos pacientes não recebeu tratamento (realizado entre 1956 e 1964), a elevação da pressão arterial foi associada a baixo desempenho em todos os tes-

tes neuropsicológicos e nas medidas de memória. Por sua vez, no Estudo de Envelhecimento Honolulu-Asia⁽⁵⁾, a pressão arterial sistólica elevada na meia-idade foi um preditor de função cognitiva reduzida na idade avançada, quando casos de acidente vascular cerebral foram incluídos. Mais recentemente, estudo escocês em 603 idosos inicialmente saudáveis demonstrou declínio da função cognitiva em quatro anos de seguimento, significativamente associado a idade, mas com maior probabilidade de ocorrer em indivíduos com pressão sistólica elevada⁽⁷⁾.

Outros estudos demonstram diferenças de desempenho em diversos testes de inteligência observadas ao longo do tempo e a possível interferência da presença de hipertensão sobre essas alterações. Em estudo⁽¹³⁾ que analisou as alterações do teste WAIS ("Wechsler Adult Intelligence Scale") após 19 anos em pacientes hipertensos não-complicados entre 40 e 70 anos, observou-se que os considerados "sempre hipertensos" mostraram declínio mais acelerado das habilidades de desempenho visual que os indivíduos que nunca apresentaram hipertensão. Além disso, quanto maior a pressão arterial basal maior foi a queda cognitiva ao longo do tempo. Essas correlações foram significantes mesmo após correção de todos os possíveis fatores interferentes. Em outro estudo⁽¹⁴⁾, utilizando teste neuropsicológico de Halstead-Reitan, o aumento da pressão arterial diastólica foi associado com maior perda da habilidade psicomotora e de velocidade. Reforçando esses achados, Swan e colaboradores⁽⁶⁾, estudando 717 sobreviventes do "Western Collaborative Group Study", em um período de 30 anos de intervalo, demonstraram a repercussão de variações da pressão arterial sistólica sobre a evolução neuropsicológica da idade avançada. Uma pequena parcela de indivíduos, que manteve a pressão arterial sistólica elevada, apresentou maior risco de declínio do aprendizado verbal e da memória.

Baseando-se nessas fortes evidências, quais seriam, então, os riscos de desenvolver déficit cognitivo na presença de hipertensão arterial? Para responder a essa questão, uma reanálise do Estudo de Framingham⁽⁷⁾ demonstrou que para cada 10 mmHg de aumento na pressão arterial, independentemente de outros fatores de risco e de variáveis demográficas, o risco ("odds ratio") de baixo desempenho nos testes cognitivos variou de 1,14 a 1,23 (risco relativo de 14% a 23%).

Além disso, o impacto da hipertensão foi maior na presença de outros fatores de risco, particularmente sobre o déficit de memória visual, especialmente sensível à hipertensão. Como exemplo, o risco ("odds ratio") de desenvolver esse déficit em hipertensos não-diabéticos foi de 1,12, enquanto na presença de diabetes foi de 1,68, de tal forma que o risco estimado de rebaixamento do desempenho para indivíduos diabéticos hipertensos, quando comparados com indivíduos não-diabéticos e não-hipertensos, foi de 82%.

A associação de hipertensão e outros fatores de risco sobre a função cognitiva tem sido reforçada por outros estudos. Mais recentemente, estudo populacional de 20 anos de seguimento, envolvendo quase 1.000 homens entre 69 e 75 anos, analisou as associações entre pressão arterial, variação diurna da pressão arterial, distúrbios do metabolismo de glicose e lípides, e a cognição, avaliada pelo "mini mental score" (MMS) e pelo "Trail-Making Test"⁽¹⁵⁾. Nesse estudo, os autores concluíram que pressão diastólica basal elevada aos 50 anos de idade foi relacionada a prejuízo da habilidade cognitiva 20 anos mais tarde, mesmo após exclusão de homens com acidente vascular cerebral prévio. Além disso, medidas em um grupo representativo da população aos 70 anos de idade demonstraram que a pressão diastólica de 24 horas elevada, ausência de queda noturna da pressão, resistência à insulina e diabetes foram todos relacionados a função cognitiva mais baixa.

Apesar de todas essas evidências, estudos recentes não têm demonstrado a mesma relação entre a pressão arterial e a cognição. Em um desses estudos, Nilsson e colaboradores⁽⁹⁾ compararam um grupo de 123 pacientes hipertensos tratados com um grupo de normotensos pareados para sexo e idade, e não encontraram alterações de função cognitiva medida pelo MMS, relacionadas à hipertensão ou ao tratamento anti-hipertensivo. Além do mais, em uma coorte de pacientes idosos com hipertensão isolada, participantes do estudo "Syst-Eur Vascular Dementia Project"⁽¹⁰⁾, a função cognitiva basal avaliada pelo teste MMS modificado foi excelente, provavelmente devido ao recrutamento seletivo dos pacientes. Essa análise de corte vertical demonstrou que a pressão arterial foi um fraco contribuinte para a função cognitiva, e apenas para mulheres a função cognitiva basal foi correlacionada inversamente com a pressão sistólica. Além desses,

um importante estudo recentemente publicado⁽¹¹⁾ examinou prospectivamente a relação da pressão arterial com o nível e com modificações da função cognitiva em indivíduos idosos participantes do Estudo Epidemiológico de Populações Estabelecidas de Idosos (EPESE) e do "Hypertension Detection and Follow-Up Program" (HDFP). Foram avaliados 2.068 indivíduos entre 65 e 102 anos, participantes dos dois estudos, cuja função cognitiva foi avaliada pelo "Short Portable Mental Status Questionnaire" e pelo "East Boston Memory Test". Os resultados demonstram não haver associação linear da pressão arterial com declínio da função cognitiva, sugerindo uma relação entre pressão arterial e cognição mais complexa do que se sugeriu previamente.

Os novos recursos de imagem cerebral, como a ressonância nuclear magnética, têm propiciado a realização de estudos correlacionando alterações estruturais secundárias à hipertensão e alterações funcionais do cérebro, tentando evidenciar os motivos ainda não bem estabelecidos pelos quais a hipertensão poderia levar ao prejuízo da função cognitiva. A partir desses estudos, algumas hipóteses dos prováveis mecanismos envolvidos nessa disfunção, como as mostradas na Tabela I, têm sido sugeridas. Em um desses estudos, Strassburger e colaboradores⁽¹⁶⁾ demonstraram, por meio de ressonância magnética cerebral e testes de desempenho neuropsicológico, em hipertensos idosos e muito idosos, que a hipertensão exacerba as alterações cerebrais decorrentes do envelhecimento. As regiões cerebrais que parecem ser mais vulneráveis a essa exacerbação são a occipital e a temporal, mais freqüentemente relacionadas à habilidade cognitiva, principalmente visual. Mais recentemente, Swan e colaboradores⁽¹⁷⁾, estudando 392 homens entre 68 e 79 anos, evidenciaram, por meio de testes neurocomportamentais e ressonância magnética, que a pressão arterial sistólica da meia-idade é um preditor significante de declínio tanto das funções cognitivas como do volume cerebral (atrofia) ocorridos no envelhecimento, sugerindo que o impacto de longo prazo da pressão arterial sistólica elevada sobre o declínio das funções neurocomportamentais deve ser provavelmente mediado pelo efeito crônico negativo sobre as características estruturais do cérebro. Apesar dessas evidências iniciais de que alterações da substância branca pudessem ser

a manifestação hipertensiva que conduziria a um déficit cognitivo, existiria uma possibilidade remota de que processos neurodegenerativos poderiam levar tanto à elevação da pressão arterial como à redução da função cognitiva sem haver relação entre ambos.

Tabela I. Hipótese para os possíveis mecanismos pelos quais a hipertensão arterial levaria à redução da função cognitiva.

Adulto jovem

Variações pulsáteis do fluxo sanguíneo cerebral

Distúrbios da auto-regulação

Adulto jovem/meia-idade

Modificações fisiopatológicas

— Circulação cerebral

— Metabolismo cerebral

— Auto-regulação

Distúrbios sutis, intermitentes ou crônicos do fluxo sanguíneo cerebral

Meia-idade avançada/idoso

Lesões na substância branca

Aterosclerose avançada

Múltiplos infartos

Fluxo sanguíneo cerebral deprimido

Adaptado da referência 2.

de betabloqueadores. Contrapondo-se a esses resultados, os achados do Syst-Eur demonstraram que o tratamento anti-hipertensivo baseado no antagonista de cálcio nitrendipina em idosos com hipertensão sistólica isolada foi associado a mais baixa incidência de demência avaliada pelo MMS modificado⁽¹⁹⁾.

Além dessas observações relacionando a hipertensão arterial a declínio da função cognitiva, há algumas evidências de que a hipertensão pode ser um fator de risco para demências vasculares e doença de Alzheimer. Em uma delas, o estudo de Goteborg⁽²⁰⁾ com 15 anos de seguimento demonstrou que a presença de pressão arterial elevada aos 70 anos foi preditor de demência nos pacientes idosos entre 70 e 79 anos. Os autores formulam a hipótese de que a hipertensão arterial poderia aumentar o risco de demência por causar doenças de pequenos vasos e lesões da substância branca cerebral, que foram mais prevalentes aos 80 anos naqueles indivíduos que tinham hipertensão aos 70 anos. Em contraposição, tem sido sugerido que a pressão arterial baixa, e não a hipertensão, poderia primariamente contribuir para a demência por meio de um prejuízo da perfusão cerebral e de infartos incompletos da substância branca em áreas irrigadas por vasos estenosados. Contrapondo-se a isso, Kario e colaboradores⁽²¹⁾ demonstraram associação de doença cerebrovascular silenciosa identificada por ressonância nuclear magnética tanto com a excessiva queda noturna da pressão arterial como com a ausência de queda noturna⁽²¹⁾. Além disso, demência grave ou moderada em estágios avançados é acompanhada por níveis de pressão arterial mais baixos, sendo provavelmente um fenômeno secundário⁽²²⁾.

Ações para prevenir maior declínio da cognição deveriam ser consideradas o mais precoce possível no curso da doença, isto é, antes da demência clínica manifesta. Devido à ligação com os fatores de risco para doença vascular, seria importante investigar se o declínio da função cognitiva pode ser adiado por um tratamento preventivo mais intensivo. O importante estudo Syst-Eur, em andamento, apresentará informação original do efeito da redução da pressão arterial por um antagonista do canal de cálcio sobre a função cognitiva a longo prazo.

Em resumo, pacientes hipertensos não deveriam ser categorizados como cognitivamente prejudicados. Estudo realizado por nosso gru-

po⁽²³⁾ demonstrou que 60% de um grupo de pacientes hipertensos com mais de 80 anos de idade apresentam boa capacidade cognitiva avaliada pelo MMS, e foram aptos a realizar medida domiciliar (automedida) de pressão arterial com boa reprodutibilidade. Por esses dados e pelos dados clínicos disponíveis até o momento, essa categorização é inconsistente. Além disso, os diversos estudos discutidos acima são baseados em diferentes testes de avaliação do desempenho cognitivo que ainda são imprecisos, e, embora demonstrem níveis médios de desempenho mais baixos em pacientes hipertensos em relação aos normotensos, persiste a dúvida se essas alterações da função cognitiva com o tem-

po são mais pronunciadas na presença de hipertensão. Por isso, a transferência dos dados obtidos a partir de grandes populações para o indivíduo deve ser feita com cautela. Por outro lado, há um reconhecido risco aumentado de diminuição da função cognitiva e um acelerado declínio da habilidade cognitiva associado com hipertensão arterial crônica não-tratada, diretamente associada à elevação da pressão ou secundária às complicações cerebrais da mesma. Assim, a redução da pressão arterial por tratamento ou por prevenção poderia ajudar a preservar a função cognitiva, propiciando, assim, melhor qualidade de vida durante o envelhecimento.

COGNITIVE DISTURBANCES IN THE ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENT

Luiz A. Bortolotto

Arterial hypertension has been associated with a decline of cognitive ability over time. In elderly population, most of the studies has demonstrated a lower performance of different tests of cognitive function in hypertensive subjects, when compared to normotensive ones. The most frequent cognitive changes observed in elderly hypertensives are lower test performance of verbal or visual memory, psicomotor activity, and other intelligence tests. Although causation remains unknown, correlation between white matter lesions in brain and high blood pressure has been demonstrated by studies using new techniques on cerebral image. The anti-hypertensive treatment in the elderly seems to be important to prevent accelerated cognitive decline, as suggested by recently published trials. This prevention has fundamental importance to preserve a good life quality in the old age.

Key words: cognitive function, arterial hypertension, elderly, dementia.

Rev Bras Hipertens 1999;4:388-93

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hachinski V. Stalin's last years: delusions or dementia? *Eur J Neurol* 1999;6:129-32.
- Elias MF. Effects of chronic hypertension on cognitive functioning. *Geriatrics* 1998;53(suppl 1):S49-S52.
- Waldstein SR. Hypertension and neuropsychological function: a lifespan perspective. *Exp Aging Res* 1995;21:321-52.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64.
- Laurner LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D,

- Havalick RJ. The association between mid life blood pressure and late life cognitive functioning. *JAMA* 1995;274:1846-51.
6. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998;29:2334-40.
7. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1997;20:1388-95.
8. Starr JM, Deary IJ, Inch S, Cross S, MacLennan WJ. Blood pressure and cognitive decline in healthy old people. *J Hum Hypertens* 1997;11:777-81.
9. Nilsson P, Gulberg G, Ekesbo R, Von Schenck H, Gustafson L. No impaired cognitive function in treated patients with mild-moderate hypertension compared to normotensive controls. *Blood Press* 1998;4:209-13.
10. Seux M-L, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: The Syst-Eur Vascular Dementia Project.
11. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999;281:438-45.
12. Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 1971;172:959-62.
13. Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Streeten DHP. A longitudinal study of blood pressure in relation to performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Health Physiol* 1998;17:486-93.
14. Elias MF, Robbins MA, Elias PK. A 15-year longitudinal study of Halstead-Reitan neuropsychological test performance. *J Gerontol Psychol Sci* 1996;51B:31-4.
15. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998;31:780-6.
16. Strassburger TL, Lee HC, Daly EM, Szczepaniak J, Krasuski JS, Mentis MJ, et al. Interactive effects of age and hypertension on volumes of brain structures. *Stroke* 1997;28:1410-7.
17. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998;51:986-93.
18. Heckbert SR, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Murros KE, Smith NL, Newman AB, et al. The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and with Modified Mini-Mental State Examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1423-33.
19. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
20. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population-based study of dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
21. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996;27:130-5.
22. Guo Z, Vitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *Br Med J* 1996;312:805-8.
23. Bortolotto LA, Henry O, Hanon O, Sikias P, Fauvel JP, Girerd X. Feasibility of self-measurement of blood pressure in elderly patients and discrepancy from office measurement. *J Hypertens* 1999;17(suppl 3):S216.

USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NO PACIENTE IDOSO HIPERTENSO

Miguel Moysés Neto, Beatriz T. Murta, Eduardo Barbosa Coelho

A prevalência de hipertensão arterial primária aumenta com a idade, chegando a 50% em indivíduos com mais de 60 anos. Nessa faixa etária, também é observado aumento progressivo das doenças reumáticas. Essa associação pode levar ao consumo aumentado e concomitante de drogas hipotensoras e de antiinflamatórios não-esteróides. O principal mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteróides envolve a inibição da produção de prostaglandinas. No indivíduo normal, o papel das prostaglandinas para manter a função hemodinâmica renal é limitado. Entretanto, nos quadros clínicos que envolvem redução da perfusão renal, como nas doenças cardiovasculares e na desidratação, assim como nos rins de pacientes idosos, a inibição da produção de prostaglandinas, mediada, predominantemente, pelas cicloxigenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2), pode levar a várias alterações da função renal. Inibir a produção de prostaglandinas pode afetar o controle da pressão arterial, particularmente durante o uso de betabloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina. O mecanismo pelo qual os bloqueadores de canal de cálcio reduzem a pressão arterial parece não sofrer influência das prostaglandinas. Dessa forma, em pacientes idosos e hipertensos que necessitam de antiinflamatórios não-esteróides, os bloqueadores de canal de cálcio parecem ser a classe de medicamentos hipotensores com o melhor perfil de segurança e eficácia.

Palavras-chave: *antiinflamatórios não-esteróides, hipertensão arterial, idosos, função renal, prostaglandinas.*

Rev Bras Hipertens 1999;4:394-403

Departamento de Clínica Médica — Divisão de Nefrologia — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP — Ribeirão Preto — SP e Departamento de Ciências Biológicas — Disciplina de Farmacologia — Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro — Uberaba — MG

Endereço para correspondência:

Rua Maria Quitéria, 342 — CEP 14025-320 — Ribeirão Preto — SP

Recebido para aprovação: 20/8/99. Aceito para publicação: 16/12/99.

INTRODUÇÃO

A prevalência de hipertensão arterial primária ou essencial sofre intensa influência da idade. Estima-se que, acima dos 65 anos, haja prevalência de cerca de 50% de indivíduos com hipertensão arterial. O envelhecimento também é acompanhado de aumento progressivo de doenças reumáticas, destacando-se a osteoartrite e a artrite reumatóide. A osteoartrite constitui doença comum em pacientes idosos: aos 65 anos, 80% dos indivíduos possuem evidências radiológicas de osteoartrite⁽¹⁾. A presença de dor ou de comprometimento funcional articular pode chegar a valores de até 600 para cada 1.000 indivíduos com idade superior a 85 anos⁽²⁾. O manejo desses doentes envolve o uso de drogas analgé-

sicas e antiinflamatórias, com destaque para o uso dos antiinflamatórios não-esteróides. Dessa forma, torna-se comum, na prática clínica, a presença de portadores de hipertensão arterial e de doenças músculo-esqueléticas. Nesta revisão serão abordados tópicos sobre farmacologia e uso terapêutico dos antiinflamatórios não-esteróides, assim como aspectos da influência das prostaglandinas e do envelhecimento sobre a função renal.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES — COX-1 E COX-2

Os antiinflamatórios não-esteróides são geralmente bem absorvidos por via oral, possuem

meia-vida variável de 1 hora até além de 24 horas e sofrem, em sua maioria, biotransformação hepática e excreção renal. São drogas utilizadas pelas suas propriedades analgésica, antitérmica e antiinflamatória e consideradas relativamente seguras em doses apropriadas⁽³⁾.

O principal mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteróides envolve a inibição da enzima cicloxygenase, com consequente inibição da produção de prostaglandinas⁽⁴⁾. As prostaglandinas e os tromboxanos são eicosanóides produzidos por ação da cicloxygenase sobre seu principal substrato, o ácido araquidônico, e atuam em condições fisiológicas e patológicas. A observação de que após estimulação com lipopolissacáideos ou citocinas ocorria aumento da produção de prostaglandina, dependente de síntese "de novo" da cicloxygenase, levou à sugestão da existência de uma segunda isoforma da enzima⁽⁵⁾, confirmada por meio de clonagem molecular da mesma⁽⁶⁾ e denominada COX-2, ou COX induzida.

A COX-1, normalmente expressa em condições fisiológicas e, portanto, denominada de constitutiva, participa de diversas funções, tais como a produção de tromboxano (TXA₂) pelas plaquetas e prostaciclinas (PGI₂) pelas células endoteliais, responsáveis pelo controle da hemostasia e da modulação do tônus vascular, e produção de prostaglandinas endógenas envolvidas na citoproteção da mucosa gástrica e na modulação da função renal (principalmente PGE₂, PGI₂ e TXA₂). Esta última propriedade torna-se particularmente importante em doenças preexistentes, quando as prostaglandinas promovem mecanismos compensatórios para manutenção da homeostase renal⁽⁷⁾. A COX-2 induzida é responsável principalmente pela produção de prostaglandinas em condições inflamatórias⁽⁸⁾, sendo a PGE₂ um mediador chave na fisiopatologia da dor e edema associados às doenças inflamatórias agudas e crônicas⁽⁹⁾.

A existência das duas isoformas da enzima levantou questões sobre a contribuição das mesmas nas doenças inflamatórias e sua relação com a eficácia e a segurança dos antiinflamatórios não-esteróides⁽¹⁰⁾. Como não existem diferenças importantes quanto à eficácia dos antiinflamatórios não-esteróides, a escolha do tratamento de primeira linha deve ser baseada na toxicidade relativa e na relação entre o custo-benefício, já que as novas drogas COX-2 apresentam custo mais elevado^(10, 11).

EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS AOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

Os efeitos adversos dos antiinflamatórios não-esteróides são principalmente uma extensão de sua ação farmacológica. Em pacientes onde se fizer necessário o uso de antiinflamatórios não-esteróides por tempo prolongado, estes devem ser monitorizados pelo possível risco de efeitos colaterais⁽³⁾. Evidências permitem levantar hipóteses de que os efeitos adversos são consequência da inibição da COX-1, enquanto os efeitos terapêuticos seriam principalmente decorrentes da inibição da COX-2⁽¹²⁾. Os antiinflamatórios não-esteróides com ação preferencial sobre a COX-2 são geralmente menos tóxicos que as drogas não-seletivas (inibem a COX-1 e a COX-2), embora existam exceções⁽¹⁰⁾.

