

Revista Brasileira de

HIPERTENSÃO
 Brazilian Journal of Hypertension

PUBLICAÇÕES DE 2005

Número 1 – Janeiro / Março
**Variabilidade da pressão arterial:
 aspectos fisiopatológicos e clínicos**
 Rubens Fazan Júnior

Número 2 – Abril / Junho
**Bases farmacológicas para o
 tratamento da hipertensão arterial**
 Zuleica Bruno Fortes

Número 3 – Julho / Setembro
Síndrome metabólica
 Heno Ferreira Lopes

Número 4 – Outubro / Dezembro
**Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial:
 fisiopatologia e implicações terapêuticas**
 Hélio César Salgado

PUBLICAÇÕES DE 2004

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

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

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

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

EXPEDIENTE**Editor**

Fernando Nobre

Editores-Assistentes

Álvaro Avezum
 Andréa Araújo Brandão
 Celso Amodeo
 Flávio D. Fuchs
 Marcelo Correia
 Nereida Kilza da Costa Lima
 Rubens Fazan Júnior

Editor Convidado

Zuleica Bruno Fortes

Secretária Executiva

Aparecida Luiza Rufato

Conselho Editorial

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia



Diretoria (Biênio 2004/2005)

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

Conselho Fiscal

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



Diretoria (Biênio 2004/2005)

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

Revista Brasileira de
HIPERTENSÃO
Brazilian Journal of Hypertension

73 **CARTA DO EDITOR**

74 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

- 75 Measuring blood pressure: the importance of understanding variation
Tom Marshall

83 **EDITORIAL**

Zuleica Bruno Fortes

ARTIGOS ORIGINAIS

- 84 Receptores nucleares, receptores de membrana e mensageiros secundários
Augusto C. I. Montezano, Rita C. A. Tostes
- 89 Mecanismos da contração do músculo liso vascular
Therezinha Bandiera Paiva, Nelson Carvalho Farias
- 93 Medicamentos anti-hipertensivos que atuam no sistema nervoso central
Eduardo Tibiriçá, Marcos Adriano Lessa
- 97 Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II
Maria Helena C. Carvalho, André Luiz Colaço, Luiz Borges Bispo da Silva, Maria Cristina O. Salgado
- 103 Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio
Dorothy Nigro, Zuleica Bruno Fortes
- 108 Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e antiinflamatórios não-esteróides
Zuleica Bruno Fortes, Dorothy Nigro

COMUNICAÇÕES BREVES

Andréa Araújo Brandão

- 112 Marcadores inflamatórios e hipertensão arterial
Heno Ferreira Lopes
- 114 Perspectivas da associação de fármacos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica
Patrícia Guerrero, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs

CURSOS

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Álvaro Avezum

- 119 Ensaio clínico randomizado: papéis conflitantes ou complementares para a tomada de decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica?
Hélio Penna Guimarães, Otávio Berwanger, Álvaro Avezum, Leopoldo Soares Piegas

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Nereida Kílza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

- 123 Drogas ilícitas – mecanismos fisiopatológicos
Renata Rodrigues Teixeira de Castro
- 125 Drogas ilícitas – abordagem clínica
Marcelo Bezerra de Menezes, Paula Menezes Luciano, Antonio Pazin Filho

LITERATURA ATUAL

Flávio D. Fuchs

- 129 Both Red Wine and Beer Elevate Blood-Pressure in Normotensive Men
Comentários: Larissa Leopoldo, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs
- 130 Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure
Comentários: Isabela Dutra, Sandro Cadaval Gonçalves, Erlon Oliveira de A. Silva, Flávio Danni Fuchs
- 132 Effect of Long-Acting Nifedipine on Mortality and Cardiovascular Morbidity in Patients with Stable Angina Requiring Treatment (ACTION Trial): Randomized Controlled
Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs

CASO CLÍNICO

- 134 O papel da monitorização ambulatorial da pressão arterial no diagnóstico e tratamento do portador de hipertensão arterial
Gonzaga CC, Perez Hervaz HE, Flato UAP, Salles VAA, Pinto VBC, Pimenta E, Borelli FAO, Passarelli Jr O, Sousa GM, Amodeo C

- 137 **ERRATA**

- 138 **AGENDA 2005**

- 140 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



A importância da medida correta da pressão arterial para fins diagnósticos ou de avaliação da eficácia do tratamento anti-hipertensivo instituído é incontestável.

Também, sabemos que o procedimento é, muitas vezes, inapropriadamente realizado e, por conseguinte, a medida da pressão, na maioria das vezes, é incorretamente realizada.

Recentemente, Sheps e Sheldon (*Am J Hypertens* 2004;17:354-60) discutem esse assunto concluindo que sendo a pressão arterial medida de forma incorreta pelos médicos, estes deveriam deixar de realizar esse procedimento, reservando-o a enfermeiras bem treinadas.

Estão certos, em parte, com essas conclusões.

Em estudo realizado pelo grupo da Unidade Clínica de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Nobre *et al. Arq Bras Cardiol* 2003;809:89-93) realmente identificamos que somente 50% dos médicos avaliados, incluindo docentes e residentes do Departamento de Clínica Médica dessa instituição, realizaram adequadamente os procedimentos recomendados para a correta avaliação da pressão arterial. Entretanto, igualmente as enfermeiras ou auxiliares de enfermagem, nessa mesma pesquisa, não tiveram acerto superior à mesma percentagem.

Assim, essa não seria a alternativa ideal para a corrigir a freqüentemente inadequada avaliação da pressão arterial por parte de médicos.

Em carta publicada no mesmo periódico (Nobre F. *Am J Hypertens* 2005;18:145) questionamos as sugestões de Sheps e Sheldon e sugerimos que “se alguém não está realizando adequadamente uma tarefa que lhe compete, ele não deverá deixar de fazê-la, mas aprender a realizá-la corretamente”.

Essa antiga polêmica em torno da medida da pressão arterial e os fatores principais de erro no procedimento são muito bem discutidos pelo Dr. Thomas Marshal em artigo na seção “Contribuição Internacional” desse número da **Revista Brasileira de Hipertensão**.

Se a medida da pressão arterial se reveste de importância pelas razões já acima discutidas, igualmente o conhecimento dos aspectos farmacológicos que cercam os medicamentos anti-hipertensivos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são de grande relevância.

A Prof^a. Zuleika Fortes coordena, nessa edição, um grupo de importantes profissionais envolvidos com o estudo da hipertensão arterial que escrevem sobre os mecanismos farmacológicos das drogas anti-hipertensivas.

As outras seções que usualmente compõem cada edição da **Revista Brasileira de Hipertensão** nos trazem, igualmente, contribuições de alto nível e grande importância prática.

Temos certeza de que a leitura desse número resultará em grandes benefícios aos leitores.

Fernando Nobre
Editor



Maceió recebe a cardiologia do país

Em outubro, Maceió será sede do II Simpósio Nacional da SBC/DHA. Cerca de 50 especialistas de todo o país estarão reunidos durante três dias para discutirem temas relevantes que dizem respeito ao diagnóstico e ao tratamento da enfermidade que confere a maior morbidade e mortalidade em todo o mundo. A proposta, iniciada em Recife, de discutir ciência com aplicação clínica será também a tônica desse segundo evento nacional.

Uma programação científica cuidadosamente elaborada por uma ampla comissão científica, coordenada pelo Dr. Décio Mion, abrangerá uma temática atualizada que contempla assuntos relevantes da prática diária de todos os profissionais interessados em hipertensão arterial.

Como a abordagem da hipertensão arterial exige a integração de várias categorias profissionais, teremos durante a realização do II Simpósio Nacional da SBC/DHA, diversas atividades programadas, como:

- a) Fórum de Nutrição: discutirá sobre o cuidar do paciente hipertenso na ótica do nutricionista;
- b) Fórum Luso-Brasileiro de Enfermagem: totalmente voltado para o cuidar do hipertenso na ótica do Saúde da Família, com um Simpósio Satélite que discutirá essa estratégia a partir da experiência de um grupo de enfermeiros da Universidade de Portalegre (Portugal);
- c) Oficina voltada para Gestores de Saúde: com a temática "Como organizar um serviço de atendimento ao paciente hipertenso na ótica do Serviço Público e da Universidade";
- d) Fórum do SESI/CNI sobre estratégias na prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis nos trabalhadores das indústrias brasileiras;
- e) Atividade voltada para educação popular voltada para Agentes Comunitários da Saúde (ACS) e Auxiliares de Enfermagem.

Para realizarmos esse Evento contamos com um substancial apoio de várias indústrias farmacêuticas e firmas de equipamentos que, em paralelo, estarão realizando uma bela e marcante Feira de Produtos. Uma firma de eventos de Maceió, a MEP Eventos, cuidará dos detalhes para que todos que atenderem a esse convite se sintam em casa.

Os Simpósios Nacionais, definitivamente, são Eventos que vieram para ficar no calendário anual da SBC/DHA.

Marco Antônio Mota Gomes

Presidente do SBC/DHA (gestão 2004-2005)

Measuring blood pressure: the importance of understanding variation

Tom Marshall¹

ABSTRACT

Blood pressure is intrinsically variable. Because of this measured blood pressure shows a degree of random variation. In an individual patient, random variation in measured blood pressure causes chance variation in the diagnosis of hypertension. This means that decisions about whether to start treatment of high blood pressure are in part determined by chance. In particular it means that in population groups with a low prevalence of hypertension, the number who are incorrectly diagnosed may be greater than the number who are correctly diagnosed.

In an individual patient who is started on treatment, random variation in measured blood pressure causes very significant chance variation when we try to determine whether a treatment is effectively reducing blood pressure. This means that decisions about whether to change treatments are in large part determined by chance. Random variation in measured blood pressure is much greater than the difference between a low dose and a high dose treatment or the difference between one drug treatment and another. Variation in blood pressure measurement therefore causes all subsequent decisions about to be subject to a great deal of arbitrary variation.

Neither using the average of many blood pressure measurements nor 24-hour ambulatory blood pressure monitoring fully resolve this problem. The most satisfactory solution to the diagnostic problem is to follow the lead of New Zealand and European hypertension guidelines and base the decision to treat on the patient's cardiovascular risk. Cardiovascular risk correlates better with potential benefit to the pa-

tient and because it is determined in large part by age and sex, it is a measurement that is less affected by chance variation in measured blood pressure. The solution to the problem of follow up is more radical. Many clinical trials have demonstrated that drugs are effective in lowering blood pressure. We do not need to confirm this fact in every one of our patients.

KEY WORDS

Blood pressure, antihypertensive treatment, measurement, treatment effect

INTRODUCTION

Clinical medicine deals with uncertainties. But some uncertainties are more recognised than others. We know that symptoms vary, that people change their opinions, that clinical signs are not constant. This is also true of the measurements we take. Variation in measurement can have important implications.

Blood pressure measurement is affected by two kinds of errors: systematic error and random error. Systematic errors affect the patient, the instrument or the clinician and have effects on blood pressure that are predictable to a degree. It has been found, for example the presence of a final-year medical student during examination raises measured blood pressure¹. Taking blood tests may increase measured blood pressure². The use of an uncalibrated sphygmomanometer may lead to systematic error with blood pressure measured as either too high or too low³. Zero-digit bias means that blood pressures with a terminal digit of zero are over-repre-

Recebido: 11/05/2005 Aceito: 10/06/2005

¹ Lecturer in Public Health, Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, Reino Unido.

Correspondência para: Tom Marshall. Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, B15 2TT – Reino Unido – Fone: 0121 414 7832; e-mail: T.P.Marshall@bham.ac.uk

sented⁴. An insufficient rest period before measurement increases measured blood pressure⁵, as does inadequate cuff size⁶. A number of factors affecting the patient – such as cold, pain or a full bladder – influence measured blood pressure⁷. Systematic errors are addressed by the use of a standardised measurement technique and appropriately calibrated equipment.

Random error is not addressed by the use of a standardised measurement technique. When we measure blood pressure we are measuring something that is intrinsically variable. Even if all other factors are held constant, every cardiac cycle produces a different blood pressure: both systolic and diastolic. Usually the differences are small, but sometimes they are large. We can think of this variability in a mathematical way. The systolic blood pressure produced by each cardiac cycle is one member of a population of blood pressures. The population has a mean and a standard deviation. Each time we measure it we are estimating the mean systolic blood pressure by taking a sample from the population of all possible blood pressures. These measured blood pressures are likely to show a normal distribution and their dispersion is described by the standard deviation. Most of measured blood pressures will be close to the true mean, some will not be close to the true mean. If we know the dispersion of measured blood pressure (the standard deviation of measured blood pressure), we can determine the accuracy of measured blood pressure. We can also determine the effect that measurement error has on clinical decision-making.

In this review I use simplified mathematical modelling to demonstrate the effects of random error in blood pressure measurement. This is undertaken in several steps. The first is to obtain an estimate of the variability of measured blood pressure. The next step is to demonstrate what happens when – in accordance with clinical guidelines – we measure blood pressure and diagnose patients. The third step is to demonstrate what happens when – in accordance with good clinical practice – we measure blood pressure during follow-up. The aim of this is not to produce a precise description of what happens in clinical practice: this is not possible. It is instead to illustrate how, even in a simplified demonstration, measurement variation causes us to ask some fundamental

questions about how we define, diagnose and treat high blood pressure in individual patients.

THE EXTENT OF RANDOM VARIATION IN MEASURED BLOOD PRESSURE

The usual measurement of variability is the standard deviation. Yet if we compare two individuals whose systolic blood pressures have the same standard deviation (10 mmHg), but different means (120 mmHg *versus* 180 mmHg) we would agree that the lower mean blood pressure shows greater variation. The standard deviation of measured blood pressure is therefore best expressed as a percentage of mean blood pressure: the coefficient of variation. A recent estimate of between visit blood pressure variability is that the intra-individual coefficient of variation for systolic blood pressure measurements is 9.9% and for diastolic blood pressure is 9.2%⁸.

What does this mean? A single measured systolic blood pressure of 160 mm Hg systolic is an estimate of a patient's true mean systolic blood pressure. We can be 95% certain that their true mean systolic blood pressure lies between 191 mm Hg and 129 mm Hg. This is a much wider range than many clinicians appreciate. To put it another way, if we were to measure systolic blood pressure once in each of 100 patients and find it to be 160 mm Hg, 10 of those patients would have true blood pressures of under 140 mm Hg. Even taking the average of four blood pressures does not entirely resolve this problem. If we measure systolic blood pressure four times in each of 100 patients and find their mean to be 160 mm Hg, one of those patients would have a true blood pressure under 140 mm Hg (Figure 1).

MODELLING THE EFFECTS OF RANDOM VARIATION ON THE DIAGNOSIS OF HYPERTENSION

The first important implication of random variation in measured blood pressure is that patients can be misdiagnosed. In common with any diagnostic or screening test, diagnosis of eligibility for treatment is subject to false positives (patients who do not meet treatment criteria but who are misclassified as meeting treatment criteria, B in Figure 2) and false negatives (patients

Figure 1. Test positives and true positives.

Clinically diagnosed treatment eligibility status	True treatment eligibility status	
	Positive	Negative
Positive	A	B
Negative	C	D

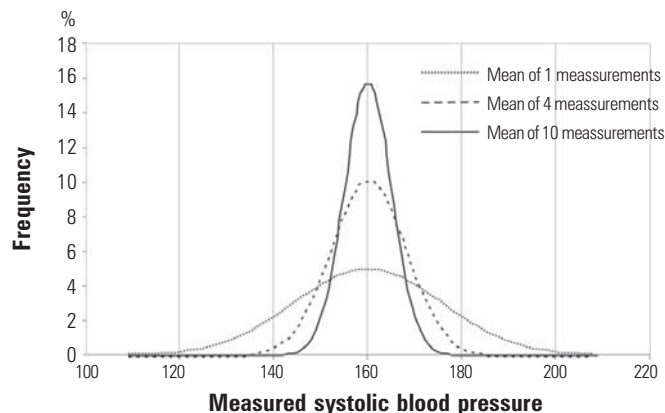


Figure 2. Frequency distribution of measured systolic blood pressure in an individual whose true mean blood pressure is 160 mm Hg.

who do meet treatment criteria but are misclassified as not meet treatment criteria, C in Figure 2). The proportion of test positives that are true positives ($A / [A + B]$ in Figure 2) is the Positive Predictive Value of a test. This is a useful index of the test's ability to correctly identify patients truly needing treatment. The proportion of test negatives that are true negatives ($C / [C + D]$ in Figure 2) is the Negative Predictive Value: an index of the test's ability to correctly identify patients truly not needing treatment.

TREATMENT ELIGIBILITY CRITERIA

Brazilian guidelines recommend that blood pressure should be measured at least twice before diagnosis. They define the following patients as eligible for drug treatment: anyone with blood pressure $\geq 60/100$ mm Hg; those with blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg if they also have multiple risk factors, diabetes or evidence of existing atherosclerotic disease; those with blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg if they also have diabetes or evidence of existing atherosclerotic disease⁹.

MODEL POPULATION

It is possible to model the effects of applying the effects of applying the Brazilian hypertension guidelines to a population. Ideally we would use a survey representative of the Brazilian population, but for simplicity I have used a sample of 2000 individuals who are aged 16 to 85 and are not known to have cardiovascular disease. It is derived from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) – a comprehensive survey of the health and nutritional characteristics of the U.S. population¹⁰.

DETERMINING TRUE AND DIAGNOSED TREATMENT ELIGIBILITY

Risk factor data for all 2000 individuals are entered into an Excel spreadsheet. Each individual's blood pressure as recorded

in the survey data is regarded as their true blood pressure. Using their recorded risk factor data ten-year cardiovascular risk, ten-year coronary risk and ten-year cardiovascular mortality risk are calculated for all individuals in the sample population using the Framingham and SCORE risk equations¹¹⁻¹³. These will be used to determine treatment eligibility under guidelines other than those from Brazil.

To reflect the random variability of measured blood pressure, each individual is assigned six clinically measured blood pressures. These are the sum of their true blood pressure and a random number. The random numbers are generated by Excel to have a mean of zero and a standard deviation of 9.9% and 9.2% of the true systolic and diastolic blood pressure respectively.

From their true risk factor status and blood pressure we can determine the number of person who are truly eligible for treatment under Brazilian guidelines. True treatment eligibility status is entered into the Excel spreadsheet.

We can also determine how many individuals would be clinically diagnosed as hypertensive based on one clinical measurement of their blood pressure. Clinically diagnosed treatment eligibility status is also entered into the Excel spreadsheet. The process is repeated for clinically diagnosed treatment eligibility status based on the average of two, three, four, five or six blood pressure measurements.

Using the Pivot Table function in Excel it is easy to determine the Positive Predictive Value and the Negative Predictive Value of a clinical diagnosis of hypertension based on the average of one, two or more blood pressure measurements. Since the Positive and Negative Predictive Values vary by age, the results are presented in age bands.

RESULTS

The results of this analysis are shown in Table 1. A diagnosis of hypertension based on the average of one, two or three measurements has a low Positive Predictive Value in persons under 35. In other words the majority of persons who are diagnosed as hypertensive in this age group are truly normotensive. Why is this? The reason is simple. Only 4% of individuals in this age group are truly eligible for treatment, however on any single occasion 10% will have a measured blood pressure above the treatment threshold. In addition, because their blood pressures are near the treatment threshold, not all of those truly eligible for treatment are correctly identified. Even when a diagnosis of hypertension is based on the mean of six measurements, a significant minority of young adults will be incorrectly diagnosed as hypertensive. This misdiagnosis is important

The converse is true for persons over 75: 31% are truly not eligible for treatment, but on any single occasion 35% have blood

Table 1. Positive and Negative Predictive Values of a diagnosis of hypertension based on the average of one, two, three, four, five and six blood pressure measurements.

Age band	Positive Predictive Values (95% confidence interval) resulting from N blood pressure measurements					
	One measurement	Two measurements	Three measurements	Four measurements	Five measurements	Six measurements
16-34	0.31 (0.20-0.42)	0.43 (0.3-0.57)	0.53 (0.39-0.67)	0.61 (0.45-0.77)	0.63 (0.48-0.78)	0.71 (0.56-0.86)
35-44	0.42 (0.33-0.5)	0.57 (0.48-0.66)	0.62 (0.53-0.72)	0.72 (0.62-0.82)	0.79 (0.70-0.87)	0.75 (0.65-0.84)
45-54	0.54 (0.47-0.61)	0.64 (0.57-0.71)	0.66 (0.59-0.73)	0.76 (0.69-0.83)	0.78 (0.71-0.85)	0.81 (0.74-0.87)
55-64	0.60 (0.54-0.67)	0.70 (0.64-0.76)	0.80 (0.74-0.85)	0.83 (0.77-0.88)	0.84 (0.79-0.90)	0.85 (0.80-0.90)
65-74	0.83 (0.78-0.88)	0.89 (0.84-0.93)	0.88 (0.83-0.92)	0.88 (0.84-0.93)	0.88 (0.84-0.93)	0.85 (0.80-0.90)
75+	0.92 (0.88-0.96)	0.88 (0.82-0.93)	0.89 (0.84-0.94)	0.94 (0.90-0.97)	0.93 (0.89-0.97)	0.95 (0.92-0.99)
Age band	Negative Predictive Values (95% confidence interval) resulting from N blood pressure measurements					
	One measurement	Two measurements	Three measurements	Four measurements	Five measurements	Six measurements
16-34	0.99 (0.98-1.00)	0.99 (0.98-1.00)	1.00 (0.99-1.00)	0.99 (0.98-1.00)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.00)
35-44	0.96 (0.94-0.98)	0.98 (0.97-0.99)	0.98 (0.97-0.99)	0.98 (0.97-0.99)	0.99 (0.98-1.00)	0.99 (0.98-1.00)
45-54	0.95 (0.93-0.97)	0.97 (0.95-0.98)	0.96 (0.95-0.98)	0.97 (0.96-0.98)	0.97 (0.96-0.99)	0.98 (0.97-0.99)
55-64	0.86 (0.84-0.89)	0.88 (0.85-0.91)	0.94 (0.92-0.96)	0.94 (0.92-0.96)	0.96 (0.94-0.97)	0.95 (0.93-0.97)
65-74	0.83 (0.79-0.87)	0.88 (0.85-0.91)	0.88 (0.84-0.91)	0.92 (0.90-0.95)	0.95 (0.93-0.97)	0.89 (0.87-0.92)
75+	0.75 (0.68-0.81)	0.78 (0.72-0.83)	0.79 (0.73-0.84)	0.86 (0.81-0.90)	0.84 (0.79-0.89)	0.88 (0.84-0.92)

pressures below the treatment threshold. This means that among elderly adults who are diagnosed as normotensive after three measurements, about 20% are truly eligible for treatment.

MODELLING THE EFFECTS OF RANDOM VARIATION ON TREATMENT AND FOLLOW-UP OF HYPERTENSION

The second important implication of random variation in measured blood pressure is in the follow-up of hypertension. Here the effect of measurement error is to play havoc with attempts to determine whether a treatment is effective in an individual patient. The average effect on blood pressure of a single antihypertensive drug at a standard dose is 9.1/5.5 mm Hg¹⁴. This reduction may seem small, but in clinical trials blood pressure falls on placebo treatments, reminding us that some of the apparent fall in blood pressure seen in clinical practice is regression to the mean. In other words, average blood pressure is often overestimated before treatment.

The first observation to make is that the random variability of blood pressure is much greater than the typical effect of treatment. It is immediately obvious that to know whether a treatment is effective we must take the average of many measurements. We can think of this as a sample-size problem, which will be familiar to anyone who has undertaken a clinical trial. If we are trying to compare two mean blood pressures we need to decide how big a difference we are looking for (effect size); how certain we want to be that we will detect a true difference in blood pressure (power); and how confident we want to be that the effect we observe is not due to chance (alpha or the P value). For example if we want to determine whether a hypertensive patient's blood pressure has been reduced by 10 mm Hg with a power of 0.75 and alpha of 0.25, we need the average of 8 measurements before and after treatment. Readers can confirm this by consulting an online sample size calculator¹⁵. Clearly we do not make judgements about effectiveness based on the average of eight measurements before and after treatment. But what are the implications of this for clinical practice?

THE MODEL POPULATION

However it is instructive to model the effects of treatment and what happens when blood pressure is measured during follow-up. The analysis begins with the same sample of 2000 patients. If we measure every patient's blood pressure twice we will diagnose 525 as eligible for treatment: 374 (71%) of these are truly eligible for treatment, 151 (29%) have been incorrectly diagnosed because of random variations in their measured blood pressure.

MODELLING THE EFFECTS OF TREATMENT WITH A SINGLE DRUG

Let us assume that all 525 are prescribed a single antihypertensive drug at a standard dose (eg: hydrochlorothiazide 25mg or lisinopril 10mg). The average effect of a standard dose on systolic and diastolic blood pressure can be calculated using an algorithm derived from meta-analysis of clinical trials^{14,16}. Let us assume that all patients have the predicted response to single drug treatment: a true pre-treatment blood pressure of 155/91 mm Hg falls to 146/80 mm Hg on treatment; a true pre-treatment blood pressure of 164/94 mm Hg falls to 154/82 mm Hg on treatment. Each patient is therefore assigned a true on-treatment blood pressure.

Blood pressure measured during follow-up is subject to measurement error. For each patient, three on-treatment measured blood pressures are generated in the same way as described above: these are the blood pressures in each of three successive clinic visits. Each on-treatment measured blood pressure is the true on-treatment blood pressure plus a random error term. The data are entered into the Excel spreadsheet.

TRUE TREATMENT EFFECT AND APPARENT TREATMENT EFFECT

The clinician's judgement about whether a treatment is effective is not based on the true treatment effect (the difference between true pre-treatment and true on-treatment blood pressure), but on the apparent treatment effect. The apparent treatment effect is the difference between the average of two pre-treatment clinical measurements and a clinical on-treatment measurement. For the purposes of this analysis a patient whose systolic blood pressure is 4 mm Hg lower at follow-up can be defined as appearing to respond to treatment.

RESULTS

In this model, the true mean reduction in systolic blood pressure across all 525 patients is 9 mm Hg (range 5 mm Hg to 16 mm Hg). The true treatment effect is therefore greater than 4 mm Hg in all patients.

The apparent reduction in systolic blood pressure (the difference between the average of two pre-treatment measurements and one blood pressure measurement at first follow-up visit) has a mean of 11 mm Hg (range -45 mm Hg to 55 mm Hg). This average reduction is larger than the true reduction because some patients show regression to the mean – their blood pressure was overestimated prior to treatment. More importantly, the apparent reduction in blood pressure varies very widely: 24% of patients appear to have increased their blood pressure on treatment (one by 45 mm Hg); 31% appear to show reductions of more than 20 mm Hg.

What happens if the apparent reduction in blood pressure is based on the difference between the average of two pre-treatment measurements and the average of measurements

at three follow-up visits? In this case the apparent reduction in blood pressure has a mean of 12 mm Hg (range -25 mm Hg to 50 mm Hg). Apparent reductions in blood pressure still vary widely between patients: 21% appear to have increased their blood pressure on treatment; 28% show reductions of more than 20 mm Hg (Figure 3).

Using a single blood pressure measurement 33% of patients appear not to have responded to treatment (<4 mm Hg reduction in systolic blood pressure). Using the mean of three follow-up blood pressures, 28% of patients appear not to have responded to treatment. In other words, at each follow-up visit a third of patients are likely to have their medication changed unnecessarily because they are thought not to be effective. With each subsequent visit, further patients will have unnecessary changes to their medication.

DISCUSSION

The analyses above are intended to illustrate the effects of variation. But to what extent do they inform us about real clinical situations? Misdiagnosis is determined by two factors: the variability of measured blood pressure and the prevalence of true hypertension.

The variability of measured blood pressure is well described. Similar estimates of blood pressure variability have been found in other studies¹⁷. The largest published study of diastolic blood pressure variability between clinic visits reported larger coefficients of variation (11.4% to 16.6%), although systolic blood pressure variability was not reported¹⁸. The estimate of variability used in this analysis has been de-

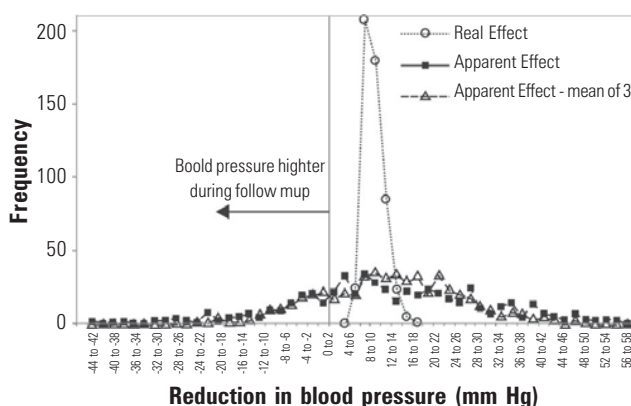


Figure 3. Real and apparent effects of treatment on systolic blood pressure in 525 patients.

Note: For apparent effects, pre-treatment blood pressure is based on the mean of two measurements and on-treatment blood pressure is based on the mean of one or three measurements.

rived from meta-analysis of clinical trials. They are based on large samples: 15,576 patients for systolic and 6,807 patients for diastolic blood pressure. In most of the clinical trials each recorded blood pressure was the average of two blood pressure measurements (some trials used an average of three) at each clinic visit. Measures were taken in the same arm, taken with patients seated, after 5 minutes rest using a mercury or Hawksley random zero sphygmomanometer. In other words measurement technique was exemplary. It is likely that variability is greater in clinical practice.

THE PROBLEM OF DIAGNOSIS

The prevalence of hypertension is itself determined by two factors: the distribution of blood pressure in the population and the criteria used to define hypertension. Although the prevalence of hypertension (using current Brazilian criteria) is probably different in Brazil than in the USA, in almost all societies, hypertension is infrequent in young adults and common in the elderly. It is therefore likely that false positives are also a problem in young Brazilians and false negatives a problem in older Brazilians. Fundamentally, the problem is this. The diagnostic test (blood pressure measurement) is not sufficiently accurate to distinguish between true and false positives when the prevalence of hypertension is very low or between true and false negatives when the prevalence of hypertension is very high. We can consider solutions to this problem, but we must also ask ourselves: what is the purpose of a diagnosis of hypertension and why are we trying to categorise our patients in this way?

There are a number of possible solutions to the diagnostic problems caused by blood pressure variability. One suggestion is to take the average of at least six blood pressure measurements before deciding whether to treat high blood pressure in young adults and to take at least four measurements before ruling out hypertension in the elderly. This may not be practical.

Another suggestion is make greater use of 24-hour ambulatory monitoring¹⁹. However mean daytime blood pressure measured by 24-ambulatory blood pressure monitoring also shows considerable variation. The coefficients of variation for mean daily blood pressures from 24-hour ambulatory blood pressure measurements six months apart, have been reported as 7.7% / 6.6% (systolic / diastolic)²⁰. In a study of haemodialysis patients the coefficient of variation for 24-hour ambulatory blood pressure was 7.5% / 8.1%²¹. This variability is similar to that obtained from the mean of two clinic measurements. For 24-hour monitoring to become more widely used in diagnosis of hypertension, advocates must demonstrate that it indeed provides less variable estimates of blood pressure than a series of clinic based measurements.

Perhaps we need to look more fundamentally at the problem of misdiagnosis. What is the purpose of categorising patients as hypertensive? To distinguish between patients who benefit from treatment and those who do not. But there is no threshold at which higher blood pressure is not associated with higher risk²². In addition, lowering blood pressure essentially reverses epidemiological risk: whether pre-treatment blood pressure was high, or in the normal range^{23,24,25}. For this reason it has long been recognised epidemiologically derived risk tables are a much better predictor of benefit than blood pressure alone²⁶. Since 1993, New Zealand hypertension guidelines advocated the use of risk tables to determine absolute risk of cardiovascular disease and likelihood of benefiting from treatment²⁷. Current European²⁸, British²⁹, Australian³⁰ and New Zealand³¹ guidelines recommend numerical estimation of cardiovascular risk before determining whether patients should be given blood pressure lowering treatments. Patients with modestly raised blood pressures (in Europe $\geq 140/90$ mm Hg; in New Zealand $\geq 115/75$ mm Hg) are treated if their risk exceeds a given threshold. Only patients with very high blood pressures (New Zealand $\geq 170/100$ mm Hg; Europe $\geq 180/110$ mm Hg) are offered treatment irrespective of risk.

This approach has some important implications. The aim of treatment is to reduce cardiovascular risk, not to reduce blood pressure. The aim of diagnosis is therefore to identify those at highest risk, not those with highest blood pressures. In the first place young adults are not at high risk. In the sample population of 2000, there is not a single patient under 35 eligible for treatment under either European or New Zealand guidelines: nor would there be any false positives. Indeed the New Zealand guidelines explicitly state that patients under 35 should not routinely have their blood pressure measured. Secondly, because the most important determinants of cardiovascular risk - age and sex - are not subject to measurement error, cardiovascular risk is less affected by blood pressure measurement error. Applying this approach to the sample of 2000 described above we can estimate cardiovascular risk on the basis of a single measured blood pressure and group patients into three categories. The 1193 individuals whose ten-year cardiovascular risk (on the basis of one blood pressure measurement) is under 7.5% are definitely low-risk: there is no need to check their blood pressure again. The 281 whose cardiovascular risk is over 25% (on the basis of one blood pressure measurement) are definitely high risk. They should be treated. Only the 526 individuals whose five-year risk lies between 7.5% and 25% need a more accurate estimate of their blood pressure.

Current Brazilian hypertension guidelines are influenced by guidelines from the U.S. U.S. guidelines do recommend

numerical estimation of risk but instead rely on simple categorization of patients by a series of risk factors³². As a result much larger numbers of young adults are eligible for treatment under U.S than New Zealand, U.K. or Australian guidelines³³. This increases the potential for misclassification. The categorical approach to risk factors in Brazilian guidelines also results in treatment of individuals at lower risk of cardiovascular disease than under other guidelines (Figure 4).

