

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos hipertensos: comparação entre dois critérios diagnósticos

ARTIGOS DE REVISÃO

Bases fisiopatológicas para novos tratamentos em hipertensão arterial

Denervação renal no tratamento de hipertensão arterial resistente

Terapia de estimulação dos barorreceptores

Inibidores de neprilisina e associações com bloqueadores do sistema renina-angiotensina

COMUNICAÇÃO BREVE

Hipertensão resistente: como eu trato

CRITÉRIOS EDITORIAIS

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

PUBLICAÇÕES DE 2010

Número 1 – Janeiro / Março

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Número 2 – Abril / Junho

Prevenção Primária da Hipertensão Arterial

Andréa Araújo Brandão

Número 3 – Julho / Setembro

Metas do Tratamento da Hipertensão Arterial

Antonio Felipe Sanjuliani

Número 4 – Outubro / Dezembro

Alterações Comportamentais e Hipertensão Arterial

Emilton Lima Jr.

PUBLICAÇÕES DE 2011

Número 1 – Janeiro / Março

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

Número 2 – Abril / Junho

Hipertensão Secundária

Luiz Aparecido Bortolotto

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão, Cardiometabolismo e Diabetes

Número 4 – Outubro / Dezembro

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

Luiz Aparecido Bortolotto

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

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



Diretoria (Biênio 2010/2011)

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

Conselho Fiscal

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



Diretoria (Biênio 2010/2011)

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

127 **CARTA DO EDITOR**

128 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

ARTIGO ORIGINAL

131 **Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos hipertensos: comparação entre dois critérios diagnósticos**

Elisângela Martins da Silva Costa, Elenir Rose Jardim Cury Pontes, Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

ARTIGOS DE REVISÃO

137 **Bases fisiopatológicas para novos tratamentos em hipertensão arterial**

Helio Cesar Salgado, Marina de Toledo Durand, Maria Cristina O. Salgado

145 **Denervação renal no tratamento de hipertensão arterial resistente**

Thiago Midlej Brito, Luiz Aparecido Bortolotto

149 **Terapia de estimulação dos barorreceptores**

Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Kátia De Angelis, Maria Cláudia Irigoyen

153 **Inibidores de neprilisina e associações com bloqueadores do sistema renina-angiotensina**

Yoná Afonso Francisco, Maria Teresa Nogueira Bombig

COMUNICAÇÃO BREVE

160 **Hipertensão resistente: como eu trato**

Oswaldo Passarelli Júnior



Caros amigos e leitores,

Neste último número de 2011 da **Revista Brasileira de Hipertensão**, dedicamos os artigos principais a novas formas de tratamento para a hipertensão resistente. Destacamos os principais mecanismos fisiopatológicos nos quais esses novos tratamentos se baseiam e apresentamos os principais resultados clínicos dos principais tratamentos que incluem novas composições farmacêuticas e tratamentos intervencionistas. Dentre esses tratamentos, destacamos os inibidores da neprilisina, a denervação renal e o estímulo de barorreceptores carotídeos. Por fim, destacamos uma revisão sobre como abordar a hipertensão resistente de forma prática e atual.

Aproveito a oportunidade para comunicar uma mudança na Revista a partir de 2012, que contará com maior agilidade na revisão de artigos pelo corpo editorial, totalmente por meio eletrônico. Os quatro volumes de 2012 estão com os temas estruturados e terão sua edição dentro das datas planejadas, com foco nas revisões e também nas publicações originais.

Boa leitura a todos!

Luiz Bortolotto
Editor



“A mente que se abre a novas ideias jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

Encerramos, com este número da **Revista Brasileira de Hipertensão**, nossa gestão no Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA/SBC). Agradeço, com reconhecimento e gratidão, o empenho e a dedicação de todos os diretores, representantes estaduais e colaboradores que atuaram de forma unida para a concretização dos inúmeros projetos e pelas muitas conquistas alcançadas nesses dois anos. Agradeço também, em nome de todo o grupo, às empresas patrocinadoras* que, acreditando em nossos ideais, colaboraram para o desenvolvimento das várias iniciativas do DHA. Meu especial agradecimento à diretoria e a todos os funcionários da SBC, essa magnífica entidade a qual temos orgulho de pertencer, que, nesse período, foi brilhantemente presidida pelo estimado amigo Jorge Guimarães Ilha.

Foram várias as nossas realizações, que visaram contemplar nossos objetivos maiores, que são a difusão do conhecimento científico, o fortalecimento de nosso departamento, aglutinando as muitas potencialidades dos seus integrantes e ampliando sua representatividade no meio científico e na comunidade, a imprescindível missão social de alerta à população sobre os riscos da hipertensão e dos fatores de risco cardiovascular.