Os efeitos adversos aumentam significativamente com a idade e envolvem principalmente os sistemas gastrointestinal e renal⁽⁷⁾, embora a lista de complicações relacionadas ao uso dos antiinflamatórios não-esteróides seja extensa (Tabela I).

Tabela I. Efeitos adversos relacionados ao uso de antiinflamatórios não-esteróides.

Gastrointestinais

Úlceras gastrointestinais (duodeno, jejuno, íleo e cólons)

Renais

Insuficiência renal aguda

Nefrite tubulointersticial

Necrose papilar

Hipertensão

Síndrome nefrótica

Edema

Hiperpotassemia

Hepáticos

Elevação das transaminases

Hepatites

Neurológicos

Meningite asséptica

Distúrbios cognitivos

Psicose

Depósitos corneanos

Zumbidos

Hematológicos

Disfunção plaquetária (redução da síntese de tromboxano)

Toxicidade medular

Dermatológicos

Fotossensibilidade

Farmacodermia

Síndrome de Stevens-Johnson

A descoberta da COX-2 levou ao desenvolvimento de várias drogas denominadas COX-2 seletivas, cuja principal vantagem sobre os antiinflamatórios não-esteróides já existentes no mercado seria o perfil de segurança gastrointestinal, com melhor tolerância para os pacientes⁽¹³⁾. Porém, acredita-se que o desenvolvimento de drogas COX-2 seletivas pode levar ao aparecimento de novos efeitos adversos, já que o papel fisiológico das isoenzimas não está totalmente estabelecido em condições como, por exemplo, o controle do tônus vascular, durante a gestação, e o desenvolvimento embriológico dos rins⁽¹³⁾. Nesse contexto, os pesquisadores que trabalharam com gerações de camundongos geneticamente deficientes para COX-2 relataram várias anomalias renais congênitas⁽¹⁴⁾, além de outras evidências que sugerem um papel fisiológico para a COX-2 renal⁽¹³⁾.

COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS SECUNDÁRIAS AOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES EM PACIENTES IDOSOS HIPERTENSOS

Os efeitos colaterais mais freqüentes das drogas AINH são no trato gastrointestinal. Isso ocorre pela inibição da síntese de prostaglandinas gastroprotetoras, o que provoca ulcerações gástricas rasas que clinicamente se manifestam como dispepsia, dor abdominal, sangramento do trato gastrointestinal ou perfurações. É interessante enfatizar que pessoas mais idosas são mais suscetíveis a desenvolver úlceras e complicações sérias sem sintomas prévios, como dispepsia e dor abdominal⁽¹⁵⁾.

O envelhecimento está associado com diversas alterações anatômicas e funcionais do sistema digestivo, que podem contribuir para o aumento do risco de complicações relacionadas ao uso dos antiinflamatórios não-esteróides. São descritas maior fragilidade vascular, menor capacidade de defesa à formação de radicais livres e redução importante da síntese de prostaglandinas, fato que é apontado como principal responsável pelo aumento do risco de sangramento secundário ao uso de antiinflamatórios não-esteróides em pacientes idosos⁽²⁾. Estima-se que após os 70 anos haja redução de 50% da síntese de prostaglandinas gastroprotetoras⁽¹⁶⁾. Esse fato torna-se importante frente ao benefício, relatado recentemente no estudo HOT⁽¹⁷⁾, do uso

de aspirina em pacientes hipertensos de risco elevado para desenvolvimento de doença isquêmica do miocárdio. O uso de antiinflamatórios não-esteróides no paciente idoso deve necessariamente ser baseado em estratégias que tenham por objetivo evitar as complicações gastrointestinais. Nesse contexto, duas opções terapêuticas seriam viáveis: 1) o uso de agentes gastroprotetores (misoprostol, antiácidos, inibidores H₂ ou inibidores da bomba de prótons) adicionados aos antiinflamatórios não-esteróides; e 2) o uso de antiinflamatórios não-esteróides com especificidade para a COX-2. O uso de agentes COX-2 é acompanhado de menor incidência de complicações gastrointestinais quando comparado aos tradicionais antiinflamatórios não-esteróides⁽¹⁸⁾. Por outro lado, em pacientes idosos, hipertensos e diabéticos ou com alto risco de desenvolvimento de algum evento cardiovascular fatal, nos quais o uso de aspirina tem sido mostrado como medida efetiva na redução primária de risco⁽¹⁷⁾, haverá a necessidade de se adicionar algum agente gastroprotetor.

COMPLICAÇÕES RENAS SECUNDÁRIAS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES EM PACIENTES IDOSOS E HIPERTENSOS

Para compreendermos com maior clareza os possíveis efeitos renais dos antiinflamatórios não-esteróides, é necessário revisar os principais efeitos das prostaglandinas renais. No tecido renal, em contraste com o sistema gastrointestinal, são expressas em condições fisiológicas a COX-1 e a COX-2⁽¹⁹⁾. Embora sejam sintetizadas diversas prostaglandinas, a PGE₂, de efeito vasodilatador, predomina sobre as demais. Em condições fisiológicas, o papel das prostaglandinas é discreto e corresponde às seguintes funções: modulação do efeito do hormônio antidiurético, inibindo seu efeito no túbulo distal; controle da liberação de renina, por meio da elevação dos níveis intracelulares de AMPc no aparelho justaglomerular; e regulação da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal por meio de vasodilatação nas arteríolas intra-renais e nas arteríolas aferentes glomerulares⁽²⁰⁾. A importância das prostaglandinas renais repousa nas situações onde ocorre isquemia renal, com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. Nessas situações clínicas

onde impera a redução do volume extracelular, como cirrose hepática, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva, estados de “choque” cardiovascular, uso de diuréticos de alça e desidratação, ocorre intenso estímulo para síntese das prostaglandinas e seu efeito mantém o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular⁽¹⁹⁾.

Conforme exposto na Tabela I, observamos que o uso de antiinflamatórios não-esteróides pode ser acompanhado de alterações renais que oscilam desde alterações agudas reversíveis, como as ocasionadas no equilíbrio hidroeletrolítico, até o desenvolvimento de lesões crônicas e irreversíveis, como a insuficiência renal crônica. Algumas dessas alterações são explicadas pela supressão do papel fisiológico das prostaglandinas, conforme exposto anteriormente. Assim, no desenvolvimento da insuficiência renal aguda ocorre vasoconstrição da arteriola aferente e redução do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular. Na gênese do edema e da hipertensão arterial, há redução da taxa de filtração glomerular e elevação da reabsorção de sódio tubular. A hiperpotassemia é secundária ao hiporeninismo e ao aumento da reabsorção do sódio por redução da taxa de filtração glomerular. Essas alterações, desde que detectadas precocemente, são reversíveis com a suspensão do uso dos antiinflamatórios não-esteróides. A nefrite tubulointersticial, a síndrome nefrótica e a necrose papilar são complicações menos comuns, porém mais graves que as descritas anteriormente. São observadas em pacientes com uso crônico ou em altas doses (necrose papilar aguda) dos antiinflamatórios não-esteróides. Clinicamente, a nefrite tubulointersticial apresenta-se como elevação da creatinina sérica, edema, hipertensão, oligúria e com proteinúria, na maioria das vezes em patamares nefróticos (acima de 3 g/d). A biópsia renal costuma revelar alterações glomerulares mínimas (fusão de pedicelos observada à microscopia eletrônica) associadas à nefrite tubulointersticial⁽¹⁹⁻²¹⁾. Na necrose papilar, existe geralmente uma história de consumo elevado associado a grau importante de redução do volume extracelular. Embora a fisiopatologia dessas alterações ainda não seja clara, especula-se que a maior produção de leucotrienos quimiotáticos, produzida pelo desvio do metabolismo do ácido araquidônico por inibição da COX, esteja envolvida na mediação da resposta celular, que

desencadearia o processo de nefrite tubulointersticial⁽¹⁹⁾. Os leucotrienos estariam envolvidos na formação do edema intersticial por apresentarem propriedades de elevação da permeabilidade capilar. Outros fatores apontados como participantes das lesões tubulointersticiais são isquemia medular, por redução da síntese de prostaglandinas e desvio do fluxo sanguíneo para a córtex renal, e lesão mediada por radicais livres, pois a COX, ao sintetizar prostaglandinas, varre radicais H₂O₂, OH e O₂⁽²¹⁾.

Quais os riscos de complicações com antiinflamatórios não-esteróides em pacientes idosos e hipertensos? O envelhecimento promove intensas alterações na estrutura e na função renais, resumidas na Tabela II⁽²²⁾. Anatomicamente, ocorre redução do número de néfrons por esclerose glomerular. Essa alteração vem acompanhada de isquemia tubulointersticial devido à falta de suprimento sanguíneo pela arteriola eferente do glomérulo esclerosado. Essas alterações anatômicas promovem intensas alterações funcionais. Os néfrons remanescentes necessitam elevar a pressão de perfusão glomerular no intuito de elevar a taxa de filtração para cada néfron, na tentativa de manter a taxa de filtração glomerular estável⁽²³⁾. A hipertensão glomerular acaba por aumentar a taxa de esclerose glomerular, fechando o ciclo que culminará com maior perda de unidades filtrantes. Associado a essas alterações, observamos esclerose hialina arteriolar, que pode ser acentuada caso o indivíduo seja hipertenso, fato que agrava a isquemia intersticial e a glomeruloesclerose⁽²⁴⁾. Dessa forma, observamos, com o envelhecimento, redução da taxa de filtração glomerular, que corresponde a um decréscimo de 50% do “clearance” da creatinina após os 80 anos de idade; e alterações da função tubular, ou seja, deficiência na excreção de sódio, menor capacidade de concentração e diluição urinárias, assim como redução na capacidade de acidificação urinária e excreção do potássio⁽²²⁾. Especula-se que, de maneira análoga à descrita no sistema digestivo, possa haver menor capacidade de síntese de prostaglandinas e, consequentemente, menor capacidade de proteção renal frente a situações de redução da volemia nos indivíduos idosos. Da descrição acima notamos que o paciente idoso hipertenso apresenta maior risco às complicações com antiinflamatórios não-esteróides. Embora não haja estudos clínicos bem controlados que tenham testado essa hipótese,

torna-se prudente monitorizar a função renal atentamente nos idosos hipertensos que irão necessitar do uso de antiinflamatórios não-esteróides.

Tabela II. Alterações renais anatômicas e funcionais produzidas pelo envelhecimento.

Anatômicas

- Redução do número de glomérulos
 - Glomeruloesclerose
 - Atrofia, dilatação, formação de pseudodivertículos e espessamento da membrana basal tubular
 - Esclerose hialina arteriolar
 - Fibrose intersticial
- Funcionais*
- Redução do fluxo plasmático renal
 - Redução da taxa de filtração glomerular
 - Aumento da fração de filtração
 - Redução na capacidade de reabsorção e excreção de sódio
 - Redução na capacidade de concentração e de diluição da urina
 - Redução na capacidade de excreção de potássio
 - Redução na capacidade de acidificação urinária
 - Redução na reabsorção de fosfato
 - Redução na atividade da enzima 1 α-hidroxilase
 - Redução da resposta a agentes vasodilatadores

os anticoagulantes orais⁽³⁾.

O potencial para interação entre drogas antiinflamatórias não-esteróides e antihipertensivos é grande, porque após os 60 anos grande parte da população hipertensa é também portadora de desordens reumáticas e faz uso frequente de antiinflamatórios não-esteróides. Em um estudo de 1993⁽²⁶⁾, 12% da população hipertensa recebia concomitantemente drogas antiinflamatórias não-esteróides. Quase todas as classes de anti-hipertensivos, com a possível exceção dos bloqueadores de canal de cálcio e inibidores dos receptores da angiotensina II, exercem suas ações terapêuticas por meio de mecanismos mediados por prostaglandinas. As drogas antiinflamatórias não-esteróides, interferindo com a síntese de prostaglandinas e prostaciclinas, limitam a capacidade farmacológica de controle da pressão arterial⁽²⁷⁾. Outro fator adjuvante é o efeito hipertensor dos antiinflamatórios não-esteróides, em pacientes previamente hipertensos, o qual foi recentemente revisto por duas meta-análises^(28, 29). Esses estudos demonstraram que a elevação da pressão arterial foi pequena e variável de acordo com a droga utilizada (oscilou de 3,59 a 4,90 mmHg no trabalho de Pope e 5 mmHg, em média, na análise de Johnson). Embora discreto, esse efeito hipertensor é significativo frente aos dados disponíveis na literatura, que mostram haver grandes benefícios com reduções ínfimas da PA^(17, 30), assim como elevação dos riscos cardiovasculares com pequenos acréscimos dos valores tensionais⁽³⁰⁾. Estima-se que a redução na pressão arterial diastólica de 5 a 6 mmHg produza redução de mais de 40% na incidência de acidente vascular cerebral e sua elevação, um acréscimo de risco cardiovascular em até 67%⁽³⁰⁾.

A interação entre os antiinflamatórios não-esteróides e os diuréticos envolve redução de sua eficácia anti-hipertensiva e elevação do risco de nefrotoxicidade secundária ao uso dos antiinflamatórios não-esteróides. Os tiazídicos e diuréticos de alça diminuem a pressão arterial por redução do volume extracelular e da resistência vascular periférica. As ações das prostaglandinas renais no transporte de sal e água no rim são complementares a essa ação diurética. Portanto, bloqueando a síntese de prostaglandinas há redução da perda de sal e água⁽³¹⁻³³⁾. Essa diminuição da diurese é pior nos indivíduos com atividade plasmática baixa de renina⁽³⁴⁾. Confor-

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

As interações medicamentosas são uma importante causa de efeitos colaterais indesejáveis em pacientes em uso de antiinflamatórios não-esteróides, principalmente nos idosos⁽⁷⁾. Esse aumento de suscetibilidade é decorrente de alterações farmacocinéticas comuns à idade, além da existência de doenças concomitantes, que levam ao uso de outras medicações passíveis de interações⁽²⁵⁾. Os antiinflamatórios não-esteróides são drogas que se ligam muito a proteínas plasmáticas, portanto suscetíveis de interações farmacocinéticas com outras drogas com afinidade de ligação às mesmas proteínas, tais como

me previamente exposto, o uso de diuréticos, principalmente de alta eficácia como a furosemida, pode levar à depressão do volume extracelular e expor o paciente aos efeitos deletérios dos antiinflamatórios não-esteróides⁽³⁵⁾. O desenvolvimento de hiperpotassemia pode se tornar mais intenso se estiverem associados diuréticos poupadores de potássio (amilorida, triantereno e espironolactona), terapêutica de reposição de potássio, inibidores da enzima conversora e antagonistas da angiotensina II. A hiperpotassemia pode ser grave e eventualmente fatal se houver nefropatia hipertensiva ou insuficiência renal crônica e se os valores de potássio basais já estiverem elevados. Há risco de desenvolvimento de uremia, com necessidade de diálise, em pacientes com insuficiência renal crônica com elevação da creatinina entre 2 e 3 mg% em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas da angiotensina II e que fizerem uso de antiinflamatórios não-esteróides⁽³⁶⁾. O paciente idoso apresenta comprometimento na excreção de água livre e a inibição das prostaglandinas (inibidoras fisiológicas da ação do ADH) pode levar ao desenvolvimento de hiponatremia sintomática, a qual fatalmente será intensificada pelo uso de agentes natriuréticos⁽²²⁾.

Os agentes betabloqueadores são as drogas hipotensoras mais afetadas pelo uso dos antiinflamatórios não-esteróides. O uso dessas drogas produziu acréscimo, em média, de 6,2 mmHg na pressão arterial de pacientes hipertensos em uso de betabloqueadores⁽²⁹⁾. Embora não se conheça o exato mecanismo pelo qual esse efeito ocorre, as prostaglandinas vasodilatadoras, sintetizadas nos rins ou nos vasos periféricos em resposta à redução do débito cardíaco, parecem exercer importante papel no mecanismo hipotensor dessa classe de drogas. Nesse contexto, o propranolol parece estimular a secreção de PGI2 em pacientes com hipertensão essencial, o que poderia bloquear seu efeito na vigência de antiinflamatórios não-esteróides⁽³⁷⁾.

Os inibidores da enzima conversora produzem vasodilatação e diminuem a pressão arterial, inibindo a formação de angiotensina II e aldosterona. Esses bloqueadores inibem também a cininase, responsável pela inativação da bradicinina, um peptídeo que também produz vasodilatação e reduz a pressão arterial⁽³⁸⁾. As propriedades vasodilatadoras da bradicinina parecem envolver em parte a liberação de prostaglandinas e são

passíveis da interferência dos antiinflamatórios não-esteróides⁽³⁹⁾. Esse efeito acentua-se no segmento da população hipertensa com baixa atividade da renina plasmática, perfil compartilhado por muitos dos idosos hipertensos⁽²⁷⁾.

A interação dos antiinflamatórios não-esteróides com drogas vasodilatadoras diretas tem sido muito pouco estudada devido a sua utilização restrita a casos particulares, como na hipertensão arterial grave. Entretanto, estudos "in vitro" sugerem que parte do efeito vasodilatador da hidralazina é secundária à liberação de prostaglandinas e, portanto, reduzido na presença de antiinflamatórios não-esteróides.⁽⁴⁰⁾

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, drogas consideradas de efeito central, diminuem a pressão arterial, reduzindo a ação simpática por meio do sistema nervoso central, com redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Embora estudos da interação desses agentes sejam limitados, há indícios de que o aumento da resistência vascular periférica poderia limitar a ação dessas drogas⁽⁴¹⁾.

Os antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos periféricos diminuem a pressão arterial inibindo a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas endógenas. Entretanto, o prasozin tem mostrado que pode estimular a formação de PGI2 e PGE2 "in vitro", sugerindo um papel desempenhado pelas prostaglandinas no mecanismo de vasodilatação provocada por esses agentes.⁽²⁷⁾

Os bloqueadores de receptores da angiotensina II diminuem a pressão arterial, bloqueando a vasoconstrição periférica exercida pela angiotensina II. Embora a interação dos bloqueadores de angiotensina II com as drogas antiinflamatórios não-esteróides não tenha sido testada em estudos clínicos, estudos em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) indicam que a redução da pressão arterial associada com a administração de losartan não é afetada pelo bloqueio simultâneo da síntese de prostaglandinas⁽²⁷⁾. Embora os antagonistas da angiotensina II não afetem o metabolismo das prostaglandinas, a administração de drogas antiinflamatórias não-esteróides anula a resposta natriurética do bloqueio do receptor da angiotensina, como foi demonstrado em experimento com a indometacina e valsartan⁽⁴²⁾.

O mecanismo pelo qual os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a pressão arterial pa-

rece não sofrer influência do metabolismo das prostaglandinas^(43, 44). Dessa forma, em pacientes idosos e hipertensos que necessitam do uso de antiinflamatórios não-esteróides para uso crônico, os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ser a classe de medicamentos hipotensores com o melhor perfil de segurança e eficácia. A opção dos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou dos antagonistas da angiotensina II parece ser uma boa alternativa naqueles pacientes que não possuem bom controle da pressão arterial ou aparecimento de efeitos indesejáveis ao uso dos bloqueadores de canais de cálcio. Diuréticos devem ser utilizados com cautela e betabloqueadores, apesar de seguros, apresentam grande parte de seu efeito anti-hipertensivo bloqueado pelos antiinflamatórios não-esteróides.