THE PROBLEM OF MONITORING PATIENTS ON TREATMENT

The analysis illustrates that it is difficult to be certain whether a patient has responded to a standard drug treatment by measuring their blood pressure in the clinic. But the problems of clinical practice are greater. It is recognised that certain types of patients respond better to particular drugs³⁴. Low-renin hypertension responds better to thiazide diuretics than to beta-blockers³⁵. However for any given patient, the differences between the effects of the optimum drug and a non-optimum drug are less than the average effects of a standard drug treatment. It is therefore very difficult to distinguish between those who are responding well to a drug and those who are responding poorly. When a patient's medications are changed it is therefore very difficult to distinguish between differential responses to different classes of drug and random variation in blood pressure. The problem is even greater when trying to determine whether increasing the dose of a medication has had any additional effect on blood pressure. Doubling the dose of an antihypertensive drug on average reduces blood pressure by a further 2/1 mm Hg (systolic/diastolic)¹⁴. It is clearly impossible to distinguish between this and random variation.

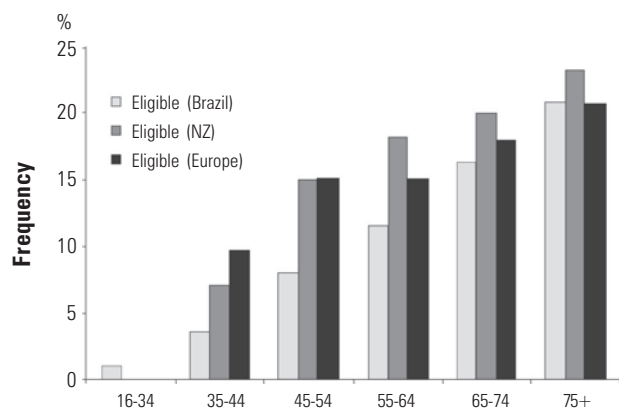


Figure 4. Average cardiovascular risk of patients eligible for treatment under Brazilian, European and New Zealand hypertension guidelines.

Source: see text.

Is there a solution to this? One potential solution is for patients to monitor their own blood pressure at home. Studies have shown to produce results similar to that of ambulatory blood pressure monitoring^{36,37}. It is acceptable to patients³⁸. Most recently, the use of home measurements during follow-up has been shown to lead to lower costs and less intensive treatment when compared to clinic measurements³⁹. There is even potential for the use of charting techniques to improve the sensitivity of home measurements as a means of determining treatment effects^{40,41}. But home measurement is problem free: not all sphygmomanometers are accurate⁴²; some patients cannot undertake self-measurement; and even with very frequent monitoring it will be virtually impossible to determine whether a change in drug or a change in dose has had an effect on blood pressure.

Again we need to ask the more fundamental question. What is the purpose of monitoring blood pressure during follow up? Presumably we want to know if patients are responding to treatment. But we already know the answer to this. The evidence of many large clinical trials tells us that antihypertensive drugs do lower blood pressure and gives us a good indication of how much effect a given drug will have¹⁴. The evidence of a few blood pressure measurements taken before and after treatment in an individual patient is started is much less reliable. It may lead us to lead us to overtreat - causing adverse effects and affecting compliance - or to undertreat. The obvious solution is to abandon most routine blood pressure measurement during follow-up. Instead, in most cases we can adopt the "fire and forget" approach advocated by some in the management of hyperlipidaemia⁴³. We need to establish a baseline pre-treatment blood pressure that is sufficiently accurate to determine whether our patient needs a standard dose of one, two, three or four antihypertensive drugs¹⁶. Drugs are added sequentially either until the required number of treatments is reached or the patient prefers to take no additional medications. Treatment need only be altered if patients experience adverse effects.

CONCLUSION

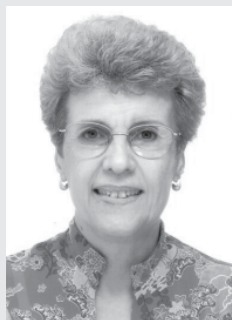
Blood pressure is intrinsically variable and blood pressure measurement is therefore subject to considerable random variation. One result of this is that patients can be misclassified as needing treatment when they do not or as not needing treatment when they do. This should make us ask fundamental questions about the purpose of blood pressure measurement. To a large extent misclassification can be avoided by making greater use of numerical risk estimation in determining which patients should have further blood pressure measurements and which patients should be treated.

A second result of misclassification is that we cannot reliably determine whether an individual patient is responding to treatment. It is not possible to distinguish between random variation in blood pressure and small effects of treatment. If blood pressure monitoring is to be carried out during follow up it should be undertaken frequently, preferably by the patient and interpreted with the aid of charts. However in most cases it may be simpler not to monitor patients' blood pressure at all.

REFERENCES

- Matthys J, De Meyere M, Mervielde I *et al.* Influence of the presence of doctors-in-training on the blood pressure of patients. A randomised controlled trial in 22 teaching practices. *J Hum Hypertens* 2004;18:769-73.
- Marshall T, Anantharachagan A, Choudhary K *et al.* A randomised controlled trial of the effect of anticipation of a blood test on blood pressure. *J Hum Hypertens* 2002;16:621-5.
- Rouse A, Marshall T. The extent and implications of sphygmomanometer calibration error in primary care. *J Hum Hypertens* 2001;15(9):587-92.
- Ali S, Rouse A. Practice audits: reliability of sphygmomanometers and blood pressure recording bias *J Hum Hypertens* 2002;16:359-61.
- Bakx JC, Netea RT, van den Hoogen HJM *et al.* De invloed van een rustperiode op de bloeddruk. {The influence of a rest period on blood pressure measurement.} *Huisarts en Wetenschap* 1999;42:53-6.
- Bakx C, Oerlemans G, van den Hoogen H *et al.* The influence of cuff size on blood pressure measurement *J Hum Hypertens* 1997;11: 439-45.
- Reeves RA. Does this patient have hypertension? How to measure blood pressure. *JAMA* 1995;273:12118.
- Wright JM, Musini VJ. Blood pressure variability: lessons learned from a systematic review. Poster presentation D20, 8th International Cochrane Colloquium. October 2000, Cape Town. Further details obtained from a personal communication (e-mail) on 21st July 2003
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial. Fevereiro 2002.
- NHANES 1999-2000 Data Release (June 2002). http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes99_00.htm Last accessed 8th January 2004.
- Anderson KM, Odell PM, Silson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles *Am Heart J* 1991;121:293-8.
- Anderson KA, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Graham on behalf of the SCORE project group *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *Eur Heart J* 2003 24: 987-1003.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials *BMJ* 2003;326:1427-32.
- <http://www.health.ucalgary.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html> Last accessed 1st April 2005.
- Marshall T. How many antihypertensives do patients need to achieve a target blood pressure? *J Hum Hypertens* 2005;19:317-9.
- Andersen UO, Henriksen JH, Jensen G. Copenhagen City Heart Study Group. Sources of measurement variation in blood pressure in large-scale epidemiological surveys with follow-up. *Blood Pressure* 2002; 11(6):357-65.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Variability of blood pressure and the results of screening in the hypertension detection and follow-up program. *J Chron Dis* 1978;31:651-67.
- Pickering TG. How should we take blood pressure in clinical practice? The wider use of home and ambulatory monitoring should be encouraged *BMJ* 2003;327(7418):E150-1.
- Brueren MM, van Limpt P, Schouten HJA *et al.* Is a Series of Blood Pressure Measurements by the General Practitioner or the Patient a Reliable Alternative to Ambulatory Blood Pressure Measurement? A Study in General Practice With Reference to Short-term and Long-term Between-Visit Variability *Am J Hypertens* 1997;10:879-85.
- Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, Mansoor GA, White WB. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis* 2000;36(5):983-90.
- Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies *Lancet* 2002;360:1903-13.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
- Collins R, Peto R, MacMahon S *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Madhavan S, Alderman MH. The potential effect of blood pressure reduction on cardiovascular disease. A cautionary note. *Arch Int Med* 1981;141:1583-6.
- Jackson R, Barham P, Bills J, *et al.* The management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993;307:107-10.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K *et al.* and Silber European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J*, 2003;24:1601-10.
- Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R, on behalf of the Societies. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80 (Suppl 2).
- Heart Foundation. Hypertension Management Guide for Doctors 2004. Published December 2003. www.heartfoundation.com.au Last accessed 11th March 2004.
- The assessment and management of cardiovascular risk evidence-based best practice guideline. New Zealand Guidelines Group (NZGG) December 2003 [Last accessed 23rd February 2004.] http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?guidelineID=35
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233, May 2003.
- Marshall T. Evaluating national guidelines for prevention of cardiovascular disease in primary care *J Eval Clin Pract* [in press 2005].
- Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics* 2003;4(1):53-65.
- Freis ED, Materson BJ, Flamenbaum V. Comparison of propranolol or hydrochlorothiazide alone for the treatment of hypertension III. Evaluation of the renion-angiotensin system. *Am J Med* 1983;4:1029-41.
- Gomes MAM, Pierin AMG, Segre CA. Home blood pressure measurement and ambulatory blood pressure measurement versus office blood pressure measurement. *Arq Bras Cardio* 1998;71(4):581-5.
- Rickerby J. The role of home blood pressure measurement in managing hypertension: an evidence-based review *J Hum Hypertens* 2002;16:469-72.
- Little P, Barnett J, Barnsley L *et al.* Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ* 2002;325:258-9.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H *et al.* Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;5:291(8):955-64.
- Solodky C, Chen H, Jones PK *et al.* Patients as partners in clinical research: a proposal for applying quality improvement methods to patient care. *Medical Care* 1998;36(8 Suppl):AS13-20.
- Cornelissen G, Halberg F, Hawkins D *et al.* Individual assessment of antihypertensive response by self-starting cumulative sums. *J Medl Engin Technol* 1997;(3-4):111-20.
- O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Inaccuracy of seven popular sphygmomanometers for home measurement of blood pressure. *J Hypertension* 1990;8(7):621-34.
- Shepherd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002;359:2271-3.

Terapia anti-hipertensiva



Esta edição da **Revista Brasileira de Hipertensão** dedica-se a explorar “As bases farmacológicas da terapia anti-hipertensiva”. Na escolha dos temas tive em mente oferecer aos leitores a oportunidade de rever/relembrar conceitos básicos de biofísica e teoria geral dos receptores farmacológicos, rever/relembrar a complexidade do sistema nervoso central, sistema renina-angiotensina e sistema nervoso autônomo, na abordagem dos efeitos das drogas anti-hipertensivas.

Os conceitos básicos da contração do músculo liso vascular são abordados de forma precisa e rica em informação pela Prof^a. Terezinha Bandeira Paiva e colaborador. O artigo fornecerá a base para a compreensão do controle da pressão arterial e dos agentes anti-hipertensivos em seus mecanismos mais íntimos.

Os conceitos sobre receptores farmacológicos são abordados com riqueza de detalhes, mas sem perder clareza e objetividade pela Prof^a. Rita de Cássia Tostes Passaglia e colaborador. A pesquisa sobre interação droga–receptor evoluiu bastante nos últimos anos, permitindo hoje se ter idéia mais clara e organizada desse tópico. No artigo, mostram-se os pontos passíveis de interferência na complexa rede de receptores já descritos, o que é fundamental para a compreensão dos efeitos terapêuticos e colaterais de fármacos utilizados na clínica. O potencial farmacológico de agonistas de receptores ativados por peroxissoma (PPARs) no tratamento de doenças cardiovasculares também é mencionado/discutido.

A visão da participação do sistema nervoso central na terapia anti-hipertensiva é comentada pelo Prof. Eduardo Vera Tibiriçá e colaborador. Na última década, com o reconhecimento dos sítios de ligação de imidazolininas, como alvo terapêutico para o desenvolvimento de novos fármacos anti-hipertensivos de ação central, novas moléculas foram sintetizadas. Portanto, surgem novas alternativas para o tratamento da hipertensão, inclusive para pacientes com necessidades especiais, como as grávidas ou os obesos diabéticos.

As Prof^{as}. Maria Helena Catelli de Carvalho e Maria Cristina de Oliveira Salgado e colaboradores encarregaram-se do tema sistema renina-angiotensina e apresentam o tema, tão explorado na literatura científica, de forma original, completa e atual, permitindo assim atualização em tópico dos mais importantes na terapia anti-hipertensiva.

Quanto aos bloqueadores de cálcio e os diuréticos são abordados de forma concisa, mas atual, pela Prof^a. Dorothy Nigro com minha colaboração. Pretendemos com esse artigo reunir informações sobre esses fármacos de forma resumida para completar a lista de possibilidades de tratamento anti-hipertensivo, embasadas nos conhecimentos farmacológicos.

O uso simultâneo de antiinflamatórios (AINEs) e anti-hipertensivos é freqüente em geriatria e pode levar à perda do controle anti-hipertensivo, representando problema relativamente comum na prática clínica. Por isso, no artigo interação, abordei, em colaboração com a Prof^a. Dorothy, tal tema que continua a suscitar debates. O mecanismo de ação dos AINEs e seus efeitos foram discutidos para que se possa entender os efeitos não desejados advindos de sua interação com anti-hipertensivos.

Esperamos que a leitura traga subsídios para a melhor escolha do agente anti-hipertensivo pelo clínico, o melhor entendimento do tratamento por outros profissionais de saúde e melhor compreensão de dados experimentais para aqueles envolvidos com pesquisa básica.

Zuleica Bruno Fortes
Editora Convidada

Receptores nucleares, receptores de membrana e mensageiros secundários

Nuclear receptors, membrane receptors and second messengers

Augusto C.I. Montezano¹, Rita C.A. Tostes¹

RESUMO

Os efeitos produzidos por fármacos ou medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são decorrentes de sua interação com componentes macromoleculares das células, como receptores, enzimas, proteínas transportadoras, canais iônicos. A ativação de um receptor modifica a função de componentes interligados ao mesmo, iniciando uma série de alterações intracelulares, como ativação de proteínas efetoras e geração de mensageiros secundários, que irão determinar mudanças na função celular. Existem quatro famílias de receptores: (1) acoplados a proteínas G; (2) nucleares; (3) com atividade enzimática intrínseca e (4) tipo canais iônicos. Os mensageiros secundários mais conhecidos são AMPc, GMPc, IP₃, DAG, íons Ca²⁺ e óxido nítrico. Os alvos celulares para os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são apresentados no texto.

PALAVRAS-CHAVE

Receptores, vias de sinalização, sistema cardiovascular.

ABSTRACT

The effects of anti-hypertensive drugs result from their interaction with macromolecular components of the organism, such as receptors, enzymes, transporters, ion channels. Receptor activation modifies the cellular function by activation of effector proteins and second messengers generation. There are four families of receptors: 1) G-protein-coupled receptors, 2) Nuclear or intracellular receptors, 3) receptors with intrinsic enzymatic activity and 4) ion channels. Well-characterized second messengers include cAMP, cGMP, IP₃, DAG, Ca²⁺ and nitric oxide. Cellular targets for anti-hypertensive drugs are presented in the text.

KEY WORDS

Receptors, signaling pathways, cardiovascular system.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial desencadeiam suas ações por interagirem com componentes macromoleculares das células, também conhecidos como alvos celulares para ação de fármacos. Existem diferentes classes de alvos celulares: (1) proteínas com funções específicas (proteínas que atuam como receptores, enzimas, proteínas estruturais, proteínas transportadoras, canais iônicos); (2) ácidos nucleicos; (3) pequenas moléculas ou íons como radicais livres e íons H⁺ (Tabela 1).

Na grande maioria das vezes, os medicamentos interagem com macromoléculas ou proteínas situadas na membrana celular e que tem a função específica de reconhecer sinais ou mensagens que chegam às células, geralmente na forma de estímulo químico (um hormônio, neurotransmissor ou mesmo um fármaco). Após ativação pelo estímulo químico, estas proteínas, conhecidas como receptores, ativam várias proteínas efetoras intracelulares que, por sua vez, geram pequenas moléculas sinalizadoras ou mensageiros secundários. Em outras palavras, a ativação do receptor modifica a função de

Recebido: 14/04/2005 Aceito: 26/05/2005

¹ Grupo de Pesquisa em Hipertensão Arterial, Depto. Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Rita C.A. Tostes. Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia, Av Lineu Prestes 1524, sala 210 – São Paulo – SP. Fone/fax: (11) 3091-7801; e-mail: rtostes@usp.br

Tabela 1. Exemplos de alvos celulares para ação de medicamentos usados no tratamento da hipertensão arterial e/ou outras doenças do sistema cardiovascular.

Alvos celulares	Classe de medicamentos que atuam neste local	Exemplos
Receptores acoplados a proteínas G	Antagonistas β -adrenoceptores (β -bloqueadores) Antagonistas de α -adrenoceptores Antagonistas receptores AT1 angiotensina II Antagonistas receptores para endotelina-1 Agonistas α -2-adrenérgicos	Atenolol Metoprolol Propranolol Doxazosina Prazosina Trimazosina Losartan Telmisartan Valsartan Bosentan Tezosentan Sitaxsentan Clonidina Moxonidina Rilmenidina
Receptores intracelulares	Antagonistas receptores mineralocorticóides PPARs	Espironolactona Eplerenona Fibratos Troglitazona Rosiglitazona
Proteínas transportadoras	Inibidores da bomba Na^+/K^+ -ATPase (digitálicos) Inibidores de transportadores de Na^+ nos túbulos renais (diuréticos tiazídicos, de alça, poupadores de K^+)	Digoxina Digitoxina Clortalidona Hidroclorotiazida Indapamida Bumetamida Furosemida Amilorida Triantereno
Enzimas	Inibidores enzima conversora de angiotensina (IECA) Inibidores de Vasopectidases (inibidores da ECA e endopeptidase neutra, NEP)	Captopril Cilazapril Enalapril Omapatrilato Sampatrilato Gemopatrilato
Canais iônicos	Bloqueadores de canais de cálcio	Verapamil Diltiazem Amlodipina Isradipina Nifedipina

Em preto, medicamentos atualmente utilizados; em cinza, drogas com potencial terapêutico

componentes interligados ao mesmo, iniciando uma série de alterações intracelulares (ativação de vias de sinalização intracelulares) que irão determinar mudanças na função celular.

Como os receptores reconhecem um estímulo/mensagem que chega à célula e, em resposta, propagam o sinal regulatório para a célula, os mesmos atuam como elementos de integração da informação extracelular, ou seja, os receptores coordenam sinais provenientes de diferentes moléculas com a atividade metabólica da célula. Para exercer tal função,

os receptores apresentam dois domínios funcionais: (1) domínio para ligação da molécula sinalizadora e (2) domínio efetor.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES

Os receptores podem ser classificados em quatro grandes famílias.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Os receptores acoplados a proteínas G também são conhecidos como receptores com sete domínios transmembranares

por apresentarem segmentos α -helicoidais hidrofóbicos que atravessam a membrana plasmática sete vezes. Estes receptores regulam proteínas efetoras intracelulares pela ativação de proteínas ligadoras de nucleotídeos de guanina (G). As proteínas G estão associadas à superfície interna da membrana plasmática e apresentam três subunidades denominadas α , β e γ . A ativação do receptor pela molécula sinalizadora facilita a ligação de GTP à proteína G e promove dissociação das subunidades (subunidade α e subunidades β/γ), as quais afetam a atividade de proteínas efetoras, que podem ser enzimas (adenilato ciclase, fosfolipase C), canais iônicos (canais para Ca^{2+} , K^+ ou Na^+) ou proteínas de transporte (trocaador $\text{Na}^+\text{-H}^+$). Uma GTPase intrínseca à subunidade α hidrolisa o GTP a GDP, o que resulta na re-associação das subunidades e desativação da proteína G. Esta ativação temporária é suficiente para que ocorra uma considerável amplificação do sinal de transmissão trazido pela molécula sinalizadora. Receptores para adrenalina/noradrenalina, angiotensina II (Ang II), endotelina-1 (ET-1) e eicosanóides, são receptores acoplados a proteínas G.

RECEPTORES NUCLEARES OU INTRACELULARES

Estes receptores são proteínas solúveis que se ligam ao DNA para regular a transcrição de genes específicos. São membros de uma grande família de fatores de transcrição que podem ser regulados por fosforilação e/ou associação com outras proteínas celulares. Estes receptores apresentam três domínios independentes: o domínio para ligação do hormônio/fármaco, próximo à região C-terminal; o domínio de ligação a sítios específicos do DNA para ativação ou inibição da transcrição de genes específicos, localizado na região central do receptor; domínio localizado na região amino-terminal que modula a atividade do receptor. Receptores para hormônios esteroidais (mineralocorticóides, glicocorticóides, estrógeno, progesterona, testosterona, vitamina D, hormônios tireoidianos) e os receptores ativados por proliferadores de peroxisoma (PPARs) pertencem a esta família.

RECEPTORES COM ATIVIDADE ENZIMÁTICA

Estes receptores geralmente apresentam atividade de tirosina quinase ou serina/treonina quinase, isto é, fosforilam resíduos de tirosina ou resíduos de serina/treonina, respectivamente, do próprio receptor e de proteínas efetoras intracelulares, as quais podem ser enzimas (proteínas quinases ativadas por mitógenos, MAPKs), proteínas regulatórias ou estruturais. O domínio extracelular para ligação do hormônio está conectado ao domínio catalítico intracelular da proteína quinase por uma seqüência curta de aminoácidos hidrofóbicos que cruzam a membrana plasmática. Hormônios peptídicos que regulam crescimento, diferenciação, desenvolvimento e, em alguns casos, atividade metabólica, tais como fator de crescimento epidermal,

linfocinas e a insulina ativam receptores com atividade enzimática. O fator natriurético atrial (ANF) e o peptídeo guanilina também ativam esta classe de receptores. Entretanto, nestes casos, o domínio intracelular do receptor é a enzima guanilato ciclase que sintetiza o mensageiro secundário GMPc.

RECEPTORES QUE FORMAM CANAIS IÔNICOS

Também conhecidos como canais iônicos ativados por ligantes, são proteínas compostas por várias subunidades que atravessam a membrana plasmática e se organizam de tal modo a formar um canal iônico. Após a ligação do hormônio/neurotransmissor, a sinalização para o meio intracelular ocorre pela alteração do potencial de membrana ou composição iônica. Receptores para ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, aspartato e glicina pertencem a esta família.

MENSGEIRO SECUNDÁRIOS

Como mencionado anteriormente, a interação molécula sinalizadora-receptor promove ativação de vias de sinalização, ou seja, ativação de proteínas intracelulares responsáveis pela modificação da função celular (proteínas efetoras). A ativação das proteínas efetoras, por sua vez, promove a formação ou induz liberação de pequenas moléculas, conhecidas como mensageiros secundários, que amplificam o sinal inicial representado pelo agonista. Os mensageiros secundários são representados pelas moléculas de AMPc, GMPc (sintetizadas pela adenilato ciclase e guanilato ciclase, respectivamente), IP_3 , DAG (formados pela ação da fosfolipase C em fosfolípidos de membrana), íons Ca^{2+} (provenientes do meio extracelular via canais de Ca^{2+} na membrana plasmática ou de estoques de Ca^{2+} intracelulares) e óxido nítrico (NO) (Figura 1).

CLASSIFICAÇÃO DAS MOLÉCULAS SINALIZADORAS QUE ATUAM EM RECEPTORES

As moléculas sinalizadoras, sejam elas endógenas como os hormônios ou neurotransmissores, ou exógenas como os medicamentos, podem ser classificadas de acordo com o efeito produzido nos receptores e nas vias de sinalização intracelulares. Assim temos os **agonistas**, que são moléculas, que uma vez ligadas ao receptor desencadeiam um efeito celular. **Agonistas totais** podem produzir resposta máxima em um determinado tecido, enquanto **agonistas parciais** produzem resposta, mas de magnitude menor que a resposta máxima tecidual. Por ocuparem os receptores e produzirem resposta menor que aquela desencadeada pelos agonistas totais, os agonistas parciais acabam inibindo a resposta de um agonista total. Os **antagonistas** são moléculas sinalizadoras que se ligam ao receptor, mas não desencadeiam nenhum efeito próprio. Por outro lado, os antagonistas têm a importante função de bloquear o receptor e impedir a ligação

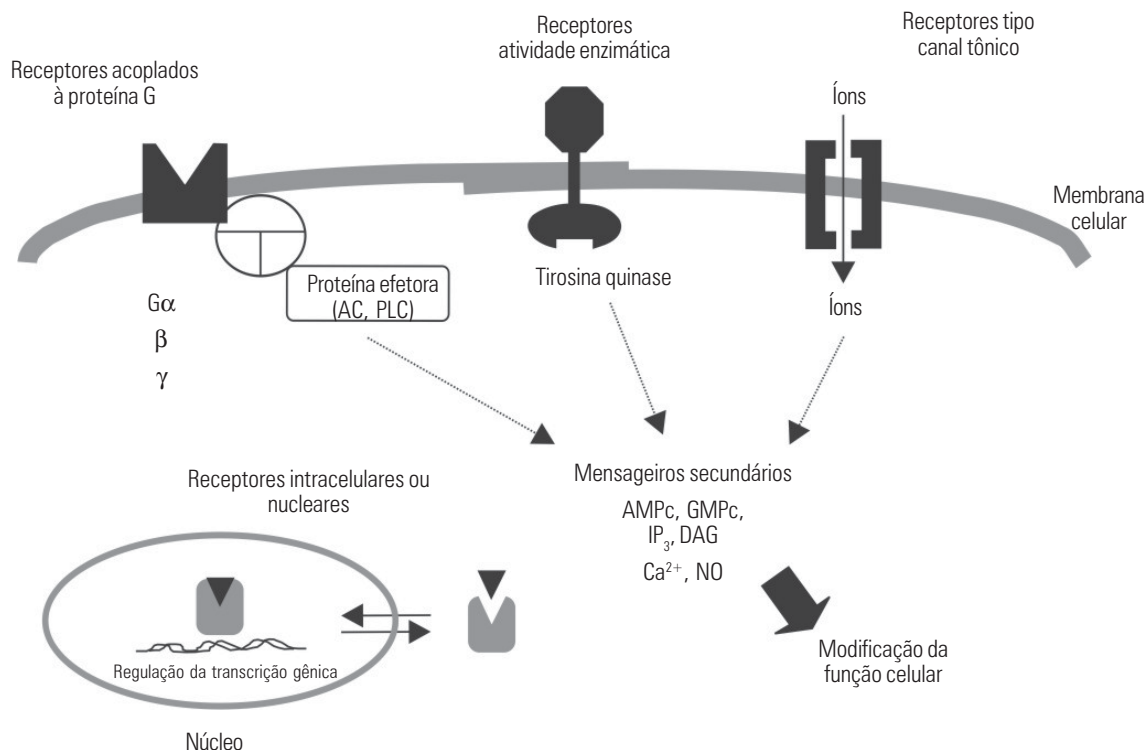


Figura 1. Receptores e vias de sinalização intracelular.

de um agonista e a resposta celular que o mesmo desencadearia. A ligação de fármacos ou medicamentos a receptores envolve todos os tipos conhecidos de interações químicas: ligações iônicas, pontes de hidrogênio, van der Waals, ligações hidrofóbicas e covalentes. Se a ligação é covalente, a duração da ação do fármaco é frequentemente (não necessariamente) prolongada e considerada irreversível.

Vários são os hormônios ou neurotransmissores que modulam a função cardiovascular e os receptores nos quais estes atuam constituem excelentes alvos celulares para a ação de medicamentos. As ações da noradrenalina/adrenalina são mediadas pela ativação de receptores β -adrenérgicos e α -adrenérgicos; a Ang II, o principal efetor do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tem suas ações mediadas pela ativação de receptores AT_1 e AT_2 . Uma nova classe de drogas tem chamado a atenção por seu potencial terapêutico no tratamento de doenças cardiovasculares, os agonistas PPARs.

RECEPTORES ATIVADOS POR PROLIFERADOS DE PEROXISSOMA

Receptores ativados por proliferados de peroxissoma (*Peroxisome proliferators-activated receptors* [PPARs]) são receptores pertencentes à família de receptores nucleares e foram inicial-

mente demonstrados como receptores envolvidos na proliferação de peroxissomas em fígado de camundongos¹. Posteriormente, os PPARs foram relacionados com a modulação de genes responsáveis pela regulação do metabolismo de lipídeos e glicose². São conhecidos três subtipos de PPARs (α , β/δ e γ).

PPAR α é encontrado em tecidos onde o catabolismo de ácidos graxos é importante (fígado, rins, coração e músculo) sendo estimulado por ligantes naturais (ácidos graxos e eicosanóides como leucotrieno B_4) e por ligantes sintéticos (fibratos)³. PPAR β/δ é expresso em vários tecidos e estudos recentes têm demonstrado sua participação no metabolismo de ácidos graxos e lipídeos, particularmente na musculatura esquelética³. PPAR γ regula a diferenciação de adipócitos e o armazenamento lipídico, sendo expresso em altos níveis nos tecidos adiposo e muscular esquelético, e seus ativadores seletivos são as glitazonas, como por exemplo a troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona³. Após ativação, os PPARs dissociam-se de seus co-repressores, recrutam co-ativadores e formam heterodímeros, com o receptor para retinóide X, que finalmente se ligam ao elemento responsivo para PPAR (PPARE) em genes-alvo no DNA celular, modulando a transcrição gênica⁴.

Além dos efeitos no metabolismo de lipídeos e carboidratos, os PPARs também modulam crescimento e migração

celular, estresse oxidativo e inflamação no sistema cardiovascular. PPAR α e γ são expressos em células endoteliais, musculares lisas vasculares, monócitos e macrófagos. Estes receptores quando ativados possuem efeitos antiinflamatórios caracterizados pela diminuição da expressão de citocinas (IL-6, TNF α , IL1 β) e prostaglandinas, da enzima COX-2, de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1, PECAM), de metaloproteinases (MMP-9), e da sintase de NO induzível (iNOS) em monócitos e em células endoteliais⁵. Estas ações estão relacionadas à inibição da sinalização de MAPKs pela inibição de fatores de transcrição como NF κ B e AP-1^{6,7}.

Em modelos experimentais de hipertensão e em humanos com doenças cardiovasculares, a ativação de PPAR α e γ diminui pressão sanguínea, estresse oxidativo, expressão de mediadores inflamatórios, endotelina-1 e fatores de risco para doenças cardiovasculares (como proteína C reativa e CD40L solúvel), acúmulo de componentes da matriz extracelular; além de aumentarem os níveis de adiponectina e prevenirem a

disfunção endotelial⁵. Estas ações também estão relacionadas com a inibição da sinalização para NF κ B, AP-1 e MAPK^{6,7}.

REFERÊNCIAS

1. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-50.
2. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circulation Research* 2004;94:1168-78.
3. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrinological Reviews* 1999;20:649-88.
4. Ijpenberg A, Jeannin E, Wahli W, Desvergne B. Polarity and specific sequence requirements of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)/retinoid X receptor heterodimer binding to DNA. A functional analysis of the malic enzyme gene PPAR response element. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272:20108-17.
5. Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors and cardiovascular remodeling. *American Journal of Physiology* 2005;288:H1037-43.
6. Diep QN, Touyz RM, Schiffrin EL. Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor- activator, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension* 2000;36:851-5.
7. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- B and AP-1. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:32048-54.

Mecanismos da contração do músculo liso vascular

Vascular smooth muscle contraction mechanisms

Therezinha Bandiera Paiva¹, Nelson Carvalho Farias¹

RESUMO

A transmissão do sinal originado na membrana plasmática, para promover a ligação entre a excitação e a contração, é feita através de acoplamento eletromecânico ou farmacomecânico, ambos levando ao aumento do cálcio intracelular. O primeiro é devido à despolarização da membrana, ativando canais de cálcio dependentes de voltagem; e o segundo resulta da interação de agonistas com receptores ligados à proteína G, ativando as fosfolipases e liberando o inositol 1,4,5 trisfosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O IP₃ libera cálcio do retículo sarcoplasmático e o DAG ativa a proteína quinase C, aumentando a condutância dos canais de cálcio transmembranais. O cálcio intracelular, ao ligar-se à calmodulina, altera a sua conformação, permitindo sua interação com a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK), deslocando a seqüência auto inibitória da MLCK que fosforila a miosina. A exposição dos sítios ativos promove a ligação cíclica da porção globular da miosina com actina, seguida pela mudança do ângulo de orientação do complexo actomiosina, o que promove o deslizamento de um filamento sobre o outro. O desenvolvimento da tensão do músculo depende da ativação da miosina pela fosforilação direta e da ativação da actina, pela saída do complexo tropomiosina/caldesmon, induzida pela cálcio/calmodulina. A energia deste processo é devida ao ATP, liberado pela miosina ATPase após sua interação com a actina. As contrações do músculo liso vascular são do tipo tônico, desenvolvendo-se lentamente e mantendo um tônus constante. O tônus basal do músculo liso vascular é responsável pela manutenção da resistência periférica.

PALAVRAS-CHAVE

Cálcio, calmodulina, MLCK.

ABSTRACT

Transduction of excitatory signals from plasma membrane to the smooth muscle contractile machinery (excitation/contraction coupling) occurs via two major pathways that lead to increases in intracellular calcium: (1) electromechanical coupling due to membrane depolarization and activation of voltage-dependent calcium channels; (2) interaction of agonists with G protein coupled receptors activating phospholipase yielding inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG). IP₃ binds to receptors on the sarcoplasmic reticulum membrane causing calcium release into the cytoplasm. DAG activates protein kinase C which is known to increase ionic conductance through transmembrane calcium channels. Intracellular calcium binds to calmodulin that interacts with myosin light chain kinase (MLCK). Activated MLCK phosphorylates the myosin regulatory light chain and activates smooth muscle. Exposure of myosin-binding sites on actin filaments is required for actomyosin interaction. Tension development depends on both myosin activation by direct phosphorylation and actin activation caused by the relief of caldesmon-tropomyosin due to the calcium-calmodulin interaction. Vascular smooth muscle contraction is tonic, being slow in development and sustained. The smooth muscle basal tonus is responsible for the vascular peripheral resistance.

KEY WORDS

Calcium, calmodulin, MLCK.

Recebido: 18/04/2005 Aceito: 26/05/2005

¹ Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

Correspondência para: Departamento de Biofísica da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu, 862 – 7º andar – São Paulo – SP; e-mail: tbpaiva@biofis.epm.br

Os músculos lisos vasculares são os principais responsáveis pela atividade fisiológica normal do sistema circulatório. Alterações dessa musculatura estão ligadas a diversas doenças, tais como a hipertensão arterial, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Portanto, o estudo do mecanismo de seu funcionamento é fundamental para a compreensão e o tratamento das doenças desse sistema.