Na área científica, foram muitas as nossas conquistas neste biênio. O DHA/SBC realizou ações conjuntas, intercâmbio científico e passou a ser reconhecido como referência na especialidade por importantes entidades internacionais, como o *Canadian Hypertension Education Program/Hypertension Canada*, *World League of Hypertension*, *European Society of Hypertension* e *Latin American Society of Hypertension*.

Promovemos uma reestruturação editorial em nossa **Revista Brasileira de Hipertensão**. Produzimos, em conjunto com sociedades afins, as *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*, as *V Diretrizes Brasileiras de MAPA* e as *III Diretrizes Brasileiras de MRPA*, tendo esse departamento também participado ativamente da produção da *I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Processos e Competências para a Formação em Cardiologia no Brasil*, importantes documentos que passaram a nortear a atuação profissional em nossa especialidade.

Produzimos e distribuímos por todo o país o livro *Combinações de Fármacos Anti-Hipertensivos na Prática Clínica*, tendo como autores os maiores especialistas da área. O DHA produziu, em conjunto com outras sociedades, o *Guia para Registros de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial*, a pedido do

* *Empresas Colaboradoras do DHA 2010-2011: AstraZeneca, Aché, Biolab, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, SEM, Farmalab-Chiesi, Geratherm, Hypermarcas/NeoQuímica, Torrent, Novartis, OMRON, Pfizer.*

Ministério da Saúde/Anvisa. Temos, ainda, colaborado com artigos de hipertensiólogos brasileiros, de forma sistemática, para a Revista *Factores de Risco*, editada em Portugal.

Realizamos o VII e o VIII Congressos do DHA, em São Paulo e Fortaleza, respectivamente, com grande sucesso de público e alto nível científico, que consolidaram definitivamente nosso conclave anual como o maior evento nacional da especialidade. Foram também realizados, com o apoio do DHA, os II e III Simpósios Mercosul de Hipertensão, em Canela/RS, assim como vários simpósios regionais de hipertensão em diversas cidades brasileiras. Ainda na área científica o DHA participou ativamente da elaboração e da realização dos 65º e 66º Congressos Brasileiros de Cardiologia, organizados pela SBC, nossa entidade-mãe, eventos que se destacam mundialmente entre os mais importantes da especialidade. O DHA atuou também decisivamente na elaboração e em discussões na Anvisa acerca do projeto da *Polipílula*, que a SBC prepara com aquela entidade.

Na área social foram muitas as vitórias. A Campanha “Eu sou 12 por 8” levou a mensagem de alerta sobre a hipertensão, bem como a necessidade de prevenção e controle em todo o país. Com o apoio dos mais destacados artistas, atletas e personalidades brasileiras da atualidade**, que têm atuado como “embaixadores” da causa, os cardiologistas se desdobraram em ações nos quatro cantos do país para a difusão da mensagem humanitária de atenção à hipertensão e à saúde cardiovascular. Lançada no início de 2010, a Campanha logo ganhou a empatia dos profissionais de saúde e de toda a população. Com um eficiente trabalho de assessoria de imprensa, a ação foi maciçamente divulgada em praticamente todos os veículos de comunicação, incluindo matérias nos principais telejornais, nos mais importantes programas de TV e rádio, nas mais expressivas revistas nacionais, nos jornais de veiculação nacional e regional e nos mais diferentes sites na Internet. Pela primeira vez, em ações de saúde pública, a campanha utilizou a internet, por meio do *hotsite* www.eusou12por8.com.br e as modernas redes sociais Twitter, Facebook e Orkut, com ampla visitação e grande número de seguidores.

No primeiro ano, a campanha contou com o apoio do Ministério da Saúde, que, sob assessoria da equipe 12 por 8, produziu propagandas de TV e rádio que foram veiculadas nas principais emissoras nacionais. Mas, já em 2011, o “Eu sou 12 por 8” ganhou ainda maior expressão. Além da continuidade das ações realizadas em todo o país, mediante parceria com a TV Globo, foi veiculado, em vários horários da programação da emissora – incluindo os mais nobres –, o vídeo com o ator Lázaro Ramos informando sobre como prevenir e controlar a doença, sob o *slogan* “Quem tem bom coração combate a hipertensão; Eu sou 12 por 8”. Um outro vídeo apresentado pela ex-miss Brasil e modelo Natália Guimarães foi amplamente divulgado pelo YouTube e redes sociais, além de ter sido veiculado em outras emissoras de TV. Estima-se que a mensagem da campanha do DHA e da SBC tenha assim chegado a todos os lares brasileiros, possibilitando uma maior conscientização da população, o que, a médio prazo, deve impactar positivamente no controle e possibilitar menos complicações da doença em nosso meio.

