

Terapêutica da hipertensão e as características fenotípicas: das evidências às controvérsias

José Luiz Santello

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do HCFMUSP

Agonista



Sou favorável ao tratamento da hipertensão sem considerarmos as apresentações fenotípicas. Esse posicionamento está baseado nas justificativas abaixo.

A terapêutica da síndrome da hipertensão arterial continua a ser um desafio da ciência contemporânea. Na realidade, são muitos os desafios a serem equacionados.

A maior doença é aquela que não tem o diagnóstico e, na hipertensão arterial, o maior desafio é o alto índice de desconhecimento do paciente sobre sua doença, além das inacreditáveis taxas de abandono da terapêutica e, ainda, os elevados índices de eventos cardiovasculares, associados à síndrome hipertensiva, mesmo entre os pacientes sob terapêutica.

Essa tríade desapontadora está comprovada pela existência de enorme coletânea de estudos observacionais e de incidência de eventos mórbidos. Apesar dessa enorme massa de informações, não conhecemos as inter-relações entre aspectos fenotípicos e sua importância em cada fase da vida.

Outro desafio é atualizar os critérios para a decisão terapêutica de toda uma comunidade e, indiretamente, para cada

paciente. Muitas vezes as evidências e as recomendações dos “*guidelines*” não podem ser utilizadas na prática. Por exemplo: os consensos fazem recomendações para usar drogas diferentes em negros. O que fazer para os miscigenados – mulatos, morenos, cafuzos –, a maioria absoluta da população brasileira?

O nosso desafio, enquanto médicos e formadores de opinião, como são os que escrevem e discutem, é outro. Nesse ponto é preciso ser cioso para não passar o tênue limite do que ainda é experimental e não definitivamente provado e o que poderia vir a ser um atalho para identificar individualmente todos os riscos cardiovasculares de um determinado paciente.

Assim, antes de quaisquer argumentações de valorizar ou não este ou aquele procedimento diagnóstico/terapêutico é preciso, inicialmente, considerar os princípios da decisão terapêutica. Vamos comentar o conteúdo consagrado e aceito pelas comunidades médicas, organismos internacionais e associações de especialistas.

Neste ponto da nossa argumentação, convém comentar as três vertentes que norteiam hoje os princípios gerais da decisão terapêutica, em doença cardiovascular:

a) o risco relativo associado a um subgrupo de pacientes que compar-

tilham a hipertensão arterial com ou sem as co-morbidades descritas nos consensos;

b) o risco absoluto associado a uma certa prevalência de eventos em determinado prazo – por exemplo: 15% de eventos em 10 anos é o limiar recomendado pelos ingleses, para instituir “terapêutica”;

c) NNT: representa o número mínimo necessário de pacientes submetidos um determinado procedimento diagnóstico – como a mamografia na identificação de um câncer de mama – ou a uma terapêutica, necessários para ser evitado um evento em um ano, como, por exemplo, um acidente vascular encefálico. É aplicado para avaliar se uma determinada intervenção é factível e economicamente viável de ser instituída ou recomendada, após já ter sido provado o eventual benefício desta.

Na realidade, os principais “*guidelines*” disponíveis e em uso no mundo (britânico, canadense, da Sociedade Internacional de Hipertensão e do governo americano) contemplam com diferentes enfoques as três vertentes supracitadas, ao longo de todo o texto, de modo explícito (britânico e neozelandês) ou implícito (americano).

Nessas recomendações encontra-se muito evidente que o alvo terapêutico é o controle pressórico “*per se*”, em-

bora o risco relativo e absoluto de eventos mórbidos seja potencializado pela presença de “co-morbididades”.

É necessário deixar claro o que são morbidades e fatores de risco. Não são somente características fenotípicas, que são o alvo da discussão teórica (e prática) desta atual e importante seção de controvérsias. Entendemos como co-morbididades os hábitos (como tabagismo) e as situações clínicas que os estudos demonstraram, *inequivocamente*, associar-se a maior risco da hipertensão: o diabetes, as dislipidemias, a disfunção renal ou disfunção endotelial (no caso da microalbuminúria) e os marcadores de comprometimentos dos órgãos-alvo, da *própria* hipertensão, como a hipertrofia ventricular esquerda.

O fenótipo engloba um incontável número de marcadores, alguns bem conhecidos: o sexo, a altura, o índice de massa corpórea, a cor da pele, o tipo sanguíneo, o nível de colesterol, o peso ao nascer, a resposta a vasoconstritores exógenos, a resposta aguda e crônica à sobrecarga salina, aos níveis de Lp(a) e outros milhares de marcadores que nos fazem diferentes uns dos outros.