A transmissão do sinal originado na membrana plasmática para os receptores da maquinaria contrátil do músculo liso, isto é, o acoplamento excitação-contracção se faz por dois mecanismos principais: eletromecânico e farmacomecânico¹.

ACOPLAMENTO ELETROMECHANICO

Tem início com a despolarização da membrana plasmática devido à entrada de íons (por exemplo: Na⁺, K⁺, Cl⁻), alterando o gradiente eletroquímico e promovendo a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem. Este evento permite a difusão de cálcio extracelular para o interior da célula, obedecendo o gradiente de concentração².

Dois tipos de canais de cálcio foram descritos por eletrofisiologistas em músculo liso vascular: tipo L (*long lasting*) e tipo T (*transient*). A distribuição destes canais é variável, havendo entretanto uma preponderância dos canais do tipo L, que por esta razão são os mais estudados. A ativação dos canais tipo L, passando pela transição do estado fechado para o aberto, é devida à despolarização da membrana celular e a desativação ocorre quando a membrana celular é repolarizada ou hiperpolarizada. São lentamente inativados, e são os únicos canais sensíveis aos bloqueadores de cálcio do tipo dihidropiridinas³. São também regulados pelo próprio cálcio intracelular que os inibe reversivelmente, como foi demonstrado em célula muscular lisa isolada de veia porta⁴.

Os canais do tipo T são pouco estudados devido à ausência de drogas seletivas para a sua estimulação. Portanto, as suas funções são inferidas por correlação. São ativados em baixa voltagem e insensíveis aos bloqueadores de cálcio. O fato de eles serem ativados em membranas com potenciais de repouso mais negativos (hiperpolarizados), sugere que possam estar envolvidos na geração de correntes do tipo marca-passo, características da contração fásica dos músculos lisos⁵.

Canais de cálcio independentes de voltagem têm sido identificados em diferentes músculos lisos. Os exemplos que estão mais bem caracterizados são os canais ativados por receptores purinérgicos, estimulados pelo ATP⁶. Eles são distinguidos pela sua insensibilidade à nifedipina e ao cádmio e pela capacidade de se abrirem em potenciais muito negativos. Quando ativados, são permeáveis aos cátions monovalentes e por isso são considerados como canais não-seletivos. O estiramento também tem sido descrito como um dos responsáveis pela sua ativação⁷.

ACOPLAMENTO FARMACOMECHANICO

É independente da despolarização celular, mas envolve a interação de agonistas com os seus receptores acoplados à proteína G situada na membrana⁸ (Figura 1). As proteínas G são heterotrímeros compostos de três subunidades: alfa, beta e gama. Durante a ativação, a subunidade alfa se dissocia das demais e passa a ativar uma série de eventos. Diferenças entre as subunidades alfa conferem especificidade à resposta da proteína G. Por exemplo, a subunidade alfa_q induz vasoconstricção primariamente por ativar as fosfolipases celulares⁹.

Estas enzimas hidrolizam o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato associado à membrana, liberando o inositol 1,4,5 trisfosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG), que atuam em diferentes alvos¹⁰. O DAG ativa a proteína quinase C (PKC), responsável pelo aumento da condutância iônica dos canais transmembranais de cálcio (do tipo L) e de potássio. A PKC também modula a sensibilidade do aparato contrátil ao cálcio. Por outro lado, o IP₃ liga-se aos receptores de membrana do retículo sarcoplasmático, causando a liberação de cálcio para o citoplasma celular. O influxo de cálcio para o interior da célula também pode ocorrer através dos canais de cálcio operados por receptores (ROCs), sendo favorecido pelo seu gradiente¹¹. Estas são as condições primárias responsáveis pela força de contração, isto é, o aumento de cálcio no citoplasma.

PROTEÍNAS CONTRÁTEIS DO MÚSCULO LISO

As principais são: miosina, actina, calmodulina, caldesmon e tropomiosina. A miosina do músculo liso é semelhante à encontrada nos músculos estriados e em outras células não-musculares. É um hexâmero composto de duas cadeias pesadas (PM 200.000) e dois pares de cadeias leves (PM 20.000). A actina (PM 43.000) é uma proteína globular monomérica que em força iônica fisiológica se encontra polimerizada na forma de um filamento helicoidal duplo. A calmodulina (PM em torno de 16.000) é uma proteína multifuncional, ligante de cálcio, sendo um importante mediador de muitos efeitos regulatórios deste íon em vários sistemas, inclusive na contratilidade do músculo liso. O caldesmon (PM 140.000), apresenta uma estrutura dimérica que se encontra associada à actina, na ausência de cálcio. Em presença deste íon, forma-se o complexo Ca²⁺-calmodulina que se liga ao caldesmon deslocando-o da sua ligação com o filamento de actina, expondo assim os seus sítios de ligação com a miosina. A tropomiosina (PM 66.000) é uma proteína fibrosa, que junto com o caldesmon ocupa o sulco formado pelos dois filamentos de actina.

CONTRAÇÃO MUSCULAR

A contração desenvolvida pelas proteínas contráteis do músculo liso vascular depende primariamente do aumento

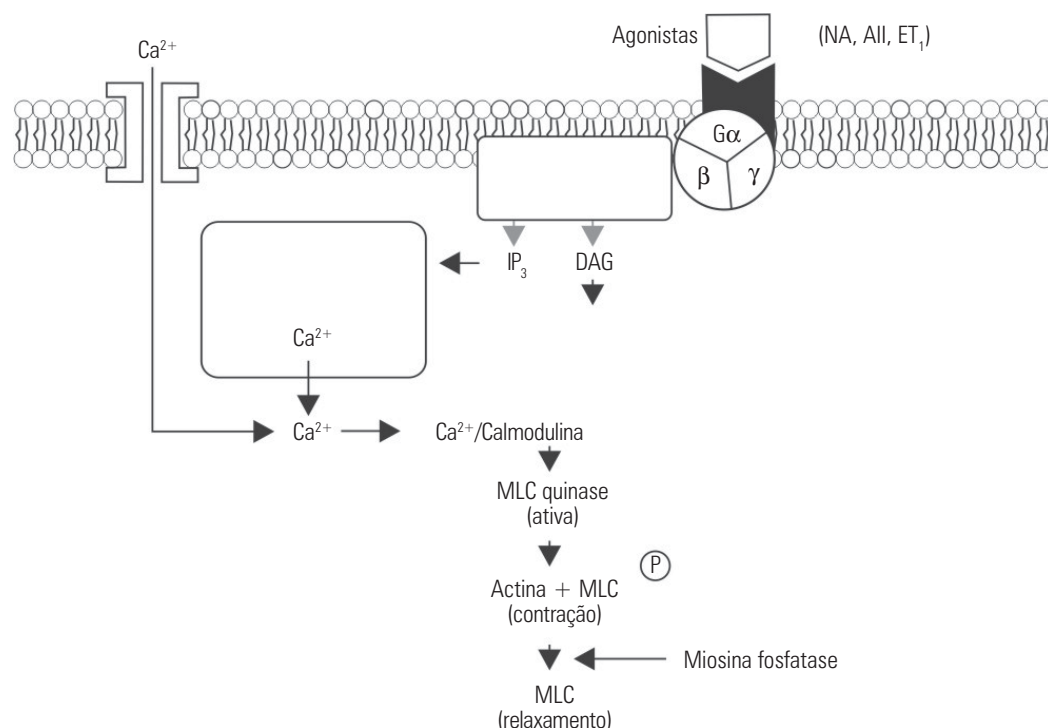


Figura 1. Regulação da contração do músculo liso vascular.

NA: noradrenalina, AII: angiotensina, ET: endotelina, ROCs: canais de cálcio operados por receptores, VOCs: canais de cálcio operados por voltagem, IP₃: 1,4,5, trisfosfato de inositol, DAG: diacilglicerol, PKC: pProteína quinase C, MLC: cadeia leve da miosina.

da concentração de cálcio ionizado no citoplasma¹². O primeiro alvo do cálcio intracelular aumentado é a calmodulina, que ao ligar-se a quatro íons cálcio, (Ca²⁺-calmodulina), altera a sua conformação, permitindo a interação com a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK). A associação da Ca²⁺-calmodulina com a MLCK altera a conformação do complexo, deslocando a seqüência auto-inibitória da MLCK, ativando a quinase e causando a fosforilação da miosina. A exposição dos sítios de ligação da miosina com a actina é necessária para que haja a formação do complexo actomiosina, que consiste na ligação cíclica da porção globular da miosina com a actina. A ligação é seguida pela mudança do ângulo de orientação do complexo actina-miosina, permitindo o deslizamento dos filamentos de miosina sobre a actina¹³. Por outro lado, no músculo em repouso os sítios de ligação da actina com a miosina estão obstruídos pelo complexo tropomiosina-caldesmon, localizado ao longo dos filamentos finos. A mudança de conformação do caldesmon (induzida pela Ca²⁺-calmodulina), libera o complexo tropomiosina-caldesmon, desbloqueando os sítios de ligação da actina e permitindo a formação do complexo actomiosina. Portanto, o desenvolvimento de tensão

do músculo liso depende da ativação da miosina pela fosforilação direta e da ativação da actina pela desinibição causada pela saída do complexo tropomiosina-caldesmon. A energia deste processo físico é devida ao ATP, que é liberado pela miosina ATPase após a sua interação com a actina⁵. Na maioria das vezes, a fosforilação da cadeia regulatória da miosina seria suficiente para determinar o desenvolvimento da contração do músculo liso; entretanto o caldesmon exerce efeito modulador neste processo⁵.

O relaxamento do músculo liso vascular ocorre pela reversão dos processos mencionados acima. A redução da concentração do cálcio leva à dissociação do complexo calmodulina-MLCK. O seqüestro do cálcio pelo retículo sarcoplasmático, ou a sua extrusão pelas cálcio ATPases da membrana plasmática, também contribuem para o relaxamento do músculo vascular.

A enzima fosfatase da cadeia leve da miosina desfosforila a miosina, reduzindo o número de pontes actina-miosina. Alguns dos complexos actomiosina restantes são lentamente dissociados, permitindo a manutenção de uma contração com reduzido gasto de energia (*latch state*)¹⁴.

A existência deste estado de contração é de difícil explicação experimental, porém é um modelo aceitável para explicar a dissociação entre tensão e gasto de energia durante a ocorrência da contração tônica isométrica do músculo liso. A dessensibilização ao cálcio também é um mecanismo indutor do relaxamento, que ocorre quando o músculo é tratado com agentes que elevam o nível de nucleotídeos intracelulares, tais como forskolin, isoproterenol e nitroprussiato de sódio¹⁵.

CONTRAÇÃO FÁSICA E TÔNICA DO MÚSCULO LISO

As propriedades contráteis dos músculos lisos podem ser classificadas em fásicas ou tônicas. As fásicas ocorrem principalmente em músculos lisos viscerais e veia porta na musculatura vascular; estas contrações se caracterizam por apresentarem rápida velocidade de contração e de relaxamento, não mantendo o tônus contrátil. As contrações tônicas se desenvolvem lentamente e mantêm o tônus efetivamente; são características dos músculos lisos vasculares, como por exemplo o da aorta. Os mecanismos responsáveis por este comportamento não estão bem esclarecidos. Possivelmente podem estar relacionados à sinalização por mensageiros diferentes ou diferentes cinéticas na formação das pontes entre actina e miosina, nos dois tipos de contração¹⁶.

REGULAÇÃO DO TÔNUS VASCULAR

O tônus arterial é o fator fundamental para o controle da resistência periférica da circulação, sendo o maior controlador da pressão arterial. A resistência vascular é estreitamente ligada ao balanço entre a vasoconstrição e a vasodilatação. Relatos da literatura² sugerem a possibilidade de canais de cálcio do tipo L permanecerem abertos em condições normais de potencial de membrana, permitindo o influxo de cálcio

para o interior da célula, com a finalidade de manter o tônus vascular e a resistência periférica. Portanto, os vasos de resistência manteriam um tônus basal e se contrairiam pela despolarização da membrana ou dilatariam em decorrência da abertura dos canais de K⁺ induzida por vasodilatadores, hiperpolarizando a membrana.

REFERÊNCIAS

1. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 1994;372:231-6.
2. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 1990;259:C3-18.
3. Albernethy DR, Soldatov NM. Structure-functional diversity of human L-type Ca²⁺ channel: perspectives for new pharmacological targets. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:724-8.
4. Oyha Y, Kitamura K, Kuriyama H. Regulation of calcium current by intracellular calcium in smooth muscle cells of rabbit portal vein. *Circ Res* 1988;62:375-83.
5. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of Smooth Muscle Contraction. *Physiol Rev* 1996;76:967-1003.
6. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor operated Ca²⁺-permeable channel activated by ATP in smooth muscles. *Nature* 1987;328:275-8.
7. Dekker LV, Parker, PJ. Protein kinase C: a question of specificity. *Trends in Biochem Sci* 1994;19:73-7.
8. Meldrum E, Parker PJ, Carozzi A. PtdIns-PLC superfamily and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1991;1092:49-71.
9. Taylor MS, McMahon AM, Gardner JD, Benoit JN. Cyclic nucleotides and vasoconstrictor function: physiological and pathophysiological considerations. *Pathophysiology* 1999;5:233-45.
10. Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993;361: 315-25.
11. Nilsson H, Jensen PE, Muvany MJ. Minor role for direct adrenoceptor-mediated calcium entry in rat mesenteric small arteries. *J Vasc Res* 1994;31:314-21.
12. Vorotnikov AV, Krymsky MA, Shirinsky VP. Signal transduction and Protein Phosphorylation in Smooth Muscle Contraction. *Biochemistry (Moscow)* 2002;67:1309-28.
13. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction. *Nature (London)* 1954;173:971-3.
14. Hai CM, Murphy RA. Ca²⁺, crossbridge phosphorylation and contraction. *Annu. Rev Physiol* 1989;51:285-98.
15. Lincoln TM, Cornwell AE. Towards an understanding of the mechanism of action of cyclic AMP and cyclic GMP in smooth muscle relaxation. *Blood Vessel* 1991;28:129-37.
16. Somlyo AV, Somlyo AP. Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1968;159:129-45.

Medicamentos anti-hipertensivos que atuam no sistema nervoso central

Centrally Acting Antihypertensive Drugs

Eduardo Tibiriçá¹, Marcos Adriano Lessa¹

RESUMO

O aumento do tônus simpático central é um achado precoce e constante na fisiopatologia da hipertensão arterial primária. Por conseguinte, os medicamentos anti-hipertensivos de ação central caracterizam-se por inibir a atividade do sistema nervoso simpático central em grupos neuronais envolvidos no controle do sistema cardiovascular, com conseqüente redução da pressão arterial sistêmica. Apesar de serem medicamentos eficazes no controle da pressão arterial, os anti-hipertensivos de ação central ditos de "primeira geração", tais como a clonidina e a metildopa, apresentam um perfil de efeitos adversos desfavoráveis com relação a outras classes de agentes anti-hipertensivos. Esses efeitos adversos caracterizam-se principalmente por sonolência e xerostomia. No entanto, na última década, os sítios de ligação bulbares específicos de imidazolininas (SLI) foram reconhecidos como alvo terapêutico inovador para o desenvolvimento de novas drogas anti-hipertensivas de ação central. Neste contexto, foram sintetizadas novas moléculas consideradas como sendo de "segunda geração", representadas atualmente pela rilmenidina e pela moxonidina, que apresentam seletividade maior pelos SLI do que a clonidina. Essas drogas são praticamente isentas dos efeitos colaterais de origem central característicos dos agentes de "primeira geração", que resultam da ativação de receptores α_2 -adrenérgicos. Embora apresentem alguma atividade α_2 -adrenérgica, a rilmenidina e a moxonidina induzem hipotensão arterial, pelo menos em parte, por inibição da atividade simpática central, ativando os SLI.

PALAVRAS-CHAVE

Clonidina; sistema nervoso central; imidazolininas.

ABSTRACT

It is well-known that an increase in the activity of the central sympathetic system is involved in the pathophysiology of essential arterial hypertension. Thus, centrally acting antihypertensive drugs such as clonidine, methyldopa, rilmenidine and moxonidine, typically inhibit the activity of the central sympathetic system in neuronal groups involved in cardiovascular regulation, resulting in a reduction of arterial blood pressure. Even if they represent a class of effective and safe drugs, "first generation" centrally acting antihypertensive drugs - such as clonidine and methyldopa - present an unfavorable profile of side effects when compared to other classes of antihypertensive drugs. These side effects are mainly characterized by sedation and dry mouth. Nevertheless, in the last decade the specific imidazoline binding sites (IBS) in the medulla turned out to be a new and innovative therapeutic target in the development of centrally acting antihypertensive drugs. In this context, "second generation" molecules with a greater selectivity than clonidine to the IBS, such as rilmenidine and moxonidine, have been synthesized. These drugs present a low incidence of the central side effects characteristic of the "first generation" agents, which are known to result from the activation of α_2 -adrenoceptors. Even though they present a moderate α_2 -adrenergic activity, rilmenidine and moxonidine reduce arterial pressure, at least in part, through the inhibition of central sympathetic activity through the interaction with IBS in the medulla.

KEY WORDS

Clonidine; central nervous system; imidazolines.

Recebido: 09/04/2005 Aceito: 18/05/2005

¹ Laboratório de Farmacologia Neuro-Cardiovascular do Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica do Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro – RJ
Correspondência para: Eduardo Tibiriçá. Laboratório de Farmacologia Neuro-Cardiovascular, Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica, Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Av. Brasil, 4365, CP 926, Manguinhos – 21045-900 – Rio de Janeiro – RJ; e-mail: etibi@ioc.fiocruz.br

INTRODUÇÃO

A importância do sistema nervoso central no controle da função cardiovascular – principalmente no controle da pressão arterial – é conhecida há mais de um século. O controle central da pressão arterial é exercido por complexas redes neurais envolvendo várias regiões cerebrais e diferentes neurotransmissores, e é organizado em dois níveis principais: o bulbar e o límbico-hipotalâmico¹. O controle bulbar é baseado em informações físicas – de pressão e de volume – e químicas, provenientes dos proprioceptores (quimiorreceptores e barorreceptores). Por outro lado, centros neurais superiores (estruturas neocorticais, límbicas e hipotalâmicas) estão envolvidos na geração de padrões de resposta cardiovascular após integração de estímulos comportamentais, viscerais e hormonais¹.

Sabe-se atualmente que a manutenção da pressão arterial depende, pelo menos em parte, de um grupo de neurônios bulbares conhecido historicamente como “centro vasomotor bulbar”. Neurônios bulbo-espinhais (pré-simpáticos), cujos corpos celulares estão localizados na região ventrolateral do bulbo raquidiano, possuem atividade vasomotora tônica e enviam impulsos eferentes rítmicos e contínuos para a medula espinhal, que a seguir trafegam pelos neurônios simpáticos pré e pós-ganglionares e, finalmente, participam da modulação autonômica da atividade do coração e dos vasos sanguíneos¹.

O aumento do tônus simpático central, que resulta no aumento da liberação de catecolaminas pelos neurônios simpáticos e pela supra-renal, é um achado precoce e constante na fisiopatologia da hipertensão arterial primária². Os medicamentos anti-hipertensivos de ação central, representados pela metildopa, clonidina, rilmenidina e moxonidina, caracterizam-se por inibir a atividade do sistema nervoso simpático central, com conseqüente redução da pressão arterial sistêmica. O efeito terapêutico dessa classe de anti-hipertensivos resulta, portanto, da inibição da atividade de grupos neuronais no sistema nervoso central envolvidos no controle da pressão arterial³.

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS DE AÇÃO CENTRAL DE “PRIMEIRA GERAÇÃO”

CLONIDINA

A clonidina é um derivado imidazolínic sintetizado no início dos anos 1960, com o objetivo de se obter um agonista dos receptores α -adrenérgicos com atividade vasoconstritora, a ser utilizado como descongestionante nasal ou adjuvante de cremes de barbear. Seu efeito hipotensor foi descoberto de maneira totalmente fortuita durante os primeiros ensaios clínicos, onde também se observou redução significativa da frequência cardíaca e sonolência³.

A inibição dos neurônios simpato-excitatórios da região ventrolateral bulbar pela clonidina, resulta em redução da atividade simpática eferente e em aumento do tônus parasimpático, gerando como efeitos hemodinâmicos redução da resistência vascular periférica, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da liberação de catecolaminas pela medula da supra-renal³. A clonidina reduz a concentração plasmática de noradrenalina assim como de seus metabólitos na urina, além de diminuir as concentrações plasmáticas de renina e aldosterona em alguns casos de hipertensão arterial.

MECANISMO DE AÇÃO

O efeito anti-hipertensivo central da clonidina é classicamente atribuído à ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos centrais. De fato, a clonidina é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, e quando administrado por via sistêmica atravessa a barreira hematoencefálica, induzindo então seu efeito hipotensor através da inibição da atividade de estruturas neuronais bulbares envolvidas na regulação cardiovascular³. No entanto, estudos experimentais mostraram que a administração de ligantes endógenos dos receptores α_2 -adrenérgicos, tais como a noradrenalina e a adrenalina, diretamente no centro vasomotor bulbar, não induz efeito hipotensor significativo. Por outro lado, uma série de substâncias que apresentam estrutura química imidazolínic, sejam elas agonistas ou antagonistas de receptores adrenérgicos, induzem potente efeito hipotensor após administração bulbar. Esses resultados levaram Bousquet *et al.* a sugerir a existência de sítios de ligação para estas substâncias no bulbo raquidiano que seriam insensíveis às catecolaminas, mas que reconheceriam especificamente substâncias com estrutura imidazolínic⁴. Portanto, além da ativação de receptores α_2 -adrenérgicos, admite-se, atualmente, que o efeito hipotensor da clonidina resulte também de uma interação com sítios de ligação específicos das imidazolininas do subtipo I₁ (SLI₁), situados em neurônios bulbo-espinhais da região ventrolateral rostral do bulbo raquidiano⁴. Os SLI₁ caracterizam-se por serem insensíveis às catecolaminas, no entanto, podem ser ativados pela clonidina ou por substâncias de estrutura química análoga, tais como a rilmenidina e a moxonidina⁴. É importante notar que os SLI₁ constituem um alvo terapêutico inovador para o desenvolvimento de novas drogas anti-hipertensivas de ação central.

A caracterização das propriedades farmacológicas dos SLI₁, provocou grande avanço no estudo dos anti-hipertensivos de ação central, uma vez que possibilitou a dissociação dos mecanismos farmacológicos envolvidos no efeito terapêutico (controle da hipertensão arterial) e o principal efeito colateral (sonolência)⁵. Por outro lado, o efeito sedativo das drogas do tipo da clonidina, é atribuído a sua ação no *locus coeruleus*, uma estrutura noradrenérgica envolvida na regulação do ciclo

sono-vigília. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos, pela clonidina, reduz a atividade de neurônios noradrenérgicos nessa região, resultando em sonolência⁵.

USOS CLÍNICOS

A clonidina é utilizada no controle da hipertensão arterial essencial leve ou moderada (ou estágios 1 e 2 de acordo com o 7th Joint National Committee, USA). Entretanto, apesar de sua eficácia na redução dos níveis tensionais, a clonidina tem seu uso limitado devido a seus efeitos colaterais e à síndrome de retirada, onde freqüentemente ocorre hipertensão rebote. A clonidina também pode ser utilizada no tratamento e prevenção da hiperatividade simpática que ocorrem nas síndromes de abstinência causadas por substâncias tais como tabaco, álcool e narcóticos³.

METILDOPA

A metildopa é um pró-fármaco, i.é, é precursor inativo que é metabolizado a composto ativo que então exerce a ação anti-hipertensiva. A metildopa possui estrutura química correspondente à dihidroxifenilamina e é muito semelhante a dopa, sendo um metil-derivado desta, ou seja, α -metildopa (α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina)³.

MECANISMO DE AÇÃO

A metildopa reduz a atividade do sistema nervoso simpático central por meio da ativação de receptores α_2 -adrenérgicos no núcleo do trato solitário promovendo a inibição de neurônios do bulbo ventrolateral rostral e finalmente de impulsos simpáticos para a periferia, além de induzir aumento da atividade parassimpática. Essa ação não é promovida pela metildopa diretamente e sim por seus metabólitos formados no interior das vesículas sinápticas, α -metilnoradrenalina e α -metildopamina, possuindo ainda uma ação mais persistente que o neurotransmissor endógeno, a noradrenalina⁵.

O efeito sobre a pressão arterial ocorre por redução da resistência vascular periférica, sem alterações significativas do débito cardíaco ou de freqüência cardíaca. O tratamento com metildopa pode também reverter a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em 36 semanas, de maneira independente da variação da pressão arterial⁵. A metildopa apresenta boa eficácia, semelhante à da clonidina.

USOS CLÍNICOS

Atualmente a principal indicação da metildopa é o tratamento da hipertensão em mulheres grávidas, tanto na hipertensão primária quanto na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG)⁵. O tratamento com metildopa no último trimestre de gravidez diminui a pressão arterial e a freqüência cardíaca da mãe sem produzir efeitos adversos na hemodinâmica fetal e uteroplacentária⁵.

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS DE AÇÃO CENTRAL DE "SEGUNDA GERAÇÃO"

A incidência relativamente alta de efeitos colaterais – particularmente sonolência – induzidos pela clonidina, limita a sua utilização clínica. No entanto, nos últimos anos houve uma ressurgência do interesse nos agentes anti-hipertensivos de ação central, fato que se deve à síntese de novas moléculas consideradas como sendo de "segunda geração", representados atualmente pela rilmenidina e pela moxonidina. Essas drogas são anti-hipertensivos seguros e eficazes praticamente isentos dos efeitos colaterais α_2 -adrenérgicos de origem central. Embora apresentem certa atividade α_2 -adrenérgica, a rilmenidina e a moxonidina reduzem a pressão arterial, pelo menos em parte, através da inibição da atividade simpática central por um mecanismo de ação original, ou seja, a ativação dos SLI₁ (ver acima)⁴.

RILMENIDINA

A rilmenidina é uma oxazolina com estrutura química similar às imidazolininas clássicas, onde um átomo de nitrogênio do núcleo imidazólico foi substituído por um oxigênio. Estudos bioquímicos demonstraram que a seletividade da rilmenidina pelos SLI₁ da região ventrolateral rostral do bulbo raquidiano é 2,5 vezes maior que a da clonidina, o que pode explicar a menor incidência de efeitos sedativos, tanto em modelos experimentais quanto em uso clínico⁶.

Diversos estudos clínicos já demonstraram a segurança e a eficácia da rilmenidina no controle da hipertensão arterial. Em populações com risco cardiovascular aumentado, como por exemplo pacientes idosos, diabéticos ou portadores de doença renal crônica, a rilmenidina também foi eficaz em reduzir a pressão arterial, de modo semelhante à metildopa e à clonidina, com a vantagem da menor incidência de efeitos adversos⁶. Além disso, o tratamento com rilmenidina reduz, de maneira significativa, os níveis plasmáticos de glicose e insulina após teste de tolerância oral à glicose em pacientes com síndrome metabólica, sugerindo efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose⁷. A rilmenidina também se mostrou eficaz na redução do peso corporal e da resistência insulínica em modelo experimental de ratos submetidos à dieta com alto teor de frutose⁸. Estas propriedades metabólicas da rilmenidina sugerem sua utilização na terapêutica da hipertensão em pacientes obesos e diabéticos.

A rilmenidina também se mostrou eficaz na redução da HVE. O tratamento durante um ano com rilmenidina (1 a 2 mg/dia) em pacientes portadores de hipertensão leve ou moderada foi capaz de reverter a HVE, além de aumentar a complacência arterial⁹. Esse resultado é semelhante ao do tratamento com inibidores da enzima conversora da angio-

tensina e melhor que aqueles observados com antagonistas do cálcio, diuréticos ou bloqueadores β -adrenérgicos.

MOXONIDINA

A moxonidina é uma imidazolina, que assim como a rilmenidina, induz seu efeito anti-hipertensivo pela ativação dos SLI_1 , situados em neurônios do bulbo raquidiano⁶. Assim como a rilmenidina, a moxonidina apresenta alta seletividade pelos SLI_1 , com relação aos receptores α_2 -adrenérgicos, e desse modo é um agente bastante efetivo no controle da hipertensão arterial, sem induzir sonolência significativa.

A moxonidina reduz os níveis plasmáticos de adrenalina, noradrenalina e renina no ser humano, indicando uma redução do tônus simpático⁵. Estudos hemodinâmicos agudos indicam que a moxonidina induz queda na pressão arterial devido à diminuição da resistência vascular sistêmica, enquanto que a frequência e o débito cardíacos, o volume de enchimento e as pressões da artéria pulmonar não são afetados⁵. A moxonidina também é capaz de regredir quadros de HVE após seis meses de tratamento⁵.

De maneira semelhante à rilmenidina, a moxonidina também apresenta efeitos benéficos relacionados com o metabolismo da glicose. Já foi demonstrado, por exemplo, em pacientes obesos portadores de hipertensão moderada, que o tratamento durante oito a nove semanas com moxonidina reduz de maneira significativa a resistência insulínica¹⁰.

CONCLUSÕES

A caracterização precisa da função de diferentes estruturas neurais bulbares na regulação da pressão arterial motivou o estudo de diversas substâncias capazes de diminuir a pressão arterial, atuando sobre tais estruturas no sistema nervoso central. Surgiram então a metildopa e a clonidina, anti-hipertensivos de ação central ditos de "primeira geração", que apesar de controlarem satisfatoriamente a pressão arterial de pacientes hipertensos, apresentam efeitos colaterais importantes no sistema nervoso central, podendo então comprometer a qualidade de vida do paciente.

No entanto, os agentes anti-hipertensivos de ação central de "segunda geração" tais como a rilmenidina e a moxonidina, representam alternativa mais racional para o tratamento da hipertensão arterial primária. Esses fármacos apresentam mecanismo de ação original, atuando de maneira preferencial nos sítios de ligação das imidazolinas, com relação aos receptores α_2 -adrenérgicos, reduzindo eficazmente a pressão arterial e apresentando menor incidência de sonolência e xerostomia, efeitos adversos comuns aos agentes simpaticolíticos de ação central. A rilmenidina e a moxonidina, considerados essencialmente como agentes moduladores da atividade simpática no sistema nervoso central, representam, portanto, excelentes alternativas terapêuticas para o tratamento da hipertensão arterial, doença que atinge grande parcela da população mundial e apresenta elevados índices de morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Sun MK. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol* 1995;47:157-233.
2. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13(6 Pt 2):112S-22S.
3. Hoffman BB. Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos e antagonistas de receptores adrenérgicos. In: Hardman JG, Limbird LE (eds). Goodman & Gilman's. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003; pp.163-203.
4. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. *Drugs* 1999;58:799-812.
5. Grabe-Guimaraes A, Catelli M, Tibiriçá E. Drogas anti-hipertensoras de ação central. In: Tibiriçá E (ed). *Fisiopatologia em Medicina Cardiovascular*, 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2001; pp.86-101.
6. Van Zwieten PA, Peters SL. Central I1-imidazoline receptors as targets of centrally acting antihypertensive drugs. *Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine. Ann N Y Acad Sci* 1999;881:420-9.
7. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000;18:1515-22.
8. Penicaud L, Berthault MF, Morin J, Dubar M, Ktorza A, Ferre P. Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *J Hypertens Suppl* 1998;16: S45-9.
9. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D et al. Effects of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994;74:36A-42A.
10. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999;3:S29-S35.

Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II

Pharmacological Aspects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers

Maria Helena C. Carvalho¹, André Luiz Colaço¹, Luiz Borges Bispo da Silva¹, Maria Cristina O. Salgado¹

RESUMO

Drogas que interferem com o sistema renina-angiotensina, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), estão disponíveis por mais de 20 anos. Estas drogas são atualmente reconhecidas como muito efetivas no tratamento de pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca, nefropatia diabética ou pacientes com alto risco cardiovascular. O recente desenvolvimento de antagonistas seletivos para os receptores de angiotensina II (Ang II) levou a uma melhora significativa na tolerabilidade deste grupo de drogas, embora mantenha alta eficácia clínica. Nesta revisão, trataremos de destacar os mecanismos de ação e os principais efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos antagonistas de receptor de Ang II.

PALAVRAS-CHAVE

Inibidor de enzima conversora, antagonista de receptor da angiotensina, sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

Drugs, which interfere with the renin-angiotensin system, such as angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, have been available to clinicians for more than 20 years. They are now recognized as a very effective approach to treat patients with hypertension, heart failure, diabetic and non-diabetic chronic renal failure or patients with a high cardiovascular risk. The recent development of Ang II receptor antagonist has enabled to improve significantly the tolerability profile of this group of drugs while maintaining a high clinical efficacy. In this review, we summarized the mechanisms of action and the main pharmacological effects of ACE inhibitors and Ang II receptor antagonists.

KEY WORDS

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, Arterial Hypertension Treatment.

INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem sido considerado como um sistema humoral clássico, cujo produto final, a angiotensina (Ang) II formada na circulação, tem um papel fundamental na regulação da homeostase cardiovascular; atuando tanto sobre a regulação do volume sanguíneo como da resistência vascular. A renina liberada pelas células juxtaglomerulares renais forma, a partir do angiotensinogênio circulante, o decapeptídeo Ang I. Ang I sofre metabolismo pela enzima conversora de angiotensina (ECA), presente principalmente nas células endoteliais, formando o octapeptídeo ativo Ang II. Entretanto, na última década, têm-se acumulado evidências que demonstram que Ang II atua não somente como um hormônio circulante, mas também pode ser formada

localmente em vários tecidos, atuando como um hormônio autócrino ou parácrino induzindo um amplo espectro de efeitos sobre o sistema cardiocirculatório. A maioria das ações conhecidas da Ang II é mediada pela ativação de receptores do tipo AT₁, incluindo vasoconstrição, antinatriurese, secreção de aldosterona, ativação simpática, inibição da síntese de renina, crescimento e proliferação celular e controle da formação de matriz extracelular¹ (Figura 1). Assim, Ang II apresenta efeitos adicionais aos hemodinâmicos e renais, tendo ações diretas nos tecidos, como no remodelamento cardiovascular.