O DHA atuou ainda com as entidades como a Organização Mundial de Saúde/Organização Panamericana de Saúde, Ministério da Saúde, Confederação Nacional dos Bispos

** *Embaixadores da Campanha “Eu sou 12 por 8” 2010-2011: Carolina Ferraz, Lázaro Ramos, Ney Matogrosso, Samuel Rosa (Skank), Ronaldo “Fenômeno” Nazário, Lucas Mendes, Ricardo Amorim, Guilhermina Guinle, Sarah Oliveira, MV Bill, Diego Tardelli, Natália Guimarães, Humberto Gessiger (Engenheiros do Hawaii), Mariana Catalbiano, Caio Castro, Paloma Bernardi, Diogo Portugal, Marcelo Tas, Bell Marques (Chiclete com Banana) e Ivete Sangalo.*

do Brasil/Pastoral da Saúde, entre outras, em ações e formulação de documentos para o controle do consumo de sal e em projetos sociais de promoção da saúde.

O mais importante não é o número de ações agrupadas, mas o vínculo que as une. Concluo lembrando que todas essas ações possibilitaram maior fortalecimento e visibilidade do DHA, bem como de toda a SBC, alicerçando sua representatividade científica, sua importante missão social, bem como seu reconhecimento nacional e internacional.

Na oportunidade, desejamos o mais pleno êxito às novas diretorias do DHA e da SBC, presididas pelos amigos Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza e Jadelson Pinheiro de Andrade, respectivamente.

Bom ano a todos!

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da
Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010-2011)

Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos hipertensos: comparação entre dois critérios diagnósticos

Prevalence of metabolic syndrome in hypertensive subjects: a comparison of two diagnostic criteria

Elisângela Martins da Silva Costa¹, Elenir Rose Jardim Cury Pontes²,
Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos²

RESUMO

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de síndrome metabólica (SM) de acordo com a definição do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III) e da *International Diabetes Federation* (IDF) e verificar o nível de concordância entre essas duas definições em indivíduos hipertensos. Realizou-se um estudo transversal com 295 hipertensos, com idade igual ou superior a 18 anos, cadastrados no programa Hiperdia de uma Unidade de Saúde da Família, Corumbá, MS. Para verificar a associação entre variáveis, foi utilizado o teste qui-quadrado. As prevalências de SM foram calculadas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A análise de concordância entre os métodos de diagnóstico IDF e NCEP-ATP III foi realizada mediante a determinação do coeficiente *kappa*. A SM esteve presente em 85,4% e 70,9% dos hipertensos segundo os critérios da IDF e do NCEP-ATP III, respectivamente. A SM foi mais frequente entre as mulheres, tanto no critério da IDF (93,4% vs. 69,7%) quanto no do NCEP-ATP III (85,8% vs. 41,5%). A concordância (*kappa*) entre os dois critérios foi de 0,55 (0,44 entre mulheres e 0,32 entre homens). Em conclusão, a definição da IDF identificou mais indivíduos hipertensos com SM do que a definição do NCEP-ATP III. Houve concordância moderada entre as duas definições.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome x metabólica, prevalência, hipertensão.

ABSTRACT

The aim was to estimate the prevalence of the metabolic syndrome (MS) according to the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions and verify the level of agreement between those two definitions in hypertensive individuals. A cross-sectional observational study was performed with 295 hypertensives, with aged greater than or equal to 18 years old, enrolled in the Hiperdia program of a Family Health Unit, Corumbá, MS. In order to verify the association between variables, the chi-square test was applied. The prevalence of the MS was calculated with its respective confidence interval of 95%. The concordance analysis between the diagnosis methods IDF and NCEP-ATP-III was realized through the determination of the kappa coefficient. The MS was found in 85.4% and 70.9% hypertensives according to the IDF and NCEP-ATP III criteria, respectively. The MS was more frequent in women, both in IDF (93.4% vs. 69.7%) and NCEP-ATP III (85.8% vs. 41.5%) criteria. The agreement (*kappa*) between the two criteria was 0.55 (0.44 in women and 0.32 in men). In conclusion, the IDF definition identified more hypertensive individuals with MS than the NCEP-ATP III one. There was a moderated agreement between the two definitions.

KEYWORDS

Metabolic syndrome x, prevalence, hypertension.

Recebido: 1/3/2011 Aceito: 20/11/2011

1 Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

2 Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS.

Correspondência para: Elisângela Martins da Silva Costa. Alameda Vera Cruz, 9, Universitário – 79330-070 – Corumbá, MS, Brasil. Telefone: (67) 9274-7875.

E-mail: elisams10@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela presença conjunta de uma série de distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, como hipertensão arterial (HA), obesidade abdominal, dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose e resistência à insulina¹, resultando em aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular^{2,3} e do risco para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 (DM2)⁴.