CONCLUSÕES

Como qualquer fármaco empregado com intuito terapêutico, o uso dos antiinflamatórios não-esteróides não é isento de riscos. Apesar de serem consideradas drogas seguras, a identificação dos pacientes de risco e sua monitorização podem evitar complicações muitas vezes sérias o suficiente para pôr em risco a vida dos pacien-

tes idosos e hipertensos. Apesar de o uso dos fármacos muitas vezes parecer ser a solução mais cômoda (para os médicos e para os pacientes!), deve-se incentivar o uso de medidas não-farmacológicas que reduzam a pressão arterial e a necessidade do uso de antiinflamatórios. Assim, para o tratamento coadjuvante da osteoartrite, deve-se incentivar o exercício físico apropriado para a idade e a perda de peso. Quando houver necessidade do uso de antiinflamatórios não-esteróides, deve-se optar por baixas doses e por períodos curtos, evitando-se ao máximo a presença de fatores que reduzam o volume extracelular. Nesse caso, deve-se evitar o uso de diuréticos, principalmente os de "alça", de alta eficácia. Finalmente, ponderar, nos indivíduos de alto risco, o uso de analgésicos, como acetaminofem, propoxifeno e tramadol, que não inibem a COX como mecanismo principal de ação. Os antiinflamatórios não-esteróides específicos para a COX-2 apresentam vantagens quanto à redução dos acidentes gastrointestinais. A COX-2 parece ser fisiologicamente expressa no rim. Dessa maneira, as drogas COX-2 seletivas não impedem, em teoria, que haja redução da proteção renal. Entretanto, ainda não existem estudos clínicos que comparem essas novas drogas com as tradicionais inibidoras não-seletivas quanto à nefrotoxicidade.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY USE IN THE ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENT

Miguel Moysés Neto, Beatriz T. Murta, Eduardo Barbosa Coelho

The prevalence of essential hypertension increases with aging, reaching 50% of the population aged 60 years or more. This population also have an increase of the rheumatic diseases incidence. This association can elevate the concurrent prescription of anti-hypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs main mechanism of action involves inhibition of prostaglandins production. At basal states of normal renal function, the role of renal prostaglandins production for maintenance of stable renal hemodynamic function is relatively limited. Nonetheless, in the clinical setting of reduced renal perfusion as seen in various forms of cardio-renal diseases, dehydration, and the aging kidney, the role of renal prostaglandins production mediated predominantly by cyclooxygenase 1 (COX-1) and, potentially, by COX-2 enzyme activity can lead to disturbed renal function. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs can adversely influence blood pressure control, particularly during the use of beta blockers, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors. Calcium channels blockers do not exert their action through prostaglandins-mediated mechanisms. So, this class of antihypertensive should be preferred in older patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hypertension, elderly, renal function, prostaglandins.

Rev Bras Hipertens 1999;4:394-403

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Phillips AC, Polisson RP, Simon LS. NSAIDs and the elderly. *Drugs and Aging* 1997;10:119-30.
- Solomon DH, Gurwitz JH. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor? *Am J Med* 1997;102:208-15.
- Amadio Jr P, Cummings DM, Amadio PB. NSAIDs revisited. Selection, monitoring and safe use. *Postgrad Med* 1997;101(2):257-71.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
- Fu J, Masferrer J, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Clin Invest* 1990;86:1375-9.
- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:2692-6.
- Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104(3A):9S-13S.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:12013-7.
- Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:9-14.
- Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:436-47.
- Henry D, Lim LL, Rodriguez LAG, Gutmann SP, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory dru-

- gs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996;22:312(7046):1563-6.
12. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104(3A):2S-8S.
 13. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997;53(4):563-82.
 14. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24:15-9.
 15. Clinch D, Banerjee AK, Ostick G. Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing* 1984;13:120-3.
 16. Goto H, Sugiyama S, Ohara A. Age-associated decrease in prostaglandin contents in human gastric mucosa. *Biochem Biophys Res Comm* 1992;186:1443-8.
 17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
 18. Tannenbaum H, Davis P, Russel AS, Atkinson MH, Maksymowich W, Huang SH, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ* 1996;155:77-88.
 19. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106(5B):13S-24S.
 20. Cronin RE, Henrich WL. Toxic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 5ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p.1680-711.
 21. Ford SM, Hook PB. Biochemical mechanisms of toxic nephropaties. *Semin Nephrol* 1994;4:88-92.
 22. Palmer BF, Levi M. Renal function and disease in the aging kidney. In: Schireir RW, Gottschalk CW. *Diseases of the Kidney*. 6ed. Boston: Little, Brown and Company; 1997. p.2293-320.
 23. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogene-
 - sis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307(11):652-9.
 24. Hollemburg NK, Adams DF. The renal circulation in hypertensive disease. *Am J Med* 1976;60:773-84.
 25. Davies NM, Wallace JL. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2. Potential in elderly patients. *Drugs & Aging* 1996;9(6):406-17.
 26. Johnson AG, Simons LA, Simons J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:455-59.
 27. Ruoff GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. *Clin Therap* 1998;20:376-87.
 28. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
 29. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;21:289-300.
 30. Collins R, Pete R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2. Short-term reductions in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:827-38.
 31. MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Phys* 1995;51:849-56.
 32. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997;88(suppl 3):47-51.
 33. Motwani JG, Struthers AD. Interactive effects of indomethacin, angiotensin II and frusemide on renal haemodynamics and natriuresis in man. *Br J Pharmacol* 1994;37:355-61.
 34. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997;17:277-89.
 35. Gurwitz JH, Avorn J, Ros-Degan D, Lipsitz LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated azotemia in the very old. *JAMA* 1990;264:471-5.
 36. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, Lucchi L, Borella Leonelli M, Furci L, et al. Acute renal

- failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 7):25-9.
37. Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, et al. Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988;12:582-8.
38. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991;90(suppl 5A):42-7.
39. Murthy VS, Waldron TL, Goldberg ME. The mechanism of bradykinin potentiation after inhibition of angiotensin-converting enzyme by SQ 14,225 in conscious rabbits. *Circ Res* 1978;43(suppl):40-5.
40. Dyer RD, Huttner JJ, Tan SY, Muldrow PJ. Prostaglandin synthesis by vascular smooth muscle cells is stimulated by bradykinin, prazocin and hydralazine. *Prog Lipid Res* 1981;20:557-60.
41. Sahloul MZ, al-Kiek R, Ivanovich P, Mujais SK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. Cooperative malfeasance. *Nephron* 1990;56:345-52.
42. Fricker AF, Nussberger J, Meilenbrock, Brunner HR, Burnier M. Effect of indomethacin on the renal response to angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Kidney Int* 1998;54:2089-97.
43. Polonia J, Boaventura I, Gama G, Camões I, Bernardo F, Andrade P, et al. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24 h ambulatory blood-pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens* 1994;13:925-31.
44. Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kahlonen PM, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med* 1995;155: 1049-54.

AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DO IDOSO

HIPERTENSO COM DEPRESSÃO

Mônica Zavaloni Scalco

A co-morbidade com depressão ou ansiedade em pacientes com doenças crônicas (hipertensão, diabetes, cardiopatias) tem efeito adverso, afetando o nível de funcionamento e a qualidade de vida, e dificultando o controle das doenças. É muito importante diagnosticar e tratar, com eficácia e segurança, a depressão nesses pacientes. Com relação aos deprimidos hipertensos, é interessante que haja um controle mais atento da pressão arterial (em repouso e na mudança para a posição ortostática).

Palavras-chave: depressão, antidepressivos, idosos, hipertensão arterial.

Rev Bras Hipertens 1999;4:404-10

Ambulatório de Terceira Idade (PROTER) — Instituto de Psiquiatria — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

*Instituto de Psiquiatria — HC-FMUSP — Projeto Terceira Idade
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n — 3º andar — CEP 05403-010 — São Paulo — SP*

Recebido para aprovação: 18/7/99. Aceito para publicação: 16/11/99.

INTRODUÇÃO

Depressão é uma doença freqüente, caracterizada por episódios depressivos de longa duração, alta cronicidade, recaídas e recorrências, prejuízo psicossocial e físico, e alto risco de suicídio⁽¹⁾. A prevalência durante a vida é de aproximadamente 17%, com risco de recorrência maior que 50%⁽²⁾.

A co-morbidade com depressão ou ansiedade em pacientes com doenças crônicas (hipertensão, diabetes, cardiopatias) tem efeito adverso, afetando o nível de funcionamento e a qualidade de vida, e dificultando o controle das doenças⁽³⁻⁵⁾. Depressão tem sido identificada como fator de risco para coronariopatia, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardíaca^(6, 7).

DEPRESSÃO EM HIPERTENSOS

Apesar de tanto hipertensão arterial como depressão serem altamente prevalentes, e, por consequência, também sua associação ser freqüente, há relativamente poucos estudos específicos de depressão em populações de hipertensos. No estudo "Systolic Hypertension in the Elderly" (SHEP), em 4.508 idosos com hipertensão sistólica isolada, depressão clínica foi

diagnosticada em 4,8% da amostra, sendo a prevalência maior nas mulheres e nos pacientes com mais de 80 anos⁽⁸⁾. Alguns autores investigaram não a prevalência do diagnóstico de depressão maior, mas apenas a freqüência de sintomas depressivos em pacientes hipertensos. Simonsick e colaboradores⁽⁹⁾ observaram altos índices de sintomas depressivos em 9,4% a 13,5% dos homens hipertensos e em 20,6% a 27,1% das mulheres hipertensas, em estudo epidemiológico. No estudo "Alameda Country Study", entre os 677 hipertensos, 173 (17,9%) tinham mais que 5 sintomas depressivos em uma escala de 18 itens — "Human Population Laboratory Depression Scale"⁽⁷⁾.

DEPRESSÃO E ANSIEDADE SÃO PRECURSORAS DE HIPERTENSÃO?

É bastante difícil responder a essa pergunta. Estudos com animais sugeriram que estresse crônico pode aumentar a pressão arterial. Estudos com monitorização ambulatorial da pressão arterial demonstraram que estresse ocupacional pode aumentar a pressão arterial⁽¹⁰⁾. Sugeriu-se que uma vida sem estresse, calma e tranqüila evitaria ou retardaria o aparecimento de hipertensão: 144 freiras vivendo em um convento, isoladas da vida social, aparentemente sem

estressores psicossociais, foram avaliadas durante 30 anos e comparadas com 138 controles. Nesse período, todas as freiras tiveram a pressão arterial mantida estável, diferentemente do grupo controle, onde houve aumento da pressão arterial associado à idade⁽¹¹⁾.

Sabe-se que a ansiedade crônica estimula o sistema nervoso simpático, produzindo taquicardia e vasoconstrição e aumentando a contratilidade miocárdica. Então, a ansiedade poderia contribuir para a hipertensão arterial. Alguns estudos identificaram a presença de sintomas ansiosos como preditora de desenvolvimento de hipertensão. No estudo de Framingham, em que 1.123 inicialmente normotensos foram acompanhados por 18 a 20 anos, a análise multivariada identificou ansiedade como preditora de hipertensão nos homens⁽¹²⁾.

Em estudo epidemiológico com 1.389 idosos da comunidade (excluídos os que usavam anti-hipertensivos), foram investigados sintomas de ansiedade e depressão e sua associação com os níveis de pressão arterial. Na análise multivariada, controlando para variáveis confundidoras, apenas os sintomas ansiosos, e não os depressivos, associaram-se a aumento do risco de pressão arterial elevada⁽¹³⁾.

Um estudo recente⁽¹⁴⁾, com seguimento de 7 a 16 anos de amostra populacional de 2.992 inicialmente normotensos, relatou que altos índices de ansiedade e também de depressão aumentaram o risco de apresentar hipertensão arterial.

Há também estudos com resultados negativos. Em 4.352 adultos do CARDIA, sintomas depressivos e ansiosos não se associaram a pressão arterial⁽¹⁵⁾. Além disso, muitos estudos não constataram diferenças de níveis de ansiedade entre normotensos e hipertensos. E pacientes com transtorno de ansiedade generalizada não têm maior prevalência de hipertensão⁽¹⁶⁾.

Não temos ainda um consenso^(17, 18). Precisamos de estudos prospectivos, com populações grandes o suficiente, para termos um número suficiente de hipertensos e podermos controlar as variáveis confundidoras. Será que os deprimidos (ou ansiosos) têm hábitos menos saudáveis com relação a dieta, exercícios e fumo? Será que o aumento do tônus simpático da hipertensão se manifestaria como ansiedade ou depressão? Ou a ansiedade ou a depressão aumentariam o tônus simpático?

IMPACTO DA DEPRESSÃO SOBRE O PROGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Há várias possibilidades de interação entre depressão, controle da pressão arterial e prognóstico da hipertensão. Inicialmente, os clínicos podem não valorizar medidas de pressão arterial alta em pacientes com depressão evidente e não diagnosticar a hipertensão arterial. Além disso, pacientes deprimidos colaboram menos com os tratamentos, sua aderência a medicações ou exercícios é diminuída, tanto por déficit cognitivo associado à depressão como por falta de energia, iniciativa e desesperança^(19, 20). E, ainda, anti-hipertensivos podem causar sintomas depressivos, ou sintomas depressivos podem ser marcos de hipertensões mais graves.

Estudando uma população de idosos hipertensos, Simonsick e colaboradores⁽⁹⁾ não encontraram associação entre sintomas depressivos e controle da pressão arterial. Porém, aqueles pacientes que tinham sintomas depressivos relevantes, quando comparados aos que tinham poucos ou nenhum sintoma depressivo, tiveram maior risco de apresentar acidentes vasculares cerebrais e maior mortalidade por causas cardiovasculares.

Wassertheil-Smoller e colaboradores⁽⁸⁾ observaram, em 4.367 idosos com hipertensão sistólica isolada — participantes do “Systolic Hypertension in the Elderly Program” (SHEP), que tinham avaliação inicial e durante o seguimento dos sintomas depressivos pela escala “Short-Form Depressive Symptoms Scale” (CES-D) —, que o aumento dos sintomas depressivos foi associado a maior risco de morte, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.

Há evidências de que a depressão exerce seus efeitos, além dos mecanismos comportamentais (estilos de vida não saudáveis como fumar e não fazer exercícios), também por meio de efeito fisiopatológico direto. Na depressão, ocorrem hipercortisolemia, aumento da reatividade plaquetária e da liberação de produtos plaquetários como fator 4 e betatromboglobulina, além da redução da variabilidade da freqüência cardíaca e prejuízo do controle vagal da mesma⁽²¹⁾. Essas alterações explicariam, então, um potencial arritmogênico e efeitos pró-aterogênicos da depressão, podendo explicar também o aumento de mortalidade por causas cardiovasculares descrito em pacientes com doença afetiva^(22, 23).

TRATAMENTO: A ESCOLHA DO ANTIDEPRESSIVO

É essencial poder tratar com eficácia e segurança as depressões em pacientes hipertensos. Além das medicações antidepressivas, abordagens psicoterapêuticas e técnicas de relaxamento têm se mostrado úteis para esses pacientes. Serão abordados a seguir os diferentes grupos de antidepressivos e seus efeitos sobre a pressão arterial.

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (considerados padrão-ouro da terapêutica antidepressiva) bloqueiam a recaptação de serotonina e noradrenalina pelos terminais pré-sinápticos. Além disso, têm efeito sobre outros receptores, podendo causar vários efeitos colaterais. Os cardiovasculares são os mais temidos e mais estudados: retardo de condução intraventricular, efeito antiarrítmico do tipo 1A, taquicardia e efeitos sobre a pressão arterial.

Sobre a pressão arterial em repouso, há vários relatos de tricíclicos não causarem alterações em pacientes deprimidos⁽²⁴⁻²⁶⁾. Em jovens com outros diagnósticos, como bulimia nervosa e transtornos ansiosos, o uso de tricíclicos foi associado a aumento das pressões sistólica e diastólica⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Na mudança para posição ortostática, vários autores constataram a ocorrência de hipotensão com tricíclicos. Há relatos de quedas maiores que 30 mmHg na pressão sistólica e maiores que 20 mmHg na diastólica com imipramina e clomipramina. A nortriptilina talvez seja o tricíclico que menos cause hipotensão ortostática^(24, 30, 31). Esse problema tende a se agravar em pacientes com outros motivos para ter hipotensão ortostática, como diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, ou que usem outras medicações que possam causar hipotensão ortostática, como vasodilatadores. Pacientes hipertensos estariam, assim, sob maior risco de desenvolver hipotensão ortostática com o uso de tricíclicos. Em estudo realizado por nosso grupo, avaliando o uso de nortriptilina em pacientes deprimidas idosas, 21 hipertensas controladas com diuréticos tiazídicos e 22 normotensas, houve aumento médio significativo de 9,07 mmHg na queda na pressão sistólica ao levantar. Hipotensão ortostática ocorreu precocemente no tratamento, em doses

subterapêuticas. Não houve diferença significativa entre as hipertensas e as normotensas, porém as pacientes com pressões sistólicas iniciais mais elevadas tiveram maior risco de hipotensão ortostática. Provavelmente o fato de as hipertensas, nesse estudo, estarem com a pressão arterial controlada contribuiu para não apresentarem maior risco de hipotensão ortostática que as normotensas⁽³²⁾.

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

Os inibidores da monoamina oxidase causam hipotensão ortostática considerável e têm risco de crises hipertensivas em interação com alimentos contendo tiramina ou simpatomiméticos.

Inibidores seletivos da recaptura de serotonina

São bloqueadores seletivos da recaptura de serotonina pelos terminais pré-sinápticos. Não apresentam efeitos sobre a estabilidade de membranas e têm pouca afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Seus efeitos adversos são devidos ao próprio bloqueio da recaptura de serotonina: náuseas, vômitos, anorexia, diarréia, insônia, ansiedade, tremores, inquietação, disfunção sexual e cefaléia^(33, 34).

Os efeitos cardiovasculares da fluoxetina foram comparados aos da fluvoxamina em estudo duplo-cego com 23 pacientes com depressão maior (entre os quais 5 tinham infartos do miocárdio prévios e 2 eram hipertensos): não houve alteração nas pressões sistólica ou diastólica, nem na frequência cardíaca. A fração de ejeção esquerda e o eletrocardiograma também não evidenciaram alterações com o uso dos antidepressivos⁽³⁵⁾. Avaliando um número maior de pacientes ($n = 796$) que receberam 20 mg/dia de fluoxetina por 12 semanas, detectou-se redução modesta das pressões sistólica e diastólica. Pacientes com hipertensão arterial não tiveram alteração significativa da pressão arterial e foi observado que apenas 1,7% dos pacientes desenvolveu hipertensão mantida por no mínimo três visitas⁽³⁶⁾. Há relatos de síncope, bradicardia e hipotensão ortostática associados ao uso de fluoxetina em pacientes jovens sem história de cardiopatia.^(37, 38)

Novos antidepressivos

Entre os novos antidepressivos, há evidênci-

as de haver efeitos sobre a pressão arterial com dois compostos, até o momento: venlafaxina e nefazodona.

A venlafaxina é um inibidor de recaptura de serotonina e noradrenalina. Não possui efeitos histaminérgicos, alfa-adrenérgicos ou anticolinérgicos. Os efeitos colaterais que mais levam à descontinuação do tratamento são: náuseas, sonolência, insônia e tontura⁽³⁹⁾.

Em meta-análise dos dados originais dos estudos comparativos, randomizados e duplo-cegos com venlafaxina até o momento, foram avaliados 3.744 pacientes com depressão maior: 2.817 pacientes receberam 25 a 375 mg/dia de venlafaxina, 607 receberam 75 a 225 mg/dia de imipramina e 320 receberam placebo. Tanto venlafaxina como imipramina associaram-se a pequeno, porém significativo, aumento na pressão diastólica em posição supina na fase aguda (6 semanas) do tratamento. Após a fase aguda, venlafaxina associou-se a maior freqüência de aumentos persistentes da pressão diastólica. Venlafaxina não teve efeitos adversos sobre o controle da pressão arterial nos pacientes que já faziam uso de anti-hipertensivos ($n = 140$) ou que tinham pressão diastólica elevada no início do estudo ($n = 390$). O efeito da venlafaxina sobre a pressão arterial foi dose-dependente; os aumentos de pressão arterial significativamente maiores que com placebo só ocorreram em dosagens acima de 300 mg/dia. Essa meta-análise teve algumas limitações: o número pequeno de pacientes que receberam imipramina ou placebo e os pacientes terem sido selecionados para estudo

clínico (normalmente são excluídos os com doenças físicas ou que usem outras medicações), de forma que podem não representar a população real que recebe antidepressivos⁽⁴⁰⁾.

A nefazodona é um inibidor da recaptura e antagonista da serotonina-2. É bastante melhorada com relação ao perfil de efeitos colaterais quando comparada à trazodona, que foi o primeiro membro desse grupo. Não causa efeitos anticolinérgicos, não causa disfunção sexual nem ganho de peso. As reações adversas mais comuns são: sonolência, tontura, fraqueza e náuseas. Foi descrita redução assintomática da pressão arterial em 5% dos pacientes e da freqüência cardíaca em 1,3% dos pacientes, além de causar inibição de enzimas hepáticas^(41, 42).

CONCLUSÕES

As evidências de que os novos antidepressivos têm um perfil mais favorável de efeitos colaterais, principalmente com relação aos cardiovasculares, são baseadas, em sua maioria, em estudos clínicos com pacientes deprimidos sem outras doenças. São necessários estudos em populações de cardiopatas e de pacientes com diferentes doenças crônicas para podermos avaliar sua real tolerabilidade nesses pacientes.

Com relação aos deprimidos hipertensos, é interessante que haja um controle mais atento da pressão arterial (em repouso e na mudança para a posição ortostática). É muito importante diagnosticar e tratar, com eficácia e segurança, a depressão nesses pacientes.

TREATMENT OF DEPRESSION IN THE ELDERLY WITH HYPERTENSION

Mônica Zavaloni Scalco

Depression often coexists with chronic diseases, affecting quality of life and the prognostic of these patients. It is very important to diagnostic, and treat the depression in this population with efficacy and minimum of adverse effects.