Drogas que interferem com o SRA, como os inibidores da ECA, já estão em uso há mais de 20 anos. Os inibidores da ECA e, mais recentemente, os antagonistas específicos dos receptores AT₁ são atualmente reconhecidos como efetivos

Recebido: 23/05/2005 Aceito: 25/06/2005

¹ Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Correspondência para: Profa. Maria Helena C. Carvalho. Depto. Farmacologia - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. e-mail: mhcarval@icb.usp.br

para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, nefropatias associadas ou não a diabetes, ou paciente com alto risco cardiovascular. Nesta revisão, trataremos de destacar os principais mecanismos envolvidos nos efeitos farmacológicos dos inibidores do SRA.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

A ECA é uma metalo-protease capaz de clivar inúmeros substratos *in vitro*, removendo o dipeptídeo do terminal carboxílico. Assim, é capaz de produzir o potente vasoconstritor Ang II a partir de Ang I e de inativar o peptídeo vasodilatador bradicinina (BK). Embora a ECA possa ser isolada do plasma, sua localização mais proeminente é na porção luminal de células

endoteliais de todos os vasos sanguíneos. ECA também está localizada no parênquima do coração, rins, cérebro e adrenais. Esta enzima está ancorada à membrana plasmática destas células, podendo ser considerada uma enzima tecidual. O primeiro inibidor da ECA, isolado de uma fração peptídica do veneno da *Botrophs jararaca*, foi inicialmente descrito, há 40 anos por Ferreira², como um "fator potencializador da BK". O primeiro inibidor da ECA efetivo por via oral, captopril, foi desenvolvido por Ondetti *et al.*³ Atualmente, os inibidores da ECA são amplamente utilizados não apenas no tratamento da hipertensão arterial, mas também em inúmeras outras doenças cardiovasculares (ou a elas associadas) como: insuficiência cardíaca; infarto do miocárdio; diabetes tipo 2; falência renal e nefropatia diabética⁴. Resultados de numerosos estudos clí-

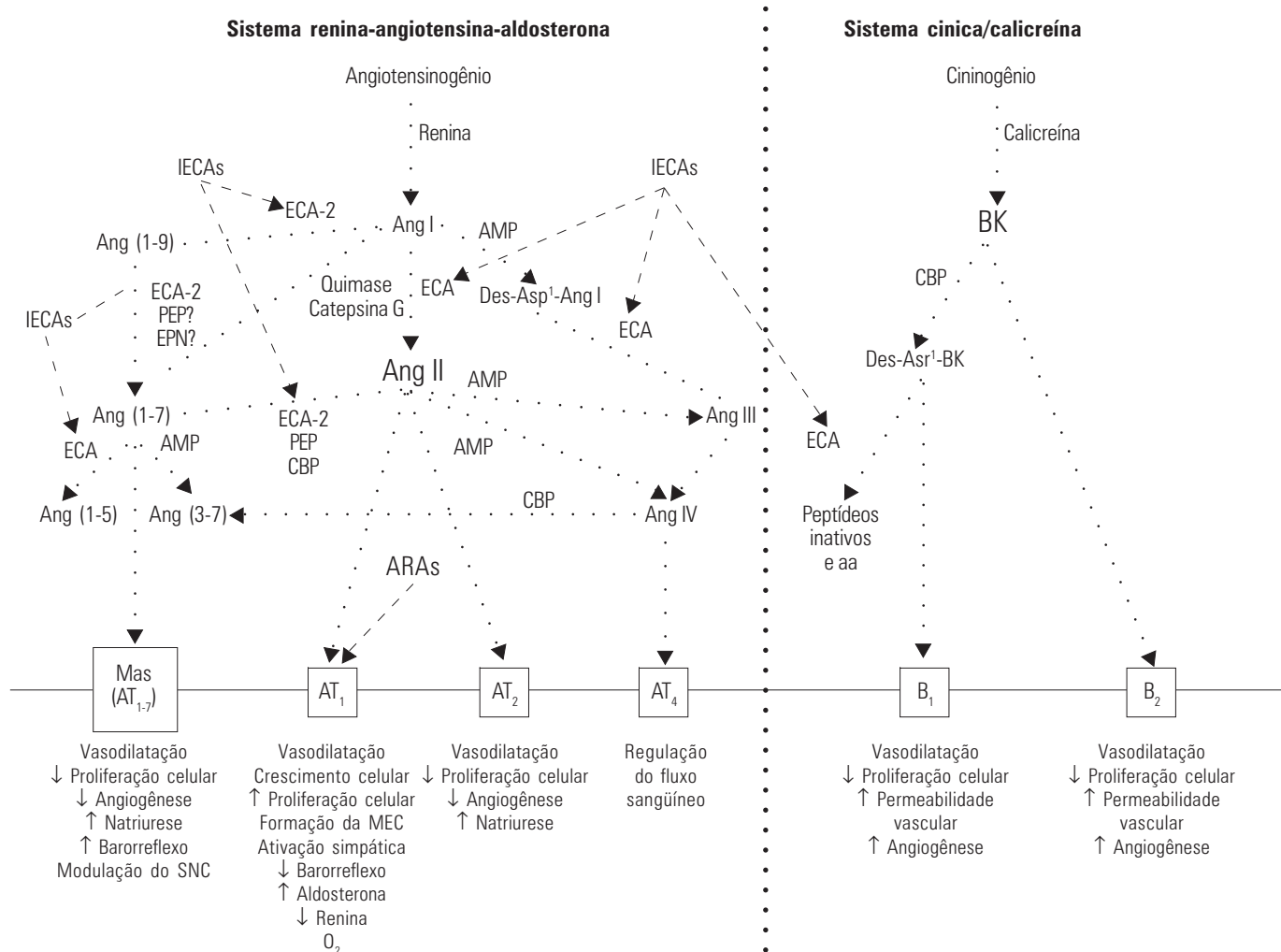


Figura 1. Vias de formação, Interação com o sistema cinina/caliceína e efeitos cardiovasculares e renais das angiotensinas. Para explicação ver o texto. Alguns efeitos variam de acordo com o tecido envolvido.

↑ = aumento; ↓ = diminuição; AMP = aminopeptidase; Ang = angiotensina; Arg = arginina; Asp = aspartato; ARAs = antagonistas do receptor AT₁; CBP = carboxipeptidase; ECA = enzima conversora de angiotensina; EPN = endopeptidase neutra; IECAs = inibidores da ECA; MEC = matriz extracelular; O₂⁻ = ânion superóxido; PEP = prolilendopeptidase.

nicos⁵⁻⁸ estabeleceram que bloqueio do SRA com inibidores da ECA resulta em significativa redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio. Como os benefícios sobre a sobrevida foram demonstrados com diferentes inibidores da ECA e todos têm mecanismo de ação comum, esse importante efeito é atribuído a todos os inibidores da ECA. Estudos farmacológicos mostram que os inibidores da ECA podem diferir quanto a sua afinidade pela ECA tecidual, embora o significado clínico permaneça a ser determinado⁴.

Como descrito anteriormente, os primeiros estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o captopril era capaz de inibir a atividade da ECA, bem como os efeitos hipertensores induzidos pela Ang I, sugerindo que o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA estivesse primariamente relacionado à inibição da conversão de Ang I em Ang II. Entretanto, essa ação não explica, por exemplo, porquê o captopril é capaz de diminuir a pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos que possuem atividade da renina e ECA plasmática normal e diminuída, respectivamente, ou em pacientes hipertensos não-dependentes de renina. Não explica, ainda, porquê pacientes tratados cronicamente com captopril apresentam uma redução da pressão arterial na vigência de níveis circulantes de Ang II comparáveis aos de pacientes hipertensos não tratados. Cabe salientar que muitos dos efeitos teciduais dos inibidores da ECA (fibrose, hipertrofia vascular e cardíaca, proliferação de capilares sanguíneos) não estão relacionados à capacidade que estas drogas possuem de diminuir a pressão arterial. Assim, fica claro que, a inibição da conversão de Ang I em Ang II não explica satisfatoriamente todos os efeitos anti-hipertensivos e teciduais dos inibidores da ECA.

Além de converter Ang I em Ang II, a ECA degrada BK. Assim, poder-se-ia esperar que os efeitos dos inibidores dessa enzima estivessem relacionados, ao menos em parte, a um aumento nas concentrações plasmáticas e/ou teciduais desse peptídeo. De fato, inúmeros estudos têm sugerido a participação das cininas nos efeitos hipotensor, anti-hipertrofos (hipertrofia cardíaca e vascular), antiisquêmicos, bem como na inibição do remodelamento cardíaco, produzidos pelos inibidores da ECA⁴. A BK desencadeia seus efeitos biológicos por atuar em dois subtipos de receptores, B₁ e B₂. A estimulação dos receptores B₂ nas células endoteliais leva à liberação de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI₂), os quais são capazes de produzir vasodilatação. Por sua vez, inibidores da ECA aumentam a liberação de NO e PGI₂, efeito que tem sido relacionado à estimulação de receptores B₂.

Entretanto, potencializações dos efeitos da BK, produzidos pelos inibidores da ECA, têm sido relatadas em condições experimentais nas quais não se observa um aumento nas

concentrações desse peptídeo, sugerindo que os efeitos dessas drogas não estejam totalmente relacionados a um menor metabolismo da BK e, portanto, uma maior biodisponibilidade. Mais recentemente, vários estudos têm demonstrado a existência de uma interação entre o receptor de BK e ECA; a inibição da ECA levaria ao aumento da atividade espontânea do receptor B₂ e estabilização/re-sensibilização desses receptores em um estado de alta afinidade, potencializando o efeito da BK¹⁰. Outras ações que poderiam explicar os efeitos dos inibidores da ECA estão relacionadas ao metabolismo da Ang I por vias independentes da ECA, bem como a ações intracelulares mediadas por essa enzima. Assim, a inibição da ECA causa aumento nos níveis de Ang I tecidual que pode ser hidrolisada por outras enzimas, o que levaria à formação dos peptídeos Ang 1-9 e Ang 1-7, dentre outros fragmentos. Estes fragmentos da Ang I também são capazes de potencializar os efeitos da BK¹¹.

Os inibidores da ECA aumentam a fosforilação do resíduo de serina, presente na cadeia citoplasmática da ECA o que desencadeia uma série de reações intracelulares que resultam na fosforilação da proteína c-Jun (um dos componentes do complexo AP-1, importante regulador da expressão gênica) e sua posterior translocação para o núcleo da célula, sugerindo uma via de sinalização celular mediada pela própria ECA, a qual pode afetar a expressão gênica. Nesse sentido, os inibidores da ECA são capazes de causar aumento na expressão da ciclooxigenase-2 em células endoteliais, o qual é acompanhado de um incremento na síntese e liberação de PGI₂¹². Esses resultados explicariam como o tratamento crônico com inibidores da ECA induz aumento na produção de PGI₂ em humanos e sugerem novo mecanismo de ação para os inibidores da ECA.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Os efeitos das angiotensinas são exercidos, em sua maioria, por sua ligação a receptores acoplados à proteína G (GPCR), os quais possuem sete domínios transmembrana. Os primeiros receptores foram identificados por Whitebread *et al.*¹³ e por Chiu *et al.*¹⁴, e foram denominados AT₁ (atualmente subdivididos em AT_{1a}, AT_{1b} e AT_{1c}) e AT₂. Esses receptores são ativados pela Ang II, mas podem ser estimulados por outros mediadores do SRA com menor afinidade de ligação, como a Ang III, Ang IV e a Ang 1-7. Outros receptores também foram identificados, como o receptor AT₃, AT₄ (para Ang IV) e o receptor Mas (para Ang 1-7). A variedade dos efeitos cardiovasculares do SRA está associada à distribuição difusa dos receptores para a Ang II, especialmente do receptor AT₁, já que ele parece mediar a grande maioria dos efeitos da Ang II. Assim, os

receptores AT_1 são expressos no pulmão, no fígado, nos rins, no coração, na aorta e em outros vasos, no cérebro e nas adrenais e várias glândulas endócrinas^{15,16}. Os receptores AT_2 são predominantemente expressos em tecidos fetais (situação revertida após o nascimento), embora possam ser expressos em situações de injúria¹. Não existem dados satisfatórios a cerca dos efeitos mediados pelos receptores AT_2 , AT_3 ou AT_4 . Entretanto, os receptores AT_2 parecem antagonizar alguns efeitos renais mediados por receptores AT_1 tendo papel contra-regulador sobre os efeitos pressores e antinatriuréticos¹⁷. O receptor AT_3 foi descrito em cultura de células de neuroblastoma e o AT_4 encontra-se localizado no cérebro, coração, pulmões, fígado e rins, sendo ambos relacionados a funções cognitivas, embora este último possa ainda exercer função regulatória do fluxo sanguíneo^{18,19}.

Na década de 1970, desenvolveram-se peptídeos análogos à Ang II que foram os primeiros antagonistas do receptor AT_1 para Ang II (ARAs)²⁰. A saralasin (o primeiro deles), e outros eram potentes antagonistas, mas não tiveram aceitação clínica, por serem ativos apenas por via intravenosa e apresentavam atividade agonista parcial. Em 1982, foram desenvolvidos os antagonistas não-peptídicos dos receptores AT_1 (S-8307 e S-8308) que, embora fossem altamente específicos e sem atividade agonista, apresentavam fraca ligação aos receptores da Ang II²¹. Com uma série de modificações na estrutura molecular um novo produto ativo por via oral, potente e de alta especificidade foi desenvolvido: o losartan²².

Atualmente, temos disponível para uso clínico, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan e olmesartan.

Os ARAs são farmacologicamente classificados em três grupos: antagonistas específicos para os receptores AT_1 , específicos para AT_2 e inespecíficos.

Os ARAs possuem biodisponibilidade oral baixa [$< 50\%$, exceto o irbesartan (70%)] e ligação às proteínas plasmáticas alta ($> 90\%$). Grande parte dos ARAs é metabolizado pelo fígado e, por isso, deve-se ter cautela em pacientes com alteração da função hepática, especialmente para o telmisartan. Na insuficiência renal crônica de leve à moderada, não há razão para ajustes de dose; entretanto, na insuficiência renal terminal, esses agentes devem ser utilizados com cuidado. A idade, a etnia e o sexo também parecem não interferir na eficácia desses medicamentos.

Os ARAs são 10.000 vezes mais seletivos para o receptor AT_1 do que AT_2 , com a seguinte ordem de afinidade: candesartan $>$ irbesartan $>$ telmisartan = valsartan = EXP 3174 $>$ losartan²³. O losartan é antagonista reversível, porém seu metabólito ativo (EXP 3174) causa algum grau de bloqueio irreversível. Os ARAs inibem potente e seletivamente a maioria dos efeitos da Ang II, entre eles: contração do músculo

liso vascular; resposta pressora rápida e lenta; sede; liberação de vasopressina; secreção de aldosterona; liberação de catecolaminas adrenais; aumento da neurotransmissão noradrenérgica; aumento do tônus simpático; mudanças na função renal; hiperplasia e hipertrofia celular. Os ARAs também diminuem o estresse oxidativo e aumentam a biodisponibilidade do NO, sugerindo que eles possam ter efeitos favoráveis na reversão da disfunção endotelial, inibindo o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. Isto se deve ao fato de que ativação do receptor AT_1 pela Ang II estimula a ativação da enzima NADPH oxidase, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), provavelmente ânions superóxidos, nas células vasculares que interagem com o NO reduzindo sua biodisponibilidade. Isso leva à disfunção endotelial diminuindo a vasodilatação dependente de endotélio e ativa outros mecanismos importantes na gênese da aterosclerose. Os Eros também ativam genes sensíveis ao estado redox que são pró-inflamatórios e tem papel fundamental na iniciação e progressão da aterosclerose²⁴. Outro fato importante é o significativo aumento na atividade da renina, Ang I e Ang II, observadas após o bloqueio do receptor AT_1 . Admite-se que, durante o bloqueio, a Ang II estimule os receptores AT_2 , contrabalançando os efeitos do AT_1 .

A descontinuidade do uso de ARAs devido a reações adversas é comparável à do placebo. Os ARAs não causam tosse, e a incidência de edema angioneurótico é muito menor do que com os IECA. Como os IECA, os ARAs têm potencial fetopático e devem ser descontinuados antes do segundo trimestre de gravidez. Eles podem causar hipercalemia em pacientes com doença renal ou que fazem uso de suplementos de K^+ ou fármacos poupadores de K^+ . Os ARAs aumentam o efeito de diminuição da pressão arterial de outros fármacos anti-hipertensivos, um efeito desejável, mas que pode necessitar de ajuste de dosagem. Entretanto, eles devem ser usados com cautela em pacientes cuja pressão arterial ou função renal seja altamente dependente do SRA, já que podem causar hipotensão, oligúria, azotemia progressiva ou insuficiência renal aguda.

Pelo fato de que a Ang II é também sintetizada em alguns tecidos por vias alternativas que não envolvem a ECA, a inibição das ações do receptor AT_1 pelos ARAs, pode resultar em bloqueio mais completo do SRA do que pelos IECA. Numerosos ensaios clínicos controlados (Tabela 2) têm demonstrado que os ARAs oferecem benefícios na proteção cardiovascular e renal. Assim eles foram aprovados para tratamento da hipertensão, insuficiência renal e nefropatia diabética, e parecem ser úteis para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular esquerda, pós-infarto do miocárdio.

Tabela 1. Características farmacocinéticas dos ARAs.

Nome genérico/ comercial	Dose (mg/dia)	LPP (%)	Biodisp. (%)	Biotransformação	T _{1/2} pico (H)	T _{1/2} (h)	Clear. (%)
Losartan (Cozaar®)	25-100	> 98	25-30	Metabolismo ativo EXP 3174; 10% dose; 10 x afinidade	1	2	Urina (4)
EXP3174	–	–	–	–	3-4	6-9	–
Candesartan cilexetil (Atacand®)	4-32	> 99	15	Desesterificado à candesartan no TGI	3-4	0	Urina (26)
Eprosartan (Tevantin®)	400-800	98	13	Conjugado ao ácido glicurônico	1-2	5-9	Fezes (90) Urina (7)
Irbesartan (Avapro®)	75-300	96-99	60-80	Oxidado e conjugado ao ácido glicurônico)	1,5-2	11-15	Fezes (80) Urina (20)
Olmesartan medoxomil (Benicor®)	20-40	99	26	Desesterificado à olmesartan no TGI	1-2	12-18	Urina (35-50)
Valsartan (Diovan®)	80-320	95	25	Metabilizado à valeril-4-hidroxi valsartan; 9% dose	2-4	6	Fezes (83) Urina (13)
Telmisartan (Micardis®)	20-160	> 99	42-58	Conjugado ao ácido glicurônico	0,5-1	24	Fezes (> 97)

Clear. = clearance; LPP = ligação às proteínas plasmáticas; T_{1/2} - pico = meia-vida até o pico; T_{1/2b} = meia-vida de eliminação.

Tabela 2. Principais ensaios clínicos com ARAs.

Estudo (ano)	ARAs	n	Duração	Objetivo (seguimento)	Conclusões
CALM (2000)	Candesartan	199	2 anos	Avaliar e comparar o efeito do candesartan ou lisinopril, ou ambos no controle da PA e na EURA	O candesartan e lisinopril foram equivalentes no efeito anti-hipertensivo e na redução da MA. A associação foi mais efetiva em ambos os efeitos
CHARM (2003)	Candesartan	7601	2 anos	Investigar se o candesartan reduz todas as causas de mortalidade (além da cardiovascular) e a morbidade em pcts com IC (FEVE ≤ 40 %)	Candesartan prolonga a sobrevida em pacientes com FEVE ≤ 40 %, e aumenta benefícios clínicos dos pacientes com IC sintomática, incluindo reduções de admissão hospitalar para IC e prevenção do DM
ELITE II (2000)	Losartan	3152	1 a 5 anos (média de 55 dias)	Determinar se losartan <i>versus</i> captopril reduz a mortalidade por todas as causas em pacientes com IC sintomática	A mortalidade total, morte súbita e número de hospitalizações foi semelhante a observada com o captopril
IDNT (2001)	Irbesartan	1715	2 a 6 anos	Estudar o efeito do irbesartan na progressão da doença renal; mortalidade e DM II com nefropatia e hipertensão	O Irbesartan foi superior ao placebo
IRMA-2 (2001)	Irbesartan	590	–	Investigar se o irbesartan é benéfico no controle da PA e progressão para ND evidente comparado a terapia anti-hipert. convencional em hipertensos com DM II e MA	Redução no risco da progressão da MA para a nefropatia evidente com irbesartan. O irbesartan demonstrou-se seguro e bem tolerado nesses pacientes
LIFE (2002)	Losartan	9193	5 anos – em andamento	Comparar os efeitos de losartan e atenolol sobre a mortalidade e morbidade CV em hipertensos com HVE	O losartan diminuiu os eventos cerebrovasculares em relação ao controle
RENAAL (2002)	Losartan	1513	3 a 4 anos	Avaliar os efeitos protetores renais do losartan em pcts. com DM 2 com nefropatia	O losartan conferiu significante benefícios renais em pacientes com DM 2 e nefropatia
RESOLVD (1999)	Candesartan	769	(4,5 meses para o estágio 1 e 6 meses para o estágio 2)	Determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade do candesartan <i>versus</i> enalapril <i>versus</i> candesartan + enalapril em pacientes com ICC	Candesartan sozinho foi tão efetivo, seguro e tolerável quanto o enalapril. A combinação de candesartan e enalapril foi mais benéfica para a prevenção do remodel. ventric. esq. do que o candesartan ou enalapril sozinho

continua...

...continuação.

Estudo (ano)	ARAs	n	Duração	Objetivo (seguimento)	Conclusões
SCOPE	Candesartan	4964	2 anos	Comparar os efeitos do candesartan e placebo em idosos com hipertensão moderada	Sem diferença na redução do risco nos desfechos primários para a maioria dos eventos CV, ou secundários de declínio cognitivo ou demência
Val-HeFT (2001)	Valsartan	5010	23 meses até alcançar 906 mortes)	Avaliar valsartan em adição a terapia convencional do tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes classe II-IV	Efeito não significativo na mortalidade, mas significativo no desfecho primários de mortalidade por todas as causas de morbidade. A combinação de valsartan, IECA e BB não foi benéfica
VALIANT (2003)	Valsartan	14703	6 anos	Comparar a eficácia e segurança do tratamento a longo prazo do IAM com valsartan, captopril, e os 2 em combinação	O valsartan não demonstrou vantagem para todas as causas de mortalidade e hospitalizações por IC ou IAM. Sem diferença em todas as causas de mortalidade entre o valsartan e um IECA versus IECA sozinho

BB: betabloqueador; DM: diabetes mellitus; DM II: diabetes mellitus tipo II; EURA: excreção urinária de albumina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; MA: microalbuminúria; ND: nefropatia diabética; PA: pressão arterial

REFERÊNCIAS

- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52:415-72.
- Ferreira SH. a bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol*. 1965;24:163-9.
- Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977;196:441-4.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. Working Group on Tissue Angiotensin Converting Enzyme, International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. Pathophysiologic and Therapeutic Importance of Tissue ACE: A Consensus Report. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 16: pp.149-60, 2002.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced leftventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999;354:9-12.
- Auch-Schwellk W, Bossaller C, Claus M, Graf K, Grafe M, Fleck E. ACE inhibitors are endothelium dependent vasodilators of coronary arteries during submaximal stimulation with bradykinin. *Cardiovasc Res*. 1993;27:312-7.
- Erds EG, Deddish PA, Marcic BM. Potentiation of Bradykinin Actions by ACE Inhibitors. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10:223-9.
- Maia LG, Ramos MC, Fernandes L, de Carvalho MH, Campagnole-Santos MJ, Souza dos Santos RA. Angiotensin-(1-7) antagonist A-779 attenuates the potentiation of bradykinin by captopril in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:685-91.
- Kohlstedt K, Busse R, Fleming I. Signaling via the angiotensin-converting enzyme enhances the expression of cyclooxygenase-2 in endothelial cells. *Hypertension*. 2005;45:126-32.
- Whitebread S, Mele M, Kamber B, De Gasparo. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;163: 284-91.
- Chiu AT, Herblin Wf, Ardecky Rj, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:196-203.
- Ardailou R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S30-S39.
- Inagami T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S2-S7.
- Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000;35:55-163.
- Sandberg K, Ji H, Clark AJ, Shapira H, Catt KJ. Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor subtype. *J Biol Chem* 1992;267:9455-8.
- Unger T, Chung O, Csikos T, et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996;14:S95-103.
- Regoli D, Park WK, Rioux F. Pharmacology of angiotensin. *Pharmacol Rev* 1974;26:69-123.
- Wong PC, Chiu AT, Price WA, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. I. Pharmacological characterization of 2-n-butyl-4-chloro-1-[2-chlorobenzyl] imidazole-5-acetic acid, sodium salt (S-8307). *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:1-7.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-51.
- Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Angiotensin II receptor antagonists and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:847-85.
- Nickenig G. Should Angiotensin II Receptor Blockers and Statins Be Combined? *Circulation* 2004;110:1013-20.

Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio

Pharmacological effects of diuretics and calcium channel blockers

Dorothy Nigro¹, Zuleica Bruno Fortes¹

RESUMO

Os diuréticos têm sido utilizados no tratamento de pacientes hipertensos durante as últimas quatro décadas. São tão eficazes quanto a maioria de outros agentes anti-hipertensivos. Administrados como monoterapia ou em associação com outros agentes, formam a base terapêutica para a maioria dos pacientes hipertensos. Os tiazídicos são usualmente os de primeira escolha, geralmente em associação com outras drogas anti-hipertensivas. Os diuréticos de alça são indicados para pacientes com insuficiência renal, hipertensão resistente ou falência cardíaca. Os diuréticos são prescritos para pacientes hipertensos principalmente por: (1) sua eficácia, baixo custo e poucos efeitos colaterais; (2) seu efeito sinérgico, quando em associação com outros agentes anti-hipertensivos; (3) impedir a retenção de sal e fluido causada por outros agentes anti-hipertensivos e (4) sua utilidade em pacientes com falência cardíaca.

Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) constituem um grupo estrutural e funcionalmente heterogêneo, e são freqüentemente usados no tratamento de pacientes com hipertensão e angina. Incluem as dihidropiridinas, como a nifedipina e o anlodipino e as não-dihidropiridinas como o verapamil e o diltiazem. Como classe são bem tolerados e exibem poucos efeitos colaterais. Apesar da preocupação com a segurança no seu uso, dados recentes de ensaios clínicos, em larga escala, não demonstraram associação dos BCC de longa duração e os eventos cardiovasculares. Mesmo assim o uso dos BCC foi associado a aumento do risco de falência

cardíaca. A partir desses resultados, pode-se concluir que os BCC de longa duração podem ser usados no tratamento da hipertensão e angina. Entretanto, como classe não são tão protetores quanto os outros agentes anti-hipertensivos na falência cardíaca.

PALAVRAS CHAVE

Diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio, hipertensão, efeitos farmacológicos.

ABSTRACT

Diuretics have been used effectively to treat millions of hypertensive patients during the past four decades. They are as effective as most other antihypertensive drugs. Diuretics administered alone or in combination with other agents form the basis of therapy for the majority of hypertensive patients. A thiazide is the usual choice, generally in combination with other anti-hypertensive agents. Loop diuretics are usually reserved for patients with renal insufficiency, resistant hypertension or heart failure. Diuretics are prescribed for patients with hypertension because of, firstly, their efficacy, low cost and low side effects profile; secondly, their synergistic effect when combined with other antihypertensive agents; thirdly, the fact that they counteract salt and fluid retention caused by other antihypertensive agents; and fourthly, their usefulness in patients with heart failure.

Calcium channel blockers are a structurally and functionally heterogeneous group of medications that

Recebido: 06/05/2004 Aceito: 08/06/2005

¹ Laboratório de Hipertensão e Diabetes, Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Correspondência para: Laboratório de Hipertensão e Diabetes, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, Cidade Universitária – 05508-900 – São Paulo – SP; e-mail: dorothy@icb.usp.br

are frequently used to treat patients with hypertension of angina. As a class, they are well tolerated and exhibit a low side-effect profile. Despite concerns about their safety, recent large-scale clinical trials have found no association between long-acting calcium channel blockers and adverse cardiovascular outcomes. Even so, the use of calcium channel blockers has been associated with an increased risk of heart failure. In light

of these results, it can be concluded that long-lasting calcium channel blockers may be safely used in the management of hypertension and angina. However, as a class, they are not as protective as other antihypertensive agents against heart failure.

KEY WORDS

Diuretics, calcium channel blockers, hypertension.

DIURÉTICOS

Uma das primeiras estratégias no controle da hipertensão arterial consistiu em alterar o balanço do Na^+ ao restringir o sal da dieta. A alteração em longo prazo do balanço do Na^+ com drogas tornou-se possível na década de 1950, com o desenvolvimento dos diuréticos.

A partir de então, os diuréticos têm sido utilizados no tratamento de pacientes hipertensos por reduzir tanto a pressão sistólica quanto a diastólica desses pacientes. Os diuréticos administrados como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos constituem a base terapêutica para a maioria dos hipertensos¹. São muito utilizados devido à sua eficácia, baixo custo e poucos efeitos colaterais. Além disso, apresentam efeito sinérgico quando associados a outros agentes anti-hipertensivos, diminuem a retenção de sal e de líquido causadas por outros anti-hipertensivos e são muito úteis em pacientes com deficiência cardíaca.

MECANISMO DE AÇÃO

Diuréticos utilizados no tratamento de hipertensão arterial podem ser divididos em quatro grandes grupos de acordo com o seu principal local de ação no túbulo renal: túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e túbulo coletor².

Uma característica comum a todos os diuréticos é a ação natriurética, que leva à diminuição do Na^+ corporal total. Os diuréticos mais potentes são a furosemida, bumetanida e o ácido etacrínico que diminuem a reabsorção do sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle, por inibir o sistema de co-transporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, localizado na membrana apical do túbulo renal. Esses diuréticos agem em local onde grande quantidade de sódio é normalmente reabsorvida. Assim sendo, a quantidade de excreção urinária de sódio e perda de líquido podem ser aumentadas consideravelmente com esses agentes, aumentando-se a dose. Os diuréticos de alça podem ser eficazes, mesmo em pacientes com a função renal seriamente comprometida.

Os tiazídicos, a metolazona e a indapamida inibem a reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado

distal. Esses diuréticos inibem a reabsorção ativa do sódio acompanhada pelo cloreto em um sistema de co-transporte. Apenas uma pequena fração do sódio filtrado é normalmente reabsorvida nesse local, o que pode explicar a limitada atividade natriurética dessa classe de diuréticos. O efeito natriurético dos tiazídicos e, em certo grau, a da indapamida é anulado quando a taxa de filtração glomerular é reduzida abaixo de 40 ml por minuto, enquanto que a metolazona ainda é ativa com a taxa de filtração glomerular de cerca de 20 ml por minuto.

No túbulo contornado distal e no túbulo coletor, o sódio é transportado através de canais. O sódio é então trocado por potássio na membrana basal pela enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. A atividade dessa enzima é aumentada pela aldosterona, hormônio mineralocorticóide.

Os diuréticos de alça, os tiazídicos e a metolazona, assim como o triantereno, a amilorida e a espironolactona, agem na porção final do túbulo contornado distal e no túbulo coletor. O triantereno e a amilorida possuem fraca ação natriurética. A espironolactona é antagonista competitivo da aldosterona, conseqüentemente inibe a atividade da bomba. A amilorida e o triantereno bloqueiam o transporte de sódio. A eliminação do potássio é reduzida por diuréticos que agem na parte mais distal do néfron devido à diminuição da troca sódio-potássio. São considerados diuréticos poupadores de potássio. Ao contrário, os diuréticos de alça e os que agem na porção inicial do túbulo contornado distal aumentam a excreção de potássio e tendem a causar hipocalemia. São considerados diuréticos espoliadores de potássio. Em determinadas situações, os diuréticos poupadores de potássio são administrados em associação com os espoliadores de potássio como os tiazídicos, para manter o equilíbrio do potássio³.

USO DOS DIURÉTICOS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os tiazídicos são os diuréticos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial. São recomendados como tratamento de escolha em casos de hipertensão arterial leve ou moderada em muitos pacientes, particularmente em idosos e indivíduos da raça negra. Os tiazídicos, devido à ação farmacológica mais

longa e relativamente mais fraca, são preferidos aos diuréticos de alça, os quais têm efeitos mais agudos e curtos. Entretanto, o efeito anti-hipertensivo dos tiazídicos só aparece após várias semanas de tratamento. Os diuréticos tiazídicos são muito mais efetivos quando combinados com restrição moderada de sódio⁴. A resposta ao tratamento de hipertensão arterial com tiazídicos é variável e depende de vários fatores como idade do paciente, raça e função renal. Caso a melhora da pressão arterial não seja a desejada, não é recomendável aumentar a dose dos tiazídicos, pois essa conduta poderá acarretar alterações bioquímicas. Nesse caso, deve-se utilizar outro agente anti-hipertensivo. Os diuréticos tiazídicos são comumente utilizados em associação com outros anti-hipertensivos no tratamento de hipertensão arterial de moderada para severa. A combinação mais usual é com bloqueadores beta-adrenérgicos, embora preparações com baixas doses de tiazídicos e inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina ou diuréticos poupadores de potássio sejam também muito utilizadas.

Fármacos relacionados com os tiazídicos como a clortalidona e a indapamida são também utilizados no tratamento da hipertensão arterial. A clortalidona tem se mostrado droga segura e efetiva em baixas doses, enquanto que a indapamida, também em baixas doses, pode alterar os níveis de lipídios e glicose⁵. A indapamida, em formulação de liberação lenta, possui pouca ação diurética e anti-hipertensiva, sendo que essa última é devida principalmente à sua propriedade vasodilatadora. Outro diurético desse grupo é a metolazona que tem se mostrado efetivo em pacientes com insuficiência renal.

Os diuréticos de alça são muito potentes, mas não têm efeito anti-hipertensivo maior do que o dos tiazídicos. São particularmente úteis em pacientes com insuficiência renal e cardíaca concomitantemente. Nesse caso, os tiazídicos raramente são efetivos.

Quanto aos diuréticos poupadores de potássio são pouco utilizados isoladamente devido à pouca atividade anti-hipertensiva. São usualmente associados aos tiazídicos ou aos de alça para prevenir a hipocalcemia. Entretanto, a espirolactona pode ser efetiva no tratamento do hiperaldosteronismo primário ou secundário.