Desde sua descrição inicial por Reaven, em 1988⁵, várias propostas para definir a SM têm surgido na tentativa de fornecer um instrumento útil para ser utilizado por clínicos e pesquisadores. A primeira definição global de SM foi elaborada somente em 1998, pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶. Foi concebida principalmente com o intuito de facilitar as pesquisas nessa área e aponta como indicador principal da SM a presença de hiperglicemia e/ou resistência à insulina associada com duas ou mais anormalidades metabólicas (HA, dislipidemia, obesidade e microalbuminúria). Em 2001, a *National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III) elaborou outra proposta com critérios semelhantes, porém mais simples de serem avaliados. Segundo a NCEP-ATP III, a SM é identificada quando um indivíduo apresenta três ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal, hipertensão arterial, triglicérideo elevado, redução do HDL-colesterol e glicemia de jejum elevada. Essa definição não inclui a medida de resistência à insulina como um componente, mas por outro lado utiliza a circunferência da cintura como medida da obesidade abdominal⁷.

Durante o Primeiro Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica realizado em abril de 2005 na cidade de Berlim, a *International Diabetes Federation* (IDF) anunciou novos critérios para a identificação da SM. A definição da IDF é muito similar à do NCEP-ATP III, porém inclui a circunferência da cintura como um requisito imprescindível para o diagnóstico da SM, enfatizando a importância da obesidade abdominal. Diferentemente das outras duas definições anteriores, ela estabelece pontos de cortes para a medida da circunferência da cintura, considerando as diferenças étnicas na correlação entre obesidade abdominal e outros fatores de risco para a SM. Por essa razão, a medida da circunferência da cintura foi especificada de acordo com a etnia ou nacionalidade dos indivíduos estudados⁸.

Devido à existência de vários critérios diagnósticos, a prevalência de SM em uma mesma população pode variar consideravelmente, dependendo da definição utilizada. Em um estudo realizado com 20.789 homens com idade entre 20 e 83 anos, a SM esteve presente em 19,7% e 30% dos indivíduos de acordo com o NCEP-ATP III e a IDF, respectivamente⁹. Da mesma forma, a frequência dessa síndrome depende do grupo estudado, por exemplo, tem sido relatada alta prevalência de SM em pacientes hipertensos¹⁰.

A HA representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doenças cardiovasculares. No entanto, apenas 20% dos pacientes apresentam HA de forma isolada¹¹. A possibilidade de associação com DM2 varia de 20% a 60%, dependendo da etnia e idade dos pacientes estudados¹² e, além do mais, é comum sua associação com dislipidemia e obesidade^{13,14}. Nesse contexto, considerando que indivíduos hipertensos estão em risco aumentado de apresentarem disfunções metabólicas e que o conhecimento da prevalência da SM pode contribuir para identificar grupo de pessoas com maior predisposição para doenças cardiovasculares, este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de síndrome metabólica de acordo com os critérios diagnósticos do NCEP-ATP III e da IDF e verificar o nível de concordância entre essas duas definições em portadores de hipertensão arterial.

MÉTODOS

Este estudo epidemiológico do tipo inquérito transversal foi realizado com indivíduos hipertensos atendidos no programa Hipertensão (Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos) da Unidade de Saúde da Família Fernando Moutinho, localizada no município de Corumbá, Mato Grosso do Sul.

A Unidade de Saúde da Família Fernando Moutinho funciona com três equipes de Saúde da Família que atendem a área 13 do município. A região é dividida em sete microáreas. Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Corumbá, o número de famílias atendidas pelas três equipes, em 2009, era de 1.670, correspondendo a 6,2% do total de famílias cobertas pela Estratégia Saúde da Família de Corumbá, que, por sua vez, cobre atualmente 64% dos moradores da cidade.

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos diagnosticados como hipertensos, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, cadastrados e acompanhados no programa, que compareceram no encontro mensal do Hipertensão agendado para sua microárea na referida Unidade de Saúde da Família. Foram excluídos da pesquisa gestantes hipertensas, usuários hipertensos portadores de doenças crônico-degenerativas debilitantes, ou sequelas neurológicas, ou doenças mentais, que apresentassem limitada autonomia e poder de decisão.

COLETA DE DADOS E DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

A coleta de dados ocorreu no período de novembro de 2008 a março de 2009 e iniciou-se com a obtenção dos valores de pressão arterial e medidas antropométricas (peso, altura e circunferência abdominal). Posteriormente, era agendado o dia para que os hipertensos comparecessem ao Laboratório Municipal para a coleta de sangue em jejum de 12 horas para a realização de exames bioquímicos.

O diagnóstico da HAS foi realizado de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006)¹⁵. Foram considerados como hipertensos os indivíduos com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg, ou em uso de medicação hipotensora. Para obtenção da pressão arterial, utilizou-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio com manguito de tamanho adequado ao braço.