Key words: depression, antidepressant, elderly, hypertension.

Rev Bras Hipertens 1999;4:404-10

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 1999;60(supl 6):5-9.
2. NIH National Institutes of Health Consensus Conferences on Depression in Late Life — Diagnosis and Treating of Depression in Late Life. *JAMA* 1992;268(8):1018-24.
3. Black AS. Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans — Results from the Hispanic established population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey. *Diab Care* 1999;22(1):56-64.
4. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS, Jackson CA, Camp P. Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of chronically ill patients of general medical providers. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:889-95.
5. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995;56(4):128-36.
6. Sloan RP, Shapiro A, Bagiela E, Myers MM, Gorman JM. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999;61:58-68.
7. Everson AS, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-8.
8. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, Chang CJ, Davis BR, Grimm R, et al. for the SHEP Cooperative Research Group Change in Depression as a Precursor of Cardiovascular Events. *Arch Intern Med* 1996;156: 553-61.
9. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995;57:427-35.
10. Pickering T. The effects of occupational stress on blood pressure in men and women. *Acta Physiol Scand* 1997;640(suppl):125-8.
11. Timio M. Blood pressure trend and psychosocial factors: the case of the nuns in a secluded order. *Acta Physiol Scand* 1997;640(suppl):137-9.
12. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, Cobb JL, D'Agostino RB. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study — Is there tension in hypertension? *JAMA* 1993;270(20):2439-43.
13. Paterniti S, Alpérovitch A, Ducimetière P, De-alberto M, Lépine J, Bisserbe J. Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 1999;61:77-83.
14. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med* 1997;5:44-8.
15. Jones-Webb R, Jacobs DR, Flack JM, Liu K.

- Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(3):420-7.
16. Rosenman RH. Do environmental effects on human emotions cause cardiovascular disorders? *Acta Physiol Scand* 1997;640(suppl):133-6.
17. Pickering T. Tension and hypertension. *JAMA* 1993;270(20):2494.
18. Dimsdale JE. Symptoms of anxiety and depression as precursors to hypertension. *JAMA* 1997;277(7):574-5.
19. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams Jr RB, Needles TL. Psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982;44:519-27.
20. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. *Arch Intern Med* 1977;137:1680-5.
21. Rosanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
22. Binge fors K, Isacson D, Knorring LV, Smedby B, Wicknertz K. Antidepressant-treated patients in ambulatory care — Mortality during a nine-year period after first treatment. *Br J Psychiatry* 1996;169:647-54.
23. Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GPM, Florio L, Hoff RA. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1994;151: 716-21.
24. Giardina EGV, Jonhson LL, Vita J, Bigger JT, Brem RF. Effect of imipramine and nortriptyline on left ventricular function and blood pressure in patients treated for arrhythmias. *Am Heart J* 1985;109(5):992-8.
25. Veith RC, Raskind MA, Barnes RF, Gumbrech G, Ritchie JL, Halter JB. Tricyclic antidepressant and supine, standing, and exercise plasma norepinephrine levels. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:763-9.
26. Neshkes RE, Gerner R, Jarvik LF, Mintz J, Joseph J, Linde S, et al. Orthostatic effect of imipramine and doxepin in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:102-6.
27. Walsh BT, Hadigan CM, Wong LM. Increased pulse and blood pressure associated with desipramine treatment of bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:163-8.
28. Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, Margraf J, Maddok R, et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10: 112-8.
29. McLeod DR, Hoehn-Saric R, Zimmerli WD, De Souza EB, Oliver LK. Treatment effects of alprazolam and imipramine: psychological versus subjective changes in patients with generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:849-61.
30. Georgotas A, McCue RE, Friedman E, Cooper TB. A placebo-controlled comparison of the effect of nortriptyline and phenelzine on orthostatic hypotension in elderly depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:413-6.
31. Glassman AH, Jonhson LL, Giardina EGV, Walsh BT, Roos SP, Cooper TB, et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *JAMA* 1983;250:1997-2001.
32. Scalco MZ. Uso de nortriptilina em idosas deprimidas hipertensas e normotensas — Estudo de hipotensão ortostática, tolerabilidade e eficácia terapêutica. [Tese de Doutorado] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1998.
33. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson G. An overview of fluoxetine in geriatric depression. *Br J Psychiatry* 1988;153:105-8.
34. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. Fluoxetine collaborative study group — A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatrics* 1995;7(1):89-103.
35. Strik JJMH, Honig A, Lousberg R, Cheriex EC, Van Praag HM. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(6):263-7.
36. Amsterdam JD, Garcia Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Blood pressure changes during short-term fluoxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):9-14.

37. Ellison J, Milofsky J, Ely E. Bradycardia and syncope induced by fluoxetine in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:385-6.
38. Feder R. Bradycardia and syncope induced by fluoxetine (letter). *J Clin Psychiatry* 1991;52:139.
39. Feighner JP. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):62-8.
40. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3,744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):502-8.
41. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl 12):3-15.
42. Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, Stringfellow JC, Kaplita MS, Seminara JA, et al. The safety profile of nefazodone. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 2):31-8.

T

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE IDOSO COM DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA E DA AORTA

Roberto Machado Klück, João Régis Lessa, Flávio Danni Fuchs

Hipertensão arterial sistêmica e doença vascular periférica freqüentemente coexistem em pacientes idosos. Hipertensão arterial é importante fator de risco para vasculopatia periférica e esta tem alto valor prognóstico em idosos. O tratamento embasado em evidências orienta-se pelos resultados de quatro ensaios clínicos especificamente feitos com pacientes nessa faixa etária, apesar de nenhum deles incluir pacientes com vasculopatia periférica. Por analogia, e não havendo contra-indicações específicas, os diuréticos tiazídicos em baixas doses, preferencialmente associados com diuréticos poupadores de potássio, são as drogas preferenciais. Os betabloqueadores estão relativamente contra-indicados, pois não se mostraram eficazes em prevenir eventos coronarianos em idosos e podem piorar os sintomas desses pacientes. A nitrendipina e outros antagonistas do cálcio de ação longa, desprovidos de efeitos adversos sobre a circulação periférica, são alternativas ou complementos para diuréticos. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores de receptores da angiotensina também podem ser usados, mas deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença renovascular, uma situação mais freqüente nessa faixa etária.

Palavras-chave: hipertensão arterial sistêmica, tratamento, idosos, vasculopatia periférica.

Rev Bras Hipertens 1999;4:411-7

Unidade de Hipertensão Arterial — Serviços de Cardiologia e Farmacologia Clínica — Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

R. Ramiro Barcelos, 2350 — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS

Recebido para aprovação: 17/10/99. Aceito para publicação: 19/12/99.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana e de carótidas assim como de doença vascular periférica com claudicação intermitente e aneurismas⁽¹⁾.

A hipertensão arterial sistêmica está presente em cerca de um terço dos pacientes com doença vascular periférica e entre pacientes hipertensos a doença vascular periférica é duas vezes mais freqüente que a doença arterial coronariana⁽²⁾. Há uma redução de cerca de 10 anos na expectativa média de vida dos pacientes com doença vascular periférica, e 75% das mortes ocorrem por eventos cardiovasculares⁽²⁾. A maior parte dos aneurismas de aorta abdominal é encontrada em pacientes hipertensos. Cerca de até 80% dos casos de dissecção de aorta ocorrem em pacientes hipertensos⁽³⁾.

Esse conjunto de associações mórbidas realça a necessidade de se dar destaque e cuidados particulares a pacientes acometidos por uma ou outra nosologia, evitando-se a quase exclusiva primazia de atenção para a associação entre hipertensão arterial com doenças coronariana e cerebrovascular.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO IDOSO

A hipertensão arterial é extremamente comum em idosos, sendo encontrada em mais de 60% das pessoas acima dos 60 anos de idade nos Estados Unidos⁽⁴⁾. Essa prevalência se repete em Porto Alegre, quando se diagnostica hipertensão por pressão arterial igual ou maior que 140/90 mmHg ou pelo tratamento com anti-hipertensivos.⁽⁵⁾

Com o envelhecimento, a pressão diastólica

eleva-se até os 60 anos de idade, com queda progressiva após, enquanto a pressão sistólica sobe progressivamente. A hipertensão sistólica isolada é a forma mais comum de hipertensão no idoso.

Embora muito comum no idoso, a hipertensão sistólica isolada não deve ser considerada normal, pois reflete um processo patológico de perda de elasticidade das paredes da aorta e outras grandes artérias. No idoso, a pressão sistólica prevê melhor a ocorrência de complicações, tais como doença coronariana, doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, doença renal terminal e mortalidade de qualquer causa que a pressão diastólica⁽¹⁾. Muitos dos pacientes com hipertensão sistólica isolada apresentavam hipertensão diastólica no passado⁽³⁾. Deve-se detectar, entretanto, o diagnóstico de pseudo-hipertensão, decorrente da excessiva rigidez arterial que impede o colabamento da artéria com o esfigmomanômetro, produzindo medidas falsamente elevadas.

A hipertensão do “avelã branco” (“white coat”) é mais comum entre os idosos, especialmente do sexo feminino, apresentando acentuada variabilidade da pressão sistólica.

Do ponto de vista etiológico, a hipertensão primária é a forma mais comum no idoso. O aumento da pressão arterial com a idade é explicável pela perda progressiva de néfrons funcionantes, com menor excreção de sal⁽⁶⁾. A hipertensão secundária, especialmente a renovascular aterosclerótica e o hiperaldosteronismo primário, ocorrem com maior freqüência nessa faixa etária, devendo ser lembrada especialmente quando a hipertensão surge após os 60 anos ou é resistente ao tratamento⁽¹⁾.

EVIDÊNCIAS GERAIS SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO

Somente medicamentos foram avaliados em ensaios clínicos que tinham por objetivo aferir a prevenção de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e mortalidade geral. Assume-se, entretanto, que o efeito sobre a pressão arterial de medidas não-farmacológicas reproduza os efeitos sobre desfechos clínicos. Redução de peso e de ingestão de cloreto de sódio, aumento de ingestão de potássio e restrição de bebidas alcoólicas são as medidas acei-

tas como mais eficazes^(1, 6, 7). Em recente estudo demonstrou-se que a dieta rica em frutas, verduras, produtos lácteos com baixo teor de gorduras, com maior conteúdo de potássio, magnésio, cálcio e fibras e menor proporção de gorduras saturadas foi claramente anti-hipertensiva⁽⁸⁾. Outras medidas ainda carecem de evidências de eficácia, como exercício físico⁽⁹⁾ e o manejo do estresse.

Três ensaios clínicos publicados no início da década avaliaram o efeito do tratamento medicamentoso da hipertensão arterial em pacientes com mais de 65 anos. O benefício relativo foi similar ao observado nos não-idosos, mas o benefício absoluto foi o dobro, como decorrência do maior risco absoluto nessa faixa etária.

Os diuréticos em baixas doses destacaram-se como medida terapêutica mais eficaz para a prevenção de eventos coronarianos e cerebro-vasculares. Os betabloqueadores e diuréticos em altas doses mostraram-se eficazes somente na prevenção de eventos cerebrovasculares, sendo neste caso os diuréticos em altas doses os agentes mais eficazes⁽¹⁰⁾.

A ausência de efeito protetor de diuréticos em alta dosagem para desfechos coronarianos provavelmente deve-se aos riscos de hipopotassemia induzida por esses fármacos. Em praticamente todos os ensaios clínicos mais recentes, em que se empregou diurético tiazídico em baixa dose e associado a diuréticos poupadões de potássio, o efeito preventivo de eventos cardíacos aproximou-se do estimado pelos estudos observacionais. A ausência de efeito preventivo de eventos coronarianos propiciada por betabloqueadores foi inesperada, dada a conhecida utilidade desses fármacos na própria cardiopatia isquêmica. Para os idosos, aventa-se que o bloqueio de reflexos adrenérgicos possa ser deletério, devido à redução do número ou da sensibilidade de receptores adrenérgicos nessa faixa etária.

Somente um representante dos outros grupos de fármacos anti-hipertensivos — nitrendipina, um bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico de longa ação — foi testado contra placebo em ensaio clínico randomizado com pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada⁽¹¹⁾. Os efeitos preventivos de eventos vasculares foram idênticos aos propiciados por diurético tiazídico em baixa dosagem em ensaio clínico muito similar publicado há alguns anos⁽¹²⁾.

Há evidências indiretas sobre os efeitos de outros fármacos anti-hipertensivos sobre a morbidade e a mortalidade. Alguns são favoráveis, como as de inibidores da enzima de conversão em pacientes com insuficiência cardíaca, muitos dos quais também com hipertensão arterial sistêmica. No estudo CAPPP, ensaio clínico recente que comparou captopril com tratamento convencional, e que está sob debate por problemas de randomização e interpretação, poucos pacientes tinham mais de 60 anos de idade e não tiveram análises específicas divulgadas⁽¹³⁾.

O emprego de bloqueadores do canal do cálcio no manejo de pacientes hipertensos é, atualmente, objeto de alguma controvérsia. Com base em estudos de casos e controles e análises secundárias de diversos ensaios clínicos, tem-se sugerido que alguns representantes possam ser desprovidos de efeitos terapêuticos substanciais e até constituírem-se em fatores de risco para desfechos mórbidos, como infarto do miocárdio. Os representantes implicados são os diidropiridínicos de ação curta e intermediária, como a nifedipina, o mais usado entre eles.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. O efeito adverso decorreria da taquicardia reflexa causada pela intensa e curta ação desses representantes. Outros antagonistas do cálcio de ação longa e apresentações de liberação lenta dos representantes de curta ação são provavelmente desprovidos desse risco, como se demonstrou para nitrendipina no estudo europeu de hipertensão sistólica isolada⁽¹¹⁾. Mais de 10 estudos internacionais estão em andamento com o objetivo de avaliar o efeito de diversos anti-hipertensivos sobre a incidência de desfechos clínicos, incluindo um com 40.000 pacientes em tratamento com 4 diferentes fármacos.

Quanto a outros efeitos de fármacos anti-hipertensivos, há diversos estudos comparativos. Nenhum deles, entretanto, equipara-se ao ensaio clínico reconhecido pelo acrônimo de TOMHS⁽¹⁷⁾. Nesse estudo, realizado com pacientes entre 45 e 69 anos de idade, evidenciou-se similitude de efeitos de representantes de diuréticos, antagonistas do cálcio, betabloqueadores, bloqueadores da enzima de conversão e bloqueadores alfa sobre a pressão arterial, lipídios séricos, efeitos adversos em geral e qualidade de vida, entre outros parâmetros. A única superioridade evidenciada foi a do diurético sobre regressão e incidência de hipertrofia ventricular esquerda. Esse estudo, entretanto, avaliou pacientes hipertensos

livres de outras nosologias ou de repercussões clínicas de hipertensão significativas, não se aplicando diretamente, portanto, a pacientes com doença vascular periférica.

DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA E DA AORTA

A doença vascular periférica e da aorta decorrem do mesmo processo aterosclerótico que causa a cardiopatia coronariana e o acidente cerebrovascular. A doença vascular periférica pode acometer pequenos e grandes vasos. Abordaremos apenas a doença vascular periférica de grandes vasos, pois o significado clínico da doença vascular periférica de pequenos vasos ainda é pouco conhecido, e não está claro se é resultado da atherosclerose.

A doença vascular periférica é uma doença um tanto freqüente. É rara nos jovens e começa a aparecer na meia-idade. As taxas de prevalência da doença vascular periférica em uma população dependem dos critérios utilizados para o diagnóstico. A claudicação é o sintoma clássico da doença vascular periférica e sua freqüência global varia de 1% a 6% em populações com idade aproximada de 60 anos⁽¹⁸⁾. A maioria dos estudos mostra associação significativa entre a pressão arterial elevada e a doença vascular periférica⁽¹⁹⁾, indicando que o controle da hipertensão deve ajudar a prevenir seu desenvolvimento. A doença vascular periférica também é um marcador importante de morbidade e de mortalidade cardiovasculares⁽²⁰⁾ e permite identificar precocemente pacientes com maior probabilidade de outras doenças cardiovasculares, o que os coloca em um grupo de alto risco. A modificação dos fatores de risco deve resultar em redução da mortalidade e da morbidade por outros transtornos cardiovasculares associados.

A incidência do aneurisma de aorta abdominal está aumentando, provavelmente devido ao aumento da população idosa. A freqüência de hipertensão renovascular é maior nos pacientes com doença aterosclerótica periférica e idosos com insuficiência cardíaca^(21, 22).

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM PACIENTES COM VASCULOPATIA PERIFÉRICA

O objetivo do tratamento da hipertensão arterial em idosos com doença vascular periférica

deve ser o mesmo do tratamento dos mais jovens, ou seja, reduzir a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg, se possível. Em alguns pacientes com a pressão sistólica acentuadamente elevada aceita-se redução para 160 mmHg⁽¹⁾, pois parece muito difícil reduzir mais intensamente a pressão arterial desses pacientes. Qualquer grau de redução da pressão arterial parece conferir benefício e quanto mais próximo do normal maior o benefício⁽¹⁾. Essas recomendações são fundamentadas em analogia com os resultados dos grandes ensaios clínicos comentados, pois não se testou o efeito comparativo de drogas especificamente em pacientes com vasculopatia periférica.

Há ainda alguma controvérsia quanto à existência da chamada "curva J", ou seja, um aumento do risco de eventos coronarianos causado por redução da pressão diastólica de perfusão da circulação coronariana devido à redução excessiva da pressão arterial com o tratamento⁽¹⁾. Em ensaios clínicos em pacientes com hipertensão sistólica isolada não se observou aumento da morbidade e da mortalidade cardiovasculares, apesar de serem observadas reduções importantes na pressão arterial diastólica^(12, 23). Pode-se ter segurança de que não há qualquer relação em "J" na prevenção de eventos cerebrovasculares e também de que o fenômeno se restringiria à pressão diastólica apenas⁽²⁴⁾. O estudo HOT⁽²⁵⁾, que comparou, de modo interessante, a tentativa de redução da pressão diastólica a diferentes valores, foi incapaz de responder satisfatoriamente a questão em foco, além de incorrer em outros problemas de delineamento e interpretação.⁽²⁶⁾

A escolha do primeiro fármaco anti-hipertensivo para a maioria dos pacientes deve recuar sobre os diuréticos tiazídicos em baixa dose-gem^(10, 12, 27). A associação desses com diurético poupadão de potássio, disponível em algumas apresentações comerciais, também constitui uma opção racional⁽²⁷⁾. De novo, essas recomendações baseiam-se nos grandes estudos comentados, todos eles realizados com pacientes livres de danos significativos em órgãos-alvo e sem doença vascular periférica clinicamente manifesta. Nos pacientes com vasculopatia periférica, não há qualquer contra-indicação específica para o uso de diuréticos, aplicando-se a eles a primazia geral, pelo menos até que alguma nova evidência conclusiva possa reorientar a conduta.

Os betabloqueadores estão relativamente con-

tra-indicados em pacientes idosos com hipertensão arterial e doença vascular periférica, tanto pela sua menor eficácia em prevenir desfechos coronarianos nessa faixa etária como pelos seus efeitos adversos. O bloqueio de receptores beta na musculatura estriada associa-se com menor fluxo nesse território, agravando os sintomas de pacientes com vasculopatia. Os betabloqueadores mais seletivos por receptores beta 1 adrenérgicos tendem a ser mais bem tolerados, por influenciarem menos a circulação na musculatura estriada. Nos ensaios clínicos anteriormente comentados, esses efeitos adversos não foram salientes, devido ao fato de os participantes serem altamente selecionados, com exclusão daqueles com doenças clínicas, como as decorrentes de vasculopatia.

Os pacientes com cardiopatia isquêmica constituem possíveis candidatos a betabloqueadores, mesmo em presença de vasculopatia periférica, tanto para tratar sintomas, como angina de peito, como para a prevenção secundária pós-infarto do miocárdio. Não há qualquer evidência conclusiva sobre qual a melhor conduta nessa condição, cabendo à habilidade do clínico a avaliação comparativa de benefícios e riscos. Em dúvida, ou quando houver evidente piora sintomática em teste terapêutico, podem ser empregados bloqueadores do cálcio de ação longa. Também estes não foram especificamente comparados com placebo ou outros tratamentos em pacientes com a concomitância de hipertensão arterial e doença vascular periférica. Seu perfil farmacodinâmico predominantemente vasodilatador e a evidência de que pelo menos um deles, a nitrendipina, se mostrou eficaz em hipertensos sistólicos isolados⁽¹¹⁾ consubstanciam essa indicação. Como a nitrendipina não é comercializada nos Estados Unidos, o JNC VI considera apropriada a substituição por outras diidropiridinas de ação longa, mas verapamil e diltiazem podem ser outras opções na ausência de contra-indicações específicas. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina também não têm, a princípio, contra-indicação para uso nessa condição, a não ser em presença de lesão renovascular bilateral ou unilateral em rim único. Como essa condição é difícil de antever clinicamente, às vezes os hipertensos idosos têm sua função renal deteriorada ante o início desses fármacos (ou de antagonistas de receptores da angiotensina), uma ocorrência que requer a suspensão do fármaco e a

avaliação complementar específica.