O uso de diuréticos no tratamento da hipertensão arterial está agora bem estabelecido e justificado. A Joint National Committee on Hypertension⁶,

World Health Organization International Society of Hypertension, a British Hypertension Society⁷ e IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁸ recomendam o uso de diuréticos tiazídicos como terapia de primeira linha para diversos grupos de pacientes.

EFEITOS COLATERAIS DOS DIURÉTICOS

Os efeitos colaterais da terapia com doses altas de diuréticos não são excessivamente incômodos, mas a hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia e a piora da tolerância à glicose, que freqüentemente acompanham a terapia prolongada com essas doses, aumentam a preocupação quanto à benignidade da terapia em longo prazo. Baixas doses são tão potentes quanto as altas doses em diminuir a pressão arterial e têm menor probabilidade de induzir alterações metabólicas⁹.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Quarenta anos após o aparecimento do verapamil, no cenário cardiovascular, esse agente, juntamente com outros da classe de drogas, mais tarde chamada de antagonista ou bloqueadores de canais de cálcio (BCC), ainda são tema de intenso debate e de discussões sem fim. Originalmente designados como vasodilatadores coronarianos seletivos, essas substâncias tornaram-se os agentes anti-hipertensivos mais vendidos durante o final da década de 1980 e início de 1990, sem terem sido testados para essa indicação em um único ensaio cardiovascular de grande porte. Desde então, após período de oito anos, um número significativo de ensaios controlados e randomizados foram apresentados e publicados (Tabela 1) e resumidos em duas grandes metanálises e em várias revisões¹⁰.

CLASSIFICAÇÃO E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Os BCC constituem uma classe de drogas estruturalmente heterogênea. Apesar de todos os agentes dessa classe bloquearem os canais de cálcio, os componentes de cada sub-classe ligam-se a um único local do canal. Eles são classificados em derivados dihidropiridínicos e não-dihidropiridínicos. O verapamil (uma fenilalquilamina), o diltiazem (um benzodiazepínico) são representantes do não-dihidropiridínicos. O grupo das dihidropiridinas (DHP), tendo como protótipo a nifedipina, inclui grande número de agentes mais novos como a nitrendipina, nicardipina, nisoldipina, anlodipino, felodipina, lacidipina e lercanidipino. A heterogeneidade estrutural levou à heterogeneidade funcional, principalmente em relação à potência vasodilatadora e efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico no coração (Tabela 1). Os BCC de curta duração provocam ativação neurohormonal reflexa do sistema nervoso simpático, caracterizada por taquicardia, aumento do débito cardíaco e aumento da concentração plasmática de catecolaminas e da atividade plasmática da renina¹¹.

Os BCC de primeira geração (diltiazem, nifedipina e verapamil) que são de curta duração tem meia-vida de 1,5 a 7 horas e são administrados cada seis a oito horas. Há grandes oscilações nas concentrações plasmáticas e conseqüentemente na pressão arterial e freqüência cardíaca. Por outro lado, os de longa duração tem meia-vida de 35 a 45 horas, o

Tabela 1. Efeitos farmacológicos dos bloqueadores de canais de cálcio¹¹,

	anlodipino	diltiazem	nifedipina	verapamil
Frequência cardíaca	↑/0	↓	↓	↓
Condução SA	0	↓↓	0	↓
Condução AV	0	↓	0	↓
Contratilidade cardíaca	↓/0	↓	↓/0	↓↓
Ativação neurohumoral	↑/0	↑	↑	↑
Vasodilatação	↑↑	↑	↑↑	↑
Fluxo coronariano	↑	↑	↑	↑

↓: diminuição; 0: não altera; ↑: aumenta.

que permite uma única administração diária. Esses agentes incluem o anlodipino, sistema terapêutico gastrointestinal da nifedipina e o verapamil de liberação estendida¹¹.

MECANISMO DE AÇÃO

As DHP diminuem a pressão arterial por diminuir a resistência periférica atuando principalmente em arteríolas, bloqueando os canais de cálcio do tipo L nas células do músculo liso. Adicionalmente, podem modular as funções endoteliais por outro mecanismo, visto que as células endoteliais não expressam canais do tipo L. Alguns estudos mostraram que as DHP aumentam a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial. Este tem papel fundamental no controle da vasodilatação, aderência leucocitária e agregação plaquetária. Diminuição da liberação do NO tem sido associada à gênese e à progressão de doenças ateroscleróticas¹². O mecanismo de ação das DHP é responsável pela ativação autonômica reflexa, que pode ser substancial se a DHP tiver efeito de rápida instalação, como a nifedipina de liberação imediata (nifedipina GITS). Com a manutenção da terapia, pode haver diminuição da frequência cardíaca e dos níveis de epinefrina, especialmente com as não-dihidropiridínicas¹².

PROPRIEDADES ANTI-HIPERTENSIVAS E ANTIANGINOSAS, EFEITOS ADVERSOS E CONTRA-INDICAÇÕES

Todos os BCC baixam a pressão arterial por reduzir a resistência periférica vascular. Eles são eficazes em reduzir tanto a pressão sistólica quanto a diastólica. Sua eficácia antianginosa é devida a seus efeitos no suprimento e demanda de oxigênio pelo miocárdio. Todos os BCC melhoram o suprimento de oxigênio para o miocárdio por dilatar as artérias coronárias. Além disso, os não-dihidropiridínicos diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, dessa forma, diminuem a demanda de oxigênio. Múltiplos estudos confirmaram as propriedades antianginosas dos BCC. Os BCC têm também

outras indicações, como na angina de Prinzmetal, podem ser usados como agentes de primeira linha para a prevenção de espasmos associados com o uso de enxerto de artéria radial em *bypass* de artéria coronária. Devido às propriedades cronotrópica e dromotrópica negativas podem ser usados com sucesso no tratamento de arritmias supraventriculares. Adicionalmente, o verapamil melhorou a resposta vasomotora coronariana ao estresse físico em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Os efeitos adversos são relativamente incomuns, tendo sido detectados em 17% dos pacientes em uso de nifedipina, em 9% dos pacientes usando verapamil e em 4% daqueles usando diltiazem¹¹. Os mais comuns são vermelhidão, cefaléia, hipotensão e edema periférico^{11,12}. No rim, as DHP dilatam a arterial glomerular aferente, dessa forma aumentam a pressão intra-glomerular. Apesar das DHP não comprometerem a taxa de filtração glomerular em curto prazo, há relatos de aumento da proteinúria em pacientes com nefropatia e, apesar da redução da pressão arterial em longo prazo, a função renal pode ser afetada.

USOS TERAPÊUTICOS

As DHPs estão entre as drogas mais usadas no controle de doenças cardiovasculares. Introduzidas em 1960, tem passado por mudanças para otimizar sua eficácia e segurança. As quatro gerações de DHP têm sido eficazes no tratamento da hipertensão arterial. Entretanto, devido à sua curta duração de ação e rápida instalação da vasodilatação estão frequentemente associadas a efeitos adversos. Para contornar esse problema, a indústria farmacêutica desenvolveu as preparações de liberação lenta. As de segunda geração permitem melhor controle dos efeitos terapêuticos e diminuição dos efeitos adversos. A inovação farmacodinâmica permitiu o surgimento das de terceira geração (anlodipino, nitrendipina), que são mais

estáveis farmacocineticamente, menos cardioseletivas e conseqüentemente bem toleradas em pacientes com falência cardíaca. DHPs bastante lipofílicas estão disponíveis como a lercanidipina e a lacidipina. Esses agentes de quarta geração fornecem grau real de conforto terapêutico em termos da atividade estável, diminuição de efeitos adversos e amplo espectro terapêutico, especialmente na isquemia do miocárdio e potencialmente na falência cardíaca congestiva¹³.

Em pacientes com a síndrome coronariana aguda e enfarte agudo do miocárdio, as DHPs não devem ser usadas como monoterapia, pois podem aumentar o grau de isquemia do miocárdio (devido à taquicardia e reduzida pressão de perfusão coronariana). Isso não é verdadeiro para o verapamil e o diltiazem, que bloqueiam adicionalmente o nó sinatrial e o AV.

A mais importante controvérsia sobre os BCC diz respeito ao aumento do risco de aparecimento de eventos cardiovasculares. Vários estudos abordaram essa questão, como o ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack), o INVEST (International Verapamil Slow release/Trandolapril study) e o CONVINCENCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints)¹¹. Os resultados sugerem que os BCCs devem, de modo geral, ser evitados em pacientes com falência cardíaca e que os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os betabloqueadores e os diuréticos devem ser preferidos. Somente se houver persistência da hipertensão, com o uso combinado de inibidor da ECA, de um betabloqueador e de um diurético, deve-se adicionar o BCC, neste caso, o anlodipino é o agente preferido. Os BCCs são também indicados na falência cardíaca com isquemia miocárdica refratária, na qual os betabloqueadores e nitratos não tiveram sido eficazes¹¹.

Os BCC mostraram-se mais seguros e eficazes no controle da pressão arterial em pacientes diabéticos, particularmente quando há necessidade de associar a outros anti-hipertensivos. Provavelmente isso ocorre porquê a hipertensão, nesses pacientes está associada a aumento da sensibilidade ao sal, à expansão de volume e hipertensão sistólica isolada, que podem ser mais bem controladas com a associação dos BCCs ao tratamento anti-hipertensivo¹⁴.

Os BCCs são considerados terapia de primeira linha para indivíduos idosos e mais susceptíveis a derrame, devido à segurança que oferecem no uso¹⁵.

Estudos têm demonstrado que os BCC diminuem a progressão da aterosclerose. Como os achados patológicos apontam para um papel importante dos leucócitos, como os neutrófilos, linfócitos e monócitos/macrófagos nessa doença, a diminuição das funções leucocitárias induzida por essas drogas pode contribuir para a melhora da doença aterosclerótica¹⁶.

REFERÊNCIAS

1. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. *Am J Hypertens* 1995;8:189-92.
2. Opie LH, Gersh BJ. Diuretics. *Drugs for the heart*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001;84-106.
3. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J* 2004;80:271-6.
4. Singer DRJ, Markandu ND, Sugden AL, et al. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension* 1991;17:798-803.
5. Ambrosiani E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-doses antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998;16:77-84.
6. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
7. Ramsay LE, Williams B, Johnston DG, et al. British Hypertension Society Guidelines for hypertension management 1999: a summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
8. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão* 2002;5:143-50.
9. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: the case for low-dose diuretics. *Am J Med* 1996;101:835-925.
10. Trenkwalder P. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers: pharmacological pornography or useful intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2003;19:17-20.
11. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Amer J Med* 2004;116:35-43.
12. Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, Rösen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. *Pharmacology* 2003;69:171-6.
13. Aouam K, Berdeaux A. Dihydropyridines from the first to the fourth generation: better effects and safety. *Therapie* 2003;58:333-9.
14. McFarlane SI, Farag A, Sowers J. Calcium antagonists in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Cardiovasc Drug Rev* 2003;21:105-18.
15. Chrysant GS, Chrysant SG. Has the role of calcium channel blockers in treating hypertension finally been defined? *Curr hypertens Rep* 2003;5:295-300.
16. Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC. Update on the use of calcium antagonists on hypertension. *J Human Hyperten* 2002;16:S114-7.

Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e antiinflamatórios não-esteróides

Pharmacological aspects of the interaction antihypertensive and anti-inflammatory drugs

Zuleica Bruno Fortes¹, Dorothy Nigro¹

RESUMO

O uso da associação de antiinflamatórios (AINEs) e anti-hipertensivos é relativamente comum, principalmente em indivíduos idosos. A inibição da ciclooxigenases (COX-1 e 2), enzimas responsáveis pela síntese de prostaglandinas (PGs), é geralmente considerada como o principal mecanismo da ação dos AINEs. Os efeitos benéficos desses agentes têm sido explicados pela inibição da COX-2, induzível nos sítios inflamatórios, e seus efeitos colaterais por inibição da COX-1 constitutiva. As PGs são importantes na proteção da mucosa gástrica, na modulação da dilatação vascular renal e sistêmica, na secreção tubular de sódio e água, na neurotransmissão adrenérgica e no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muitos AINEs provocam elevação da pressão arterial e podem antagonizar parcial ou totalmente os efeitos de muitos anti-hipertensivos. Interações significativas ocorrem em cerca de 1% de pacientes por ano. O risco é maior em idosos, afrodescendentes e em pacientes com hipertensão arterial com renina baixa. Os AINEs podem bloquear os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos e de alça, os antagonistas de receptores alfa e dos receptores beta-adrenérgicos, bem como os agentes que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não se detectou interação com agonistas alfa-adrenérgicos de ação central ou com bloqueadores de canais de cálcio. O uso de inibidores seletivos da COX-2 parece diminuir o risco de efeitos gastrintestinais graves. Entretanto, há dados mostrando aumento do risco de eventos cardiovas-

culares isquêmicos. Estudos clínicos demonstraram que, à semelhança dos AINEs não-seletivos, os inibidores seletivos da COX-2 podem induzir ou agravar hipertensão arterial já existente.

PALAVRAS CHAVE

Antiinflamatórios não-esteróides, anti-hipertensivos, interação antiinflamatórios-anti-hipertensivos.

ABSTRACT

The potential for concurrent administration of drugs used in treating arthritis, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and antihypertensive agents is considerable. Inhibition of cyclooxygenase (COX), the enzyme responsible for the biosynthesis of the prostaglandins generally is thought to be the major facet of the mechanism of action of NSAIDs. The beneficial actions of NSAIDs have been linked to their ability to inhibit COX-2 at the sites of inflammation and their side effects to inhibition of constitutive COX-1. Prostaglandins are important in the protection of gastric mucosa, in the normal modulation of renal and systemic vascular dilatation, glomerular filtration, tubular secretion of salt and water, adrenergic neurotransmission and the renin-angiotensin-aldosterone system. Most NSAIDs produced mild elevations of normal blood pressure levels and can partially or completely antagonize the effects of many antihypertensive drugs. Significant interaction occurs in about 1% of patients per year. The risk is greatest in the elderly, blacks and in patients with low-renin hypertension.

Recebido: 06/05/2004 Aceito: 08/06/2005

¹ Laboratório de Hipertensão e Diabetes, Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Correspondência para: Laboratório de Hipertensão e Diabetes, Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, Cidade Universitária – 05508-900 – São Paulo – SP; e-mail: zbfortes@icb.usp.br

NSAIDs may block the antihypertensive effects of thiazide and loop diuretics, beta-adrenergic blockers, alpha-adrenergic blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. No interaction has been reported with centrally acting alpha agonists or the calcium channel blockers. The use of specific COX-2 inhibitor in place of standard nonsteroidals for the treatment of arthritis appears to reduce the risk of serious gastrointestinal toxicity.

However, an increased risk of myocardial infarction has been found. Clinical studies demonstrated that, similarly to nonselective AINEs, hypertension can be induced or aggravated by COX-2 selective inhibitors.

KEY WORDS

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, /antihypertensive drugs, interaction anti-inflammatory-antihypertensive drugs.

INTRODUÇÃO

A prevalência da hipertensão arterial primária ou essencial sofre intensa influência da idade. Estima-se que, acima de 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. No tratamento desses doentes o uso de drogas analgésicas e antiinflamatórias, com destaque para o uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) é indicado com frequência. Dessa forma, torna-se comum na prática clínica a presença de portadores de hipertensão arterial e de doenças músculo-esqueléticas^{1,2}.

As drogas antiinflamatórias não-esteróides estão entre as drogas mais prescritas no Brasil. A possibilidade de compra sem prescrição médica aumenta ainda mais o uso, principalmente entre os idosos. Dada a alta prevalência de hipertensão arterial, é muito freqüente o uso concomitante de AINEs e anti-hipertensivos no mesmo paciente.

Há numerosos estudos e metanálises que tem como enfoque os efeitos adversos dos AINEs sobre a pressão arterial e a diminuição da eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos. Muitas classes de anti-hipertensivos parecem ser afetadas, incluindo-se os diuréticos, os betabloqueadores e as drogas que inibem o sistema renina-angiotensina³.

O aumento da pressão arterial resultante da administração de AINEs pode ser em parte, não-específico, i.é, devido à retenção de líquido e esse efeito pode afetar a medicação anti-hipertensiva. Por outro lado, a inibição da síntese das prostaglandinas (PGs) pelos AINEs, pode também alterar o controle da pressão arterial pelos anti-hipertensivos⁴.

As PGs têm importante papel na resposta inflamatória atuando em diferentes etapas da mesma. São também importantes fisiologicamente na modulação da dilatação vascular renal e sistêmica, da filtração glomerular, secreção tubular de sódio e água, da transmissão adrenérgica, do sistema renina-angioten-

sina-aldosterona e são protetoras da mucosa gástrica. Portanto, a inibição de sua formação pode levar a diversos efeitos colaterais, como dano à mucosa gástrica, diminuição da função renal, hipertensão arterial entre outros. As PGs são formadas pela ação das ciclooxigenases (COXs) sobre o ácido araquidônico. Há, pelo menos duas isoformas conhecidas de COX, COX-1 e COX-2, sendo esta última fortemente induzida por citocinas e fatores de crescimento em sítios inflamatórios (Figura 1). Entretanto, a COX-2 foi detectada constitutivamente no cérebro e na medula espinal, onde parece estar envolvida na transmissão nervosa, participando no fenômeno da dor e da febre⁴. Já foi descrita uma terceira isoforma, a COX-3 (COX-1a, para alguns) que é expressa em alguns tecidos, sendo sua função ainda pouco conhecida.

Muitos dos AINEs utilizados clinicamente são inibidores não-seletivos da COX, afetando ambas as isoformas com a mesma intensidade. A maioria dos efeitos colaterais dos AINEs tem sido atribuída à inibição da COX-1 e isso constituiu-se no maior impulso para a introdução na prática clínica de inibidores seletivos da COX-2 como "AINEs sem úlceras". Portanto, COX-2 parece ser o alvo para os efeitos antiinflamatórios dos AINEs e a COX-1 para os efeitos colaterais.

Os primeiros dois inibidores seletivos da COX-2 a entrarem no mercado foram rofecoxibe e celecoxibe e a esses se juntaram outros que apresentam seletividade relativa para COX-2. O número de agentes seletivos para COX-2 disponíveis para uso terapêutico aumenta a cada ano. As duas isoformas são quase idênticas na estrutura, daí a dificuldade de se ter inibidor seletivo, entretanto, há importantes diferenças quanto à seletividade do substrato sobre o qual atuam, susceptibilidade a inibidores, bem como na localização intracelular.

OS AINES E O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existem atualmente mais de 50 AINEs diferentes no mercado e praticamente todos podem apresentar efeitos indesejáveis, particularmente no indivíduo idoso.

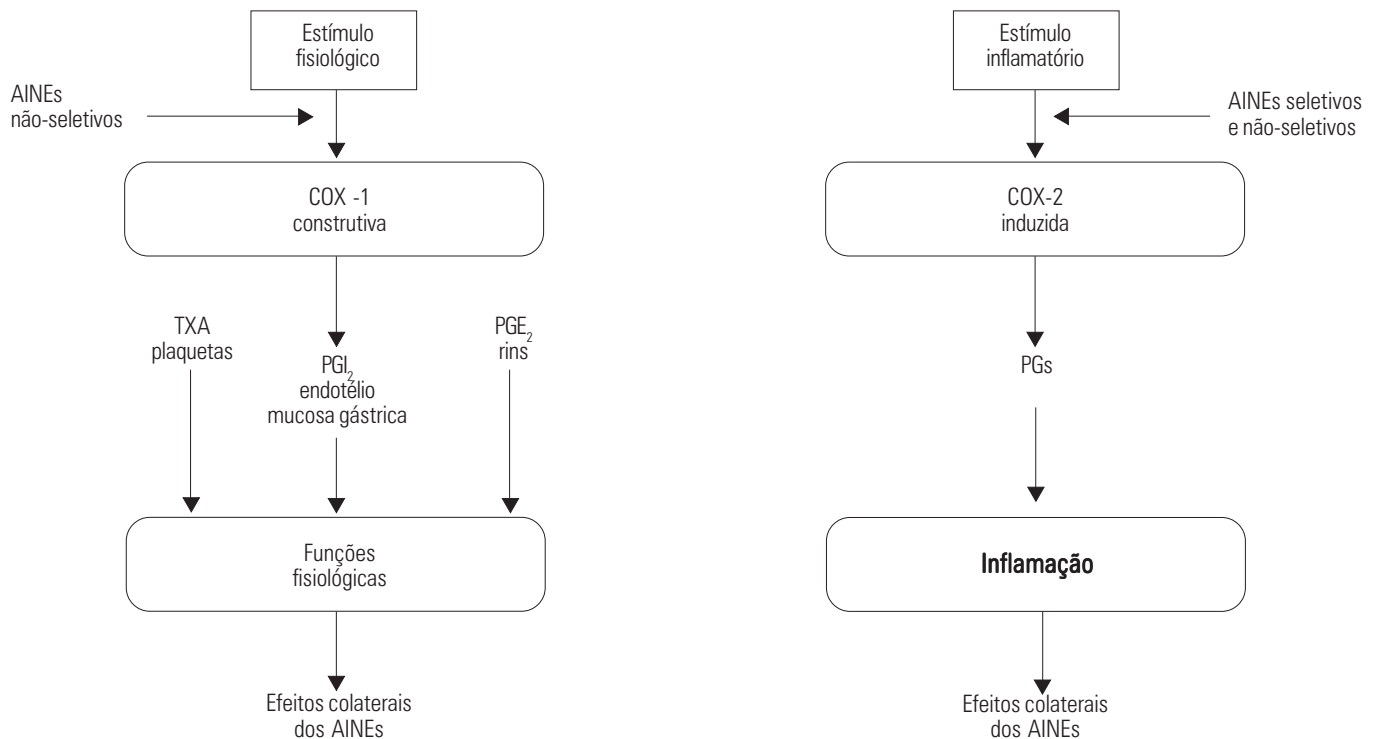


Figura 1. Representação esquemática do mecanismo dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

PGs: prostaglandinas, TXA₂: tromboxana A₂, PGI₂: prostaciclina, PGE₂: prostaglandina E₂.

Os AINEs não-seletivos apresentam três tipos principais de efeitos: antiinflamatório, analgésico e antipirético e não diferem significativamente entre eles nessas ações, com exceção do paracetamol que parece ter pouca ou nenhuma ação antiinflamatória, enquanto indometacina e piroxicam são mais antiinflamatórios⁵.

No final da década de 1990, surgiram os coxibs, AINEs seletivos, que foram desenvolvidos com o intuito de prevenir os efeitos adversos gastrintestinais dos AINEs, por não inibirem a COX-1, mantendo-se a eficácia antiinflamatória, por inibirem a COX-2, razão de seu uso. As diferenças mais significativas entre os não-seletivos e seletivos aparecem em relação aos efeitos colaterais, portanto, quanto à tolerabilidade dos pacientes⁶.

Está bem estabelecido que os AINEs aumentam a pressão arterial em certos tipos de pacientes, sendo os hipertensos aqueles de maior risco. Entretanto, os AINEs não-seletivos diferem quanto aos efeitos cardiovasculares, por exemplo, a indometacina, naproxeno e piroxicam provocam aumento clinicamente significativo da pressão arterial, enquanto o sulindac, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico praticamente não alteram a pressão arterial³.

Os coxibs, AINEs seletivos, afetam a pressão arterial de forma semelhante aos não-seletivos^{7,8}. Riscos adicionais podem ser induzidos pela alteração do equilíbrio entre formação de PGs vasodilatadoras e vasoconstritoras e a atividade protrombótica da tromboxana A₂ mediada pela COX-1 nas plaquetas, que não é contrabalançada pela produção da prostaciclina mediada pela COX-2 no endotélio. Esses fatores se traduzem em aumento do risco de eventos isquêmicos³. De fato, vários ensaios randomizados e envolvendo grande número de pacientes demonstraram que, com o uso de coxibs, o risco de eventos gastrintestinais sérios era menor que aqueles induzidos por AINEs não-seletivos. Entretanto, no estudo VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), envolvendo 8.000 pacientes com artrite reumatóide, detectou-se maior risco de eventos vasculares com rofecoxibe do que com naproxeno, risco esse quase totalmente atribuído à incidência de enfarte do miocárdio. Não houve diferenças significativas na incidência de acidente vascular cerebral ou morte por problemas vasculares⁶. Em estudos posteriores isso foi confirmado, o que levou à retirada do rofecoxibe do mercado.

No estudo CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), o uso de celecoxibe não foi associado a aumento do

risco de eventos tromboembólicos cardiovasculares sérios. Isso pode ser devido ao fato do celecoxibe ser menos seletivo para a COX-2 que o rofecoxibe. Entretanto, não se pode determinar se essas diferenças são devidas à diferença entre ambos os agentes ou a efeito da classe de inibidores³.

Quanto aos inibidores de COX-2 de segunda geração como valdecoxibe, parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe não se chegou a conclusões definitivas sobre a segurança renal e cardiovascular desses compostos⁹. Dados atuais sugerem que os efeitos adversos dos AINEs estão relacionados à droga específica, à dose e à duração do tratamento, bem como às características próprias dos pacientes³. Há recomendação de que os benefícios e riscos devem ser avaliados caso a caso pelos clínicos. E mais, que os inibidores seletivos sejam prescritos com cautela e somente a pacientes para os quais essas drogas tenham eficácia comprovada. Isso é particularmente importante nos indivíduos idosos, em pacientes com doença renal/vascular e em pacientes com outros fatores de risco que podem predisporlos a efeitos adversos¹⁰. Deve-se ressaltar que todos os coxibs estão sujeitos à retirada do mercado nacional pelos fabricantes, à medida que estudos clínicos se desenvolvem e revelam aumento do risco cardiovascular ou aparecimento de outros efeitos colaterais, como aconteceu recentemente com o rofecoxibe, celecoxibe e valdecoxibe.

AINES E ANTI-HIPERTENSIVOS

Muitos AINEs provocam aumento da pressão arterial e podem antagonizar parcial ou totalmente os efeitos de muitos agentes anti-hipertensivos. Dessa forma, podem aumentar a morbidade relacionada à hipertensão arterial. O efeito na pressão arterial pode variar de nenhum efeito até crises hipertensivas. Quando dados de vários estudos foram combinados constatou-se que a média de aumento da pressão arterial foi de 10 mmHg e a duração foi de curta a longa. Interações significativas ocorreram em cerca de 1% de indivíduos por ano. O risco é maior em idosos, afrodescendentes e naqueles com hipertensão arterial com renina baixa^{1,11}.

Todos os AINEs podem antagonizar a terapia anti-hipertensiva. Demonstrou-se que a indometacina atenua o efeito anti-hipertensivo de tiazídicos, diuréticos de alça, bloqueadores de receptores beta e alfa-adrenérgicos, bem como de inibidores da enzima conversora da angiotensina. Quanto aos outros AINEs, o flurbiprofeno, a aspirina, o naproxeno e ibuprofeno interferiram

com os betabloqueadores. Por outro lado, o flurbiprofeno, naproxeno e ibuprofeno interferiram com os tiazídicos³.

O rofecoxibe causou aumento de pressão arterial sistólica de maior intensidade em pacientes recebendo inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores beta-adrenérgicos, enquanto os que usavam bloqueadores de canais de cálcio ou monoterapia com diuréticos não mostraram aumento significativo da pressão arterial com a administração de celecoxibe ou rofecoxibe. Altas doses de celecoxibe não alteraram significativamente o efeito anti-hipertensivo do lisinopril, inibidor da enzima conversora da angiotensina, durante quatro semanas de tratamento⁸. Recomenda-se pois que pacientes com hipertensão arterial controlada com anti-hipertensivo sejam submetidos a monitoramento cuidadoso da pressão arterial após o início da terapia com esses inibidores da COX e que se avalie os benefícios do tratamento em relação aos riscos⁸.

Os anti-hipertensivos podem também interferir com os AINEs diminuindo a eficácia anti-inflamatória dos AINES. Demonstramos que, tanto o enalapril como o losartan, reduziram a migração leucocitária, importante componente da resposta inflamatória, em ratos espontaneamente hipertensos (SHR)¹².

REFERÊNCIAS

1. Houston M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Amer J Med* 1991;90:425-47.
2. Moysés Neto M, Murta BT, Coelho EB. Uso de anti-inflamatório no paciente idoso hipertenso. *Rev Bras Hipertens* 1999;4:394-403.
3. Armstrong EP, Malone DC. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003;25:1-18.
4. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-804.
5. Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. Hardman JG, Limbird LE, Gilman, eds. 10th edition. McGraw-Hill Co., 687-731.
6. Colin B, Patrono C. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, aspirin and cardiovascular disease. A reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.
7. Muscara MN, Veronolle N, Lovren F et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib elevates blood pressure and promotes leukocyte adherence. *Brit J Pharmac* 2000;129:1423-30.
8. Cheng H-F, Harris RC. Cyclooxygenase, the kidney and hypertension. *Hypertension* 2004;43:525-30.
9. Justice E, Carruthers CV. Cardiovascular risk and COX-2 inhibition in rheumatological practice. *J Human Hypert* 2005;19:1-15.
10. Clark DWJ, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug safety* 2004;27:427-56.
11. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Annals Int Med* 1994;121:289-300.
12. Martinez LL, Oliveira MA, Miguel AS et al. Enalapril interferes with the effect of diclofenac on leukocyte-endothelium interaction in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharm* 2004;258-65.

Marcadores inflamatórios e hipertensão arterial

Inflammatory markers and arterial hypertension

Heno Ferreira Lopes¹

INFLAMAÇÃO

A inflamação tem emergido como importante participante em todos os estágios da aterosclerose. O estado pró-inflamatório está bem caracterizado na aterosclerose e mais recentemente estudos têm destacado o papel desse processo inflamatório na fisiopatogênese da hipertensão arterial. A título de informação, a inflamação depende da participação de mediadores celulares e mediadores químicos. Dentre os mediadores celulares da inflamação pode-se citar os monócitos, que na presença de estímulos endógenos ou exógenos transformam-se em macrófagos, os basófilos, os mastócitos, os neutrófilos e os linfócitos. Sendo os monócitos-macrófagos os principais representantes dos glóbulos brancos, que participam ativamente no processo inflamatório (fagocitose). Os linfócitos T são células que podem, em determinadas circunstâncias, aderir ao endotélio e participar de processo complexo envolvendo grande número de moléculas, caracterizado como processo inflamatório. Além das células sanguíneas, participam da inflamação os mediadores químicos, que são vários, têm diferente origem no organismo e exercem funções diferentes nesse processo. Dentre esses mediadores pode-se destacar a histamina, a bradicinina, os metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxane e leucotrienos), o fator de agregação plaquetária (PAF), a adenosina, o óxido nítrico (NO), substância P, as citocinas (interleucina 1=IL-1, interleucina 8=IL-8, o fator de necrose tumoral alfa=TNF- α , fator de necrose tumoral beta=TNF- β e a proteína quimioatratora de monócitos=MCP-1), as moléculas de adesão (molécula de adesão intercelular-1=ICAM-1, molécula de adesão celular vascular-1=VCAM-1, a E-seletina e a P-seletina), os componentes do complemento 3a e o 5a, as proteoglicanas, os radicais livres de oxigênio e os fatores de crescimento (PDGF e TGF- β). A proteína C reativa (PCR) é o mais importante marcador clínico da atividade inflamatória. Esse marcador da atividade inflamatória tem sido vastamente estudado, no sentido de caracterizar a atividade

inflamatória, em diferentes modelos animais de hipertensão arterial, em indivíduos normotensos e nos pacientes hipertensos.

HIPERTENSÃO

A hipertensão arterial, como já é bem sabido, é de etiologia desconhecida. Porém, sabe-se que a herança genética e fatores ambientais, sobretudo o sal e o estresse, são componentes fundamentais no desenvolvimento da doença hipertensiva. Do ponto de vista genético e familiar, sabe-se que é alta a coincidência da hipertensão arterial em gêmeos homozigóticos, mesmo quando criados em ambiente diferentes. Sabe-se que os filhos de ambos os pais hipertensos têm 50% de chance de desenvolver hipertensão, quando um dos pais tem hipertensão essa chance é em torno de 30% e quando os dois pais são normotensos a chance cai para 10%. Como destacado acima, do ponto de vista ambiental, o sal e o estresse psicossocial são importantes fatores no desenvolvimento da hipertensão arterial, principalmente nos indivíduos geneticamente predispostos. Do ponto de vista mecânico, sabe-se que esses fatores ambientais vão contribuir para a ativação de sistemas pressores que participam na fisiopatologia da hipertensão. O sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a endotelina têm papel muito importante nesse sentido. Mais recentemente, tem sido destacada a relação da ativação desses sistemas pressores com o aumento da atividade inflamatória em pacientes com hipertensão arterial ou com propensão a desenvolver a hipertensão arterial, de modo que a hipertensão tem sido vista, em parte, como uma desordem inflamatória.

MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA HIPERTENSÃO

A PCR, um importante marcador da atividade inflamatória, tem sido largamente investigada em modelos animais de hiper-

Recebido: 08/05/2004 Aceito: 10/06/2005

¹ Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Endereço para correspondência: Heno Ferreira Lopes. Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) DA FMUSP, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Sala 8, Bloco II, Cerqueira César – 05403-000 – São Paulo – SP; Fone: (11) 3069-5084, Fax: (11) 3069-5391; e-mail: hipheno@incor.usp.br

tensão arterial, grandes populações envolvendo indivíduos normais, com predisposição a desenvolver hipertensão e com hipertensão já instalada. Nestes estudos, há forte associação dos níveis de PCR com níveis de pressão arterial. Nesse sentido, Sesso *et al.*, em estudo prospectivo envolvendo mulheres sadias com idade acima de 45 anos, mostraram uma associação importante da PCR, com o risco aumentado de desenvolver hipertensão arterial. Ainda nesse sentido, Schellaci *et al.* demonstraram uma forte associação dos níveis aumentados de PCR com pressão arterial sistólica e a pressão de pulso em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial, porém não tratados. Essa associação foi independente de outros fatores de risco cardiovascular associados à hipertensão. Em outro estudo, Bautista *et al.* observaram uma associação contínua e independente entre PCR e pressão arterial. Esse mesmo autor demonstrou também a associação de outros marcadores da atividade inflamatória tais como IL-6 e TNF- α com pressão arterial elevada. Em um estudo de seguimento de longo prazo (11 anos), o nível de PCR ≥ 3 mg/L estava associado a 2,8 vezes mais chance de desenvolver hipertensão arterial em homens normotensos, comparado com aqueles com nível de PCR < 1 mg/L. Além das citocinas já citadas, as moléculas de adesão também participam do processo inflamatório e são importantes marcadores de disfunção endotelial. Essas moléculas de adesão também vêm sendo investigadas na hipertensão arterial. No estudo de Hlubocka *et al.*, a ICAM-1, importante molécula de adesão e marcador de disfunção endotelial, encontrava-se significativamente elevada em pacientes hipertensos quando comparados com os normotensos. Em estudo experimental realizado em ratos, modelo de Goldblatt (dois rins e um clip), o rim que não recebeu o clip, ou seja, o que ficou sob maior pressão arterial, apresentou maior expressão do ICAM-1, associando assim, maior nível de pressão arterial com o aumento de uma molécula de adesão (ICAM-1) envolvida no processo inflamatório. Em um outro modelo experimental de ratos, foi demonstrado a infiltração de monócitos–macrófagos no espaço perivascular renal e o aumento da expressão de ICAM-1 e VCAM-1 no interstício, íntima e adventícia dos vasos renais. Os autores atribuíram esse recrutamento de mononucleados e a ativação do processo inflamatório vascular à angiotensina II.

A angiotensina II, potente vasoconstritor, que tem participação na fisiopatologia da hipertensão arterial, tem importante propriedade pró-inflamatória e ativa fatores quimiotáticos envolvidos no processo inflamatório nos grandes vasos e nos vasos de pequeno calibre, principalmente nos rins e coração. A angiotensina II e a endotelina, outro potente vasoconstritor envolvido nos mecanismos da hipertensão, induzem a inflamação e estão envolvidas na promoção da lesão de órgãos–alvo da

hipertensão. A angiotensina também está relacionada com a maior produção de radicais livres de oxigênio, envolvidos no processo inflamatório.

As prostaglandinas, mediadores químicos da inflamação, também têm papel importante na fisiopatogênese da hipertensão. A síntese reduzida de prostaglandinas vasodilatadoras endógenas e o aumento da produção de tromboxane, um potente vasoconstritor, tem participação na fisiopatologia da hipertensão arterial.

Em relação à participação dos mediadores celulares, em estudo epidemiológico realizado em Wisconsin (EUA), envolvendo uma grande população, houve uma associação do número de glóbulos brancos no sangue com o risco de desenvolver hipertensão arterial em homens e mulheres.

Finalmente, pode-se dizer que evidências de estudos experimentais e clínicos têm indicado uma associação da hipertensão com o processo inflamatório. Porém, falta muito para ser esclarecido: ainda não se sabe se a hipertensão é consequência de uma atividade inflamatória aumentada ou ela exerce ação pró-inflamatória, estando associada com o aumento de vários mediadores da inflamação como os leucócitos, as moléculas de adesão dos leucócitos, citocinas, fatores de crescimento e outros. Também ainda falta esclarecer se componentes do fenótipo intermediário da hipertensão como o aumento da atividade simpática (catecolaminas), aumento da endotelina e da angiotensina II estão diretamente relacionados com o processo inflamatório.

Do ponto de vista terapêutico, pode-se dizer que o melhor esclarecimento dos mecanismos do processo inflamatório na hipertensão arterial pode contribuir para novas estratégias terapêuticas e diminuir, conseqüentemente, a morbidade e mortalidade relacionadas à hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Sesso HD, *et al.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22):2945-51.
2. Schillaci G, *et al.* Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21(10):1841-6.
3. Bautista LE, *et al.* Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis* 2004;15(6):331-6.
4. Bautista LE, *et al.* Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19(2):149-54.
5. Hlubocka Z, *et al.* Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):557-62.
6. Mervaala EM, *et al.* Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2):389-95.
7. Muller DN, *et al.* Angiotensin II and endothelin induce inflammation and thereby promote hypertension-induced end-organ damage. *Clin Nephrol* 2003;60(Suppl 1):S2-12.
8. Luft FC. Angiotensin, inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(1):61-7.
9. Shankar A, Klein BE, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(3) 233-9.

Perspectivas da associação de fármacos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica

The Combination of Blood Pressure-Lowering Drugs: What is the Next Option?

Patrícia Guerrero^{1,2}, Miguel Gus^{2,3}, Flávio Danni Fuchs^{2,3}

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular¹. Apesar do progresso em sua prevenção, tratamento e controle, HAS permanece como um desafio de saúde pública^{2,4}.

Diversos estudos epidemiológicos brasileiros, realizados em diferentes comunidades, encontraram prevalência em torno de 22,3% a 43,9%⁴⁻¹⁰. Nos Estados Unidos, há prevalência similar, correspondendo a 50 a 60 milhões de indivíduos hipertensos, gastando-se na ordem de US\$ 15,5 bilhões com seu tratamento¹¹.

A relação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente, e independente de outros fatores. Quanto maior for a pressão arterial, maior será o risco de ocorrer infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e doença renal. Para indivíduos de 40 a 70 anos de idade, cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica ou 10 mmHg na diastólica dobra-se o risco de desenvolver eventos cardiovasculares¹².

O tratamento farmacológico reduz substancialmente o risco de morbimortalidade decorrente de hipertensão¹³. Vários ensaios clínicos têm demonstrado que a terapia anti-hipertensiva está associada à redução média do risco de 35% a 40% de acidente vascular cerebral, de 20% a 25% de infarto do miocárdio, e mais que 50% de insuficiência cardíaca³. A redução do risco está diretamente relacionada com a redução da pressão arterial¹⁴.

Os primeiros ensaios clínicos que mostraram o benefício da diminuição da pressão arterial na redução do risco de desfechos primordiais testaram diuréticos tiazídicos ou betabloqueadores contra placebo^{13,15,16}. A análise conjunta desses estudos mostrou que os tiazídicos em baixas doses (12,5 mg a 25 mg) são as drogas que mais eficazmente diminuem a

ocorrência de acidente vascular cerebral, eventos coronarianos e insuficiência cardíaca¹⁷.

Na última década, os ensaios foram direcionados no sentido de comparar os "velhos" agentes (diuréticos e betabloqueadores) com as novas classes de anti-hipertensivos, como inibidores da ECA^{11,18-20}, antagonistas do cálcio^{11,19-23}, antagonistas dos receptores da angiotensina II²⁴ e bloqueadores alfa-adrenérgicos¹¹ como agentes para o tratamento inicial da HAS. Este trabalho tem por objetivo revisar os principais resultados desses estudos e, a partir deles, propor a investigação da eficácia de diferentes associações que visem obter controle mais adequado da pressão arterial.

ENSAIOS CLÍNICOS QUE COMPARAM TRATAMENTO "VELHO" COM OS "NOVOS" NA TERAPIA INICIAL DA HAS

Os benefícios obtidos com o tratamento farmacológico quando comparados a placebo, exigiram o desenvolvimento de ensaios que mostrassem evidências positivas na prevenção de desfechos primordiais entre os diferentes grupos terapêuticos visando definir a primeira opção para tratamento da HAS.

O estudo CAPP¹⁸, publicado no fim da década de 1990, comparou o captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, à terapia convencional (diuréticos ou betabloqueadores). Os resultados globais dos desfechos primordiais mostraram eficácia semelhante entre os grupos. Erros metodológicos importantes na alocação dos pacientes aos grupos de tratamento podem ter ocultado possíveis diferenças. Mesmo assim, a análise detalhada sobre os desfechos evidenciou aumento na incidência de acidente vascular cerebral em aproximadamente 25% nos pacientes tratados com o captopril.

Recebido: 08/05/2004 Aceito: 10/06/2005

1 Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

2 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

3 Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Correspondência para: Flávio Danni Fuchs. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

No STOP-II¹⁹, os inibidores da ECA e os antagonistas do cálcio foram comparados à terapia convencional em pacientes com 70 a 84 anos. Não se detectou diferença em relação aos eventos clínicos, porém algumas observações aqui igualmente são pertinentes. Questiona-se o uso de pindolol, um agonista parcial, em alguns dos pacientes no grupo do tratamento convencional. Esse fato poderia ter induzido respostas menores na diminuição da pressão arterial, bem como, no aumento no risco cardiovascular²⁵. Além disso, a menor efetividade dos betabloqueadores em idosos, quando comparado a diuréticos, já havia sido demonstrada em estudos anteriores²⁶.

Os antagonistas do cálcio foram comparados à terapia convencional em outros estudos²¹⁻²³. O NORDIL²¹ comparou diltiazem com o tratamento “velho” (diurético ou betabloqueador). A incidência de desfechos primordiais foi praticamente a mesma para os dois tratamentos. No INSIGHT²², uma associação de diurético tiazídico mais amilorida foi comparada à nifedipina de liberação entérica, sendo observado incidência três vezes maior de infarto do miocárdio e duas vezes de insuficiência cardíaca com a nifedipina. Em ambos os estudos, houve menor adesão ao tratamento com antagonistas do cálcio comparado à terapia convencional, principalmente por relatos de efeitos adversos, como edema periférico.

O CONVINCENCE²³ comparou os efeitos do verapamil com a terapia convencional (atenolol ou hidroclorotiazida) em um ensaio envolvendo aproximadamente 16.000 pacientes hipertensos com alto risco para doença cardiovascular. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os diferentes desfechos medidos. Porém aqui, como no STOP-II, CAPPP e NORDIL, não foi possível a comparação de drogas isoladas, e, considerando a menor eficácia dos betabloqueadores em idosos²⁶, a utilização destes, no grupo controle, poderia ter ocultado a maior eficácia dos diuréticos.

Posteriormente, uma metanálise dos ensaios comparativos entre antagonistas do cálcio e outras terapias anti-hipertensivas confirmou a inferioridade dos antagonistas do cálcio como primeira opção para redução do risco para diversas complicações cardiovasculares da hipertensão²⁷.

No estudo LIFE²⁴, o losartano, um bloqueador do receptor da angiotensina II, foi comparado com atenolol, um betabloqueador, em pacientes com 55 a 80 anos de idade e com hipertrofia ventricular esquerda no ECG. Houve incidência 25% menor de acidente vascular cerebral nos pacientes tratados com losartano. Como em estudos anteriores, a menor eficácia dos betabloqueadores em idosos poderia explicar esta vantagem. Recentemente se aventou que os pacientes tratados com losartano empregaram diuréticos mais freqüentemente²⁸.

Os diuréticos tiazídicos foram comparados aos inibidores da ECA em um ensaio clínico randomizado aberto²⁰. Os inibi-

dores da ECA mostraram-se mais eficazes na prevenção de desfechos primordiais que os diuréticos, porém apenas em pacientes do sexo masculino. Contudo, observou-se maior associação com acidente vascular cerebral em pacientes que utilizaram o inibidor da ECA.

O ALLHAT¹¹, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, constitui-se no maior e, metodologicamente mais estruturado, ensaio comparativo entre diferentes opções anti-hipertensivas. No total, 33.000 pacientes hipertensos, em estágio I e II, com pelo menos um fator de risco para doença cardiovascular, foram randomizados para quatro grupos de fármacos: diurético (clortalidona), inibidor da ECA (lisinopril), antagonista do cálcio (anlodipino) e bloqueador alfa (doxazocina). Este último braço foi interrompido antes da finalização do estudo, em virtude da maior ocorrência de acidente vascular cerebral, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca, quando comparado a clortalidona²⁹. Em cinco anos de seguimento, aproximadamente, não foram observadas, nos três grupos, diferenças em relação ao desfecho primário – infarto do miocárdio fatal e não-fatal. No entanto, a anlodipino foi inferior ao diurético na prevenção de insuficiência cardíaca e o lisinopril na prevenção de acidente vascular cerebral, confirmando os resultados dos estudos INSIGHT²² e CAPPP¹⁸. Igualmente, de forma surpreendente, o inibidor da ECA ao ser comparado com a clortalidona, esteve mais associado à insuficiência cardíaca. A superioridade do diurético se deu em todos os subgrupos, incluindo-se diabéticos, sendo maior nos negros. Houve uma diferença de 4 mmHg na pressão sistólica nesse grupo.

Assim, o estudo ALLHAT define com precisão que diuréticos tiazídicos ou congêneres devem ser a primeira escolha para o tratamento da HAS.

Adicionalmente a estes achados, Psaty *et al.*, em uma revisão sistemática de 42 ensaios clínicos, incluindo quase 200.000 pacientes randomizados para as principais estratégias de tratamento da HAS, demonstraram a supremacia de diuréticos em baixa dose para a prevenção de diversos desfechos clínicos³⁰. Comparados aos antagonistas do cálcio, os diuréticos estiveram associados à redução do risco de eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca. Quando comparados aos betabloqueadores, os diuréticos em baixa dose estiveram associados com menor risco para eventos cardiovasculares. Comparados aos inibidores da ECA, os diuréticos estiveram associados com redução de insuficiência cardíaca, eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral.

Além dos resultados vantajosos na prevenção de desfechos primordiais, como acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, os autores do ALLHAT, destacam a economia de US\$ 3,1 bilhões, se fosse mantida a prescrição de tiazídicos nos EUA nos

últimos 20 anos. Esta afirmação condiz com estudos de custo-efetividade³¹, mesmo levando em conta os custos associados com a suplementação de potássio, algumas vezes necessária. Outras revisões também justificam a preferência dos diuréticos no tratamento da HAS, dada a facilidade de administração, efeitos adversos infrequentes, além do baixo custo e de maior eficácia na prevenção de morbidades relacionadas a HAS, frente a outras classes de fármacos^{32,33}.

Diante do exposto, o conjunto das evidências, considerando-se algumas vantagens na ocorrência de desfechos clínicos e análise de custo-efetividade, apontam os tiazídicos como os anti-hipertensivos preferenciais no início do tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL NA HAS

Já está bem estabelecida a relação da elevação pressórica com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Conforme os dados fornecidos pela metanálise de 61 estudos observacionais¹², os riscos são diretamente proporcionais aos valores pressóricos dos indivíduos, e aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão diastólica e 115 mmHg de pressão sistólica.

Os diversos estudos comparados a placebo e, posteriormente, a tratamento ativo, demonstraram os efeitos da diminuição da pressão arterial na prevenção dos desfechos clínicos. Especula-se em análises dos resultados do ALLHAT, que as vantagens dos diuréticos sobre os inibidores da ECA ou antagonistas do cálcio ocorreram, principalmente, devido a sua maior capacidade de diminuir a pressão sistólica, mais notadamente nos indivíduos de raça negra¹⁰. Evidenciou-se que a pressão arterial sistólica reduziu-se mais eficazmente com clortalidona em comparação com anlodipino (0,8 mmHg; $p = 0,03$) e com lisinopril (2 mmHg; $p < 0,001$).

Adicionalmente, na avaliação de 29 ensaios clínicos randomizados¹⁴, os diuréticos ou betabloqueadores foram mais eficazes na diminuição da pressão arterial comparado aos inibidores da ECA e antagonistas do cálcio. Os inibidores da ECA apresentaram uma pressão arterial 1,9/0,2 mmHg maior que os diuréticos ou betabloqueadores e 0,6/0,9 mmHg que os antagonistas do cálcio, e estes, 0,8/0,2 mmHg maior que os diuréticos ou betabloqueadores. Neste mesmo estudo, observou-se que a redução do risco para eventos cardiovasculares está diretamente relacionada com a diminuição da pressão arterial, detectando-se a redução de 15% por regimes terapêuticos que tiveram como meta a redução mais intensa da pressão arterial. Para acidente vascular cerebral, a redução do risco foi de 23%.

O ensaio clínico VALUE³⁴, recentemente publicado, reforçou esta evidência. O estudo avaliou 15.000 pacientes, com

50 anos ou mais, com hipertensão arterial tratada ou não e alto risco cardiovascular, randomizados para valsartano, um bloqueador do receptor da angiotensina II, ou para anlodipino, um antagonista do cálcio, durante 4,2 anos. A pressão arterial foi reduzida em ambos os tratamentos, mas os efeitos da anlodipino sobre a pressão arterial foram mais pronunciados nos primeiros meses de tratamento. No decorrer do estudo, esta diferença foi atenuada. Igualmente, a prevenção dos diversos desfechos primordiais foi acentuadamente maior no grupo da anlodipino nos primeiros seis meses de tratamento, quando a diferença na pressão arterial entre os grupos era maior. Estes achados sugerem a forte relação entre pressão arterial e risco cardiovascular, realçando a necessidade de se controlar a pressão o quanto antes, principalmente em pacientes hipertensos com alto risco.

TAXA DE RESPOSTA A ANTI-HIPERTENSIVOS ISOLADOS

Nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de anti-hipertensivos na redução da pressão arterial, a monoterapia foi eficaz somente para uma parcela dos pacientes. Em vários ensaios, houve a necessidade de adicionar outro anti-hipertensivo, para manter o controle pressórico dentro dos limites preconizados.

No estudo LIFE²⁴, apenas 10% dos pacientes terminaram o estudo em monoterapia em ambos os grupos, tendo como meta a pressão arterial menor que 140 x 90 mmHg.

No UKPDS 39³⁵, foram avaliados os efeitos da redução da pressão arterial sobre o risco de complicações macrovascular e microvascular em pacientes com diabetes tipo 2. Os pacientes foram alocados para um tratamento mais rigoroso na redução da pressão arterial, cuja meta era uma pressão arterial menor que 150 x 85 mmHg, e para um tratamento menos rigoroso, cujo objetivo era atingir a pressão arterial menor que 180 x 105 mmHg. No grupo alocado ao tratamento intensivo, uma parte usou captopril e a outra atenolol. Outros agentes poderiam ser adicionados, caso não houvesse o controle adequado da pressão arterial. Observou-se que uma proporção similar de pacientes necessitou tomar três ou mais agentes para atingir a meta da pressão arterial, tanto para o grupo designado para o captopril (27%), como para o grupo do atenolol (31%), após nove anos de seguimento.

No estudo PROGRESS³⁶, dirigido à avaliação do tratamento anti-hipertensivo em pacientes recuperados de evento isquêmico cerebral, 58% dos pacientes em tratamento com perindopril necessitaram da adição de indapamina para obter controle pressórico.

No estudo VALUE³⁴, observou-se a eficácia da monoterapia em apenas 27% no grupo designado para valsartano e de 35% para o grupo da anlodipino.

Em alguns estudos, a proporção de pacientes que necessitou das combinações de fármacos variou conforme os valores de base da pressão arterial dos indivíduos. No ALLHAT¹¹, que recrutou hipertensos no grau I e II, aproximadamente 50% dos pacientes necessitou usar mais de um fármaco para obter o controle pressórico adequado. No estudo HOT³⁷, que recrutou pacientes com médias pressóricas mais elevadas, a monoterapia teve sucesso somente em 30% da amostra estudada.

ESTUDOS COM ASSOCIAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

São poucos os estudos que tiveram como objetivo inicial comparar combinações de fármacos anti-hipertensivos.

Materson *et al.*³⁸ avaliaram a combinação de diferentes fármacos anti-hipertensivos em pacientes resistentes à monoterapia. As combinações que incluíram um diurético tiazídico mostraram-se mais eficazes na redução da pressão sistólica e diastólica, com taxas de 77% e 69%, respectivamente comparados a 46% e 51% nas combinações sem o diurético.

A importância da associação de fármacos é ressaltada na metanálise de Law *et al.*³⁹, que incluiu 50 ensaios clínicos com diferentes anti-hipertensivos. Os autores constataram existir um efeito aditivo na combinação de anti-hipertensivos, sendo que o efeito da combinação de três fármacos, quando comparados a placebo, resultaria na diminuição média de 20 mmHg e 10 mmHg na pressão sistólica e diastólica, respectivamente. Transferindo-se estes resultados para uma análise conjunta de estudos epidemiológicos¹² pode-se prever que este efeito terapêutico, em uma população de 60 a 69 anos com uma pressão de 150x 90 mmHg, resultaria em redução de 63% no risco de acidente vascular cerebral e 46% no de doença cardíaca isquêmica.

No PROGRESS³⁶, na análise de subgrupos, observou-se maior eficácia com a terapia combinada de perindopril mais indapamina. Verificou-se a redução de 12/5 mmHg da pressão arterial e 43% do risco de acidente vascular cerebral, comparada a placebo. Já na terapia isolada com perindopril, observou-se a redução da pressão arterial de 5/3 mmHg e os efeitos na redução do risco de acidente vascular cerebral foram imperceptíveis.

Brown *et al.*⁴⁰ reconhecem que são poucos os dados disponíveis que direcionam a combinação de agentes anti-hipertensivos. Mesmo assim, estes autores recomendam que a associação deve ser baseada na idade, grupo étnico e atividade do sistema renina-angiotensina, presente em alguns grupos de pacientes hipertensos, tais como jovens caucasianos.

Recentemente, um estudo de coorte que avaliou a influência de diferentes associações de anti-hipertensivos sobre a mortalidade cardiovascular em mulheres em período pós-menopausa, demonstrou que a combinação de diuréticos com

antagonistas do cálcio está relacionada a maior risco de morte cardiovascular, quando comparada com a associação de diurético e betabloqueador⁴¹. No mesmo estudo, não se observou diferença significativa entre as associações de diurético com inibidor da ECA e diurético com betabloqueador.

ORIENTAÇÕES DE DIRETRIZES QUANTO À ASSOCIAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS NA HAS

Os diversos comitês que abordam as questões sobre tratamento anti-hipertensivo, ressaltam a importância da associação de fármacos, mas não definem quais dessas seriam as mais eficazes^{3,4,42,43}. As orientações descritas para a escolha dos agentes anti-hipertensivos a serem associados à monoterapia não são claras e não são fundamentadas em resultados de estudos clínicos. Alguns citam as possíveis combinações de agentes em tabelas ou gráficos ilustrativos, porém não abordam os critérios que direcionam na escolha das mesmas^{3,4,42}.

O Consenso Europeu⁴² cita seis fatores que poderiam influenciar na escolha da associação: (a) resposta prévia com uma determinada classe, (b) custo, (c) risco cardiovascular, (d) presença de lesão em órgão alvo devido à doença cardiovascular periférica, doença renal e diabetes, (e) presença de doenças coexistentes e (f) possibilidade de interações medicamentosas com fármacos usados para outras condições no paciente. Além disso, aspectos clínicos, tais como idade, diabetes melito, nefropatia, doença cerebrovascular e coronariana, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda poderiam orientar na escolha de associações^{3,42,43}.

A carência de estudos comparativos, tendo como base a associação com diuréticos tiazídicos, seja analisando desfechos clínicos ou mesmo substitutos, como a pressão arterial, talvez explique a dificuldade de orientação pelas diretrizes internacionais e nacionais, no manejo adequado da HAS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manutenção do controle pressórico é a meta primordial no tratamento da HAS, com vistas à prevenção de morbidade e mortalidade por causas vasculares. A escolha de uma terapia eficaz é extremamente relevante, tendo em vista os riscos relacionados a exposição a níveis tensionais elevados. Diante dos resultados do ALLHAT, ensaios que busquem definir a melhor opção de droga a ser adicionada aos diuréticos são pertinentes atualmente. As evidências clínicas neste contexto auxiliariam na organização de protocolos e diretrizes, objetivando um controle adequado da HAS.

REFERÊNCIAS

1. Fuster V, Pearson TA. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996;27:957-1047.

2. Whelton PK, He J, Appel LJ, *et al.* Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the Nacional High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. The Cardiac Society of Brazilian. IV Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:15-22.
5. Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. Boletim da Saúde da SSMA-RS 1985;12:2-72.
6. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre: um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 1995;63:473-9.
7. Lolio CA. Prevalência da hipertensão arterial em Araraquara. *Arq Bras Cardiol* 1990;55:167-72.
8. Bloch VB, Klein CH, Silva NAS, Nogueira AR, Campos LHS. Hipertensão arterial e obesidade na Ilha do Governador - Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 1994;62:17-22.
9. Trindade IS, Heineck G, Machado JR, *et al.* Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população de Passo Fundo. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:127-13.
10. Freitas OC, Carvalho FR, Neves JM, *et al.* Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in state of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:9-21.
11. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, *et al.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002;360:1903-13.
13. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension* 1989;13:136-44.
14. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
15. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
16. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265:3255-64.
17. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, *et al.* Health outcomes associated with hypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-45.
18. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
19. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
20. Wing LMH, Reid CM, Ryan P *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
21. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and α -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65.
22. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
23. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, *et al.* Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
24. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
25. Strandberg TE, Salomaa UV, Naukkarinen VA, Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA. Cardiovascular morbidity and multifactorial primary prevention: fifteen-year follow-up of the Helsinki Businessmen Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995;5:7-15.
26. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br Med J* 1992;304:405-12.
27. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, *et al.* Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-54.
28. Kato J, Eto T. Diuretics in the LIFE study. *Lancet* 2004; 364: 413.
29. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, *et al.* Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
30. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289:2534-44.
31. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hyperten* 1998; 11:618-29.
32. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2:244-248.
33. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:89-95.
34. Stevo J, Sverre EK, Michael W, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-31.
35. Holman R, Turner R, Stratton I, *et al.* Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
36. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
38. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. *J Hypertens* 1995;9:791-6.
39. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1127-35.
40. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF *et al.* Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hypertens* 2003;17:81-6.
41. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P *et al.* Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004;292:2849-59.
42. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
43. World Health Organization. 2003 World health organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: Álvaro Avezum

Ensaio clínico randomizado: papéis conflitantes ou complementares para a tomada de decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica?

Clinical trials: opposite or complementary role to clinical decision on systemic arterial hypertension treatment?

Hélio Penna Guimarães¹, Otávio Berwanger¹, Álvaro Avezum¹, Leopoldo Soares Piegas¹

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos randomizados encontram-se entre as mais importantes descobertas da medicina no século XX, representando o padrão-ouro para a avaliação de intervenções terapêuticas e preventivas.

O ensaio clínico randomizado permite designar pacientes a tratamentos sob o controle, delineando um estudo do tipo experimental e a aleatoriedade para as intervenções sob estudo. Quanto aos resultados, as análises do estudo devem ser feitas focadas em desfechos de relevância¹.

As revisões sistemáticas podem ser definidas como investigações científicas, com métodos definidos utilizando estudos originais como a sua "população". Este tipo de estudo sintetiza os resultados de investigações primárias, utilizando estratégias que minimizem a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. Assim, pode-se dizer que as revisões sistemáticas são "estudos de estudos"¹.

Dessa forma, com a disseminação do conceito e prática dos estudos randomizados existe um questionamento básico sobre qual o papel destes métodos para tomada de decisão clínica. Este artigo visa discutir o papel conflitante ou complementar destes estudos na decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica.

ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL^{2,3}

De forma objetiva, tanto na condução quanto na avaliação crítica de estudos randomizados em hipertensão arterial, alguns critérios devem ser sempre considerados para avaliação de sua qualidade.

MÉTODO DE RANDOMIZAÇÃO ADEQUADO^{4,5}

O processo de randomização ou aleatoriedade permite estabelecer similaridade entre dois grupos comparados. Determinados fatores, como a gravidade da hipertensão, presença de comorbidade e outros fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos, podem alterar positiva ou negativamente o efeito de uma terapia em investigação clínica. Como estes fatores descritos podem influenciar a decisão médica, estudos de eficácia não-randomizados são inevitavelmente limitados.

MANUTENÇÃO DO SIGILO DA LISTA DE ALOCAÇÃO^{2,5}

Os métodos que utilizam códigos fornecidos de maneira automatizada (ligação telefônica ou *web-based randomization*), para informar qual o tratamento designado, reduzem as chances de se conhecer qual tratamento é designado e são preferíveis àqueles que utilizam envelopes.

MANUTENÇÃO DA CONDIÇÃO "CEGA" OU DE DUPLO-MASCARADO DO ESTUDO^{4,5}

A equipe envolvida no estudo deve manter-se sem conhecer a condição de droga ativa ou placebo; também os pacientes que sabem que estão utilizando um novo tratamento são mais susceptíveis a uma opinião tendenciosa sobre a eficácia. Assim a "quebra da condição cega" pode distorcer aspectos reduzindo a confiança nos resultados do estudo.

SEGUIMENTO COMPLETO^{4,6}

Todos os pacientes admitidos no estudo devem ser analisados em sua conclusão final, através do sempre relevante princípio da "análise por intenção-de-tratar". A perda de seguimento expõe a validade do estudo a questionamentos. Apesar de parecer lógico que pacientes que nunca utilizaram a medicação designada deveriam ser excluídos da análise de

Recebido: 05/05/2004 Aceito: 15/06/2005

¹ Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia-SP.

Correspondência para: Dr Hélio Penna Guimarães. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, 13º Andar, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5085-4204; fax: (11) 5573-5091; e-mail: otavioberwanger@yahoo.com.br / heliopg@yahoo.com.br

eficácia. Alguns estudos clínicos randomizados demonstram que pacientes não aderentes ao tratamento apresentam pior prognóstico do que aqueles que o são, incluindo aqueles pacientes que utilizaram placebo. Dessa forma, excluir pacientes não aderentes ao tratamento destrói a distribuição balanceada de fatores prognósticos nos grupos comparados, garantido pela randomização.

O TRATAMENTO DEVE SER IGUAL ALÉM DA INTERVENÇÃO EXPERIMENTAL^{6,7}
As intervenções outras, além daquela envolvida no estudo, são chamadas de co-intervenções e quando aplicadas diferentemente aos grupos tratamento e controle podem alterar os resultados.

O PODER ESTATÍSTICO ADEQUADO^{6,8}

A maioria das intervenções terapêuticas em cardiologia promove reduções moderadas e plausíveis de mortalidade, ou seja, a verdadeira redução de risco encontra-se provavelmente entre 10% e 25%, em vez de 40 a 60% – princípio da moderação. Assim, os resultados dos estudos clínicos disponíveis demonstram que, em sua maioria, tratamentos promovem reduções moderadas, porém, plausíveis de eventos cardiovasculares maiores e de mortalidade.

OS RESULTADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES^{6,8}

A relevância clínica refere-se à importância da diferença nos resultados clínicos entre os grupos tratamento e controle, sendo geralmente descrita em termos de magnitude de um resultado. A significância clínica vai além da estatística e é determinada por julgamento clínico. Alguns dos parâmetros para sedimentar a análise clínica podem ser discutidos a seguir.

O risco relativo (RR) compara o risco (ou taxa de incidência) de ocorrência do evento no grupo que recebe o tratamento experimental; se o valor obtido for superior a 1, infere-se que o tratamento experimental aumenta o risco de eventos; caso o valor resultante seja igual a 1, não há diferença entre os tratamentos experimental e controle.

No estudo LIFE⁹, comparando losartan ao atenolol, por exemplo, após cinco anos, a taxa de desfecho primário foi de 11% no grupo tratado com losartan e de 13% no grupo do atenolol. Portanto, o RR é a divisão de 11% por 13%, que resulta no valor 0,84. Dessa forma, como nesse caso o RR é inferior a 1, o losartan demonstrou efeito protetor sobre o desfecho primário (Interpretação: o risco de apresentar um dos eventos que compõem o desfecho primário—morte cardiovascular, IAM ou AVC – em usuários do losartan é 0,84 vez o risco de usuários de atenolol).

A redução do risco relativo (RRR) é a medida que responde a questão de quando o tratamento experimental é superior (ou inferior) ao tratamento controle. Seu cálculo é dado pela subtração de 1 menos o RR. Esta medida é sempre expressa

como porcentagem. Assim no exemplo adotado, o RRR obtido no LIFE⁹ foi 0,84, ou seja, a $RRR = (1 - 0,84) \times 100\% = 16\%$ (Interpretação: em relação ao atenolol, o tratamento com losartan reduz em 16% a ocorrência do desfecho primário).

A redução absoluta do risco (RAR) é utilizado para determinar qual o impacto do tratamento experimental em termos absolutos, a qual é obtida pela subtração entre a taxa de eventos no grupo controle e a taxa de eventos no grupo experimental.

NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR (NNT)

Um aspecto crítico na incorporação das evidências científicas na prática é a interpretação de artigos sobre tratamento, através de um parâmetro que expresse o impacto do tratamento em termos absolutos e que possa ser facilmente entendido por médicos e pacientes. Nenhuma das medidas citadas anteriormente satisfaz totalmente essas premissas. Nesse sentido foi proposta uma nova medida denominada: número necessário para tratar (NNT)^{8,10}.

O NNT pode ser facilmente obtido dividindo-se 100 pela RAR (em porcentagem). No estudo LIFE⁹, foi obtida RAR de 2%, de forma que o NNT é resultante do cálculo $100/2 = 50$. (Interpretação: é necessário tratar 50 pacientes com losartan por cinco anos, para que um paciente adicional deixe de sofrer o desfecho primário—morte cardiovascular, IAM ou AVC).

Assim, é esperado que o benefício do tratamento anti-hipertensivo seja maior no indivíduo com níveis pressóricos mais elevados; nesse sentido, o NNT é uma medida melhor do que RRR para realizar decisões sobre o manejo dos pacientes, uma vez que a RRR não reflete a magnitude do risco absoluto.

O PAPEL DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES¹⁰⁻¹²

As revisões sistemáticas não se restringem a estudos de tratamento. Assim, pode-se ter revisões sistemáticas de estudos observacionais (a exemplo de estudos de coorte e de estudos caso controle), revisões sistemáticas de estudos prognósticos e revisões sistemáticas de estudos diagnósticos, entre outros.

As revisões sistemáticas podem ser classificadas em quantitativas ou qualitativas: as quantitativas lançam mão de métodos estatísticos para sumarizar os resultados dos estudos primários, sob a forma de um único parâmetro clínico-epidemiológico (como *odds ratio*, RR, NNT, sensibilidade, especificidade, *likelihood ratios* entre outros). Essa combinação estatística do resultado de diversos estudos independentes é denominada de metanálise. Dessa forma, a metanálise constitui parte opcional de uma revisão sistemática.

As revisões qualitativas, por sua vez, apresentam os resultados dos estudos incluídos de forma conjunta, sem, contudo, sumarizar os resultados sob uma medida de efeito comum (sem realizar metanálise).