É certo que os níveis glicêmicos são o resultado da interação entre genética e meio ambiente, como outras co-morbididades, entre os quais o próprio tabagismo, que poderia ter uma base genômica para os danos associados ou não a esse hábito condenável. No entanto, ambos não são só marcadores fenotípicos, são fatores de risco, pois a intervenção modifica o risco e altera a história natural da hipertensão. A tabela 1 apresenta os mais importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares.

Logo, a questão de se valorizar ou não as “manifestações” fenotípicas não seria uma dialética semântica, uma vez que há co-morbididades que, certamente, são também aspectos fenotípicos.

A distância entre os conceitos (fator de risco e apresentação fenotípica) é enorme e não podemos transigir em relação a importância e relevância desses dois assuntos, porém com a ênfase que cada uma merece, delimitando sua abrangência e importância clínica contemporânea.

É certo que o progresso do conhecimento médico e científico vem mostrando a importância de compreender o papel de alguns marcadores genômicos e suas manifestações fenotípicas, muitas delas sem conhecermos todos os determinantes genéticos e suas interações com outros genes e meio ambiente. Nesse sentido, há um promissor e atual campo para a pesquisa clínica, epidemiológica e experimental em modelos de intervenção específica sobre determinados genes ou conjuntos de genes que determinam alguma característica fenotípica.

O passo seguinte será demonstrar que algumas características fenotípicas, como, suponhamos: a) peso ao nascer; b) resposta ao teste do gelo aos 18 anos; c) vasodilatação da vasculatura do braço com o bloqueio do sistema renina-angiotensina, *modificam* o enfoque terapêutico ou a decisão terapêutica. Escolhi essas três características fenotípicas porque cada uma delas já foi estudada em hipertensos, demonstrou-se, para cada uma delas, em pequeno grupo de pacientes que há resposta dicotômica, mas falta o principal: a comprovação da eficácia da intervenção, a análise do custo-benefício e não podemos deixar de pensar, hoje, nos aspectos éticos de tal investigação em larga escala.

Pensando no longo prazo, é provável que tenhamos um “painel” em que as caselas sejam preenchidas a cada etapa da interação de nossa vida com o meio ambiente e, quando se atingir um patamar (hoje 15% em 10 anos), ser-nos-á recomendado iniciar esse

procedimento e, em cinco anos o seguinte. Embora galopante, o processo de incorporação de informação, o elo fraco e lento do processo é a comprovação “em campo”, ou seja, a epidemiologia clínica da interação e posterior intervenção!

Ilustremos, como exemplo, o estudo de Alderman, no qual pacientes não-controlados tiveram mais eventos mórbidos quanto menor fosse sua excreção de sódio. Nesse exemplo, a característica fenotípica de “excretar menos sódio” não pode ser, talvez ainda, comprovada por outros grandes estudos com modelo PROBE e devem ser analisadas e valorizadas como “sugestão”.

Assim, não é semântica a diferença entre fator de risco, co-morbididades e marcadores fenotípicos, e sim decisão baseada em evidências que determinam quem é e como isso pode influenciar a nossa, como médicos, decisão terapêutica.

Finalizando, vamos comentar sobre a prática médica e alguns marcadores fenotípicos. Como comentado anteriormente, faltam trabalhos mostrando os benefícios de usar padrões fenotípicos sobre a mortalidade. Reconhecemos haver sugestão de que a sensibilidade a sal, entre outros aspectos fenotípicos, deva ser considerada na decisão terapêutica e, portanto, negros, idosos e obesos deveriam ter uma abordagem inicial diferente e poderiam se beneficiar com o uso de diuréticos. Pois bem: recentes estudos – *HOT* e *Syst-Eur* – mostraram que mais de 65% dos pacientes requerem duas ou mais drogas anti-hipertensivas, sendo os tiazídicos usualmente ao menos a segunda droga e necessariamente a terceira droga a ser associada, portanto a relevância se perde na prática e nas necessidades de obter o controle pressórico. Por isso, há crescente recomendação de iniciar-se a terapêutica já com associação.

Além disso, não podemos perder o foco de nossa ação. O relevante na prática não é saber se optamos inicialmente por uma das quatro grandes classes de drogas (diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores do sistema renina-angiotensina), mas melhorar a adesão ao tratamento e obter o que está comprovado ser eficaz: o controle pressórico.