Drogas que exageram as variações posturais da pressão arterial (bloqueadores adrenérgicos periféricos, alfabloqueadores e diuréticos em doses altas) ou drogas que causam disfunção cognitiva (agonistas alfa 2 centrais) devem ser utilizadas com cautela⁽¹⁾. As doses iniciais devem ser metade das doses utilizadas em pacientes mais jovens e, se necessário, aumentadas progressivamente. A pressão arterial deve ser medida também após pronto levantar, para a pesquisa de hipotensão ortostática, comum em pacientes idosos.

O controle dos demais fatores de risco impor-

tantes para doença vascular periférica, como tabagismo, diabetes e dislipidemia (frequentemente associados), é fundamental para prevenir-se a progressão da doença⁽²⁸⁾.

Em resumo, o tratamento da hipertensão nos idosos com doença vascular periférica não difere substancialmente do tratamento usualmente preconizado nessa faixa etária, com destaque para a contra-indicação relativa de betabloqueadores. Deve-se ressaltar a importância crítica da adesão ao tratamento, pois esse é um grupo de alto risco que deve obter maior benefício com o tratamento.

THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS WITH PERIPHERAL VASCULAR AND AORTIC DISEASE

Roberto Machado Klück, João Régis Lessa, Flávio Danni Fuchs

Elderly patients frequently suffer from hypertension and peripheral vascular disease. Hypertension is a risk factor for peripheral vascular disease and this condition has a high prognostic value. Evidence based treatment of such patients should follow the results of four clinical trials specifically done with elderly patients, despite that none enrolled patients with peripheral vascular disease. By analogy, and in the absence of a contraindication, the treatment should begin with low doses of thiazide diuretics associated with potassium sparing agents. Betablockers are relatively contraindicated, because they were not able to prevent coronary events in the elderly and because they may increase the symptoms of peripheral vascular disease. Nitrendipine and other long-acting calcium channel blockers are alternative to diuretics or may be added to them in the case of inadequate blood pressure control. Angiotensin converting enzyme antagonists and angiotensin receptor blocking agents may be used, but with caution in patients with renovascular disease, which is more frequent in this age group.

Key words: hypertension, treatment, elderly patients, peripheral vascular disease.

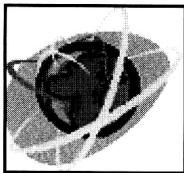
Rev Bras Hipertens 1999;4:411-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Coffman JD. Intermittent claudication — Be conservative. *N Engl J Med* 1991;325:577-8.
3. Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Hypertension. *Arch Intern Med* 1994;23:275-85.
5. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na re-

- gião urbana de Porto Alegre. Arq Bras Cardiol 1994;63:473-9.
6. Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS, et al. Nefrologia. 2ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1999.
 7. Gus M, Fuchs FD. Obesidade e hipertensão. Arq Bras Cardiol 1995;64:565-70.
 8. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Wollmer WM, Svtkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med 1997;336:1117-24.
 9. Fuchs FD, Moreira WD, Ribeiro JP. Eficácia anti-hipertensiva do condicionamento físico aeróbio. Uma análise crítica das evidências experimentais. Arq Bras Cardiol 1993;61:187-90.
 10. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997;277:739-45.
 11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Aradibze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension (Syst-Eur). Lancet 1997;350:757-64.
 12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
 13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.
 14. Fuchs FD. Restrições ao uso de nifedipina de ação curta nos Estados Unidos. Uma revisão dos fatos. Arq Bras Cardiol 1996;67:267-9.
 15. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:597-603.
 16. Estácio RO, Jeffers MS, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension (ABCD trial). N Engl J Med 1998;338:645-52.
 17. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study (TOMHS). Final results. JAMA 1993;270:713-24.
 18. Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985;71:510-5.
 19. Criqui MH, Browner D, Fronek A, Klauber MR, Coughlin SS, Barret-Connor E, et al. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. Am J Epidemiol 1989;129:1110-9.
 20. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992;326:381-6.
 21. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. J Hum Hypertens 1996;10:83-5.
 22. MacDowell P, Kalra PA, O'Donoghue DJ. A study of the prevalence of occult renovascular disease (RVD) in an elderly population with cardiac failure. J Am Soc Nephrol 1996;7:1393 [abstract].
 23. Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure be lowered? N Engl J Med 1992;326:251-4.
 24. Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. 2ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 1998.
 25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
 26. Fuchs FD. A curva "J" e o "Hot Trial", um exemplo de uso incorreto de ensaios clínicos randomizados. Hipertensão 1999;2:48-51.

27. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-12.
28. Criqui MH, Barret-Connor E, Holdbrook MJ, Austin M, Turner JD: Clustering of cardiovascular disease risk factors. *Prev Med* 1980;9:525-33.



Programa de exercícios físicos para a prevenção de doenças cardiovasculares

CLÁUDIA LÚCIA DE MORAES FORJAZ

Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo — EFEUSP — São Paulo — SP

A relação entre o sedentarismo e o risco aumentado de doenças cardiovasculares tem sido extensivamente demonstrada na literatura. Blair e colaboradores, em 1995, observaram que a melhora da capacidade aeróbia, conseguida com um Programa de Condicionamento Físico (aumento de 2 METS), reduz em 30% o risco de morte cardiovascular. Dessa forma, a prática regular de exercícios físicos tem sido recomendada na prevenção e na reabilitação cardíaca.

A atividade física adequada promove alterações cardiovasculares e metabólicas benéficas à saúde. O exercício aeróbio provoca modificações no músculo cardíaco (hipertrofia excêntrica), na circulação coronariana (aumento do calibre das coronárias, formação de vasos colaterais e aumento da relação capilar/fibra) e no metabolismo cardíaco e periférico (aumento no número e tamanho das mitocôndrias), o que altera a função cardiovascular. Dessa forma, após um período de condicionamento físico, pode-se verificar aumento do volume sistólico e diminuição da frequência cardíaca, tanto em repouso como durante o exercício físico submáximo. Além disso, o volume sistólico e o débito cardíaco máximo aumentam. Assim, o exercício físico torna o coração mais eficiente em repouso e durante o exercício submáximo e aumenta sua capacidade máxima.

Além das alterações diretas sobre a função cardiovascular, a prática regular de atividades físicas ajuda de forma importante no controle de vários fatores de risco das doenças cardiovasculares:

1) Hipertensão: o exercício físico aeróbio reduz a pressão arterial de indivíduos hipertensos, controlando o nível pressórico em alguns pacientes e auxiliando na redução da dose de medicamentos em outros. Em indivíduos normotensos, o exercício físico não altera a pressão arterial de repouso.

2) Obesidade: o exercício físico aumenta as enzimas da beta oxidação, auxiliando na perda de peso de indivíduos obesos. Cabe lembrar que para a perda ponderal quanto mais longo for o exercício físico melhores serão seus resultados.

3) Dislipidemias: a prática de atividade física promove aumento do HDL-colesterol e, às vezes,

redução dos níveis do colesterol total. Além disso, o exercício físico reduz os níveis de triglicíridos quando eles estão elevados.

4) Diabetes melito: o exercício físico aumenta a sensibilidade à insulina e reduz a intolerância à glicose, auxiliando no tratamento do diabetes melito. De fato, os diabéticos tipo I que fazem exercícios reduzem a dose diária de insulina e alguns pacientes diabéticos tipo II controlam sua doença apenas com exercícios e dieta.

Todas essas alterações fisiológicas, promovidas pela prática regular de atividade física, ajudam na prevenção cardiovascular e melhoram sobremaneira a qualidade de vida dos indivíduos. Temos verificado redução dos sintomas de estresse e aumento da qualidade de vida no quadrante da saúde após seis meses de condicionamento físico.

Apesar da atividade física poder promover todos os benefícios citados, ela também pode ser maléfica se não for administrada de forma correta. Os exercícios físicos aeróbios (exercícios cílicos, que envolvem grandes grupos musculares, realizados em intensidade leve a moderada por um período de tempo longo) são os que trazem benefícios para a saúde. Assim, atividades como andar/correr, pedalar, nadar, dançar, desde que realizadas com longa duração e baixa intensidade, serão benéficas.

Do ponto de vista populacional, o NIH (National Institute of Health) sugere que para diminuir o risco cardiovascular da população seja recomendado que todas as pessoas insiram, em sua rotina diária, 30 minutos de atividades físicas moderadas, que podem ser realizadas em sessões curtas e intermitentes de 10 minutos e podem constar de tarefas cotidianas como andar, lavar o carro, passear com o cachorro, etc.

Apesar de essa proposta ser válida para a população, existem evidências de que programas de exercícios físicos mais formais, individualizados e supervisionados trazem melhorias mais efetivas e mais rápidas. Para esse tipo de programa, recomenda-se uma avaliação médica prévia e, se possível, a execução de um teste ergométrico, especialmente em indivíduos portadores de fatores de risco ou em uso de medi-

camentos que interferem na freqüência cardíaca. O teste ergométrico para a prescrição de exercícios deve ser máximo (interrompido por cansaço físico intenso ou alterações que contra-indiquem sua continuação) e deve ser realizado sob a ação dos medicamentos que o paciente faz uso crônico.

Para esse tipo de programa de exercício, seguimos as recomendações do ACSM (American College of Sports Medicine):

- 1) Tipo: exercícios aeróbios (descritos anteriormente).
- 2) Duração: entre 15 e 60 minutos. Recomenda-se que o indivíduo sedentário inicie com 15 minutos e amplie lentamente até 30 ou 40 minutos de atividade contínua.
- 3) Freqüência: entre 3 e 5 vezes/semana em dias alternados para evitar sobrecarga. Freqüências menores (1 ou 2 vezes/semana) também trazem benefícios, porém muito aquém dos observados com 3 sessões semanais.
- 4) Intensidade: a intensidade do exercício deve ser calculada individualmente e deve ser controlada pela freqüência cardíaca, que pode ser medida pelo próprio praticante (desde que seja treinado para isso) pela palpação do pulso radial por 15 segundos. Para o cálculo da freqüência cardíaca de treino de cada indivíduo, utiliza-se a fórmula:

$$FCtreino = (FCmax - FCrep) \times \% + FCrep$$

onde $FCtreino$ = freqüência cardíaca que deve ser mantida durante o exercício; $FCrep$ = freqüência cardíaca de repouso; $FCmax$ = freqüência cardíaca máxima (o maior valor atingido no teste ergométrico prévio ou a $FCmax$ prevista pela fórmula $220 - idade$) — no caso de cardiopatas com isquemia durante o teste, utiliza-se a freqüência cardíaca de positivação; e $\%$ = porcentagem utilizada, que muda de acordo com a condição física e de saúde de cada indivíduo (para sedentários ou cardiopatas usamos 50% a 70% e para condicionados, 60% a 80%).

A validade e a segurança desse tipo de prescrição têm sido observadas em diversos Programas de Condicionamento Físico. Embora a atividade aeróbica seja a que trará os maiores benefícios cardíacos, ela deve ser complementada com exercícios de resistência muscular localizada e alongamentos. Além disso, essas atividades devem ser precedidas por um período (3 a 5 minutos) de aquecimento e sucedidas por igual período de volta à calma, ou seja, o exercício deve sempre iniciar e terminar lentamente, nunca de forma abrupta.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Blair SN, Kohl WH, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093-8.

Diagnóstico de coronariopatia na hipertensão arterial sistêmica

MARCELO GARCIA LEAL

Divisão de Cardiologia — Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo — Ribeirão Preto — SP

É alta a prevalência de doença aterosclerótica coronariana na população hipertensa.

Cabe a nós, clínicos, a investigação dessa situação clínica muitas vezes silenciosa.

Para isso, devemos considerar a probabilidade de o hipertenso ser portador de coronariopatia, baseado nos diversos fatores de risco que poderá apresentar, além da clínica porventura presente.

O que devemos procurar é a isquemia miocárdica, que poderá ser consequência da doença aterosclerótica obstrutiva e significativa

de vasos coronarianos epicárdicos, ou simplesmente consequência da diminuição da reserva coronariana e/ou do aumento do consumo de oxigênio, ambas as situações muito comuns nos hipertensos.

Existem duas condições básicas em que utilizamos os testes para detecção de isquemia miocárdica: a primeira é para o diagnóstico da doença coronariana e a outra, para avaliarmos o risco, ou o prognóstico, de pacientes sabidamente coronariopatas.

Quando nosso objetivo é o diagnóstico da do-

ença, devemos considerar a probabilidade de o paciente ter coronariopatia, fato esse que depende da presença de fatores de risco para doença arterial coronária (incluindo idade e sexo) e também da ocorrência de sintomas típicos, ou não, de insuficiência coronariana.

A partir daí, temos a probabilidade pré-teste da doença que poderá ser alta, intermediária ou baixa. A população de pacientes que mais justifica a indicação de testes para detecção de isquemia é aquela de probabilidade pré-teste intermediária.

Dentre os métodos usados para o diagnóstico de insuficiência coronariana, temos o teste ergométrico convencional e os testes de imagens representados pela cintilografia de perfusão miocárdica e o ecocardiograma de estresse. Para induzirmos a isquemia miocárdica, podemos usar o esforço físico ou o estresse farmacológico. Cabem aqui algumas considerações com respeito a esses testes, principalmente quando aplicados na população de indivíduos hipertensos.

O teste ergométrico convencional deverá ser o preferido pela praticidade e pelo baixo custo. Porém, perde em sensibilidade e especificidade para os testes de imagem, principalmente nos hipertensos que apresentam hipertrofia ventricular ao ecocardiograma e, mais ainda, se existirem alterações da repolarização ventricular ao eletrocardiograma, indicativa de sobrecarga ventricular esquerda, como infradesnívelamento do segmento ST em parede lateral. Nesses casos, se houver infradesnívelamento superior a 1 mm, devemos preferir os testes de imagem, como a cintilografia miocárdica ou o ecocardiograma de estresse.

Outro aspecto a ser considerado na opção pelos testes de imagem é o dos pacientes incapazes de se exercitar a ponto de atingir a frequência cardíaca submáxima, situação bastante freqüente na população de idosos, por exemplo.

E, por fim, existe a situação também freqüente em que, ao suspendermos as medicações anti-hipertensivas que interferem na realização ou interpretação desses testes, deparamos com elevações significativas da pressão arterial, precedendo ou logo no início do esforço físico ou estresse farmacológico, o que nos obriga a suspender o exame.

Felizmente, isso não é a regra, pois, entre as drogas anti-hipertensivas disponíveis, são apenas duas as classes cuja suspensão é obrigatória previamente ao teste: os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio. Além disso, a maioria dos pacientes hipertensos não apresenta essa resposta de elevação importante da pressão arterial, já que o período de tempo exigido para a suspensão da droga é curto, correspondente a 4 ou 5 meias-vidas da medicação em uso, período esse insuficiente, em grande parte das vezes, para perda da eficácia anti-hipertensiva da droga suspensa.

Em outros casos, somos obrigados a substituir os betabloqueadores e/ou os bloqueadores de cálcio por outras classes de drogas anti-hipertensivas, previamente à realização do exame.

Acreditamos que não devemos substituir esses testes, cujo objetivo é procurar isquemia miocárdica, pela arteriografia coronariana. Esta, além de não possuir esse poder, tem suas indicações bem estabelecidas.

Efeito do álcool sobre a pressão arterial: mecanismos e benefícios da suspensão

GUIDO ARANHA ROSITO

Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre — Porto Alegre — RS

O álcool é causa ou fator de risco para uma série de doenças, como cirrose hepática, pancreatite, gastrite e úlcera duodenal, neurites, demência, acidentes cerebrovasculares hemorrágicos, cardiomiopatias, arritmias e hipertensão. Costumeiramente, reconhecem-no como uma substância capaz de provocar toxicidade aguda e crônica sobre o cérebro e o fígado, ne-

gligenciando o potencial de afetar afecções cardíacas e vasculares, clínica e subclínicamente. Nos últimos trinta anos, importantes influências do etanol no sistema circulatório têm sido observadas ou reavaliadas. O que chama mais a atenção é o fato de a causa mais comum de morte entre alcoolistas ser de origem cardiovascular.

O efeito do consumo crônico de álcool no sis-

tema cardiovascular pode ser resumido por algumas associações de morbidade como hipertensão, acidente vascular cerebral e miocardiopatias, quando o consumo for excessivo. A utilização moderada de bebidas alcoólicas, no entanto, confere proteção contra eventos cardiovasculares. Uma ação benéfica sobre o perfil lipídico poderia embasar a proteção sobre a doença coronariana.

A relação com hipertensão é conhecida desde o início do século, quando Lian verificou aumento da pressão arterial em trabalhadores franceses que consumiam grandes quantidades de vinho. A partir dessa época, a associação entre consumo crônico de álcool e pressão arterial tem sido muito estudada e é positiva tanto transversal como prospectivamente. Há dúvidas quanto à relação dose-efeito, mas a maioria dos estudos mostra uma associação transversal positiva não linear tendendo a uma curva em forma de J. Isto é, a pressão arterial é maior nos abstêmios que nos consumidores leves e maior ainda nos que consomem altas doses. A forma exata da curva dessa associação é motivo de controvérsia. Questiona-se o efeito "anti-hipertensivo" de baixas doses de álcool, visto que a pressão arterial um pouco maior naqueles não consumidores poderia ser resultado da desuniformidade desse grupo, que inclui ex-bebedores e cardiopatas, onde poderia haver maior prevalência de hipertensão. No entanto, entre estes também existem pacientes com doenças terminais ou debilitantes, que não utilizam etanol e tendem a ter a pressão mais baixa.

A associação entre álcool e hipertensão foi confirmada em diferentes regiões do mundo e também em estudos de prevalência realizados na região metropolitana de Porto Alegre, por pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A prevalência de hipertensão mostrou-se o dobro entre aqueles que consomem 30 gramas ou mais de álcool por dia (o equivalente a uma garrafa de cerveja de 600 mililitros).

Além do efeito crônico, hipotensor, o álcool é conhecido classicamente como um vasodilatador. Na literatura, esse paradoxo tem sido pouco explorado. Alguns estudos que tentaram verificar o efeito da ingestão aguda de álcool sobre a pressão arterial apresentaram problemas metodológicos e resultados díspares. Os principais problemas deveram-se a ausência de controles, randomização e "cegueira" tanto entre pesquisadores como entre pesquisados. Porém, a maior limitação foi o pouco tempo e a baixa freqüência de mensurações ao longo dos estudos.

O efeito da ingestão aguda foi mais bem caracterizado recentemente. Nas primeiras horas após a ingestão aguda de uma quantidade importante (0,5-1 g/kg) de álcool, constatou-se efeito hipotensor devido a vasodilatação arterial. Nesse período, reflexamente, há aumento da freqüência cardíaca e catecolaminas séricas.

Recentemente, nosso grupo publicou um estudo demonstrando aumento da pressão arterial ambulatorial no período de pós-intoxicação alcoólica. Verificou-se a resposta hemodinâmica à ingestão aguda de diferentes doses de álcool. Com a preocupação de não repetir os erros metodológicos de estudos anteriores, planejou-se um estudo experimental em voluntários jovens. Foram selecionados 40 homens com idade entre 19 e 30 anos, que assinaram consentimento pós-informado. Todos utilizavam ocasionalmente bebidas com etanol em quantidades que não excediam 30 gramas de álcool por dia e já haviam utilizado quantidades equivalentes a 60 gramas em pelo menos uma ocasião. Esses pacientes foram randomizados em quatro grupos de dez voluntários que ingeriram, entre as 11 e as 12 horas, uma solução contendo placebo, 15, 30 ou 60 gramas de álcool. A solução continha, como base, glicose, ácido cítrico e água para completar 500 ml. O monitor ambulatorial de pressão arterial foi programado para realizar mensurações de dez em dez minutos durante o dia e de quinze em quinze minutos das 23 às 7 horas (PIV, Delmar Avionics). As médias horárias de pressão arterial sistólica, diastólica e freqüência cardíaca foram consideradas em uma análise de variância para medidas repetidas (fator tempo) e múltiplos fatores (fator tratamento). Constatou-se interação entre tempo e tratamento para pressão sistólica, diastólica e freqüência cardíaca. A carga de pressão esteve bem maior no grupo de 60 gramas, à noite (40% contra 10% no grupo placebo, 14,3% em 15 gramas, e 11,4% em 30 gramas). Havia três voluntários nesse grupo de maior ingestão de álcool com carga de pressão noturna acima de 50% contra nenhum em qualquer outro grupo ou período. Os dados apresentados demonstram que a ingestão de quantidades moderadas de álcool pode induzir alterações hemodinâmicas agudas detectadas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Resumindo, observou-se resposta dose-dependente bifásica. Algumas horas após a ingestão da solução contendo etanol, os voluntários tinham queda transitória da pressão arterial e aumento da freqüência cardíaca. No entanto, doze horas

após a ingestão havia aumento da pressão arterial sustentado. Esse efeito pressor agudo causou atenuação do descenso noturno.