A princípio pode parecer que as revisões sistemáticas com metanálises, por utilizar métodos estatísticos, possuam maior relevância clínico-epidemiológica do que as revisões sistemáticas qualitativas, contudo nem sempre esse é o caso, pois, fatores como heterogeneidade e inconsistência (conceitos que serão apresentados na seqüência desse texto) entre os resultados dos estudos podem impedir que os resultados dos estudos individuais sejam unidos sob a forma de uma medida total.

As revisões sistemáticas diferenciam-se do artigo de revisão tradicional, atualmente denominado de revisões narrativas, que são simples revisões da literatura, sem aprofundamento em nenhuma questão específica, comumente formatadas de forma semelhante a capítulos de livro e que geralmente abordam temas de forma ampla e sem metodologia preestabelecida da seleção e análise das fontes de evidência consultadas. As revisões narrativas são úteis por fornecerem uma visão ampla de um determinado tópico, mas não respondem questões clínicas específicas e não são consideradas um tipo de estudo original a exemplo das revisões sistemáticas.

BUSCA E IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS CONCLUÍDOS¹²

Idealmente, uma revisão sistemática deve reunir toda a evidência existente referente a um determinado assunto. Dessa forma, a busca dos estudos primários deve ser realizada de forma ampla e sem viés. A estratégia de busca e seleção deve estar bem definida antes de iniciado o processo de busca nas diferentes bases de dados. Uma revisão sistemática, adequadamente delineada, deve evitar usar apenas uma base de dados para a pesquisa (exemplo: MedLine) uma vez que esta base pode conter apenas uma parte dos artigos publicados em língua inglesa sobre o tema. A consulta a outras bases tais como o Central (Registro de ensaios clínicos randomizados da Cochrane Collaboration), o Embase Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e a verificação das referências citadas em artigos originais e artigos de revisão sobre o tema é fundamental para seleção mais abrangente de estudos primários. Além disso, pode-se minimizar o viés de publicação – que ocorre quando o número de estudos publicados não é representativo do total de estudos sobre o tema e cujos resultados podem ser opostos aos publicados.

Acredita-se que apenas um terço das metanálises publicadas incluíram estudos não publicados ou publicados em jornais de circulação limitada e/ou não cadastrados em sistemas bibliográficos (chamados *grey literature*). Para minimizar este viés, pode-se tentar identificar em bases digitais de teses disponíveis na Internet, nos resumos apresentados em congressos e nas reuniões de consenso de especialistas.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA ANÁLISE^{12,13}

Os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no protocolo devem ser rigorosamente seguidos e devem ficar claros

quais foram os critérios utilizados. Assim, no primeiro momento, busca-se reunir a totalidade da evidência e, no segundo momento, avaliar a influência da qualidade metodológica nos resultados. A primeira seleção identificará os potenciais estudos para análise. Em segundo tempo, estes estudos serão revisados de modo independente, por pelo menos dois revisores cegos em relação ao título da revista no qual o estudo foi publicado, os autores e os resultados.

Todos os estudos primários excluídos nessa fase deverão ser listados e os motivos da exclusão descritos.

AValiação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Além da busca incompleta de estudos, a maior limitação de uma revisão sistemática é de que a confiabilidade dos resultados está diretamente relacionada à qualidade dos estudos que serviram como base para a revisão. As estimativas exageradas (de até 30% a 50%) da eficácia clínica e estatística de intervenções podem ser observadas quando os resultados de estudos primários de baixa qualidade metodológica são sintetizados. Dessa forma, todo o estudo incluído deve ter sua qualidade metodológica avaliada.

OS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS COLETADOS DE MANEIRA OBJETIVA E REPRODUZÍVEL

Deve ficar claro, para o leitor, que um formulário padronizado de coleta de dados de cada estudo selecionado foi elaborado previamente, a fim de verificar se as análises e os dados explorados pelos autores não foram definidos de forma *post hoc*. Isto porque a exploração dos dados em busca de um resultado positivo (ou favorável à hipótese dos autores) pode dar margem a resultados falso-positivos.

A Heterogeneidade dos estudos selecionados

Os estudos primários tendem a ser diferentes em relação ao tipo de paciente incluído, tipo de intervenção utilizada e forma de coleta dos desfechos. Essa diferença clínica entre os estudos é denominada de heterogeneidade clínica. Adicionalmente, os estudos podem diferir em relação a aspectos metodológicos, o que é denominado heterogeneidade metodológica. Atualmente, as heterogeneidades clínica e metodológica são englobadas sob um mesmo termo, denominado diversidade.

A diversidade entre os estudos, na maioria das vezes, possui impacto no resultado sendo denominada heterogeneidade estatística ou simplesmente heterogeneidade.

Vários métodos quantitativos desenvolvidos para avaliar a heterogeneidade têm sido propostos (meta-regressão, diagnóstico de viés de publicação, métodos para metanálise de dados individuais de pacientes) e devem ser incorporados na elaboração de metanálises, levando-se em conta seus méritos e limitações. Aquele que é tradicionalmente mais utilizado é o denominado teste de heterogeneidade, do qual

parte do pressuposto de que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e usam testes estatísticos para verificar se os dados encontrados nos estudos primários refutam esta hipótese. Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogêneos ($p > 0,05$), do contrário, são considerados heterogêneos. Recomenda-se que toda metanálise apresente um teste de homogeneidade com um valor de p .

Infelizmente, esse teste apresenta uma série de limitações, principalmente o baixo poder discriminatório, quando o número de estudos incluídos é pequeno. Nessa situação, um teste não-significativo, não exclui necessariamente a presença de heterogeneidade. Adicionalmente, alguns autores argumentam que "um pouco de heterogeneidade sempre está presente", de forma que não faria sentido testar se a mesma está ou não presente, mas sim testar o quanto a mesma está presente. Dessa forma, recentemente, foi proposta a medida denominada de inconsistência, usualmente representa por I^2 , a qual mede justamente o quanto da diferença de resultados entre os estudos é devida à heterogeneidade.

Geralmente, o resultado é expresso sob a forma de porcentagem, sendo que inconsistências de até 25% são consideradas baixas (ou seja, existe pouca heterogeneidade), ao redor de

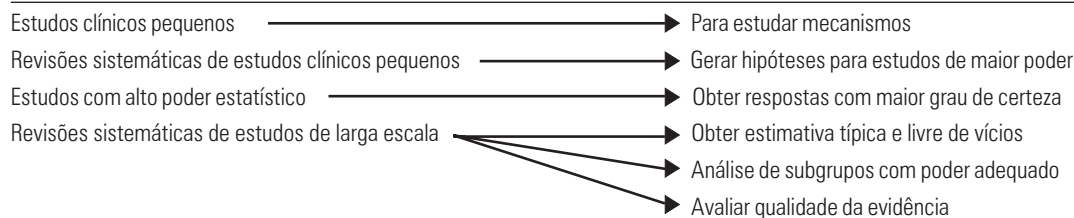
50% são consideradas intermediárias e maiores do que 75% são consideradas altas (situação em que a combinação dos estudos sob metanálise é bastante questionável).

QUAL O PAPEL COMPLEMENTAR ENTRE ENSAIOS RANDOMIZADOS INDIVIDUAIS E REVISÕES SISTEMÁTICAS?¹²

Muitos investigadores consideram que uma revisão sistemática não teria o mesmo crédito ou o mesmo valor científico de um estudo individual de larga escala. Na verdade, estudos individuais, com poder estatístico adequado e revisões sistemáticas, não são métodos rivais e sim complementares, como propõe o gráfico 1, adaptado do artigo de Pogue e Yusuf.

Existem revisões sistemáticas que constituem excelentes evidências científicas de benefício de intervenções terapêuticas, especialmente as que incluem, exclusivamente, estudos clínicos randomizados que individualmente apresentam poder adequado para detectar eventos clínicos relevantes e apresentam metodologia adequada. Entretanto, outras existem apenas para sinalizar quanto à direção de um benefício potencial, não possuindo robustez e confiabilidade suficiente para permitir recomendações em cardiologia.

Gráfico 1. O papel complementar entre ensaios randomizados individuais e revisões sistemáticas (adaptado de Pogue e Yusuf).



REFERÊNCIAS

- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. St Louis: Elsevier, 2001: pp.181-93.
- Berwanger O, Avezum A. Medicina Baseada em evidências e hipertensão arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hiperten*. 2004;11:63-6.
- Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A. Medicina Baseada em evidências e hipertensão arterial III. Tratamento do Paciente Hipertenso como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hiperten*. 2004;11:63-6.
- Avezum A. Cardiologia Baseada em Evidências I. Princípios, Racionalidade e Aplicações de uma Nova Prática Cardiológica e Análise Crítica da Literatura. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(1):5-13.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. *Clinical Epidemiology - A Basic Science for Clinical Medicine*, 2nd ed. Boston/Toronto/London: Little, Brown 1991.
- Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica da literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à Cardiologia. *Rev.Soc.Cardiol* 1996;3:241-59.
- Yusuf, Kitching AD. From journal to bedside: application of clinical trial results to individual patients. *Evidence-Based Cardiovascular Medicine* 1997;1:29-31.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995;310:452-54.
- Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. For the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature; II. How to Use an Article About Therapy or Prevention - B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:59-63.
- GuimarãesHP, Smith P, PiegasL, Rossi JM, Avezum A. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? *Revista da SOCCERJ* 2003:239-43.
- Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple, randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-20.
- Flather MD, Farkouh ME, Yusuf S. Large simple trials in cardiovascular disease: their impact on medical practice *In: Califf R. Cardiovasc Dis* 1996: pp.131-44.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

Coordenadores: Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

Drogas ilícitas – mecanismos fisiopatológicos

Illicit drugs – physiopathological mechanisms

Renata Rodrigues Teixeira de Castro¹

A recém publicada estatística mundial da Organização das Nações Unidas sobre uso de drogas¹ mostrou que 4,7% da população mundial, com idade entre 15 e 64 anos de idade, faz uso de alguma droga ilícita. O mesmo relatório aponta que, em 2001, a prevalência do uso de drogas ilícitas em brasileiros com idade entre 12 e 64 anos era de 0,6%. Considerando a importância destes dados, nós médicos devemos estar atentos para os efeitos do uso de drogas ilícitas sobre o organismo. Assim, o objetivo deste artigo é apresentar e discutir os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão secundária ao uso das drogas mais comumente utilizadas.

QUESTÕES ÉTICAS

Uma vez que, os efeitos deletérios de drogas ilícitas sobre nosso organismo são conhecidos, eticamente não é possível a realização de estudos para avaliação dos mesmos. Assim, todos os estudos aqui citados foram realizados em animais ou trata-se de relatos de casos em humanos que utilizaram drogas ilícitas.

COCAÍNA

A cocaína é considerada o primeiro anestésico local, pois foi introduzida na prática clínica oftalmológica em 1884 por Carl Kholer². Entretanto, sua toxicidade e potencial para abuso acabaram por reduzir seu uso clínico. A inibição da captação de catecolaminas, principalmente dopamina, no sistema nervoso central, confere à cocaína efeitos euforizantes que a tornaram uma das drogas ilícitas mais consumidas no mundo¹.

O bloqueio do transporte da dopamina, gerado pela cocaína, acarreta aumento de sua disponibilidade em locais críticos

do cérebro³. Além disso, a cocaína reduz a recaptação de serotonina e noradrenalina. Os efeitos cardiovasculares da cocaína são secundários à sua capacidade de aumentar a disponibilidade destes neurotransmissores e, portanto, são dose-dependentes.

O uso de cocaína acarreta vasoconstrição generalizada, tendo como principal consequência, a hipertensão arterial. Apesar do uso de cocaína causar vasoconstrição mais intensa no sistema nervoso central, esta pode ser importante também em outros órgãos, culminando, inclusive, com insuficiência renal crônica⁴.

Alterações no funcionamento do barorreflexo arterial e a inibição do óxido nítrico⁵ contribuem para o aumento da pressão arterial após o uso de cocaína. Entretanto, o principal mecanismo responsável por este efeito parece ser a hiperativação simpática, uma vez que os efeitos hipertensivos da cocaína podem ser mais facilmente revertidos com o uso de prazosin e clonidina⁶.

ECSTASY – 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA)

A MDMA é um alucinógeno similar à anfetamina. Em função de seu baixo custo e disponibilidade em comprimidos, sua popularidade vem aumentando em nosso país.

A ingestão de MDMA aumenta a liberação de serotonina, dopamina e noradrenalina pelos neurônios pré-sinápticos. Além disso, previne o metabolismo destes neurotransmissores através da inibição da mono-aminoxidase. Assim, seus efeitos cardiovasculares incluem hipertensão, taquicardia e arritmias^{7,8}.

O MDMA cursa com hipertermia, induzindo aumento da ingestão de líquidos. Além disso, aumenta diretamente a

Recebido: 05/05/2004 Aceito: 15/06/2005

¹ Laboratório de Reatividade Autonômica e Cardiovascular, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Laboratório de Reatividade Autonômica e Cardiovascular, Hospital Pró-Cardíaco, Rua Dona Mariana, 219 – 22280-020 – Rio de Janeiro – RJ; e-mail: castrortt@aol.com

secreção do hormônio antidiurético. Estes dois mecanismos, em conjunto, contribuem para o aumento da volemia, podendo resultar em hipertensão e hiponatremia.

ANABOLIZANTES

Anabolizantes são considerados drogas ilícitas apenas no meio esportivo, sendo a mais freqüente classe farmacológica envolvida em casos de *doping*⁹. Apesar de substâncias, como o salbutamol, apresentarem propriedades anabolizantes, análogos da testosterona são mais comumente utilizados indevidamente, no meio esportivo. Na busca pela melhor forma física, o uso de anabolizantes vem crescendo drasticamente também em populações de não-atletas¹⁰. Estima-se que, em 1993, mais de um milhão de cidadãos americanos já tivessem feito uso destas substâncias¹¹.

Os efeitos dos anabolizantes sobre a pressão arterial parecem ser dose-dependentes. Assim, os resultados da administração de anabolizantes sobre a pressão arterial são conflitantes em diferentes estudos¹². Entretanto, a maior parte destes aponta para o fato dos anabolizantes serem importante causa de hipertensão secundária e nefrosclerose. A testosterona gera retenção hídrica e aumenta a resistência vascular periférica por dois mecanismos: inibição da recaptação neuronal de neuroaminas e aumento da resposta vascular à norepinefrina¹³, com conseqüente hipertensão.

Um estudo realizado com ratos predispostos à hipertensão comprovou que a testosterona é capaz de induzir a hipertensão, mas a descontinuação de seu uso, mesmo quando realizada em conjunto com castração, não foi capaz de reduzir os valores de pressão a níveis normais¹⁴.

CONCLUSÃO

O uso de drogas representa um problema de saúde no mundo moderno. O médico deve estar atento à possibilidade do efeito

colateral destas substâncias como causa de hipertensão arterial secundária.

A maioria das drogas parece apresentar efeito dose-dependente no que tange à hipertensão. Vale ressaltar que o uso de mais de uma droga pode potencializar seu efeito hipertensivo e que pacientes com hipertensão primária ou com outra causa “biológica” de hipertensão secundária podem apresentar valores de pressão arterial ainda mais elevados quando sob o efeito das drogas aqui relatadas.

REFERÊNCIAS

1. United Nations Office on drugs and crime. 2005 World drug report. United Nations Publications, 2005.
2. Catterall W, Mackie K. Anestésicos locais. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.
3. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptor on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987;237:1219-23.
4. Dunea G, Arruda JAL, Bakir AA, Share DS, Smith EC. Role of cocaine in end-stage renal disease in some hypertensive African-Americans. *Am J Nephrol* 1995;15:5-9.
5. Mo W, Singh AK, Arruda JAL, Dunea G. The role of nitric oxide in cocaine induced acute hypertension. *Am J Hypertension* 1998;11:708-14.
6. Mo WA, Arruda JAL, Dunea G, Singh AK. Cocaine-induced hypertension: role of the peripheral sympathetic system. *Pharmacol Res* 1999;40:139-45.
7. Olson KR (ed.). *Poisoning & drug overdose*. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.
8. Gahlinger PM. Club Drugs: MDMA, Gamma-Hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and Ketamine. *Am Fam Phys* 2004;69:2619-26.
9. World Anti-doping Agency. The 2005 prohibited list- International Standard. WADA, 2005.
10. Naylor AH, Gardner D, Zaichkowsky. Drug use patterns among high school athletes and nonathletes. *Adolescence* 2001;36:627-39.
11. Yessalis CE, Kennedy NI, Kopstein AN, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA* 1993;270:1217-21.
12. Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:1-15.
13. Grollman A, Harrison TR, Williams JR Jr. The effect of various sterol derivatives on the blood pressure of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1940;69:149-55.
14. Ganten U, Schroder G, Witt M, et al. Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats: Effects of anti-androgen treatment. *J Hypertens* 1989;7:721-6.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

Drogas ilícitas – abordagem clínica

Illicit drugs – clinical approach

Marcelo Bezerra de Menezes¹, Paula Menezes Luciano², Antonio Pazin Filho²

São consideradas drogas ilícitas aquelas que têm produção, comercialização e uso proibidos por lei. Como principais representantes, temos: a maconha, a cocaína, o crack, os derivados da anfetamina, os alucinógenos e a heroína. Dados reais relativos ao uso destas drogas são dificultados em virtude das mesmas serem de comercialização e uso proibidos e pela não procura rotineira dos usuários a serviços que possam documentar seu uso.

A maconha é a droga ilícita mais utilizada pela população mundial. Calcula-se que já tenha sido utilizada, pelo menos uma vez na vida, por 34,2% da população dos Estados Unidos da América (EUA) e por 6,9% da população brasileira³. Clinicamente não infere maiores riscos.

Ao contrário do que acontece com a maconha, o uso da cocaína e do crack (derivado da cocaína), pode determinar quadro clínico catastrófico, sendo relatadas diversas complicações sistêmicas relacionadas ao seu uso, inclusive óbito. Estima-se que 2,7% da população brasileira já tenha utilizado cocaína e crack ao longo da vida, enquanto que nos EUA, o número de usuários vem aumentando ao decorrer dos anos, sendo considerada uma epidemia. Nas salas de emergência, a cocaína é responsável por 30% a 40% das admissões relacionadas a drogas ilícitas⁴, 10% de todos tipos de drogas⁵ e 0,5% das admissões totais⁶. A população de usuários é extremamente jovem, variando dos 15 aos 45 anos, com predomínio na faixa etária dos 20 aos 30 anos.

Os derivados da anfetamina são compostos psicoestimulantes e determinam manifestações simpaticomiméticas, assim como a cocaína, sendo principalmente utilizados por

jovens. Nos EUA, 6,6% da população já teve contato com a droga, enquanto que no Brasil, 1,5%². Quanto ao uso das demais drogas ilícitas, como heroína e alucinógenos (LSD e chás de cogumelo), dispõem-se de menos dados conclusivos na literatura. Estima-se que 0,04% da população brasileira já tenha usado a heroína e 0,6%, os alucinógenos. Conseqüentemente, durante esta explanação, dar-se-á ênfase ao estudo da cocaína e dos derivados da anfetamina, como possíveis causas de comprometimento do sistema cardiovascular e desenvolvimento de hipertensão arterial secundária aguda e/ou crônica.

COCAÍNA

A cocaína (benzoilmetilecgonina) é um alcalóide natural, extraído das folhas da planta *Erythroxylon coca*, encontrada na América do Sul, México, Indonésia e Índia. Seu uso em contexto religioso e social é relatado nas sociedades pré-colombianas do Peru e Bolívia desde o século VI; no século XIX foram reconhecidas suas propriedades como anestésico local e, finalmente, nas décadas de 70 e 80, do século XX, seu uso ilícito como estimulante e euforizante tornou-se amplo⁷. Constatou-se no início da década de 90, do século XX, que a droga já fora usada, ao menos uma vez na vida, por cerca de 25 milhões de norte-americanos, dentre os quais ao menos 5 milhões usavam-na uma ou mais vezes ao mês. Há cerca de 20 anos, o uso de cocaína é causa importante de atendimentos em serviços de emergência, sendo que as mortes decorrem principalmente de efeitos cardiovasculares ou no sistema nervoso central (SNC), associados ou não à rabdomiólise e à insuficiência renal aguda⁸.

Recebido: 05/05/2004 Aceito: 15/06/2005

1 Centro de Controle de Intoxicações da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
2 Divisão de Emergências Clínicas da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Antonio Pazin Filho. Centro de Estudos de Emergências em Saúde da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Rua Bernardino de Campos, 1000 – 14015-030 – Ribeirão Preto – SP. Fone: (16) 602-1225, fax: (16) 602-1248; e-mail: apazin@fmrp.usp.br

A droga purificada é distribuída na forma de pó branco, comumente adulterado com diversos tipos de produtos, como talco, manitol, bicarbonato de sódio e heroína. O uso dá-se por aspiração para o nariz ou injeção endovenosa. Pode ainda haver a conversão em *free base* ou no crack (droga purificada e processada), formas passíveis de serem fumadas; o crack geralmente causa maior perigo do que o aspirado, entre outros motivos por sua maior pureza.

O início, duração e pico de ação dependem da quantidade, grau de pureza e da via de administração, a metabolização é predominante por hidrólise pelas pseudocolinesterases séricas e esterases hepáticas (90%) e, em menor grau, por demetilação pelo sistema de oxidase relacionado ao citocromo P450 (10%)⁹.

A maioria dos efeitos clinicamente relevantes da cocaína decorre de sua inibição da recaptção de catecolaminas endógenas (principalmente dopamina e noradrenalina) pelas terminações nervosas, apesar de outros serem contribuintes (como o bloqueio de canais rápidos de sódio no miocárdio e axônios e o bloqueio de recaptção de serotonina).

É reconhecida a estreita relação entre os efeitos da cocaína no SNC e as manifestações periféricas; o estímulo do SNC gera maior descarga neuronal, assim as terminações de neurônios do sistema simpático passam a liberar maiores quantidades de noradrenalina, que tem sua recaptção dificultada, culminando em maior resposta simpática, a qual fomenta ainda mais a estimulação central, realimentando o ciclo¹⁰. Reflexo disso são algumas manifestações cardiovasculares características, como aumento de pressão arterial sistêmica e taquicardia; é importante notar, entretanto, que a hipertensão inicial pode ser seguida de hipotensão se houver toxicidade miocárdica.

Mecanismos plausíveis de vasoconstrição desencadeada pela droga envolvendo o endotélio vascular foram demonstrados em modelos experimentais: diminuição do relaxamento vascular dependente de endotélio em usuários crônicos, inibição da produção de óxido nítrico (NO), potente agente relaxante da musculatura vascular; aumento da produção de endotelina-1, o mais potente agente vasoconstritor endógeno¹¹. A maior parte das evidências neste âmbito, no entanto, corresponde a modelos experimentais *in vitro* ou em animais.

Estudos concernentes aos efeitos da droga sobre artérias coronárias implicam ainda em um papel mal definido da acetilcolina no vasoespasmo induzido pela cocaína, assim como na sensibilização da musculatura vascular a estímulos vasoconstritores dependente de atuação da droga sobre canais de cálcio¹².

ANFETAMINAS

A anfetamina (beta-fenilisopropilamina) já foi utilizada no passado como descongestionante nasal; no entanto, suas

propriedades estimulantes foram logo reconhecidas e o uso recreacional tornou-se comum. Denominam-se genericamente anfetaminas, as drogas do grupo feniletilamina, que contam com grande gama de substituições estruturais, a partir do composto inicialmente desenvolvido. O uso das mesmas no âmbito médico é principalmente como anorexígenos, e vem crescendo, notoriamente entre adolescentes e jovens¹³.

A ação farmacológica das anfetaminas é complexa e não completamente conhecida; sabe-se, porém, que elas aumentam a liberação de catecolaminas (dopamina e noradrenalina) da membrana pré-sináptica neuronal¹⁴ e diminuem a recaptção das mesmas; aparentemente, o aumento de liberação é mais importante do que a inibição de recaptção¹⁵. Além disso, ocorre maior liberação de serotonina, alterações nos receptores serotoninérgicos e uma fraca inibição da mono-aminoxidase. Assim, a fisiopatologia da hipertensão arterial envolve a estimulação de receptores alfa e beta-adrenérgicos, culminando em vasoespasmo e taquicardia; há menor volume de pesquisa destinado a tal mecanismo, quando comparado com a cocaína.

Os efeitos das anfetaminas dependem do tipo de substituição na molécula, de forma que a anfetamina e a metanfetamina geram maior comprometimento cardiovascular, enquanto que o uso da 4-bromo-2,5demetoxianfetamina cursa com preponderância de alucinações. De forma geral, no entanto, a apresentação clínica é bastante semelhante à da intoxicação por cocaína; ou seja, uma síndrome simpatomimética. Uma diferença diz respeito à duração da clínica, que pode ser de até 24 horas, no caso das anfetaminas e poucas horas no caso da cocaína; ainda assim, geralmente é difícil a distinção, se a história clínica não trazer informações relevantes, e comumente há uso de mais de uma droga, o que pode confundir mais o diagnóstico. As mortes documentadas por abuso de anfetaminas decorrem de arritmias, hipertermia e hemorragia cerebral.

OUTROS ALUCINÓGENOS

Alucinógenos são produtos que alteram ou distorcem a percepção, o pensamento e o humor, compreendendo grupos heterogêneos de drogas (inclusive cocaína e metanfetamina). O protótipo dos alucinógenos é o ácido lisérgico dietilamida (LSD), sintetizado pela primeira vez em 1938 e já tendo sido usado com fins médicos, na psicoterapia¹⁶. Atualmente não há indicações médicas, sendo o produto vendido de diversas formas (líquido, papel impregnado com o líquido, pó, comprimidos); o uso habitual é por ingestão e os casos raramente evoluem com morte ou morbidade relevante.

O LSD tem estrutura semelhante à da serotonina, e atua sobre receptores serotoninérgicos 5HT1 e 5HT2 no SNC, onde provavelmente age sobre outros tipos de neurotransmissão¹⁷.

A literatura pouco descreve as ações no sistema cardiovascular, mas além das alucinações, é comum síndrome simpato-mimética. Na maioria dos casos, a pressão arterial permanece nos limites da normalidade, e quando ocorre hipertensão, esta é de pouca monta.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clinicamente é difícil a diferenciação dos quadros de intoxicação por cocaína e derivados da anfetamina. Ambos determinam manifestações simpaticomiméticas, caracterizadas pelos seguintes sintomas físicos: aumento da frequência cardíaca, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência respiratória, sudorese, tremor de extremidades, espasmos musculares e midríase; e pelos seguintes sintomas psíquicos: aumento do estado de vigília, euforia, sensação de bem-estar, autoconfiança elevada e aceleração do pensamento¹⁸. Durante uso agudo da cocaína e anfetamina, são relatados episódios de hipertensão arterial aguda secundária, a intensa vasoconstrição devido ao complexo mecanismo multifatorial descrito acima¹⁹.

MANIFESTAÇÕES AGUDAS

A elevação aguda da pressão arterial pode ser a primeira manifestação, na sala de urgência, em usuários de cocaína. Em decorrência do estigma social e das implicações legais, várias vezes a história de uso de substância ilícita é omitido, exigindo do emergencista alto grau de suspeita clínica. As manifestações associadas podem auxiliar na suspeita clínica, principalmente em adultos jovens previamente hígidos.

A abordagem destes pacientes deve ser, em princípio, a mesma dos pacientes que se apresentam com crise hipertensiva. O primeiro ponto a se definir é se existe ou não lesão em órgão–alvo, pois a presença de comprometimento nestes órgãos direcionará o tratamento para a redução da pressão arterial de modo mais agressivo e rápido. São considerados órgãos–alvo para a avaliação de urgência o sistema cardiovascular, o SNC e o sistema renal.

A ausência de comprometimento de órgão–alvo define a urgência hipertensiva. Nesta situação, a redução da pressão arterial deve ser gradual, e geralmente ocorre com a eliminação da droga ilícita, requerendo apenas a observação do paciente e uso de benzodiazepínicos em dose suficiente para gerar sedação leve.

O comprometimento de órgão–alvo define o quadro de emergência hipertensiva e requer a redução da pressão arterial de modo rápido, obtido através de vasodilatadores endovenosos tituláveis, como o nitroprussiato de sódio. A redução deve se restringir de 20% a 30% dos valores de pressão arterial média iniciais, a fim de evitar hipoperfusão tecidual.

Há grande controvérsia na literatura quanto ao uso de beta-bloqueadores neste contexto. Algumas evidências que documentaram efeitos deletérios, do uso destas medicações, embasam a recomendação de muitos serviços de que estas drogas devam ser evitadas. O uso de beta-bloqueadores nos quadros de intoxicação por cocaína pode implicar em elevação ainda maior da pressão arterial, falha no controle da frequência cardíaca, aumento da incidência de crises convulsivas e aumento da mortalidade²⁰.

EXAMES LABORATORIAIS

COCAÍNA

O teste laboratorial mais utilizado é a detecção de benzoilecgonina (um dos metabólitos da cocaína) na urina; trata-se de exame qualitativo que não tem correlação com a gravidade da intoxicação, mas auxilia no diagnóstico do uso recente da droga. A benzoilecgonina persiste detectável por até 48 a 72 horas, embora haja relatos de positividade até 20 dias após o último uso de cocaína. Testes seriados não têm valor para acompanhamento, uma vez que não há boa correlação com clínica ou prognóstico. Dosagens de creatinofosfoquinase, uréia e creatinina séricas devem ser solicitadas se houver suspeita de rabdomiólise. Eletrocardiograma deve ser realizado em todos pacientes com intoxicação por cocaína²¹.

ANFETAMINAS

Podem ser detectadas na urina por imunoenaios gerais para a classe de produtos ou específicos para determinada anfetamina, em teste também qualitativo, que não tem correlação com clínica ou prognóstico, à semelhança da detecção de benzoilecgonina. A positividade persiste por dois a quatro dias após o uso da droga, em média. Na dependência do quadro clínico, podem ainda ser solicitados eletrocardiograma e exames concernentes à rabdomiólise, conforme citado acima²¹.

LSD

Existem diversos métodos para detecção e quantificação no plasma e na urina (nesta última, a positividade dura cerca de 120 horas), mas são pouco usados por auxiliarem apenas o diagnóstico e pela habitual benignidade da evolução desse tipo de intoxicação.

MANIFESTAÇÕES CRÔNICAS

O efeito agudo da cocaína sobre o sistema cardiovascular, traduzido na grande maioria dos casos, como elevação da pressão arterial, levantou a hipótese de que usuários crônicos pudessem desenvolver hipertensão arterial sustentada. Vários mecanismos poderiam ser responsáveis isoladamente

ou em associação por esta elevação, incluindo: vasoespasm renal ou estenose de pequenos vasos renais, levando à hipoperfusão com desenvolvimento de nefropatia isquêmica; dano progressivo ao parênquima renal, com falência renal progressiva e hipertensão arterial secundária; episódios repetidos de rabdomiólise, vasculite, necrose tubular aguda ou hipertensão arterial acelerada.

Em que pesem as bases racionais levantadas, corroboradas por estudos experimentais isolados, esta hipótese foi explorada por escassos estudos clínicos. Brecklin²¹ *et al.* estudaram 301 pacientes internados em clínica para controle de adição à cocaína, avaliando a prevalência de hipertensão arterial e a presença de dano renal por microalbuminúria, não tendo encontrado diferença quando seus resultados foram comparados com dados de uma população não exposta ao risco. Estes dados levaram à conclusão de que a cocaína não implicava em maior risco de hipertensão arterial secundária. Embora uma crítica feita a este estudo seja o tempo de seguimento relativamente curto (dois meses), os dados são concordes com o estudo de Braun *et al.*, no qual também não se observou hipertensão arterial em população jovem (20 a 32 anos) de usuários crônicos de cocaína²². Já Norris²³ *et al.* encontram elevada prevalência de uso crônico de cocaína entre pacientes em diálise por nefropatia hipertensiva, sugerindo possível associação entre o uso de cocaína e o desenvolvimento de hipertensão arterial.

Estas evidências não permitem estabelecer definitivamente o elo entre o uso de cocaína e o desenvolvimento de hipertensão arterial. Novos estudos prospectivos devem ser realizados para estabelecer uma associação definitiva. Até que esta evidência seja estabelecida, a avaliação e tratamento da hipertensão arterial em pacientes usuários crônicos de cocaína seguem as mesmas orientações gerais.

REFERÊNCIAS

- Galduroz JCF, *et al.* Household survey on drug abuse in Brazil: Study involving the 107 major cities of the country. *Addictive Behaviors* 2005;30:545-56.
- Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351-8.
- Cabrellero Vallés PJ, Dorado Pombo S, Brusint Olivares B, *et al.* Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda 1997 (estudio de 1140 casos del área sur lè Comunidad de Madrid). *Rev Clin Espanola* 1999;7:18-24.
- Leikin JB, Morris RW, Warren M, Erickson T. Trends in a decade of drug abuse presentation to an inner city E.D. *Am J Emergency Med* 2001;19:37-9.
- Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th edition, New York, McGraw-Hill, 1998, pp.1071-89.
- Goldfrank LR, Hoffman RS. The cardiovascular effects of cocaine. *Annals of Emergency Medicine* 1991;20(2):165-75.
- Mallat A, Dhumeaux D. Cocaine and the liver. *Journal of Hepatology* 1991;12:275-8.
- Mo W, Arruda JAL, Dunea G, Singh AK. Cocaine-induced hypertension: role of the peripheral sympathetic system. *Pharmacological Research* 1999;40(2):139-45.
- Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine. 1998;98:385-90.
- Kalsner S. Cocaine sensitization of coronary artery contractions: mechanism of drug-induced spasm. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992;264(3):1132-40.
- Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: Methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and hydroxybutyrate. *Am J Health* 2002;59:1067-76.
- Seidan LS, Sabol RE, Ricaurte GA. Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behaviour. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993;94:146-60.
- Hoffmann BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, New York, McGraw-Hill, 2002, pp.215-68.
- Tucker JR, Fern RP. Lysergic acid diethylamide and other hallucinogens. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6th edition, New York, McGraw-Hill, 1998, pp.111-9.
- Burris KD, Breeding M, Sanders-Bush E. (+) Lysergic acid diethylamide, but not its nonhallucinogenic congeners, is a potent serotonin 5HT1C receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;258:891-6.
- Gold MS. *Cocaine*. New York: Plenum Medical; 1993.
- Gills RA, Quest JÁ, Nikerson RD. Mechanisms responsible for cardiovascular disorders associated with cocaine abuse. In: JM Lakowski, MP Galloway, FJ White (eds). *Cocaine Pharmacology Physiology and Clinical Strategies*. Ann Arbor, Michigan: CRC Press, 1992, pp.371-90.
- Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214-27.
- Thomson MICROMEDEX. Poisindex. 1974-2005; Micromedex health series.
- Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, *et al.* Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. *Am J Hypertens* 1998;11:1279-83.
- Braun BL, Murray DM, Sidney S. Lifetime cocaine use and cardiovascular characteristics among Young adults: the CARDIA study. *Am J Public Health* 1997;87:629-34.
- Norris KC, Thornhill-Joynes M, Robinson C, Strickland T, Alperson BL, Witana SC, Ward HJ. Cocaine use, hypertension, and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(3):523-8.