Papel de cada fator de risco – bem estabelecido – nas doenças cardiovasculares e o aumento do risco relativo

Fator de risco	Média do aumento de risco relativo (maiores estudos, 2 = 200%)	Referência
Colesterol	1% aumento para cada 1% de aumento no colesterol total ou LDL, ou 1% de redução no HDL	Wentworth
Tabagismo	1,4 a 2,2	Precott
Diabetes	2,2 a 3,7	Wilson
SVE no ECG	2,0 a 2,7	Dunn
SVE com "strain"	2,5 a 5,8	Levy

José Eduardo Krieger
Professor Livre-Docente da FMUSP

Antagonista



É um cenário que se torna real à medida que evidências, cada vez mais frequentes, sugerem reciprocidade entre genes que influenciam a fisiopatogenia da hipertensão arterial e aqueles que influenciam a resposta anti-hipertensiva. Este problema é particularmente grave, pois uma parcela pequena daqueles que são hipertensos é tratada e uma parcela menor ainda tem sua pressão arterial adequadamente controlada.

Vários fatores concorrem para esse fato, incluindo desde fatores socioeconômicos próprios de nossa população, como aspectos mais gerais e fundamentais relacionados ao limitado conhecimento dos determinantes genéticos responsáveis pelas variações interindividuais da pressão arterial e suas interações com fatores ambientais múltiplos.

Dispomos há muito de um excelente arsenal farmacológico para diminuir níveis tensionais e, no entanto, a identificação de características para prever de maneira segura e objetiva a resposta de um paciente ao tratamento permanece um desafio. Alguns fatores já se

mostraram capazes de influenciar a resposta terapêutica incluindo os valores mais altos de pressão arterial antes do tratamento ou fatores étnicos (indivíduos da raça negra com baixos níveis de atividade de renina plasmática respondem melhor ao tratamento a diuréticos e antagonistas do canal de cálcio e pior aos betabloqueadores e drogas que inibem o sistema renina-angiotensina). Por outro lado, indivíduos caucasianos e com altos níveis de atividade de renina plasmática respondem menos ao tratamento com diuréticos e antagonistas do canal de cálcio e melhor aos betabloqueadores e drogas que inibem o sistema renina-angiotensina. Variáveis como peso, valores plasmáticos ou séricos de íons, glicose, insulina, lipídeos e neuro-hormônios, assim como a excreção urinária de íons, catecolaminas e aldosterona, também já se mostraram capazes de influenciar a resposta terapêutica. Entretanto, combinadamente esses fatores contribuem com valores que não ultrapassam 20% a 38% da variabilidade interindividual da resposta pressórea diastólica e sistólica, respectivamente. A lacuna no conhecimento de variáveis que possam prever a resposta com maior exatidão inviabiliza a elaboração de recomendações específicas para o tratamento

individual. Por outro lado, isso proporciona um campo fértil para a identificação de variantes genéticas que possam prever a resposta individual ao tratamento anti-hipertensivo farmacológico e até mesmo para a prevenção de lesão de órgãos-alvo específicos.

Identificação de fatores genéticos

O modelo atual para identificação de fatores genéticos associados a diferenças interindividuais de traços quantitativos, como a pressão arterial ou mesmo a resposta pressórea a uma determinada intervenção terapêutica, baseia-se nas estimativas de agregação familiar e herdabilidade do traço em questão. O sucesso na identificação de fatores genéticos que influenciam a resposta terapêutica anti-hipertensiva tem sido limitado. Existem variantes genéticas que são claramente associadas a fatores farmacocinéticos, ou seja, enzimas que participam do controle da absorção, distribuição, excreção e metabolismo de um fármaco e consequentemente dos níveis da droga que atingem seu alvo. Entretanto, esses fatores têm importância limitada sobre a maior parte dos anti-hipertensivos utilizados atualmente. Isso é corroborado pela baixa correlação entre a res-

posta pressórea aos diferentes anti-hipertensivos e as doses ou níveis plasmáticos deste. Além disso, as respostas pressóreas a diferentes agentes dentro de uma mesma classe são virtualmente idênticas ainda que existam diferenças consideráveis de suas propriedades farmacocinéticas. Em conjunto, essas evidências levam à valorização de mecanismos farmacodinâmicos em detrimento dos mecanismos que simplesmente controlam o destino de uma droga (farmacocinética) para explicar variabilidade nas respostas.