O aumento da pressão arterial causado pela ingestão aguda de álcool verifica-se quando já não devem existir níveis séricos detectáveis, isto é, após a intoxicação alcoólica. O mais adequado seria chamá-lo de pós-efeito. Dos mecanismos possíveis, nesse efeito bifásico, o mais plausível é que algum sistema pressor clássico, mais provavelmente o simpático e/ou renina-angiotensina-aldosterona, seja acionado como consequência de alterações causadas pela intoxicação alcoólica: vasodilatação, hipovolemia e hipocalêmia.

Recentemente, esse efeito agudo bifásico do álcool sobre os níveis pressóricos foi confirmado em hipertensos que ingeriram vinho, mostrando o mesmo efeito hipotensor seguido de aumento da pressão arterial com atenuação do descenso noturno.

Um dos questionamento surgidos a partir dos eventos observados é se realmente existe uma síndrome de hipertensão clínica causada pelo álcool e se ela se assemelha com a hipertensão arterial sistêmica. Alguns autores, entre eles Beevers, concluem que o aumento da pressão é predominantemente devido ao etanol consumido alguns dias antes da mensuração da pressão arterial e reversível. Pode-se supor que o consu-

mo repetitivo de álcool acarrete muitos períodos de elevação da pressão arterial, que, nos estudos transversais, faça parecer haver maior prevalência de hipertensão.

Vários autores também chamam a atenção para transitoriedade e reversibilidade do aumento da pressão arterial ocasionadas pelo álcool. Esse fato possui significado clínico e deve estimular os profissionais de saúde a investigar o padrão de ingesta alcoólica de seus pacientes.

Estudos clínicos randomizados de introdução e suspensão do consumo de álcool demonstraram que o aumento da pressão arterial inicia-se nos primeiros dias de ingesta, permanece enquanto esta perdurar e volta aos níveis basais em poucos dias, no máximo uma semana. O consumo abusivo de bebidas alcoólicas é um fator de risco para hipertensão e também pode acarretar hipertensão resistente. A redução do consumo de bebidas alcoólicas para menos de 30 gramas de álcool por dia ou a abstenção devem fazer parte do tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Rosito GA, Fuchs FD, Duncan B. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24 hour blood pressure in normotensive subjects. Am J Hypertens 1999;12:236-40.

Pacientes hipertensos e diabéticos, dependentes ou não de insulina, têm características especiais quanto ao comportamento da pressão, se comparados a hipertensos não-diabéticos?

JOSÉ EGÍDIO PAULO DE OLIVEIRA

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina — UFRJ — e
Serviço de Diabetes e Nutrologia do HUCFF-UFRJ — Rio de Janeiro — RJ

Diabetes melito é uma síndrome onde diferentes doenças (com etiologias diferentes) são agrupadas por meio de um elo comum, a hiperglicemia. Entre todas, sobressaem o diabetes dos tipos 1 e 2 por serem mais prevalentes, sendo o diabetes do tipo 2 cerca de 8 a 10 vezes mais freqüente que o do tipo 1, e, portanto, o mais importante do ponto de vista epidemiológico. Ambos têm origem na interação entre fatores genéticos e ambientais relacionados, principal-

mente, ao estilo de vida. O diabetes do tipo 1 é insulinopênico já no período do diagnóstico na quase totalidade dos casos, e apresenta modificações imunológicas na origem da doença em cerca de 90% dos pacientes. Nos restantes, a origem da doença é desconhecida. No diabetes do tipo 2, a resistência à ação da insulina é identificada na maioria dos pacientes e pode estar presente muito antes do diagnóstico da enfermidade, podendo, também, estar relacionada ao

desenvolvimento do diabetes. Cerca de 80% a 90% desses pacientes são obesos e, entre eles, a obesidade é considerada o principal fator desencadeante do diabetes nas pessoas geneticamente predispostas, por causar ou agravar a resistência à insulina. Para os pacientes com diabetes do tipo 1, o tratamento com insulina representa a manutenção da vida. No diabetes do tipo 1, sem complicações, a hipertensão arterial apresenta a mesma freqüência que nos não-diabéticos de mesma idade e sexo. Entre aqueles que sofrem de nefropatia diabética, a hipertensão sempre está presente. Como é do conhecimento geral, a nefropatia acompanha cerca de um terço dos diabéticos do tipo 1, sendo esta também a prevalência de hipertensão arterial nessa população. Portanto, no acompanhamento de jovens com diabetes do tipo 1, devemos valorizar pequenas modificações na pressão arterial, ainda dentro dos limites de normalidade. Na verificação dessas pequenas elevações na pressão diastólica normal é imprescindível a pesquisa quantitativa de microalbumina na urina; e, na sequência, caso ainda não o faça, o paciente deve receber terapia intensiva no controle glicêmico, com oferta protéica máxima na ração diária de 0,8 g/kg de peso, associado a terapia com inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Por outro lado, com a instituição da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), foi verificado que um grupo de diabéticos do tipo 1 sem complicação, com níveis tensionais normais, apresenta redução no descenso noturno da pressão arterial diastólica, que pode ocorrer mesmo na ausência de microalbuminúria ou de anormalidades nos testes cardiovasculares autonômicos. Foi constatado, também, nesse mesmo trabalho realizado com adolescentes diabéticos, que o tempo de duração da doença e o controle glicêmico não demonstraram ser fatores que devem ser considerados na indicação da MAPA em pacientes normotensos ao exame casual, quando esta tiver por finalidade a identificação de alterações iniciais da pressão arterial sistêmica. Com o seguimento desses pacientes, poderá ser verificado quais irão desenvolver nefropatia e hipertensão arterial. Vários trabalhos no curso destes últimos anos têm valorizado o fator genético na gênese da nefropatia e, em última análise, da hipertensão arterial entre os diabéticos do tipo 1 e o conhecimento de marcadores seguros na identificação dessas pessoas poderá, no futuro próximo, apontar aqueles que necessitarão de intervenção preventiva com as medidas já apon-

tadas anteriormente. Com o passar dos anos de evolução do diabetes tipo 1 pobemente controlado, o paciente poderá apresentar neuropatia autonômica juntamente com nefropatia diabética. Nesse caso, a hipertensão arterial poderá ser detectada com o paciente na posição supina, com o predomínio da hipotensão na posição ortostática. A dificuldade do tratamento aqui é notável. Entre os diabéticos do tipo 1 com nefropatia e hipertensão arterial, é muito importante o controle da última com o objetivo de reduzir a velocidade de progressão da primeira e, assim, aumentar o tempo de vida útil dos rins com adiamento da fase terminal. Nos sem nefropatia, mas com retinopatia diabética, também é muito importante o controle da pressão arterial, pois, além dos benefícios cardiovasculares e renais verificados, o diabético terá menor progressão das lesões oculares, com maior possibilidade de preservar sua visão.

Entre os diabéticos do tipo 2, o tratamento da enfermidade pode ser realizado com medidas não-medicamentosas (plano alimentar, plano de atividade física e educação em saúde e em diabetes). Quando essas medidas não conseguem manter a glicemia dentro de valores aceitáveis, devemos associar as medidas medicamentosas (com os medicamentos orais sulfoniluréias, metformina, acarbose, gritazonas e glinidas na forma de monoterapia ou em combinação). Posteriormente, com os anos de evolução da doença, o paciente pode desenvolver falência na secreção de insulina e, então, teremos que associar aos medicamentos orais a insulina. Quando a queda na produção de insulina for muito importante, as drogas orais deverão ser suspensas, devendo prevalecer a insulinização plena. Entre os pacientes com diabetes do tipo 2, a hipertensão arterial apresenta o dobro da prevalência observada na população geral. Essa freqüência de hipertensão aumenta com a idade dos pacientes e, na maioria das vezes, não está associada com o desenvolvimento da nefropatia diabética, como foi observado anteriormente no diabetes do tipo 1. Analisando 20.300 pacientes de ambos os sexos com diabetes do tipo 2 em tratamento no Programa de Diabetes no Município do Rio de Janeiro, verificamos que, entre aqueles com mais de 50 anos de idade, mais da metade apresenta hipertensão arterial. É importante ressaltar que esses pacientes são acompanhados na porta de entrada do sistema de saúde, os centros de atenção básica, e que, na maioria das vezes, são pacientes recém-diagnosticados ou

com pouco tempo de evolução de doença e, portanto, ainda sem complicações. Quando apresentam complicações, em geral são encaminhados para os centros secundários ou terciários de atenção, onde serão acompanhados por médicos especialistas. Nesse nível de atenção, a prevalência de hipertensão sobe para cerca de 70%, como verificamos entre 408 pacientes com diabetes do tipo 2, com 10,6 anos em média de evolução conhecida da doença, acompanhados nos ambulatórios do nosso serviço no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Como já salientamos no início deste texto, a hipertensão no diabetes do tipo 2 está associada com o desenvolvimento da resistência à ação da insulina, que pode ter origem genética ou ser adquirida. Essa condição obriga a célula beta pancreática a aumentar sua secreção para tentar vencer a resistência e manter o metabolismo da glicose normal, mas, dessa maneira, ocasiona um estado permanente de hiperinsulinemia. A hiperinsulinemia pode ser responsável por maior reabsorção tubular renal de sódio e, portanto, de água e ainda aumentar a atividade do sistema nervoso simpático, todas essas condições reconhecidamente favorecedoras e/ou mantenedoras da hipertensão arterial. Por outro lado, nessas pessoas com resistência à insulina e hiperinsulinemia, as enzimas ligadas ao metabolismo lipídico se alteram, promovendo aumento nos níveis de triglicerídos, com redução de HDL-colesterol e produção de LDL pequena e densa, com elevado poder aterogênico. São verificadas, também, modificações nos fatores de coagulação e trombólise, como aumento do PAI-1, fatores que somam positivamente no agravamento da doença cardiovascular. Com o passar dos anos, os indivíduos com informação genética para o diabetes do tipo 2 não conseguem manter elevada a produção de insulina, aparecendo, como consequência, a intolerância à glicose. Particularmente, os diabéticos do tipo 2 têm elevada prevalência de doença cardiovascular, sua principal causa de internação hospitalar e morte, sendo responsável por cerca de 70% a 80% dos óbitos nessa população nos Estados Unidos e na Europa. O paciente com diabetes do tipo 2 apresenta um conjunto de fatores considerados de risco para a doença cardiovascular, entre eles a obesidade, a hiperlipidemia, a modificação na coagulação e trombólise e a hipertensão arterial, que poderiam ter início comum com a resistência à ação da insulina, hoje,

reconhecidamente, um importante fator de risco isolado para doença cardiovascular. Atualmente, temos evidências concretas, por meio dos estudos "Hypertension Optimal Treatment" (HOT), "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) e "Heart Outcomes Prevention Evaluation" (HOPE), de que podemos controlar a pressão arterial entre os diabéticos do tipo 2, além de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nesse grupo de pessoas. O HOT demonstrou que os benefícios da redução da pressão arterial foram maiores entre os diabéticos, quando comparados em números porcentuais absolutos com os não-diabéticos, e que a manutenção da pressão diastólica entre os diabéticos abaixo de 80 mmHg levou à redução de 30% na incidência de acidente vascular cerebral e de 50% na incidência de doença arterial coronariana, quando comparados com outros diabéticos que mantiveram os valores abaixo de 90 mmHg. Já o UKPDS mostrou que o controle da pressão arterial foi ainda mais efetivo que o próprio controle glicêmico (nível médio de hemoglobina glicada durante 12 anos em torno de 1 ponto ou mais acima do valor normal para o método empregado no estudo e 11% menor que o grupo controle) na prevenção das complicações do diabetes. Por último, num braço do estudo HOPE realizado com 3.657 pacientes com diabetes do tipo 2, o controle da pressão arterial reduziu o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em 24%, complicações diabéticas em 17%, nefropatia diabética em 31% e novos quadros de microalbuminúria em 10%.

Concluindo, o tratamento da hipertensão arterial na população diabética apresenta resultados mais expressivos que aqueles observados na população geral. Por outro lado, além dos conhecidos benefícios de proteção cardiovascular, cerebrovascular, renal, etc., o controle da pressão arterial confere benefícios também quanto à evolução das complicações próprias do diabetes.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Lopes CAF. Tese de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
2. Lancet 1998;351:1755-62.
3. UKPDS 38-39. Br Med J 1998;317:703-20.
4. 35th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes — EASD'99, September 28-October 2, 1999 — Brussels.

MAPA na avaliação da eficácia terapêutica: “smoothness index”

MÁRCIO KALIL

Serviço de Prevenção Cardiovascular — Fundação BDMG de Seguridade Social e
HomeoPress/Clínica de Hipertensão Arterial — Belo Horizonte — MG

A utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) na avaliação da hipertensão arterial é atualmente bem definida, conforme descrito no II Consenso Brasileiro de MAPA e no III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. É claramente destacada, nas indicações para o uso da MAPA, a avaliação do efeito terapêutico anti-hipertensivo no controle da pressão arterial ao longo das 24 horas.

Existem, ainda, evidências de que o surgimento de lesões em órgãos-alvo decorrentes da hipertensão arterial está relacionado não só à carga e à média pressórica de 24 horas, mas também à variabilidade pressórica nas 24 horas. Isso nos leva a sugerir que o tratamento anti-hipertensivo ótimo deve, atualmente, não só objetivar a redução dos níveis pressóricos médios de 24 horas, mas permitir suave e balanceada redução da pressão arterial ao longo do dia e da noite, permitindo minimizar a amplitude na flutuação dos níveis pressóricos.

A introdução da MAPA tem verdadeiramente mudado o entendimento e as possibilidades de abordagem nos estudos dos efeitos das medicações anti-hipertensivas, com novas possibilidades de análise, quer seja por meio da relação vale-pico, quer seja por meio do “smoothness index”.

A habilidade de uma dada droga anti-hipertensiva induzir duradoura e suave redução da pressão arterial nas 24 horas é usualmente obtida como a redução da pressão arterial registrada no vale (imediatamente antes da próxima dose) dividida pela redução da pressão arterial registrada na hora do efeito pico, usualmente 2 a 8 horas após a dose da droga. Entretanto, quando nos utilizamos de uma análise de registro de monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas, a relação vale-pico sofre limitações, tais como distribuição não-linear dos dados, larga dispersão do que é sempre entendido por valores altos ou baixos e limitada reprodutibilidade. Isso pode depender do fato de que a relação vale-pico é obtida em apenas dois curtos segmentos do perfil de 24 horas da pressão arterial, o qual

aumenta a chance de mudanças da pressão arterial que mais proximamente refletem a ocorrência de flutuação espontânea da pressão arterial mais que o próprio efeito vale-pico atual do tratamento.

Sendo assim, uma nova sistemática na análise dos dados da MAPA foi proposta por meio dos estudos pioneiros do Dr. Parati e colaboradores, o “smoothness index”. Esse índice é definido como a relação entre a média das variações na pressão arterial para cada hora durante o período monitorizado e seus desvios-padrão. Esse índice é expresso em mmHg/h.

Diferentemente da relação vale-pico, onde utilizamos apenas dois momentos do perfil pressórico das 24 horas na obtenção de seu valor, na determinação do “smoothness index” levamos em consideração todo o período monitorado, conforme ilustra a Figura 1.

Estudos têm demonstrado que quanto mais elevado for o “smoothness index”, maior e mais suave é o efeito anti-hipertensivo de uma medição ao longo das 24 horas. Esses mesmos estudos têm ainda evidenciado que esse índice — “smoothness index” — permite melhor estimativa da redução balanceada na pressão arterial nas 24 horas por meio da terapêutica que a relação vale-pico. Vale ainda ressaltar que o “smoothness index” tem sua aplicabilidade não só na análise individual mas também na análise de grupos, por apresentar distribuição mais homogênea. Ou seja, o “smoothness index” pode ser utilizado para expressar a uniformidade na resposta hipotensora à terapia instituída durante as 24 horas tanto em pacientes individuais como em grupos.

Independentemente dessa distribuição mais homogênea dos dados do “smoothness index”, vários estudos têm demonstrado sua melhor reprodutibilidade se comparado à relação vale-pico e sua significante relação junto a vários parâmetros hemodinâmicos, como: variabilidade da pressão arterial de 24 horas e regressão da hipertrofia de ventrículo esquerdo induzida pelo tratamento; melhor definição da relação entre dose da droga, tomadas por dia e redução da

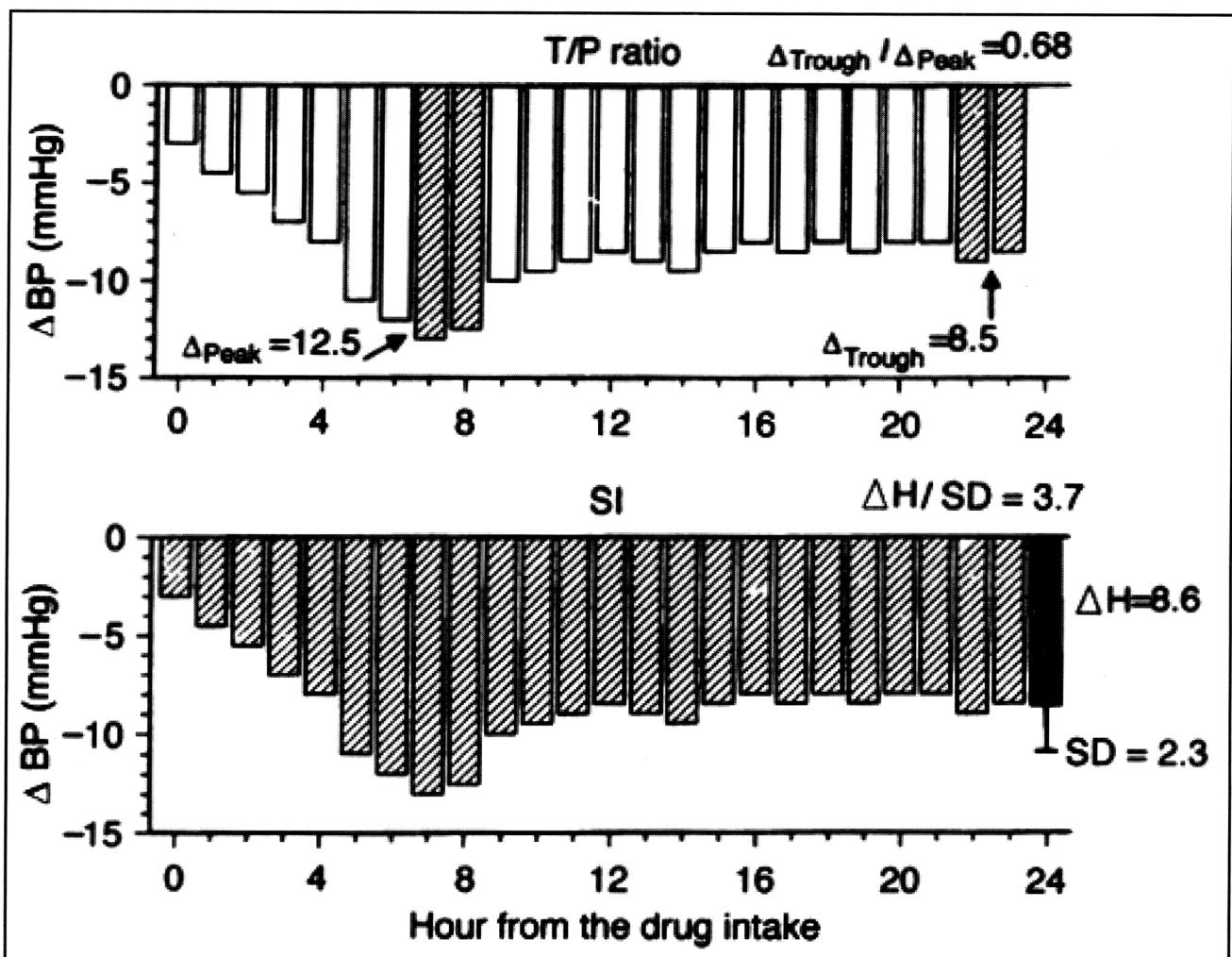


Figura 1. Exemplo de cálculo da relação vale-pico (“trough-to-peak ratio” — T/P ratio) e do “smoothness index” (SI) a partir de valores pressóricos (BP) obtidos antes e durante o tratamento por meio de medidas de MAPA. ΔH , média da redução pressórica induzida pelo tratamento para cada hora ao longo das 24 horas; SD, desvio-padrão; $\Delta H/SD$, desvio-padrão da média da redução pressórica horária. (Parati et al. J Hypertens 1998)

pressão arterial ao longo de 24 horas; e modificações na morfologia das artérias carótidas durante tratamento anti-hipertensivo.