Both Red Wine and Beer Elevate Blood-Pressure in Normotensive Men

Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB.

Comentários: Larissa Leopoldo¹, Miguel Gus¹, Flávio Danni Fuchs¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A relação entre o consumo de bebidas alcoólicas e o aumento da pressão arterial é bem estabelecida, mas o efeito de bebidas específicas é ainda controverso. Evidências mostraram que o vinho tinto teria efeito de menor magnitude na elevação da pressão arterial e uma melhora da função vascular verificada através de medidas da função endotelial. Igualmente, estudos observacionais indicam haver proteção cardiovascular conferida pelo consumo de vinho tinto.

O presente estudo é um ensaio clínico cruzado que tem como objetivo determinar o efeito do consumo regular de vinho tinto comparado com cerveja e vinho tinto de-alcoolizado na pressão arterial e função vascular.

Selecionou-se amostra de 28 homens saudáveis, não-fumantes, com idades entre 20 e 65 anos, que costumavam ingerir diariamente 30 g a 60 g de álcool. Foram excluídos indivíduos obesos, dislipidêmicos, hipertensos, diabéticos ou com evidências de doença cardiovascular.

Os participantes foram randomizados, após *wash out* de quatro semanas, para quatro grupos de intervenção: abstenção de álcool e produtos de uva, ingestão de 375 mL de vinho tinto, ingestão de 375 mL de vinho sem álcool e ingestão de 1.125 mL de cerveja. Os participantes bebiam diariamente e ficavam em cada grupo por quatro semanas. No final de cada intervenção, foram realizadas as seguintes medidas: monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) e avaliação da função endotelial através de medidas ecocardiográficas do diâmetro da artéria braquial. Igualmente dosou-se a excreção de endotelina-1 e valores de g-glutamyl transpeptidase (GGT), 4-O-methyl gallic acid (4OMGA) e ácido ferúlico.

Os valores ambulatoriais sistólicos e diastólicos na monitorização de 24 horas diurna e noturna não mostraram haver diferenças entre as bebidas alcoólicas analisadas e entre a abstenção e ingestão de vinho sem álcool. Entretanto, na presença de álcool

houve aumento significativo da pressão arterial sistólica (1,7 mmHg com a cerveja e 2,2 com o vinho tinto) quando comparados com a abstinência alcoólica ($P = 0,0047$). Em relação à avaliação da função endotelial, não foram identificadas diferenças significativas entre nenhuma das intervenções.

COMENTÁRIOS

Este ensaio clínico randomizado cruzado contrapõe-se à idéia vigente de que o vinho tinto teria um efeito cardiovascular benéfico diferenciado e que não aumentaria a pressão arterial na mesma magnitude que outras bebidas alcoolizadas. Também demonstra que outros componentes do vinho, como o polifenóis, não possuem efeitos relevantes sobre o sistema cardiovascular humano. O delineamento e poder estatístico adequados permitem considerar que o vinho tinto e derivados da uva realmente não tenham efeitos sobre a função vascular em indivíduos normais.

O estudo mostra que a ingestão de 39 g de álcool diariamente leva a um aumento na pressão arterial significativo indiferentemente do tipo de bebida, confirmando, mais uma vez, o seu efeito hipertensor.

Os resultados do presente ensaio colocam em dúvida o possível efeito diferenciado do vinho sobre o sistema cardiovascular. Os diversos estudos populacionais que apontaram para uma direção oposta, apenas poderiam estar refletindo que o hábito de beber vinho, diariamente, possa ser um marcador de estilo de vida saudável, e não uma causa de benefício cardiovascular¹.

LEITURA RECOMENDADA

Hypertension. 2005; 45:874-9.

REFERÊNCIA

1. Fuchs FD. Vascular effects of alcoholic beverages: is it only alcohol that matters? *Hypertension* 2005;45:851-2.

¹ Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Correspondência para: Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS. Fone/fax: (51) 2101-8420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure

Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H.

Comentários: Isabela Dutra¹, Sandro Cadaval Gonçalves¹, Erlon Oliveira de A. Silva¹, Flávio Danni Fuchs¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A relação entre o uso de antiinflamatórios não-esteróides convencionais (AINES) e o aumento da pressão arterial já está bem estabelecida, assim como a presença de efeitos adversos relacionados à diminuição da citoproteção gástrica¹. Os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COXIBs) possuem eficácia analgésica semelhante aos AINES convencionais, sendo freqüentemente preferidos por apresentarem menos efeitos adversos gastrintestinais². Porém, alguns estudos evidenciaram aumento no risco de infarto do miocárdio, culminando com a recente retirada do mercado de um dos representantes dessa classe (rofecoxibe)³.

A ocorrência de hipertensão arterial, comprovado fator de risco para eventos coronarianos, induzida pelos COXIBs, embora já aventada², ainda não está bem estabelecida. O estudo em questão tem por objetivo determinar se há associação entre o uso de COXIBs e o aumento do risco de hipertensão¹.

Para tal, foi realizada uma metanálise de 19 ensaios clínicos randomizados, com desenho em paralelo, publicados até maio de 2004. Deveriam incluir pelo menos 50 pacientes e ter pelo menos quatro semanas de seguimento. Foram incluídos 45.451 pacientes, a maior parte do sexo feminino, com idade entre 52 e 74 anos, portadores de artrose ou artrite reumatóide. Foram categorizados em três grupos: COXIBs *versus* AINES convencionais, COXIB *versus* placebo, e COXIB *versus* outro COXIB, sendo o primeiro grupo o maior deles, com o total de 40.888 pacientes. Os COXIBs avaliados foram celecoxibe, rofecoxibe e etoricoxibe e o AINE mais freqüente foi o naproxeno.

Os autores encontraram aumento na diferença média balanceada da pressão sistólica quando comparados COXIB com placebo, COXIB com AINE e rofecoxib com celecoxib na ordem de 3,8 mmHg, 2,8 mmHg e 2,8 mmHg, respectiva-

mente. O risco relativo para o desenvolvimento de hipertensão para COXIB *versus* placebo, COXIB *versus* AINES e rofecoxib *versus* celecoxibe foi de 1,61 (IC 95% 0,91-2,84, P = 0,1), 1,25 (IC 95% 0,87-1,78 P = 0,23) e 1,50 (IC 95% 1,0-2,26 P = 0,05), respectivamente.

COMENTÁRIOS

Na análise conjunta dos nove estudos (n = 5.786) que compararam COXIBs com placebo observa-se tendência ao aumento do risco relativo para o desenvolvimento de hipertensão (61%), enquanto que nos dez estudos (n = 40.888), que compararam essas drogas com os AINES, as diferenças são menores (25%). A tendência ao aumento do RR mostra-se mais pronunciada quando os COXIBs são comparados com placebo do que com AINES, drogas estas com efeito semelhante em relação à inibição de prostaglandinas, antinatriurese e vasoconstrição. Os estudos que comparam rofecoxibe com celecoxibe compreendem amostra menor, de 2.833 pacientes, não atingindo significância estatística.

Ao avaliar a diferença média balanceada das pressões entre os grupos, pode-se inferir o significado clínico dos achados, pois, conforme demonstrado em outros estudos, pequenas variações na pressão arterial, como 3 mmHg, propiciam modificações significativas no risco cardiovascular⁴. Além disso, cabe salientar que foram analisados estudos heterogêneos, e que a pressão arterial não era o desfecho primário em nenhum deles. Todos foram desenhados para avaliar eficácia no tratamento de doenças reumáticas prevalentes, principalmente, em mulheres com idade avançada, e a segurança em relação aos efeitos adversos no trato gastrintestinal. Os vieses de aferição são evidentes, não havendo padronização e calibragem. Também, não foram definidos os limites pressóricos considerados normais ou as variações necessárias para ser considerada ocorrência de hipertensão.

1 Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Correspondência para: Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS. Fone/fax: (51) 2101-8420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Apesar das limitações, este estudo ilustra o impacto sobre a pressão arterial provocado por este grupo de fármacos. O risco cardiovascular associado ao emprego de COXIBs pode ser debitado, total ou parcialmente, a seu efeito pressor. Há, portanto, que se ter cautela na prescrição destes fármacos para uso prolongado.

LEITURA RECOMENDADA

Arch Intern Med 2005;165:1-7.

REFERÊNCIAS

1. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:1-7
2. Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios não-esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2004:296-305
3. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:145-53

Effect of Long-Acting Nifedipine on Mortality and Cardiovascular Morbidity in Patients with Stable Angina Requiring Treatment (ACTION Trial): Randomized Controlled

Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al., on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators

Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva¹, Sandro Cadaval Gonçalves¹, Flávio Danni Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

A doença arterial coronariana (DAC), causa primeira de morbimortalidade no globo, manifesta-se clinicamente, na grande maioria das vezes, como angina do peito. Apesar dos avanços terapêuticos alcançados, um tratamento curativo definitivo não é possível para grande parte dos pacientes, que permanecem necessitando de terapia antianginosa permanente. Alguns fármacos vêm sendo usados, há algum tempo, no controle da angina, por aliviarem os sintomas. Contudo, apenas os betabloqueadores dispõem de evidências consistentes quanto ao seu perfil de segurança em longo prazo, pelo menos em infartados, o que não acontece com os antagonistas do cálcio¹.

O presente estudo² teve por objetivo investigar os efeitos de um antagonista do cálcio de ação prolongada – nifedipina GITS – sobre desfechos clínicos em pacientes com DAC estável sintomática. Para tal, foi realizado ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com 7.665 pacientes com angina estável há pelo menos um mês, em regime ambulatorial, em uso de terapia antianginosa (nitratos obrigatoriamente), fração de ejeção igual ou superior a 40% e que preenchessem um dos seguintes critérios: história prévia de infarto do miocárdio, evidência angiográfica de DAC, mas sem infarto prévio, ou ainda ergometria positiva, mas sem angiografia coronariana ou infarto prévios. Foram excluídos, dentre outras situações, pacientes com eventos ou intervenções cardiovasculares nos três meses anteriores ao estudo, insuficiência cardíaca manifesta ou insuficiência renal (creatinina maior que o dobro do limite superior).

Os participantes foram randomizados para receberem nifedipina GITS (n = 3.825) ou placebo (n = 3.840). O desfecho

primário do estudo era a combinação de morte, infarto, angina refratária, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) com seqüela e revascularização periférica; enquanto os desfechos secundários, definidos *a priori*, eram: qualquer evento cardiovascular; a combinação de qualquer tipo de morte e qualquer evento ou procedimento cardiovascular ou a ocorrência de evento ou procedimento vascular periférico.

Após seguimento médio, conforme o planejamento inicial, de 4,9 anos ($\pm 1,1$ ano) a frequência do desfecho primário não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento ativo e placebo (HR 0,97 IC 95% 0,88-1,07, P = 0,54). Desfecho secundário, constituído por morte de qualquer causa, evento ou procedimento cardiovascular, ocorreu menos freqüentemente entre os tratados com nifedipina (HR 0,89; 0,83-0,95; P = 0,0012), principalmente devido à redução na realização de coronariografias. Por outro lado, houve incremento no número de revascularizações periféricas. Não houve diferença significativa na incidência de infarto.

A pressão arterial reduziu-se acentuadamente nos pacientes tratados com nifedipina em relação a placebo (em torno de 7/4 mmHg).

COMENTÁRIOS

O estudo em questão conclui que o uso em longo prazo de nifedipina GITS, em pacientes com DAC estável, é seguro. Clinicamente, no entanto, os resultados não são favoráveis.

O benefício deste antagonista do cálcio foi encontrado apenas nos desfechos secundários combinados (qualquer morte, evento ou procedimento cardiovascular) com a diminuição de 11% nestes eventos. Contudo, mesmo que esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa, cabe o

¹ Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Correspondência para: Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS. Fone/fax: (51) 2101-8420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

alerta para a mortalidade total de 7% maior no grupo que recebeu nifedipina GITS. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos na frequência de eventos cardiovasculares. A redução do número de angiografias coronarianas realizadas pode ser explicada pelo efeito antianginoso deste fármaco, apesar de não ter ocorrido redução significativa na ocorrência de angina refratária.

Na análise de subgrupos, houve redução significativa dos eventos totais apenas em pacientes hipertensos, a favor da nifedipina, reforçando o importante papel do controle dos níveis pressóricos na diminuição do risco cardiovascular. Este desempenho não se repetiu nos demais subgrupos. Outros fármacos que reduziram a pressão arterial na intensidade da observada neste estudo, incluindo outros antagonistas do cálcio, promoveram mais acentuada redução na incidência de eventos cardiovasculares.

Deve-se salientar, como limitante do estudo, o fato de ser controlado por placebo e de não haver a análise dos efeitos do fármaco em questão na mortalidade cardiovascular, isoladamente.

Assim, confirmando os dados de estudos anteriores, igualmente limitados no seu desenho ou análise, como o

INSIGHT³, a nifedipina GITS não se mostrou clinicamente efetiva em desfechos primordiais, permanecendo como adjuvante na terapia medicamentosa cardiovascular. A redução significativa de eventos apenas nos indivíduos hipertensos reforça o controle dos níveis tensionais, como pilar da redução do risco cardiovascular, apesar das pretendidas propriedades cardioprotetoras – que não o efeito hipotensor – apresentadas pelos antagonistas do cálcio e outras classes de fármacos.

LEITURA RECOMENDADA

Lancet 2004; 364:849-57.

REFERÊNCIAS

1. Polanczyk CA, Gus M, Fuchs FD. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:644-67.
2. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Dalen F, Wagener G, Danchin Nicholas, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
3. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-72.

O papel da monitorização ambulatorial da pressão arterial no diagnóstico e tratamento do portador de hipertensão arterial

Ambulatory blood pressure monitoring role in the diagnosis and treatment of arterial hypertension

Gonzaga CC¹, Perez Hervaz HE¹, Flato UAP¹, Salles VAA¹, Pinto VBC¹, Pimenta E¹, Borelli FAO¹, Passarelli Jr O¹, Sousa GM¹, Amodeo C¹

INTRODUÇÃO

A hipertensão do jaleco branco é definida como níveis pressóricos iguais ou superiores a 140 x 90 mmHg em medidas de consultório e valores inferiores a 135 x 85 mmHg no período de vigília, verificado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)¹⁻³. Dependendo da população estudada sua prevalência varia de 15% a 50% dos pacientes com elevação moderada da pressão arterial no consultório⁴⁻⁸.

Recentemente, Zakopoulos *et al.*⁹ sugeriram a utilização do termo “hipertensão isolada do consultório” e ou “hipertensão do ambulatório” por existir outros fatores envolvidos na diferença entre as medidas ambulatoriais e residenciais da pressão arterial, tais como: a atividade física e mental durante o dia, a circunstância das aferições da pressão arterial e não somente como se imagine pela presença do médico.

A utilização da MAPA como instrumento complementar no diagnóstico da “hipertensão do jaleco branco” está definida na III Diretriz para o uso da MAPA 2000¹⁰, associada ou não a monitorização residencial da pressão arterial.

Existe controvérsia sobre a evolução destes pacientes, principalmente em relação às possíveis complicações cardiovasculares encontradas nesta população, fato este muito bem documentado na população de hipertensos sustentados.

RELATO DE CASO

A.B.F., 65 anos, masculino, branco, comerciante, natural de São Paulo, capital.

Há quatro anos em consultas ocasionais informa vir apresentando níveis elevados da pressão arterial, chegando a 200 x 100 mmHg, porém tais valores nunca se correlacionavam com as aferições residenciais de pressão arterial, tampouco com a presença de sintomas.

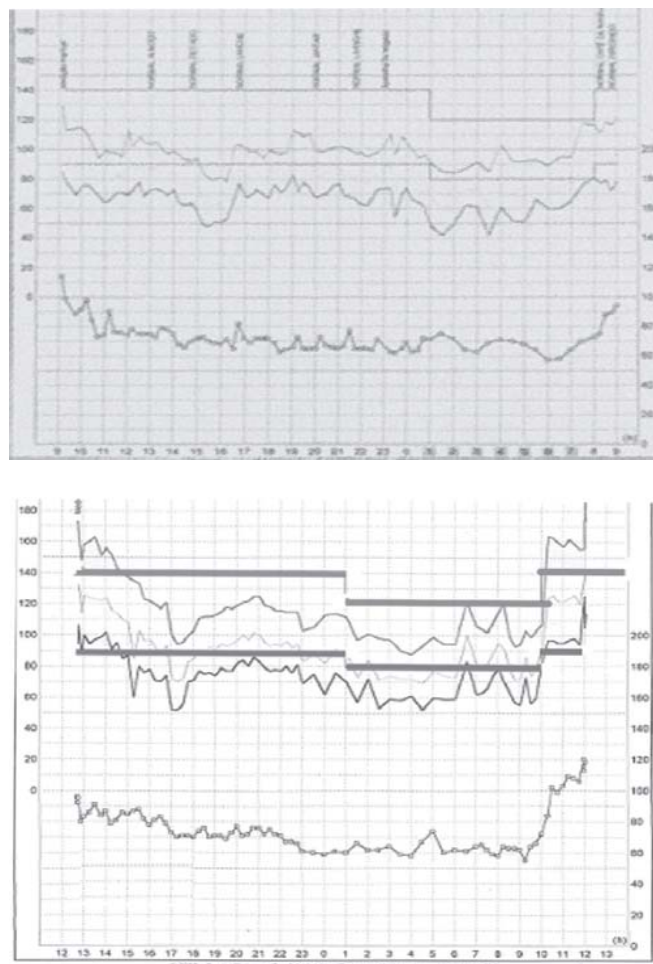


Figura 1. Resultado da MAPA realizada em 08/09/2001

Em 08/09/2001, realizou MAPA (Figura 1) para esclarecimento destas importantes alterações na pressão arterial, cujo comportamento fora do consultório médico mostrava-se normal.

Recebido: 07/05/2004 Aceito: 10/06/2005

¹ Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia de São Paulo.

Correspondência: Seção de Hipertensão arterial e Nefrologia, Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, São Paulo. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP; e-mail: fborelli@uol.com.br

Há dois anos, em nova consulta médica, apresentava níveis elevados de pressão arterial, sendo então iniciada terapia anti-hipertensiva com captopril 75 mg ao dia, mantida por oito meses e posteriormente interrompida.

Em 28/04/2004 foi encaminhado ao Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia para avaliação especializada, na ocasião negava doenças associadas, tabagismo, etilismo, dislipidemia e história familiar para hipertensão arterial.

EXAME FÍSICO

BEG, corado hidratado, acianótico, anictérico, afebril, peso: 67 kg, altura: 1,78 m, índice de massa corpórea: 21 kg/m²

PA sentado: MSE 200 x 110 mmHg

MSD 204 x 108 mmHg

PA ortostático: MSE 198 x 104 mmHg

MSD 200 x 100 mmHg

Pulsos presentes e simétricos nos quatro membros.

Ritmo cardíaco regular em dois tempos, sem sopros.

Murmúrio vesicular presente, sem ruídos adventícios.

Abdome com ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias e sem sopros.

Extremidades sem alterações dignas de nota.

Fundo de olho normal.

EXAMES COMPLEMENTARES

ECG: (2004) ritmo sinusal FC 80, dentro do limite da normalidade.

LABORATÓRIO

Glicose: 83 mg/dl

Triglicérides: 69 mg/dl

Colesterol total: 189 mg/dl

HDL: 57 mg/dl

Sódio: 140 mEq/l

Potássio: 3,9 mEq/l

Creatinina: 1,0 mg/dl

Uréia: 38mg/dl

Urina I: densidade 1015, ausências de proteína, 5.000 leucócitos.

Microalbuminúria negativa.

Clearence de creatinina em urina de 24 horas: 131ml/min.

Proteinúria de 24 horas (30/05/04): negativo.

Ecocardiograma (11/05/2004): FE 68%, AE 34, A₀ 31, contratilidade sistólica preservada, valvas cardíacas normofuncionantes e sem sopros, parede posterior 9 mm, septo 9 mm.

Foi optado pela realização de nova MAPA, que evidenciou níveis pressóricos sistólicos e diastólicos inferiores, respectivamente, a 135 mmHg e 85 mmHg durante a vigília e o sono, excluindo o período de colocação e retirada do dispositivo

(Figura 2). Optou-se então por não utilização de tratamento medicamentoso e acompanhamento ambulatorial, visto que o paciente se apresentava assintomático, com exame clínico inalterado e exames complementares não identificando lesão em órgão-alvo.

Em 11/05/2005 retornou à Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, na ocasião apresentava níveis pressóricos de 200 x 110 mmHg, assintomático. Na ocasião, foram novamente realizados os exames necessários para afastar envolvimento de órgão-alvo, a saber: ecodoplercardiograma, proteinúria de 24 h, microalbuminúria e fundoscopia, além de todo perfil bioquímico e todos se apresentavam dentro dos parâmetros da normalidade.

DISCUSSÃO

A utilização da MAPA no diagnóstico da hipertensão do jaleco branco deve seguir alguns requisitos capazes de assegurar a eficácia das mensurações realizadas tais como:

1. O uso de dispositivo validado internacionalmente;
2. O uso de manguito com tamanho apropriado;
3. Mais de 80% das medidas válidas;
4. O paciente exerça suas atividades habitualmente sem exercícios extenuantes;
5. Registro das atividades em diário apropriado para correlação com sintomas.

Enreda *et al.*¹¹ questionam o uso da MAPA por 24 horas, pois pela presença do "efeito pressor MAPA", verifica-se aumento médio de 7 mmHg na pressão sistólica e 4 mmHg na pressão diastólica, nas primeiras quatro horas, após a colocação do dispositivo, podendo em alguns casos, persistir por até nove horas do início do exame, fato este não observado com utilização por períodos de 48 horas.

Através de algoritmos Hermida *et al.* propuseram a utilização da monitorização residencial da pressão arterial, como forma complementar no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes, os autores observaram que uma parcela de pacientes

Total de medições	83
Medições válidas	83 = 100%
Período total	123 x 78 mmHg
Período de vigília	132 x 83 mmHg
Período de sono	101 x 63 mmHg
Período matutino	149 x 93 mmHg
Descenso de PA no sono	
PAS	23%
PAD	24%

Figura 2. Resultado da MAPA realizada em 11/05/2004.

com hipertensão do jaleco branco era tratada de forma desnecessária¹².

Verdecchia *et al.*¹³ analisaram e relacionaram alguns fatores, como preditores independentes para hipertensão do jaleco branco como: sexo feminino, não-tabagismo, menor pressão diastólica no ambulatório e menor massa ventricular esquerda ao ecocardiograma.

A história natural da hipertensão do jaleco branco é objeto de discussão, haja vista uma parcela dos seus portadores evoluir para hipertensão sustentada e outros para lesão de órgão-alvo.

Muitos estudos avaliaram, ao longo do tempo, pacientes com hipertensão do jaleco branco e hipertrofia do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia; arteriosclerose por Doppler de carótidas e pelas alterações renais incipientes como, por exemplo, microalbuminúria, demonstrando assim associações contraditórias¹⁴⁻¹⁶. Os dados da literatura são conflitantes, pelo tipo de definição de jaleco branco e as características dos pacientes incluídos nos estudos, associado a trabalhos com baixa evidência científica para tomada de decisões clínicas.

Recentemente, em estudo observacional, Karpanou *et al.* demonstraram que entre 430 pacientes com diagnóstico de hipertensão do jaleco branco, aqueles que apresentavam pressão sistólica aumentada isoladamente comparado com os que tinham níveis sistólicos e diastólicos aumentados, possuíam uma relação urinária de creatinina/albumina em amostra isolada elevada, evidenciando assim lesão renal e conseqüentemente risco cardiovascular maior¹⁷.

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, através da análise espectral, está correlacionado como preditor independente de eventos cardiovasculares e aterosclerose em diversas situações clínicas como, por exemplo, na hipertensão arterial sistêmica sustentada¹⁸.

Celina *et al.*¹⁹ demonstraram que pacientes com hipertensão do jaleco branco apresentaram diminuição do sistema parassimpático similar a pacientes com hipertensão sustentada (variabilidade da frequência cardíaca maior), evidenciando desequilíbrio no sistema nervoso autonômico, acarretando um fator de risco futuro para eventos cardiovasculares e talvez colocando estes pacientes em uma fase precoce de hipertensão sustentada e não mais como uma entidade benigna como muitos preconizam.

O tratamento de pacientes com hipertensão do jaleco branco deve ser instituído naqueles com alto risco cardiovascular (> 20% nos próximos dez anos) e lesão de órgão-alvo documentada.

Não existe recomendação até o momento, para o tipo de esquema terapêutico inicial nesta população, na qual o tratamento deve ser individualizado. Acompanhamento clínico a cada seis meses, associado à utilização da MAPA cada um ou dois anos, pesquisa de perfil metabólico, microalbuminúria e ecocardiograma são sugeridos na literatura²⁰⁻²¹.

REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, vol.82 (supl IV), 2004.
2. Sétimo relatório JNC sobre Prevenção, detecção, avaliação e tratamento da Hipertensão arterial. *JAMA* 2003;19:2560-72.
3. Verdecchia P, O'Brien E, Pickering T *et al.* European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. When can the practicing physician suspect white coat hypertension? Statement from the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:87-91.
4. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-8.
5. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892.
6. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, *et al.* White coat hypertension. *Lancet* 1996;348:1444-5.
7. Martinez MA, Garcia-Puig J, Martin JC, *et al.* Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension. A primary care-based study. *Am J Hypertens* 1999;12:251-9.
8. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, *et al.* Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
9. Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H, *et al.* Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon. *Am J Hypertens* 1999;12:245-50.
10. III Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, 2000.
11. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE *et al.* .JE. Evaluation of the extent and duration of the 'ABPM effect' in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:710-7.
12. Stergiou GS, Alamará CV, Skeva II, *et al.* Diagnostic value of strategy for the detection of white coat hypertension based on ambulatory and home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2004; 18:85-9.
13. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, *et al.* Independent predictors of isolated clinic (white coat) hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1015-20.
14. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, *et al.* Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995;26:413-9.
15. Amar J, Bieler L, Salvador M, *et al.* Intima media thickness of the carotid artery in White coat and ambulatory hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:1075-8.
16. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Mendrinou DS, *et al.* Microalbuminuria in white coat hypertensives with isolated systolic hypertension. American Society of Hypertension, 20th Annual Scientific Session; 14-18, 2005; San Francisco, CA. Abstract P343.
17. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, *et al.* Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995;26:801-7.
18. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR. Low heart rate variability in a 2-min rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation* 2000;102:1239-44.
19. Serina A, Neumann J, Richard Jennings *et al.* White-coat hypertension and autonomic function. *AJH* 2005;18:584-8.
20. Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15:348-57.
21. Polonia JJ, *et al.* Sequential follow-up clinic and ambulatory blood pressure evaluation in a low risk population of white-coat hypertensive patients and in normotensives. *Blood Pressure Monitoring* 2005, 10:57-64.

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

Volume 11, número 4, página 207, 2004 (Sumário)

Onde se lê:

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

- 211 Effects of Race and Socioeconomic Status in the Incidence of Hypertension and Increased Left Ventricular Mass: a Review
Giuseppe Mancia and Guido Grassi

Leia-se:

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

- 211 Effects of Race and Socioeconomic Status in the Incidence of Hypertension and Increased Left Ventricular Mass: a Review
Jorge Rivero-Becerra, Carlos Jose Rodriguez

Volume 11, número 4, página 211, 2004 (Cabeçalho)

Onde se lê:

Rev Bras Hipertens vol.11(3): 147-150, 2004.

Leia-se:

Rev Bras Hipertens vol.11(4): 211-216, 2004.

ABRIL DE 2005

1 e 2

Simpósio de Atualização no Tratamento Intervencionista da Doença Cardiovascular
Belo Horizonte – MG

2

Jornada de Cardiologia Modulo de Valvopatia
São Paulo – SP

2

IV Simpósio de Cardiologia Intervencionista, Unidade Coronariana e Cirurgia Cardíaca do Centro de Cardiologia 9 de Julho
São Paulo – SP

6

Novos Paradigmas No Tratamento Da Hipertensão
Maceió – AL

7

Workshop Nacional de Insuficiência Cardíaca
Florianópolis – SC

7 de abril a 6 de outubro

Curso Anual de Atualização em Hipertensão Arterial 2005
Rio de Janeiro – RJ

8 a 9

IX Simpósio do Hospital do Coração de Ribeirão Preto e Regional SOCESP de Ribeirão Preto
Ribeirão Preto – SP

14 a 16

IX Fórum Latino Americano de Ressuscitação Cardiopulmonar e Emergências
Santos – SP

15 a 16

6º Simpósio de Hipertensão Arterial
Aracaju – SE

15 a 16

PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial
São José do Rio Preto – SP

15

Fórum de Cardiologia – Hipertensão Arterial Sistêmica
São Paulo – SP

25

Reciclagem Anual em Ergometria e Reabilitação Cardíaca
Rio de Janeiro – RJ

28

III Simpósio Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica
Vitória – ES

28

Novas Tendências em ICC: da Teoria a Prática
Campinas – SP

28 e 29

III Jornada Goiana de Hipertensão
Rio Quente – GO

28 a 30

22º Congresso de Cardiologia da SOCERJ
Rio de Janeiro – RJ

28 a 30

XVII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia
Curitiba – PR

28 a 30

32º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Vitória – ES

MAIO DE 2005

08 a 11

7th International Conference of Nuclear Cardiology (ICNC7)
Lisboa – Portugal

12 a 15

27th Annual Meeting of the ISHR (International Society of Heart Research) - North American Section
New Orleans, LA – EUA

20 a 25

American Thoracic Society 2005 International Conference
San Diego, CA – EUA

21 a 25

6th International Conference on Preventive Cardiology
Foz do Iguaçu – PR

JUNHO DE 2005

10 a 14

American Diabetes Association
San Diego – EUA

11 a 14

Heart Failure
Lisboa – Portugal

17 a 20

European Society of Hypertension
Milão – Itália

17 a 21

International Society of Heart Valve Disease
Vancouver, BC – Canada

27 de junho a 03 de julho

Diabetes Today: Endocrine Disease Meets Cardiovascular Disease
Copenhagen – Dinamarca

3 e 4

PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial
São Paulo – SP

23 a 25

IV Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca
Gramado – RS

25

III Simpósio de Medicina Nuclear
Ribeirão Preto – SP

25

Programa de Educação Médica Continuada em Hipertensão Arterial
Ribeirão Preto – SP

25 a 29

European Symposium On Calcified Tissue
Gênova – Itália

29 de junho a 01 de julho

**XXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e
Cardiologia Intervencionista**
Goiânia – GO**JULHO DE 2005**

3 a 9

Europe Asia Medical & Legal Conference
Praiano/Positano – Itália

3 a 5

Cardiovascular MRI & CT: Recent Advances and Hot Topics
Montreal, QC – Canadá

7 a 9

XVI Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia
Belo Horizonte – MG

16 a 18

XIV Congresso Goiano de Cardiologia
Goiânia – GO

16 a 20

5th Hypertension Summer School
Castine, ME – EUA

23 a 26

II Clubneumo International Congress Meeting
Santo Domingo – República Dominicana

24 a 27

International Aids Society
Rio de Janeiro – RJ

27 a 30

Vascular Imaging and Doppler Ultrasound Course
Philadelphia, PA – EUA

28

Novos Paradigmas do Tratamento da Hipertensão
Florianópolis – SC**AGOSTO DE 2005**

4 a 6

**XXVIII Jornada da Sociedade de Cardiologia de Ribeirão Preto e
XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial**
Ribeirão Preto – SP

12 e 13

Simpósio de Atualização em Hipertensão Arterial e Cardiogeriatría
Belo Horizonte – MG

19 e 20

**PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e
Hipertensão Arterial - 2005**
Fortaleza – CE

19 a 21

Echo Review Course
Rio de Janeiro – RJ**SETEMBRO DE 2005**

2 e 3

**PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e
Hipertensão Arterial**
Curitiba – PR

03 a 07

European Society Of Cardiology
Estocolmo – Suécia

9 e 10

**I Simpósio sobre Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e
Doenças Cardiovasculares**
Brasília – DF

17 a 21

European Federation Of Neurological Societies
Atenas – Grécia

17 a 21

European Respiratory Society
Copenhague – Dinamarca

18 a 21

60º Congresso Brasileiro de Cardiologia
Porto Alegre – RS

18 a 22

4th world Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery
Buenos Aires – Argentina

21 a 24

Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy
New Orleans – EUA

29

Simpósio de ICC
Belém – PA

30 de Setembro a 1 de Outubro

I Simpósio de Atualização em Arritmias, ICC e Marca-Passo
Natal – RN

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

Revista Brasileira de Hipertensão

Av. Independência, 3767 – 14026-160

Ribeirão Preto – SP

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

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

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

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

Revista Brasileira de Hipertensão
Av. Independência, 3767
14.026-160 – Ribeirão Preto, SP

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

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

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio do disquete ou *CD Rom* devidamente identificados, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.
4. A Revista Brasileira de Hipertensão **não publica artigos espontaneamente enviados**, exceto na Seção de Breves Comunicações, desde que atendidas as condições expressas no item 4.1.
 - 4.1 **Comunicações Breves** – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.
5. **Artigos originais** devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convitado**, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 **Página de rosto**, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

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

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

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

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

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

5.4.1 **Artigo e Revistas** – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al*) – Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª, última página, como no exemplo abaixo:
Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, *et al*. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.

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

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

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

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x12cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photo Shop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e seleção ficarão a critério do Editor.

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

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

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