Farmacodinâmica

Os mecanismos farmacodinâmicos são propriedades que determinam as diferenças entre as interações da droga com seu alvo e os eventos subsequentes que possam ocorrer. Dessa forma, variantes genéticas que alteram a estrutura, a configuração ou a quantidade de qualquer proteína envolvida nas diferentes etapas desse processo podem contribuir para as variações interindividuais de resposta observadas.

Variantes gênicas que determinam variação nas respostas a agentes anti-hipertensivos

A variabilidade da resposta pressórea ao tratamento monoterápico com diuréticos ilustra bem o potencial para identificação de fatores farmacodinâmicos que possam auxiliar na escolha de um determinado agente terapêutico, possibilitando estratégias para tomada de decisões mais racionais. Por exemplo, a resposta aos diuréticos tiazídicos é dependente do balanço de forças opostas, ou seja, a indução de um balanço negativo de sódio e a ativação de mecanismos que se opõe a este estímulo, em particular, o sistema renina-angiotensina. Mais recentemente esse conceito foi reforçado

pela identificação e caracterização molecular de formas raras de hipertensão arterial monogenéticas que têm em comum mecanismos fisiopatológicos que afetam diretamente a capacidade de excreção renal de eletrólitos e se caracterizam por expansão de volume, baixos níveis de atividade de renina plasmática e boa resposta à terapêutica com diuréticos.

Gene da α -aducina

Essa é uma proteína do citoesqueleto envolvida com a transdução de sinais intracelulares e atividade da ATPase sódio/potássio tubular renal. Variantes desse gene têm sido associadas à gênese da hipertensão primária e com diferença de resposta a terapia diurética aguda e crônica em subgrupos de pacientes hipertensos. Essas evidências ilustram o potencial de genes candidatos para hipertensão, ou as vias fisiológicas das quais eles fazem parte, serem utilizados para desenvolvimento de novos alvos terapêuticos ou como instrumento para estratificação de pacientes.

Genes do complexo das proteínas-G

Uma variante da subunidade β -3 da proteína G está associada ao aumento de responsividade a estímulos de substâncias vasoativas e fatores de crescimento. Essa variante tem sido associada a maior resposta pressora interindividual a terapia com hidroclorotiazida. Além disso, há evidências de sua associação à obesidade e situações caracterizadas por baixos níveis de atividade de renina e elevação de pressão diastólica.

Esses exemplos evidenciam a importância de se identificar variantes genéticas e fenótipos intermediários que possam ser utilizados para estratificação de risco de pacientes hipertensos, identificação de vias

celulares que possam se tornar alvos terapêuticos mais específicos e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

A jornada para o conhecimento das relações entre fatores genéticos e ambientais na determinação de variações interindividuais da pressão arterial ou capacidade de prever variações de resposta a agentes anti-hipertensivos está apenas em seu início. As evidências apresentadas acima são de maior utilidade no momento para rejeitar a hipótese nula, ou seja, a premissa "polimorfismos genéticos influenciam a farmacodinâmica de mecanismos de ação de agentes anti-hipertensivos" não é falsa. Entretanto, é importante salientar que o maior componente de variação interindividual da pressão arterial e da resposta a agentes anti-hipertensivos permanece desconhecido. Por isso, ainda não dispomos de um conjunto de variantes que possa ser utilizado para quantificar o risco de um paciente hipertenso ou capaz de identificar indivíduos da população geral sujeitos a um maior risco ou até mesmo para a estratificação de pacientes para receber tratamento individualizado.

Chegaremos lá?

A solução desse processo passa pelo reconhecimento de que a gênese de problemas biológicos complexos depende da inter-relação de um conjunto de fatores genéticos, até o momento pouco conhecidos, e de suas interações com fatores ambientais, também, de natureza múltipla. Nesse contexto, é muito pouco provável que um único fator genético venha a explicar isoladamente um componente importante da variação da resposta pressórea a diferentes agentes anti-hipertensivos. Isso sugere, também, que a possibilidade de prever fenômenos complexos com precisão para ter utilidade clínica dependerá da capacidade de análise simultânea de múltiplos genes, envol-

vendo milhares de medidas, e, também, capacidade de análise de todo esse material. Várias iniciativas vêm sendo desenvolvidas para atingir esse objetivo tanto do ponto de vista tecnológico (para que seja significativo e compatível com a demanda de uma doença que afeta milhões) e teórico. Evidências recentes utilizando animais de experimentação têm fornecido elementos sugestivos que dão suporte, “*proof of*

principle”, a esta estratégia que é mais conhecida como farmacogenômica.