Podemos concluir que a adoção desse novo parâmetro vem demonstrando melhor relação com a intensidade da redução nos níveis de pressão arterial ao longo de todo o período monitorado pela MAPA, permitindo visão mais ampla do impacto dessa redução, uma vez que levaremos em consideração para seu cálculo de todo o período monitorado. Além disso, recentes trabalhos têm demonstrado melhor relação de novo índice — o “smoothness index” — com parâmetros de redução de HVE e da remodelação vascular.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei

E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-91.

2. Mallion JM, Baguet JP, Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.
3. Zanchetti A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure evaluation of antihypertensive agents. *J Hypertens* 1997;15(suppl 7):S21-S25.
4. Rizzoni D, Muijsen ML, Salvetti M, Bettoni G, Castellano M, Monteduro C, et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio, predicts changes in carotid artery morphology during antihypertensive treatment. *Eur He-*

- art J 1999;20:595 [abstract 3194].
 5. Parati G, Rizzoni D, Omboni S, Agabiti-Rosse E, Mancia G. "Smoothness index" but not T/P ratio estimates balanced 24 hour blood pressure control and predicts regression of organ damage by antihypertensive treatment [abstract]. J Hypertens 1997;15(suppl 4):S7.

Tratamento odontológico e doenças cardiovasculares

ANDRÉA MIZIARA

Divisão de Cardiologia — Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo — Ribeirão Preto — SP

Freqüentemente, na prática clínica, deparamo-nos com dúvidas a respeito do possível risco do tratamento odontológico em pacientes com doenças cardiovasculares. Que conduta tomar frente a um hipertenso que necessitará de um procedimento cirúrgico odontológico? Devemos liberar ou não o emprego de anestésicos locais contendo vasoconstritores nessa classe de pacientes? Da mesma forma, questiona-se o uso de anticoagulantes em pacientes que serão submetidos a cirurgia ou à necessidade de profilaxia para endocardite infecciosa em situações específicas. Procuraremos, neste artigo, citar brevemente alguns trabalhos publicados nestes últimos dois anos a respeito desses tópicos bastante polêmicos. Esses estudos abordam o comportamento da pressão arterial, da freqüência cardíaca e do sistema nervoso autônomo durante as cirurgias odontológicas e o uso rotineiro de anestésicos locais. Em seguida, abordaremos o manejo de anticoagulantes em valvopatas que serão submetidos a cirurgia odontológica, atendendo às orientações do "Guideline" da American Heart Association.

Para investigar o comportamento da pressão arterial e da freqüência cardíaca durante uma cirurgia odontológica, Tsuchihashi e colaboradores estudaram um grupo de 21 pacientes, com idade variando entre 18 e 73 anos, com pressão arterial inicial sistólica de 118 ± 4 e diastólica de 70 ± 3 , na Universidade de Odontologia de Kyushu, no Japão. Após a administração de anestésico local contendo epinefrina na concentração de 1:80.000, foi observado aumento transitório da pressão arterial. A magnitude desse aumento (> 15 mmHg) não se correlacionou com sexo, história familiar de hipertensão ou pressão arterial inicial. Quando os pacientes foram subdivididos em dois grupos, de acordo com o tipo de resposta hipertensiva, o grupo de maior resposta foi o que necessitou de doses maiores do anestésico, nas cirurgias mais complicadas, nos casos de

pericoronites. O autor então conclui que o aumento da pressão arterial se relaciona mais diretamente com o volume de anestésico local requerido para o controle da dor.

Em estudo feito por Matsumura e colaboradores, 40 pacientes (idade variando entre 9 e 74 anos) submetidos a extração dentária apresentaram aumento da freqüência cardíaca e pressão arterial após a administração de lidocaína 2% com epinefrina 1:80.000. Observaram-se, nos idosos, maiores aumentos da pressão arterial que entre os jovens.

Até o momento, esses estudos sugeriam que o fator determinante nas alterações da freqüência cardíaca e da pressão arterial seria a quantidade de anestésico local utilizada. No entanto, existem controvérsias. Outros relatos, como o de Brand, do Centro de Odontologia de Amsterdã, conclui que o aumento da pressão arterial se relaciona significativamente com a duração dos procedimentos, onde estímulo doloroso provoca extensos efeitos cardiovasculares. Raab, da Universidade de Minnesota, em seu trabalho com 23 pacientes submetidos a cirurgia odontológica e avaliados pela MAPA, demonstrou que as alterações diretas na pressão arterial não teriam como causa o uso da epinefrina ou o grau de invasividade da cirurgia, mas sim o ritmo circadiano, onde ocorreram maiores aumentos da pressão arterial no período da manhã (8h00).

Seria então a presença do vasoconstritor realmente o principal determinante das alterações cardiovasculares observadas durante as cirurgias odontológicas? Ou seria a soma também de outros fatores, como estresse, tempo da cirurgia, dor? Outros estudos estão em andamento para confirmar essas hipóteses. Até que exista um consenso, seria prudente considerar o que foi publicado por Abraham-Inpyain, Moscou, 1996: "Frente a um paciente hipertenso, definir sempre a classificação ASA para risco cirúrgico, toman-

do medidas preventivas durante o tratamento dentário dos pacientes com pressão arterial sistólica entre 160-200 e pressão arterial diastólica entre 95-115 mmHg, e contra-indicar os procedimentos nos casos de pressão arterial sistólica > 200 mmHg e diastólica > 115 mmHg".

Terapia antitrombótica em pacientes que requerem cirurgia odontológica

O risco de maior sangramento durante o procedimento cirúrgico realizado em paciente recebendo terapia antitrombótica deve ser pesado contra o risco de tromboembolismo causado pela suspensão da droga. O risco de se parar a warfarina, por exemplo, pode ser estimado de acordo com a doença de base e é atenuado se a droga for suspensa por poucos dias. Quando a warfarina é readministrada, há a preocupação teórica sobre o estado de hipercoagulabilidade causado pela supressão das proteínas S e C antes que a droga afete os fatores de coagulação. Mesmo que sejam riscos hipotéticos, os pacientes devem ser tratados com heparina subcutânea até que se atinja o nível de INR desejado.

Profilaxia da endocardite infecciosa

São considerados pacientes de alto risco para endocardite infecciosa os portadores de próteses valvares, endocardite infecciosa prévia, doenças da válvula aórtica, regurgitação mitral, persistência do canal arterial, comunicação interventricular, coartação da aorta e síndrome de Marfan.

São considerados pacientes de risco intermedio os portadores de prolapsos de válvula mitral com insuficiência, estenose mitral, doenças das válvulas tricúspide e pulmonar, hipertrofia septal assimétrica, valva aórtica senil calcificada e implantes não-valvares intracardíacos.

São considerados pacientes de baixo risco ou quase nenhum risco os portadores de prolapsos valvar mitral sem regurgitação, comunicação interatrial, doenças coronarianas, aortite sifilítica, marcapassos cardíacos, e defeitos cardíacos cirurgicamente corrigidos sem próteses acima de 6 meses após a cirurgia.

Considerar a profilaxia para endocardite bacteriana nos dois primeiros grupos acima, que serão submetidos a procedimentos dentários.

Medicamentos para administração em dose única diária devem ser, obrigatoriamente, tomados no período da manhã?

PAULO ROBERTO PEREIRA TOSCANO

Universidade do Estado do Pará — UEPA — e Clínica CARDIO DIAGNÓSTICO — Belém — PA

Para enfatizar a importância prática dessa questão, destaco os seguintes pontos:

- todos os perfis desenhados para retratar o hipotensor “ideal” incluem a dose única diária (III Consenso Brasileiro de HA — 1998, 6º JNC, USA — 1997 e Diretrizes da Sociedade Internacional de Hipertensão/OMS — 1999);
- de 50 hipotensores listados por Kaplan e Opie (1995), 31 mereceram a recomendação *exclusiva* de dose única diária;
- as estratégias para otimizar a aderência do hipertenso ao tratamento não abrem mão da dose única diária;
- dentre os fenômenos biológicos que sofrem influência circadiana (do latim “circa diem”, em torno do dia), a pressão arterial tem lugar garantido, ao lado de freqüência cardíaca, temperatura corporal, liberação de hormônios (catecolaminas, cortisol, HAD), agregação

plaquetária e fibrinólise (Batlouni, 1995). É bem conhecida a tendência de a pressão arterial apresentar níveis mais elevados nas primeiras horas da manhã, após o despertar e levantar (Millar-Craig, 1978 e Davies, 1983), refletindo um momento de hiperatividade simpática, responsável pelo aumento da freqüência de infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e mortes súbitas cardíacas nesse período do dia.

Que a escolha deve recair sobre um hipotensor de dose única diária, a mim me parece evidente. Cabe discutir, agora, o melhor horário a ser adotado. O racional dessa escolha repousa em três itens:

- o pico previsível (teórico) de ação da droga;
- sua relação “trough-peak”, de pelo menos 50% do máximo efeito, ao cabo de 24 horas, antes da próxima dose;

— a análise da MAPA do paciente, objetivando determinar o(s) período(s) de maiores níveis pressóricos nas 24 horas, podendo ou não coincidir com o período matinal, teoricamente o mais provável.

Uma vez comprovado, em dado paciente, que o acme de sua hipertensão arterial é matinal, podem ser adotadas duas estratégias de escolha do horário do hipotensor de dose única:

1) Se optarmos pela dose matinal, após o despertar, a droga a ser usada deverá ter a concentração plasmática pico no menor período de tempo possível. Exemplos:

ACCa	Lacidipina	1 hora
	Isradipina SRO	1,5 hora
IECA	Benazepril	1,5 hora
	Ramipril	2,5 horas
AAII	Losartan	1 hora
	Irbesartan	1,5 a 2 horas

2) Se a dose única for administrada ao deitar, à noite, a preferência deverá recair em drogas cuja concentração plasmática pico seja mais tardia. Exemplos:

ACCa	Diltiazem SR	6 a 10 horas
	Verapamil SR	7 a 9 horas
	Amlodipina	6 a 8 horas
IECA	Lisinopril	6 horas
	Trandolapril	6 horas
AAII	Candesartan	3 a 4 horas

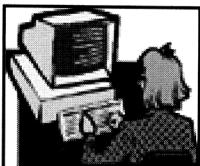
Para pacientes com hipertensão arterial a partir do estágio II ($> 160 \times 100$ mmHg), não controlada com regime monoterápico, uma opção aceitável é a prescrição de hipotensor (IECA/AAII/ACCa) após o jantar e de diurético após o café

matinal (hidroclorotiazida, com duração da ação entre 6 e 12 horas, ou clortalidona, entre 48 e 72 horas). A escolha do hipotensor a ser usado à noite, após o jantar, dependerá do perfil da curva pressórica do paciente, levando-se em conta o período de níveis pressóricos mais altos e ajustando o horário em função do pico de ação da droga.

A análise da mencionada curva enseja, ainda, a oportunidade de identificar reduções significativas dos níveis pressóricos durante o sono noturno, talvez a única circunstância capaz de tornar obrigatória a administração matinal do hipotensor. Em pacientes idosos, com arteriopatia aterosclerótica cerebral, nos quais a hipertensão arterial relativa e transitória, durante a madrugada, poderia desencadear ou agravar a isquemia cerebral, esse cuidado ao prescrever o hipotensor pode fazer a diferença entre um tratamento adequado e um desastroso.

Em resumo, o tratamento farmacológico da hipertensão arterial deve ser, inicialmente, monoterápico e o horário de administração do medicamento, escolhido, preferencialmente, em função do período no qual as cifras tensionais apresentaram os máximos valores (avaliado por meio da curva pressórica, obtida pela MAPA) e do tempo de concentração plasmática pico da droga. Na impossibilidade de dispor das informações da MAPA, considerar, empiricamente, o período matinal como o mais hipertensivo, podendo administrar, após o despertar, um fármaco de dose única diária (adequada relação "trough-peak") e concentração plasmática pico atingível em curto período de tempo.

Respeitar as características individuais do hipertenso será mais benéfico que se prender, rigidamente, a esquemas posológicos ortodoxos.

**<http://www.escardio.org/>**

Esse extenso “site” apresenta a Sociedade Europeia de Cardiologia, com inúmeras possibilidades a serem exploradas. É possível obter informações sobre o Congresso Europeu de Cardiologia do próximo ano (Amsterdã, Holanda), submissão de resumos e reservas de hotéis.

http://www.pulseonline.org/prof_ed/trials/index.html

Esse endereço eletrônico possibilita o acesso aos inúmeros acrônimos que têm sido lançados para descrever estudos clínicos em andamento ou concluídos. Encontra-se dividido em seções que correspondem aos principais ramos da Cardiologia, de modo a facilitar a busca. Assim, temos: Infarto Agudo do Miocárdio, Aterosclerose, Arritmias, Hipertensão, Insuficiência Cardíaca. Apresenta resumo do desenho dos estudos e dos resultados obtidos naqueles já concluídos.

<http://www.hbuk.co.uk/wbs/ehj/mainmenu.htm>

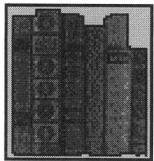
Acesso à versão eletrônica do *European Heart Journal*, com possibilidade de fazer assinatura e de consultar os resumos dos últimos números, além de links para outras revistas europeias de Cardiologia.

<http://www.churchillmed.com/Journals/EBCVM/jhome.html>

Revista editada pelo Dr. Salim Yusuf, onde são abordados temas de Cardiologia pelo foco de evidências obtidas por meio de métodos científicos apurados. São discutidos ainda, em editoriais, assuntos em evidência na prática diária.

<http://acvc.com>

Endereço eletrônico que permite, após registro gratuito, acesso a “guidelines” e imagens em Cardiologia para consulta. Acesso aos consensos da ISH-WHO em hipertensão e ao estudo HOT.



Hypertension and sudden cardiac death

Messerli FH

Am J Hypertens

1999;12:181S-188S

Excelente artigo de revisão de renomado estudioso da hipertensão arterial, onde são revisados os enlaces existentes entre a hipertensão arterial e a ocorrência de morte súbita. O autor, considerando o já reconhecido papel da presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) como fator de risco para eventos cardiovasculares fatais ou não, discute o papel da HVE como causa de morte súbita. Do ponto de vista epidemiológico, a associação entre HVE e presença de arritmias ventriculares, isoladas ou complexas, é há muito conhecida e confirmada por numerosos estudos; porém, só recentemente estudos com a população de Framingham evidenciaram que a presença de arritmia assintomática aumenta o risco de morte súbita. A etiologia das arritmias e o mecanismo de desencadeamento são pouco claros. Numerosos fatores, como isquemia subendocárdica, sobrecarga volumétrica e/ou pressórica, alteração do sincílio miocárdico em função da desorganização das fibras hipertrofiadas, fibrose, alterações eletrofisiológicas dos miócitos e variação no padrão de sobrecarga ventricular, são mecanismos prováveis, além dos efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e atividade simpática exacerbada.

Indivíduos com HVE apresentam maior chance de morte súbita em pequenos estudos longitudinais e o efeito do tratamento com redução da HVE não é conhecido. Com base, porém, em evidências indiretas, a redução da HVE obtida com o controle da pressão permite a modificação, em parte, do substrato arritmogênico. Como a redução da HVE pode ser obtida sem controle adequado da pressão, não foi possível determinar se há redução da mortalidade nesse grupo. Como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são as drogas mais eficazes na regressão da HVE, segundo o autor, e apresentam efeito redutor nos níveis de angiotensina II circulantes, pode ocorrer sinergismo de ações. Resta provar, por meio de estudos clínicos adequados, que a redução da HVE é capaz de modificar o prognóstico a longo prazo.

Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women

Modena MG, et al.

Am J Hypertens

1999;12:1000-8

O papel protetor do estrógeno em doenças cardiovasculares é debatido amplamente na literatura. Mulheres na menopausa são candidatas a apresentar hipertensão. Esse estudo randomizado, duplo-cego, realizado em mulheres com hipertensão leve a moderada, utilizou 17 beta-estradiol e acetato de nortisterona “versus” placebo. Foram avaliados lipídios séricos, níveis de fibrinogênio plasmáticos e ecocardiograma, com seguimentos aos 6, 12 e 18 meses. Verificou-se que as pacientes que receberam estrógeno apresentaram redução significante. Houve redução da massa ventricular nos dois grupos de pacientes, tendo a maior redução ocorrido naquelas que receberam terapia de reposição hormonal. Dessa forma, a terapia de reposição hormonal pode contribuir para a redução dos fatores de risco cardiovascular em mulheres na menopausa.

Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring

Myers MG, et al.

Am J Hypertens

1999;12:1149-57

Publicação do consenso canadense, baseado em extensa revisão da literatura, de onde alguns pontos podem ser salientados:

A) Utilização de aparelhos validados por dois órgãos internacionais, a Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) ou a British Hypertension Society (BHS).

B) Valores normais para MAPA:

— 24 horas < 134/78

— Vigília homens 136/87
mulheres 131/86

C) A suspensão de tratamento baseado na MAPA deve levar em consideração tanto os valores normais para as 24 horas como os do período de vigília.

D) A MAPA deve ser utilizada no diagnóstico de indivíduos suspeitos de hipertensão do australiano branco, em função do valor prognóstico resultante do diagnóstico.

E) Pacientes em uso de medicação com suspeita de refratariedade, hipertensão do australiano branco, sintomas de hipotensão e medidas muito variáveis devem submeter-se à MAPA.

F) Com base em estudos de prognóstico, a redução noturna da pressão arterial também deve ser avaliada para a retirada de medicação.

Treating multiple-risk hypertensive populations

Oparil S

Am J Hypertens

1999;12:121S-129S

Esse artigo discute situações freqüentemente encontradas na clínica diária, como a concomitância de outros fatores de risco para doença cardiovascular em hipertensos.

Em relação aos idosos, verifica-se incremento no porcentual populacional que ocupam, prevalecendo hipertensão sistólica isolada (22% em > 80

anos). O conceito de hipertensão "benigna" deve ser abandonado em função dos inúmeros estudos publicados relatando incremento nas taxas de morbidade e de mortalidade. A utilização da pressão de pulso como marcador de risco vem sendo estabelecida.

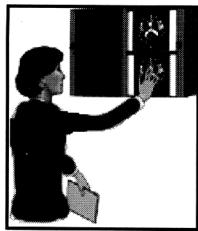
Os diabéticos constituem um grupo especial em relação ao risco cardiovascular, e o diabetes ainda é uma das doenças crônicas mais freqüentes. A hipertensão é duas vezes mais freqüente em diabéticos que nos não-diabéticos. Essa associação determina maior risco para acidente vascular cerebral, doença renal e HVE, tendo estado, esta última, presente em 72% de diabéticos hipertensos e em apenas 32% de não-diabéticos hipertensos em estudo publicado.

A hipertensão arterial é a segunda causa de doença renal, perdendo apenas para o diabetes. A presença de microalbuminúria permite o diagnóstico de acometimento renal e o controle adequado da pressão reduz a excreção renal de albumina.

A autora discute os vários estudos clínicos que avaliaram populações de risco múltiplo e conclui afirmando que o tratamento agressivo da hipertensão nesses indivíduos com níveis pressóricos-alvo mais baixos que os da população em geral pode determinar significante redução da morbidade e da mortalidade.

Buscas de informações detalhadas (inclusive a publicação na íntegra) sobre artigos referidos nesta Seção poderão ser conseguidas por meio de contato com a COMUT — Comunicação Bibliográfica, no seguinte endereço:

*COMUT — Comunicação Bibliográfica — Secretaria Executiva
SAS, Quadra 05, Lote 6 — Bloco H — 4º andar
CEP 70070-000 — Brasília — DF
Tel.: (061) 217-6337 — Fax: (061) 225-9752*



Opções terapêuticas na hipertensão sistólica: na prática, a teoria pode ser outra

433

ISTÊNIO F. PASCOAL

Endereço para correspondência:

SQS 110 — Bloco E — ap. 402 — CEP 70373-050 — Brasília, DF —

e-mail: ipascoal@abordo.com.br

APRESENTAÇÃO DO CASO

Mulher branca, 61 anos, juíza de Direito aposentada, compareceu ao nosso serviço há dois anos para prosseguir tratamento de hipertensão arterial sistêmica.

Aos 40 anos, teve o diagnóstico de hipertensão arterial pela primeira vez, iniciando tratamento medicamentoso. Dois anos depois foi submetida a cateterismo coronariano, que se revelou normal. Nos dez anos seguintes, seguiu tratamento anti-hipertensivo de forma irregular, porém sem intercorrências clínicas.

Aos 50-52 anos de idade iniciaram-se irregularidades menstruais e ondas de calor pelo corpo, com aparente acentuação da hipertensão. Aos 55 anos iniciou tratamento farmacológico para dislipidemia e aos 58 anos passou a usar estrógenos conjugados.