As medidas foram efetuadas no membro superior esquerdo, com o indivíduo sentado, com os pés apoiados no chão e em repouso de, pelo menos, 5 minutos. Foram realizadas duas aferições, com intervalo de cerca de 2 minutos entre as medidas. A pressão arterial de cada indivíduo foi obtida pela média das duas medidas.

O peso corporal foi obtido em balança digital portátil, com precisão de 0,1 kg e capacidade para 150 kg. Durante a pesagem, o indivíduo manteve-se em posição ortostática, braços estendidos ao longo do corpo e sem sapatos e casacos. A estatura foi medida utilizando um estadiômetro de parede, da marca Sanny, com capacidade de 210 cm, estando o indivíduo em posição ortostática, sem sapatos, pés unidos e braços estendidos ao longo do corpo. Por meio da divisão do peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado, obteve-se o índice de massa corporal (IMC). Os pontos de corte para classificação do estado nutricional foram baseados no relatório da Organização Mundial da Saúde¹⁶: IMC $<$ 18,5 kg/m² (baixo peso); 18,5 a 24,9 kg/m² (peso normal); 25 a 29,9 kg/m² (sobrepeso) e \geq 30 kg/m² (obesidade). A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica flexível e inelástica, estando o indivíduo em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo e os pés juntos. A fita foi posicionada no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela.

Os testes bioquímicos seguiram o protocolo-padrão do Laboratório Municipal de Corumbá, MS. Métodos colorimétricos enzimáticos foram usados para determinar os níveis de glicose plasmática, triglicerídeos (TG) e níveis de colesterol total (CT) usando o aparelho Cobas Mira Plus para leitura. O nível de HDL-c foi obtido por precipitação seletiva de LDL-c e VLDL-c com sulfato de dextran na presença de íons magnésio. A concentração de LDL-c foi calculada pela equação de Friedewald.

DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

Para a classificação da síndrome metabólica, adotaram-se os critérios preconizados pelo NCEP-ATP III, em 2001⁷, e pela IDF, em 2006⁸.

Segundo o NCEP-ATP III, a síndrome metabólica é diagnosticada quando um indivíduo apresenta alterações em três ou mais dos seguintes critérios: cintura abdominal $>$ 88 cm para mulheres ou $>$ 102 cm para homens, HDL-colesterol $<$ 50 mg/dl para mulheres e $<$ 40 mg/dl para homens, TG \geq 150 mg/dl, pressão arterial \geq 130/85 mmHg ou em uso de

medicação anti-hipertensiva e glicemia de jejum \geq 110 mg/dl. A IDF caracteriza a síndrome metabólica como a presença de obesidade abdominal por meio da cintura abdominal \geq 80 cm para mulheres ou \geq 90 cm para homens concomitante a alterações em dois ou mais dos seguintes critérios: HDL-colesterol $<$ 50 mg/dl para mulheres ou $<$ 40 mg/dl para homens, TG \geq 150 mg/dl, pressão arterial \geq 130/85 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva e glicemia de jejum \geq 100 mg/dl.

No entanto, como no presente estudo todos os indivíduos apresentavam hipertensão, a síndrome metabólica, segundo o NCEP-ATP III, foi definida quando o indivíduo apresentou alterações em dois ou mais de quatro critérios (obesidade abdominal, triglicerídeo, HDL-colesterol e glicose). Para o critério da IDF, a síndrome metabólica foi caracterizada como a presença de obesidade abdominal concomitante à presença de dislipidemias e/ou glicemia de jejum elevada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foram utilizados os programas Epi-Info 2005 versão 3.3.2 e o BioEstat 2005 versão 4.0. Para verificar a associação entre variáveis, foi utilizado o teste qui-quadrado. As prevalências de síndrome metabólica foram calculadas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A concordância entre os métodos de diagnóstico IDF e NCEP-ATP III foi analisada por meio da determinação do coeficiente *kappa* (*k*). O nível de concordância foi considerado fraco com $k \leq 0,20$, razoável com $k = 0,21$ a $0,40$, moderado com $k = 0,41$ a $0,60$, bom com $k = 0,61$ a $0,80$ e muito bom com $k > 0,80$ ¹⁷.

ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP/UFMS), sob Protocolo nº 1.299, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Dos 618 hipertensos cadastrados no programa Hiperdia da Unidade de Saúde da Família Fernando Moutinho, 295 compareceram aos encontros mensais e aceitaram participar do estudo. Características gerais dos hipertensos estudados são mostradas na tabela 1. A média de idade foi de $59,3 \pm 12,9$ anos e 196 eram do sexo feminino (66,4%).

A prevalência de síndrome metabólica entre os hipertensos foi de 85,4% (IC 95%: 81,4%-89,5%) e 70,9% (IC 95%: 65,7%-76,0%) conforme os critérios diagnósticos da IDF e do NCEP-ATP III, respectivamente (Tabela 2). Houve concordância moderada entre os dois critérios ($k = 0,55$, $p < 0,001$). Dos hipertensos com SM pelo critério do NCEP-ATP III, 3,3% não apresentaram SM pela definição da IDF. Dos diagnosticados como tendo SM pela IDF, 19,8% não preencheram os critérios do NCEP-ATP III.