Conclusão

Tratamento anti-hipertensivo individualizado com base na estratificação fenotípica e genotípica é realidade? As evidências apresentadas acima mostram que tecnicamente nos aproximamos desta realidade. A recompensa para se

atingir tal objetivo justifica plenamente os esforços empenhados e é nisto que se baseia grande parte das promessas médicas para os próximos anos. Acredita-se que o tratamento individualizado da hipertensão arterial seja fundamental para uma redução efetiva da morbimortalidade cardiovascular e, conseqüentemente, redução de custos e oferta de melhor qualidade de vida para os milhares de pacientes hipertensos.

Réplias

A série de argumentos apresentados contrários à individualização terapêutica, hoje, com base na estratificação fenotípica e genética é o melhor argumento a favor de que ela seja instaurada com urgência.

Estamos participando do desenvolvimento de um novo modelo de assistência à saúde no qual informações genéticas deverão conduzir a um modelo de assistência mais preciso e individualizado, incluindo opções terapêuticas variadas mesmo para doenças complexas, mais comuns na população. Entretanto, é importante salientar que uma das características mais importantes dessa transição é tratar-se muito mais de um processo *evolucionário* do que *revolucionário*. Dessa forma, a questão não deve ser se devemos ou não aderir, mas muito mais de como nos preparar para melhor participarmos desse processo, estejamos envolvidos no desenvolvimento, na aplicação e/ou na regulamentação desse novo sistema de assistência à saúde.

O pragmatismo que norteou a argumentação contrária neste debate ilustra bem o dilema em que vive o profissional de saúde no seu dia-a-dia. O pragmatismo é necessário mas não deve ser usado para inibir a introdução de novas tecnologias e abordagens que estão em desenvolvimento. Da mesma maneira como profissionais da saúde e

pacientes aprenderam a tomar decisões baseados em informações médicas, como, por exemplo, níveis de colesterol, nos tornaremos, também, conhecedores de genética para lidar com esse novo modelo de saúde.

A interação de genes e fatores ambientais diversos está no cerne de nossa existência. O conhecimento desta equação em detalhes que permitam a nossa interferência para reduzir ou evitar o sofrimento recebeu recentemente um grande estímulo com o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano e as inúmeras conseqüências que estão advindo deste. Além da possibilidade de um dia virmos a entender o quebra-cabeça que está por trás de diferenças fisiológicas ou de determinantes patológicos, teremos de lidar, também, com uma série de dilemas éticos e morais decorrentes da habilidade de agrupar em quantidade informações genéticas individuais.

O nosso maior desafio é como traduzir novas tecnologias e conhecimento em prática clínica, ou seja, como fazer tratamento anti-hipertensivo individualizado com base na estratificação fenotípica e genotípica, por exemplo. A assistência à saúde se tornará mais individualizada e integrada, assim como a sua regulamentação. Esses processos deverão ser flexíveis e sensíveis a variações, mas robustos para garantir à população e aos indivi-

duos segurança e eficácia no seu uso. Mais do que nunca (e certamente muito mais do que afirmamos em palestras e conferências) o tratamento da hipertensão deverá ser multiprofissional.

Segundo pesquisa recente do Instituto de Medicina dos EUA, leva-se em média 17 anos para um novo conhecimento gerado em ensaios randomizados controlados ser incorporado na prática médica e mesmo assim de maneira heterogênea. O que caracteriza o atual período é o senso de oportunidade de aproveitar os conhecimentos da genômica para gerar novos produtos que incluem testes para identificar doenças mendelianas ou para predição de doenças complexas mais prevalentes na população ou para avaliação prognóstica precisa de indivíduos afetados para que possam ser estratificados e receber a melhor intervenção terapêutica. Esses produtos começam a aparecer dia após dia e assim continuarão pelas próximas décadas. Nós iniciamos um processo sem volta cujo potencial é de difícil visualização, mas que requer antes de mais nada familiarização em genética a todos aqueles que participam no desenvolvimento, na aplicação, na regulamentação e principalmente aqueles que desfrutarão desse novo sistema de assistência à saúde.

José Eduardo Krieger

Existe uma máxima no folclore médico que pode ser aplicada para ilustrar o “debate” entre as duas idéias: valorizar ou não os aspectos fenotípicos (e genotípicos). Ei-la: “*Nunca seja o primeiro a receitar um ‘remédio’ novo, nem o último a abandoná-lo*”. Essa frase foi escrita para mostrar o crescente avanço de novas tecnologias, drogas e procedimentos em geral e a dificuldade do médico clínico em saber se deve ou não “usar” as novas tecnologias ou procedimentos em detrimento de tecnologias “antigas”.