Não fuma, nem bebe álcool. O pai faleceu aos 83 anos de câncer de próstata, a mãe faleceu aos 65 anos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e alguns tios maternos também tiveram IAM. Tem seis irmãos, quatro dos quais com dislipidemia, três com hipertensão arterial e dois com diabetes melito. A irmã mais velha, que tem diabetes, hipertensão e dislipidemia, foi submetida recentemente a angioplastia coronariana.

Na primeira consulta estava assintomática, e vinha em uso da associação de enalapril 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg 1 x/dia, pravastatina 10 mg/dia e estrógenos conjugados 0,625 mg. O exame físico era inexpressivo, o peso era de 60 kg e a altura, de 1,60 m, com índice de massa corpórea (IMC) de 23,8. Os pulmões estavam limpos, o ritmo cardíaco era regular e não havia extra-sístoles ou sopros. A pressão arterial (PA) medida no braço direito (MSD) era de 146 x 94 mmHg (deitada), 140 x 92 mmHg (sentada) e 140 x 90 mmHg (de pé); no braço esquerdo (MSE), era de 210 x 100 mmHg (deitada), 206 x 100 mmHg (sentada) e 210 x 100 mmHg (de pé). O pulso radial direito tinha amplitude diminuída (+++ +4), enquanto o pulso radial esquerdo era normal (+++/+4) e os pulsos dos membros inferio-

res estavam cheios e simétricos; também não havia sopro abdominal. Ao final da consulta, a medicação anti-hipertensiva foi suspensa e a PA reaferida três dias depois: MSD — 146 x 94 mmHg (deitada), 140 x 90 mmHg (sentada) e 142 x 90 mmHg (de pé); MSE — 186 x 102 mmHg (deitada), 192 x 106 mmHg (sentada), 192 x 100 mmHg (de pé). A paciente foi mantida sem medicação anti-hipertensiva e uma nova avaliação clínica e laboratorial foi programada para três semanas depois.

No retorno, permanecia assintomática, e sua PA apresentava-se da seguinte maneira: MSD — 128 x 90 mmHg (sentada), MSE — 180 x 90 mmHg (deitada), 185 x 85 mmHg (sentada) e 170 x 85 mmHg (de pé). Os resultados dos exames demonstraram: uréia, 25 mg/dl; creatinina, 0,7 mg/dl; glicemia, 99 mg/dl; colesterol total, 317 mg/dl (HDL, 55 mg/dl; LDL, 191 mg/dl); triglicírides, 354 mg/dl; Lp(a), 17 mg/dl. Uma monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h, sem medicação anti-hipertensiva), com o manguito no MSE, mostrou: média da PA-24 h, 154 x 74 mmHg; média da PA-vigília, 157 x 76 mmHg; média da PA-sono, 144 x 68 mmHg; carga pressórica sistólica-vigília, 87%; carga pressórica sistólica-sono, 100%; carga pressórica diastólica-vigília, 2%; e carga pressórica diastólica-sono, 5%. Uma ecodopplerfluxometria do sistema arterial dos membros superiores revelou pulsatilidade diminuída abaixo de terço distal da artéria braquial direita, com fluxo turbulento e velocidade diminuída a esse nível, compatível com estenose secundária à cateterização arterial. O ecocardiograma mostrou-se normal, com espessura diastólica do septo ventricular e da parede posterior medindo 9 mm e 8 mm, respectivamente. Uma ultra-sonografia renal demonstrou rins tópicos, simétricos e com contornos regulares, medindo o rim direito 111 x 45 x 53 mm e o rim esquerdo, 111 x 57 x 59 mm, e um renograma pós-captopril foi normal (função relativa — rim direito, 48,4%; rim esquerdo, 51,6%).

Com a avaliação acima, foi iniciado tratamento anti-hipertensivo com mibefradil 50 mg/dia. Po-

ré, três semanas após o início, o mibefradil foi retirado do mercado e a paciente passou a receber amlodipina 5 mg/dia. Então, perdemos o acompanhamento pelos dois anos seguintes, tendo retornado há apenas três meses.

Nesse intervalo, havia tido acompanhamento clínico eventual e ultimamente estava em uso de captoril 25 mg 3 x/dia, prazosin SR 2 mg à noite e estrógenos conjugados 0,625 mg/dia, tendo suspenso a estatina dois meses antes. Então, a pressão arterial no MSE era de 182 x 100 mmHg (deitada), 168 x 82 mmHg (sentada) e 160 x 80 mmHg (de pé); o peso era de 59,6 kg e o IMC, 22,8. Novamente, a medicação anti-hipertensiva foi suspensa e uma avaliação complementar foi solicitada.

No retorno, os exames demonstraram: hematócrito, 40,4%; hemoglobina, 13,5; leucócitos, 9.100 (diferencial normal); plaquetas, 411.000; uréia, 24 mg/dl; creatinina, 0,7; depuração de creatinina, 101 ml/min; glicemia, 104 mg/dl; hemoglobina glicosilada, 6,6%; curvas glicêmica e insulínica normais; ácido úrico, 4,4 mg/dl; potássio, 4,4 mEq/l; colesterol total, 389 mg/dl (HDL, 62 mg/dl; LDL, 278 mg/dl); triglicérides, 312 mg/dl; T4 livre, 0,8 um/l; TSH, 1,8 um/l. EAS — Dens 1010, pH 7, proteínas (-), hemoglobina (-), leucócitos raros, hemácias ausentes; proteinúria, 220 mg/24 h; microalbuminúria, 90 ug/min. A fundoscopia mostrou vasos tortuosos, com cruzamentos A-V patológicos, sem hemorragias ou exsudatos e papilas normais. Nova MAPA, sem medicação anti-hipertensiva, mostrou: média da PA-24 h, 166 x 82 mmHg; média da PA-vigília, 167 x 83 mmHg; média da PA-sono, 166 x 80 mmHg; carga pressórica sistólica-vigília, 95%; carga pressórica sistólica-sono, 97%; carga pressórica diastólica-vigília, 17%; e carga pressórica diastólica-sono, 47%.

Com essa avaliação, voltou a tomar amlodipina 5 mg/dia, posteriormente titulada para 10 mg/dia, atorvastatina 20 mg/dia, bezafibrato retard, além da reposição hormonal com estrógenos conjugados. Uma semana após a dose de 10 mg/dia de amlodipina, a PA em MSE era de 140 x 78 mmHg (sentada). Porém, surgiram céfaleia progressiva e edema de tornozelos, levando à suspensão da amlodipina três semanas depois, após o que a PA retornou para 180 x 86 mmHg (MSE, sentada). Então, clortalidona 12,5 mg/dia foi prescrita pela primeira vez.

Oito semanas depois, estava assintomática, o colesterol total havia caído para 189 mg/dl (HDL,

61 mg/dl; LDL, 102 mg/dl) e os triglicérides, para 128 mg/dl; porém, a PA permanecia elevada (170 x 80 mmHg, MSE, sentada). A dose da clortalidona foi aumentada para 25 mg/dia e o retorno, programado para oito semanas depois.

COMENTÁRIOS

A medida e a interpretação apropriadas da pressão arterial são fundamentais para o diagnóstico correto e o tratamento adequado da hipertensão arterial. Embora algumas recomendações devam ser rigorosamente seguidas para se alcançar a máxima acurácia nesse processo, vários estudos observacionais demonstram que a maioria dos médicos não afere a pressão arterial corretamente, levando a erros na avaliação e no manuseio da hipertensão. Entre outras orientações, a pressão arterial deve ser medida inicialmente em ambos os braços; se houver diferenças entre as leituras, o braço com a medida mais elevada deve ser o escolhido para aferições subsequentes.

A paciente sob discussão vinha há alguns anos em uso de medicação anti-hipertensiva, baseada na leitura da pressão arterial feita no membro superior direito, como habitualmente preferido, com presumido controle pressórico. Uma vez identificada a disparidade da pressão arterial entre os dois membros superiores, a medicação anti-hipertensiva foi temporariamente suspensa e os níveis pressóricos reaferidos em diferentes ocasiões para se confirmar a intensidade e a direção das alterações. Comprovou-se, em seguida, que a medida no braço direito estava artificialmente reduzida, devido a estenose da artéria braquial consequente à cateterização realizada 20 anos antes.

Com o objetivo de afastar a possibilidade de hipertensão ou efeito do jaleco branco, freqüentes no grupo de pacientes do sexo feminino nessa faixa etária, foi realizada monitorização ambulatorial da pressão arterial, com o manguito no MSE, confirmando-se o diagnóstico de hipertensão sistólica isolada. Perfil pressórico semelhante foi observado no retorno da paciente, dois anos depois.

A hipertensão sistólica isolada caracteriza-se pela associação de pressão arterial sistólica igual ou superior a 160 mmHg e pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg. É uma condição hipertensiva mais freqüentemente observada em indivíduos idosos e foi tradicionalmente atribuída à mera diminuição da distensibilidade das gran-

des artérias, com modestas implicações na morbidade e na mortalidade cardiovasculares. Ultimamente, entretanto, a pressão sistólica vem sendo diretamente associada a pior evolução cardiovascular que os níveis correspondentes de hipertensão diastólica. Em boa medida, isso se deve à maior chance de a hipertensão sistólica provocar insuficiência cardíaca e aterosclerose, por elevação do trabalho cardíaco e predisposição a lesão endotelial vascular. Conseqüentemente, desde uma postura de não se tratar farmacologicamente a hipertensão sistólica isolada, evoluiu-se para a recomendação atual de tratá-la tão ativamente quanto a hipertensão sistodiastólica.

O quadro hipertensivo dessa paciente, que se iniciara aos 40 anos de idade, acentuou-se com a chegada do climatério. Efetivamente, se as mulheres são relativamente protegidas de doenças cardiovasculares em geral, e de hipertensão arterial em particular, durante a fase reprodutiva, após a menopausa a hipertensão se torna progressivamente mais freqüente e mais intensa em mulheres que em homens. Igualmente, alterações no perfil lipídico podem se acentuar nessa fase, tal que reposição estrogênica tem sido recomendada como medida preliminar em pacientes menopausadas que requerem tratamento farmacológico para alterações lipídicas.

A doença hipertensiva e suas co-morbidades mais freqüentes — diabetes melito, dislipidemia e obesidade — constituem os componentes da síndrome plurimetabólica, uma condição clínica de prevalência crescente na população ocidental, morbidade elevada e reconhecida natureza heredofamiliar. Nossa paciente não tem diabetes e não é obesa, mas a presença de diabetes entre os irmãos revela forte predisposição familiar para essa associação. Por isso, a insistência e a possível redundância propedêutica na averigução de diabetes nessa paciente.

Ao tempo de nossa avaliação inicial, já havia algumas alterações em órgãos-alvo, tais como retinopatia hipertensiva e microalbuminúria, embora não houvesse repercussão ecocardiográfica da hipertensão. Paralelamente, a paciente apresentava expressiva dislipidemia, sob terapêutica medicamentosa com estatinas há quatro anos.

A hipertensão foi inicialmente tratada com mibefradil, um antagonista diferenciado de canais de cálcio então recém-lançado, obtendo-se controle satisfatório da pressão arterial, sem efeitos colaterais relatados pela paciente. Porém, poucas semanas depois, essa medicação foi retira-

da do mercado por interferir competitivamente com a metabolização hepática de outras drogas, notadamente estatinas. Então, o mibefradil foi substituído pela amlodipina.

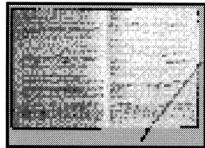
No tratamento farmacológico da hipertensão sistólica isolada, diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio constituem as alternativas preferenciais. A opção inicial por bloqueadores de canais de cálcio deveu-se a sua neutralidade metabólica, propriedade valorizada, nesse caso, diante da dislipidemia, então ainda não controlada farmacologicamente. Com a perda do nosso seguimento, a paciente usou várias medicações anti-hipertensivas, incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e simpatolíticos. Em seu retorno, preferimos reiniciar o tratamento anti-hipertensivo com bloqueador de cálcio, enquanto intensificamos o tratamento medicamentoso da dislipidemia.

Entretanto, a amlodipina produziu efeitos colaterais progressivamente limitantes, que culminaram com sua suspensão. Face a essa intolerância, a alternativa terapêutica adotada foi a clortalidona, na dose inicial de 12,5 mg/dia. Oito semanas depois, a pressão arterial não estava controlada, mas como o perfil lipídico já estava satisfatoriamente normalizado, a dose de clortalidona foi aumentada para 25 mg/dia. Espera-se maior eficiência anti-hipertensiva com 25 mg/dia do que com 12,5 mg/dia de clortalidona, com modestas repercussões metabólicas ou eletrolíticas. Entretanto, menos de 50% dos pacientes terão sua pressão arterial satisfatoriamente normalizada com essa dose de diuréticos, o que nos antecipa a provável necessidade de nova mudança na terapêutica anti-hipertensiva, sendo betabloqueadores, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina-II as opções aditivas ou alternativas mais plausíveis.

Esse caso traduz eventuais dificuldades e limitações em se adotar recomendações baseadas em evidências em nossa atividade clínica convencional. Respaldados nos estudos clínicos randomizados e controlados disponíveis para tratamento de hipertensão sistólica isolada, suspendemos a medicação previamente utilizada pela paciente para seguir orientações científicamente (ou estatisticamente) comprovadas. Deparamos com a intolerância aos bloqueadores de cálcio e com a aparente ineficácia dos diuréticos. Assim, terminaremos por adotar um tratamento anti-hipertensivo intuitivo, mas que compatibilize adequadamente eficácia com tolerância. Na teoria, a prática é igual à teoria; na prática, nem sempre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmo-manometry. *Am J Hypertens* 1992;5:207.
2. Bailey RH, Bauer JH. A review of common errors in the indirect measurements of blood pressure sphygmomanometer. *Arch Intern Med* 1993;153:2741.
3. Pickering TG, James GD, Bodie C. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. *Hypertension* 1994;23:275.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757.
7. Gong L, Zhang W, Zhu Y. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237.
8. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677.
9. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015.
10. Lip GY, Beevers M, Churchill, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 1994;8:491.

**JANEIRO DE 2000**

19 a 22 — Fórum Internacional sobre Doenças Cardiovasculares
Monte Carlo — Mônaco

JULHO/AGOSTO DE 2000

30/7 a 2/8 — LV Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Rio de Janeiro — RJ

MARÇO DE 2000

12 a 15 — American College
Anaheim — Estados Unidos

ABRIL DE 2000

5 a 8 — XXII Congresso Brasileiro e Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
Campos do Jordão — SP

26 a 29 — XII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia
Recife — PE

27 a 29 — SOCERJ
Rio de Janeiro — RJ

AGOSTO DE 2000

17 a 19 — Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão
Salvador — BA

20 a 24 — Congresso Internacional de Hipertensão
Chicago — Estados Unidos

26 a 30 — Congresso Europeu de Cardiologia
Amsterdã — Holanda

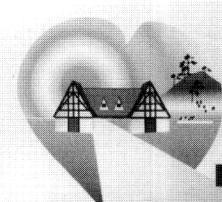
MAIO DE 2000

17 a 20 — Congresso Americano de Hipertensão
New York — Estados Unidos

25 a 27 — XXI Congresso da SOCESP
Campos do Jordão — SP

MAIO/JUNHO DE 2000

29/5 a 3/6 — Congresso Europeu de Hipertensão
Gotemburgo — Suécia


XXI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Campos do Jordão - SP
25, 26 e 27 de maio de 2000

XVII Jornada de Enfermagem
XVI Simpósio de Psicologia
VII Simpósio de Nutrição
VI Simpósio de Farmacologia
VI Simpósio de Odontologia
VI Simpósio de Fisioterapia
III Simpósio de Serviço Social


*Secretaria Executiva:
ASCON CONGRESSOS
Rua General Glicério 1363 - Fone 017 - 224.0507 / Fax 017 - 224.4681*

SETEMBRO DE 2000

**13 a 15 — V Congresso Internacional de
Cardiologia**
Salvador — BA

OUTUBRO DE 2000

25 a 27 — 1st Latino American Cardiostim
Salvador — BA

NOVEMBRO DE 2000

12 a 15 — American Heart
New Orleans — Estados Unidos

Nota: A divulgação de eventos nesta Seção é gratuita, devendo as informações ser enviadas ao Editor com antecedência de pelo menos 90 dias da data de sua realização.

A Revista Brasileira de Hipertensão

(Rev Bras Hipertens), do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publica artigos sobre temas relacionados à hipertensão, após análise por seu Conselho Editorial.

A Revista Brasileira de Hipertensão é uma publicação trimestral, catalogada na BIREME-LILACS.

Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado, em sua íntegra, nem de estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores e passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito.

Os originais devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão

Av. Independência, 3767 — CEP 14026-160
Ribeirão Preto — SP

Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas. As normas que se seguem harmonizam-se com a 5^a 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 o que o trabalho seja considerado para análise. Os manuscritos deverão ser submetidos da seguinte forma:

1. Duas vias digitadas, com páginas numeradas em algarismos arábicos. A página de rosto é a número 1, a do resumo a 2, e assim por diante. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive as Tabelas), na fonte Arial, corpo 12, espaço duplo, respeitando a formatação de página A4 ou Letter, e gravados em disquete, que deverá ser encaminhado junto com a carta de apresentação e duas cópias impressas com as respectivas ilustrações (Figuras, Gráficos e Fotografias). O disquete deverá ser identificado com etiqueta, contendo nome do trabalho, nome do autor e nome do arquivo com no máximo 8 caracteres.

2. Redação em português ou inglês, de acordo com a ortografia vigente.

3. Carta anexa, constando: a) Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) “Consentimento por escrito” no caso de pacientes submetidos a investigações experimentais; c) Categoria da seção à qual o manuscrito será incluído (*Caso Clínico, Comunicações Breves, Opinião Especial, Aspectos Históricos da Hipertensão*); d) Declaração, assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

4. As contribuições espontaneamente encaminhadas à revista deverão enquadrar-se em uma das seguintes seções:

4.1 *Caso Clínico*: Apresentação de casos de interesse peculiar em hipertensão e comentários sucintos pertinentes, contendo no máximo dez laudas e até dez referências bibliográficas.

4.2 *Comunicações Breves*: Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando seis laudas e dez referências bibliográficas, que deverão constar como leitura sugerida, sem, necessariamente, ser apontadas no corpo do texto.

4.3 *Opinião Especial*: Essa seção da revista tem por objetivo analisar aspectos relacionados à ciência médica, ou não, produzidos com o objetivo precípua de ampliar a cultura específica de seus leitores. Deve ter no máximo dez laudas, podendo ser citadas leituras recomendadas para ampliar o tema em questão.

4.4 *Aspectos Históricos da Hipertensão*: Artigos abordando aspectos históricos relativos à hipertensão arterial, constituindo-se de revisões da literatura específica ou relacionados à vivência pessoal do autor. Não poderão ultrapassar dez laudas, incluindo figuras e leituras recomendadas.

5. Artigo original: Deve ser enviado conforme segue, somente quando solicitado pelo Editor Convidado, versando sobre tema afeito ao assunto da edição em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos.

5.1.2 Nomes completos dos autores.

5.1.3 Endereço, telefone, fax e e-mail do autor responsável pela correspondência.

5.1.4 – Três “key words” (palavras-

chave), utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* e listados no *Index Medicus*, assim como sua tradução para o português.

5.1.5 Nome da instituição onde foi elaborado.

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

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

5.4 Referências, citadas quando de fato consultadas, em algarismos arábicos digitados em forma de sobreescrito, e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Citar todos os autores quando forem até seis ou apenas os seis primeiros seguidos de et al. se forem sete ou mais. Para citação das diferentes fontes de referência, consultar *Uniform Requirements (Vancouver Style)*, no seguinte endereço na Internet:

www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifrqr.htm

A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Figuras (Gráficos, Ilustrações e Fotografias): As Legendas devem ser digitadas na ordem de entrada no texto, ser breves e claras, com descrição sucinta dos aspectos principais para a boa compreensão da Figura pelo leitor. Os prints deverão ser numerados em

seqüência à última página de referências. As Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos, sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação. Os originais das Figuras devem ser enviados sob a forma de desenho com boa definição ou de fotografia (base = 9 x 12 cm), que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, com o número da figura e o nome do primeiro autor escritos a lápis no verso de cada ilustração, indicando-se com uma seta sua parte superior. Enviar 3 cópias de cada original, utilizando um envelope para cada conjunto.

Não enviar diapositivos ou exames como originais. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e a seleção ficarão a critério do Editor.

5.6 Tabelas/Quadros: Elaborados de forma auto-explicativa, devem ser digitados de forma simples, com os dados/colunas separados apenas pela tecla "TAB", e preferencialmente alocados, no transcorrer do texto, onde são citados. Sua numeração deverá ser feita em algarismos romanos, obedecendo à ordem de citação no texto. Devem ser acompanhados de seus respectivos enunciados.

O artigo aceito para publicação pode sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, sem interferências nos significado e conteúdo do texto. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.