Tabela 1. Características gerais da população estudada

Característica	Todos	Homens	Mulheres
	n 295	99	196
Idade (anos)	59,3 ± 12,9 (60,0)	64,1 ± 12,4 (66,0)	56,9 ± 12,5 (58,0)
Peso (kg)	76,8 ± 17,4 (73,0)	78,7 ± 14,9 (75,0)	75,4 ± 18,4 (73,0)
Altura (cm)	161,2 ± 7,4 (160,0)	166,6 ± 6,5 (168,0)	158,5 ± 6,3 (160,0)
IMC (kg/m ²)	29,5 ± 6,1 (28,5)	28,3 ± 4,9 (27,3)	30,1 ± 6,5 (29,1)
CA (cm)	97,8 ± 11,9 (97,0)	97,7 ± 11,6 (98,0)	97,9 ± 12,1 (97,0)
CT (mg/dl)	173,0 ± 29,1 (166,0)	172,2 ± 32,1 (157,0)	173,4 ± 27,5 (170,0)
HDL-c (mg/dl)	41,8 ± 8,3 (39,0)	42,5 ± 8,6 (39,0)	41,5 ± 8,2 (39,0)
LDL-c (mg/dl)	103,1 ± 28,2 (97,0)	99,9 ± 30,0 (95,0)	104,7 ± 27,2 (97,5)
TG (mg/dl)	161,6 ± 109,9 (138,0)	157,5 ± 88,4 (140,0)	163,7 ± 119,4 (136,5)
Glicemia (mg/dl)	124,4 ± 69,4 (102,0)	110,3 ± 38,4 (98,0)	131,6 ± 79,9 (102,5)
PAS (mmHg)	135,6 ± 17,1 (140,0)	135,2 ± 15,1 (140,0)	135,9 ± 18,0 (140,0)
PAD (mmHg)	85,8 ± 11,4 (80,0)	85,3 ± 10,4 (80,0)	86,0 ± 11,9 (80,0)

Valores expressos em média ± desvio-padrão, mediana entre parênteses. IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência da cintura; CT: colesterol total; TG: triglicérides; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Quando separados por gênero, foi observada maior prevalência de SM entre as mulheres tanto pelo critério da IDF (93,4% vs. 69,7) quanto pelo do NCEP-ATP III (85,8% vs. 41,5%). A concordância entre as duas definições foi melhor entre mulheres (Tabela 2).

Independentemente da definição utilizada, a prevalência da síndrome metabólica se elevou com o aumento da idade. Foi observada uma frequência máxima da SM na faixa etária de 40 a 59 anos. A concordância entre os dois métodos foi melhor nas faixas etárias extremas (20-39 anos e > 60 anos de idade) (Tabela 2).

Entre hipertensos portadores de SM, a frequência dos critérios individuais utilizados na definição da SM está listada na tabela 3. Circunferência abdominal alterada e HDL-c baixo foram os critérios mais prevalentes nas duas definições. Observou-se alta proporção de circunferência abdominal alterada pela definição da IDF em comparação com a do NCEP-ATP III (100% vs. 82,8%, p < 0,001). Glicemia alterada foi significativamente maior em portadores de SM pelo critério da IDF (59,1% vs. 44,5%, p = 0,002) em relação ao do NCEP-ATP III. Todos os outros critérios foram semelhantes entre as duas definições.

Tabela 2. Proporção de hipertensos portadores de síndrome metabólica pelos critérios da IDF e do NCEP-ATP III de acordo com o sexo e faixas etárias

Variáveis	Síndrome metabólica		Kappa
	IDF	NCEP-ATP III	
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	
Total (n = 295)	85,4 (81,4-89,5)	70,9 (65,7-76,0)	0,55
Sexo			
Feminino (n = 96)	93,4 (89,9-96,9)	85,8 (80,8-90,6)	0,44
Masculino (n = 99)	69,7 (60,6-78,7)	41,5 (31,7-51,1)	0,32
Idade (anos)			
20 a 39 (n = 23)	78,3 (72,9-83,6)	60,9 (40,9-80,8)	0,60
40 a 59 (n = 117)	91,5 (86,4-96,5)	78,7 (71,2-86,1)	0,38
60 ou mais (n = 155)	82,0 (75,9-88,0)	66,5 (59,0-73,9)	0,44

Tabela 3. Frequência dos componentes isolados da síndrome metabólica em hipertensos portadores de síndrome metabólica pelos critérios da IDF e do NCEP-ATP III

Variáveis	Síndrome metabólica				p
	IDF		NCEP-ATP III		
	n = 252		n = 209		
	Nº	%	Nº	%	
CA alterada	252	100,0	173	82,8	< 0,001
HDL-c baixo	200	79,4	179	85,6	0,079
TG alterado	114	45,2	109	52,2	0,139
Glicemia alterada	149	59,1	93	44,5	0,002

CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides.