Entendo que na discussão dessa temática, proposta pelo Prof. Heimann, ainda não é hora de “mudar de remédio”, ou seja (super)valorizar os as-

pectos fenotípicos, em oposição ao alcançar o alvo terapêutico, sem levar em conta esta faceta.

Aplicando essa máxima às posições que este missivista e o seu debatedor defenderam, podemos afirmar que ambos defendem posições semelhantes. O futuro, que entendo ainda distante, contrariamente ao meu debatedor, é promissor para o estabelecimento de painéis “genômicos e fenotípicos”. O futuro, não hoje.

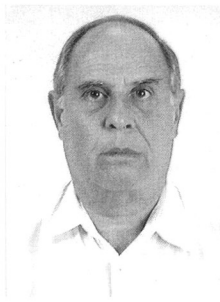
Hoje – reitero, não vamos perder o foco – o objetivo é reduzir a pressão arterial, com o arsenal disponível. O Prof. J. E. Krieger foi muito feliz ao comentar que aspectos fenotípicos respondem por somente 20% a 30% da variabilidade da pressão interin-

dividual, ou seja, pouco, diante dos 70% ou 80% que não podem ser, *ainda*, determinados. Ressalte-se que, com o uso de duas ou mais drogas, é irrelevante perguntar qual é mais eficaz ou que melhor protege o paciente.

Uma pergunta que eu gostaria que os leitores meditassem a respeito é se os “consensos” estariam certos ao recomendar formalmente que entre os vários itens a serem avaliados na administração da primeira droga anti-hipertensiva, sugere-se considerar o “provável” mecanismo fisiopatológico subjacente. Há evidências e comprovação para tal?

José Luiz Santello

Comentários do Moderador



Inicialmente manifestei meus mais efusivos aplausos ao Doutor Fernando Nobre, Editor da *Revista Brasileira de Hipertensão*, pela iniciativa de im-

plantar uma nova seção na *Revista*, para discussão de temas polêmicos. Trata-se de uma iniciativa da maior importância, tanto do ponto de vista científico quanto do ponto de vista didático e assistencial. A iniciativa adquire relevância maior ainda quando se considera a área de enfoque, a hipertensão arterial. Mais ainda, até onde vai meu conhecimento, trata-se de iniciativa única na literatura internacional nesse campo do conhecimento.

A hipertensão arterial primária tem algumas características peculiares que

permitem afirmar sem nenhuma dúvida que há a necessidade de um constante debate sobre os mecanismos hipertensores e sobre o tratamento anti-hipertensivo. Trata-se de uma patologia ou síndrome cuja prevalência é muito elevada no mundo todo, somente sendo suplantada pela prevalência de infecções de vias aéreas superiores, pelo menos nos EUA. O insucesso no controle da pressão arterial em pacientes hipertensos é a regra. Mesmo nos indivíduos cujo controle pressórico foi atingido, o risco de ocorrerem complicações cardiovasculares é maior do que na população sadia, conforme mencionado por um dos debatedores. Considerando-se o tratamento anti-hipertensivo e as complicações cardiovasculares e renais, o custo social e econômico é imenso. Os investimentos em pesquisa no campo da hipertensão estão entre

os maiores da área biomédica. Todas essas características certamente devem gerar uma profunda frustração no profissional médico, no clínico, no especialista que lida no seu dia-a-dia com pacientes portadores de hipertensão arterial. No entanto, essa enorme frustração pode e deve ser canalizada na geração de esforços para a solução dos problemas. O debate com base em informações científicas é uma dessas múltiplas iniciativas que certamente contribuem para a mencionada solução dos problemas.

Na nossa concepção, um mediador não deve tomar posição em relação às partes envolvidas no debate. Por isso, encerro meus comentários agradecendo ao Prof. Dr. José Eduardo Krieger e ao Dr. José Luiz Santello, colegas do mais alto gabarito científico e clínico e que

gentilmente aceitaram participar deste debate. Agradeço também ao Dr. Fernando Nobre pelo honroso convite, dando-me a oportunidade para a coordenação desta seção de controvérsias cujo primeiro capítulo

está sendo publicado neste número da *Revista*.

Finalmente, espero receber dos leitores inúmeras cartas com perguntas, sugestões, críticas etc., que serão publicadas nos números se-

guintes da *Revista*, juntamente com as correspondentes respostas e comentários.

Joel C. Heimann

Moderador

Professor Livre-Docente da FMUSP