DISCUSSÃO

Na população em estudo, a prevalência de SM variou de acordo com a definição usada. A caracterização da SM ocorreu em 85,4% e 70,9% dos indivíduos hipertensos segundo os critérios diagnósticos da IDF e do NCEP-ATP III, respectivamente. Dois estudos brasileiros relataram prevalências semelhantes, em torno de 70%, em indivíduos hipertensos pelo critério diagnóstico do NCEP-ATP III^{18,19}. Apesar da escassez de trabalhos comparando o desempenho dessas definições nessa população específica, os resultados publicados^{18,20} mostraram um aumento na prevalência de SM com a utilização do critério diagnóstico da IDF, achado também observado neste estudo. A utilização pela IDF de pontos de corte mais rigorosos para classificar a circunferência da cintura alterada e a glicemia parece explicar esse fato.

O predomínio de SM entre mulheres encontrado neste estudo, tanto pelo critério da IDF (93,4% vs. 69,7%) quanto pelo do NCEP-ATP III (85,8% vs. 41,5%), é também descrito em estudos realizados em Portugal²¹ e Coreia³. Contrariamente, prevalências mais elevadas no sexo masculino foram relatadas na Alemanha²² e Itália²³, enquanto prevalências iguais para ambos os sexos foram encontradas entre brasileiros moradores da cidade de Vitória, Espírito Santo²⁴. Quanto ao padrão de distribuição da SM por faixa etária, notou-se uma elevação da prevalência com aumento da idade, independente da definição. Em concordância com o trabalho de Morales *et al.*²⁵, encontrou-se uma frequência máxima da SM na faixa etária de 40 a 59 anos, com declínio a partir dos 60 anos. Essas observações confirmam a influência do sexo e da idade na manifestação da SM.

Em relação aos componentes individuais utilizados na definição da SM, obesidade abdominal e HDL-c baixo apareceram com mais frequência nos indivíduos hipertensos com SM, independentemente do critério utilizado e de acordo com os resultados apresentados por Bulhões e Araújo¹⁸ e por Morales *et al.*²⁵. Considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DCV, a obesidade abdominal também tem sido apontada por alguns autores como a base fisiopatológica comum entre os diversos componentes da SM^{26,27}, fato que reafirma a íntima relação entre excesso de adiposidade central e hipertensão arterial, diabetes, resistência à insulina e alterações nas concentrações séricas das lipoproteínas plasmáticas.

Tendo em vista que o presente estudo foi realizado exclusivamente com hipertensos, cabe ressaltar que o excesso de peso é fator predisponente para a hipertensão e que a gravidade desta parece relacionar-se diretamente com o padrão de distribuição predominantemente visceral²⁸. Ohnishi *et al.*²⁹, em um estudo realizado com 1.525 japoneses residentes na área rural, demonstraram que o risco relativo de desenvolver hipertensão arterial em indivíduos com obesidade visceral foi 2,33 vezes maior quando comparados com indivíduos que não apresenta-

vam essa condição. De forma similar, um estudo realizado com 563 americanos descendentes de japoneses evidenciou que a adiposidade visceral esteve associada com a alta prevalência de hipertensão arterial nessa população³⁰.

Níveis séricos de HDL-c baixo é a anormalidade lipídica mais comum na SM³¹. Estudos têm demonstrado que níveis baixos de HDL-c (< 35 mg/dl) é um fator de risco independente para DCV e que o tratamento farmacológico eficaz dessa patologia reduz a incidência de DCV em 30%³².

Similar aos resultados publicados pelo *Korean National Health and Nutrition Survey*³ e por Santos e Barros²¹, a concordância entre os dois critérios diagnósticos para SM, NCEP-ATP III e IDF, medida pelo coeficiente *kappa*, foi considerada moderada ($k = 0,55$). Uma boa concordância entre as duas definições foi encontrada entre alemães ($k = 0,68$)²² e entre hipertensos brasileiros ($k = 0,67$)¹⁸. Por outro lado, Guerrero-Romero e Rodríguez-Moran³³, estudando mexicanos moradores da cidade de Durango, encontraram uma concordância muito boa entre os dois critérios ($k = 0,87$). A diferença no percentual de concordância entre os estudos acima e o nosso, provavelmente, pode estar relacionada com as diferentes características das populações analisadas. Como observado em outros estudos^{20,34}, encontramos que a concordância entre as duas definições foi melhor entre mulheres que em homens. Quando comparado em relação à idade, o coeficiente *kappa* foi maior nas faixas etárias extremas (20-39 anos e > 60 anos de idade), diferentemente dos resultados apresentados por Santos e Barros²¹.

Considerando o fato de que as duas definições usam os mesmos cinco componentes, seria esperada uma melhor concordância entre os dois critérios. No entanto, existem várias diferenças que podem explicar a concordância moderada encontrada no presente estudo. A definição da IDF implica a obrigatoriedade da presença de obesidade abdominal. Por outro lado, a definição do NCEP-ATP III tem a obesidade abdominal como um dos cinco componentes de peso igual. Além disso, os pontos de corte para obesidade central e glicemia utilizados pela IDF são inferiores aos empregados pela definição do NCEP-ATP III.

A SM tem sido extensivamente estudada e muitos profissionais a utilizam na prática clínica para identificar pessoas com alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares. No entanto, dúvidas ainda existem em relação à melhor definição a ser empregada. Enquanto alguns autores consideram que a definição da IDF é melhor preditora de dano cardiovascular²⁰, outros simplesmente conferem valores iguais para ambas as definições^{9,21} e ainda existem aqueles que se inclinam pela definição do NCEP-ATP III como melhor preditora^{3,35}. A adoção de uma definição única tem sido sugerida com o objetivo de facilitar os estudos clínicos e epidemiológicos e poder compará-los entre si³⁶.

Em conclusão, a definição da IDF identificou mais indivíduos hipertensos com SM do que a do NCEP-ATP III. A concordância entre as duas definições foi considerada moderada. Estudos prospectivos são necessários para avaliar o desempenho de cada definição em prever eventos cardiovasculares, já que nosso estudo, por ser de natureza transversal, permitiu-nos apenas analisar a associação dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):399-404.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
3. Choi KM, Kim SM, Choi DS, Baik SH, Lee J. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism.* 2007;56(4):552-8.
4. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PWF. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1219-25.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469-80.
9. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29(2):404-9.
10. Zhang X, Sun Z, Zhang D, Zheng L, Li J, Liu S, et al. High prevalence of metabolic syndrome in hypertensive rural Chinese women. *Acta Cardiol.* 2008;63(5):591-8.
11. Donaire JA, Ruilope LM. Trandolapil/verapamil combination in hypertensive diabetic patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):77-82.
12. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1):S80-2.
13. Três GS, Utzig JB, Martins R, Heinrich S. Controle da pressão arterial, do diabetes mellitus e da dislipidemia na população de hipertensos de um ambulatório de residência médica. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(3):143-7.
14. Redón J, Cea-Calvo L, Moreno B, Monereo S, Gil-Guillén V, Lozano JV, et al. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly. *J Hypertens.* 2008;26(9):1757-64.
15. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(4):256-312.
16. WHO – World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva; 1998.
17. Newman TB, Browner WS, Cummings SR. Delineando a pesquisa clínica. São Paulo: Artmed; 2006.
18. Bulhões K, Araújo L. Metabolic syndrome in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1624-6.
19. Franco GPP, Scala LCN, Alves CJ, França GVA, Cassanelli T, Jardim PCBV. Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá-MT: prevalência e fatores associados. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6):472-8.
20. Li W, Xue H, Sun K, et al. Cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome by differing criteria. *Chin Med J.* 2008;121(16):1532-6.
21. Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007;4(4):320-7.
22. Moebus S, Hanisch JU, Aidselburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:22.
23. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension.* 2007;49:40-7.
24. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1143-52.
25. Morales DD, Punzalan FER, Paz-Pacheco E, Sy RG. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5:36-43.
26. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111:1448-54.
27. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):177-89.
28. Hasselmann MH, Faerstein E, Werneck GL, Chor D, Lopes CS. Associação entre circunferência abdominal e hipertensão arterial em mulheres: Estudo Pró-Saúde. *Cad Saude Publica.* 2008;24(5):1187-91.
29. Ohnishi H, Saitoh S, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, Furugen M, et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res.* 2008;31(7):1385-90.
30. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation.* 2003;108:1718-23.
31. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27(3):824-30.
32. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis. *Endocr Pract.* 2000;6(2):162-213.
33. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation Definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2588-99.
34. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):625-30.
35. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *Am J Cardiol.* 2007;99:541-8.
36. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003;26:575-81.

Bases fisiopatológicas para novos tratamentos em hipertensão arterial

Pathophysiological basis for new treatments for hypertension

Helio Cesar Salgado¹, Marina de Toledo Durand¹, Maria Cristina O. Salgado²

RESUMO

O conceito predominante ao longo de décadas é que o rim é o principal regulador da pressão arterial em longo prazo (dias ou meses), enquanto o sistema nervoso autônomo tem sua participação restrita à regulação em curto prazo (batimento a batimento ou, quando muito, minutos). Há evidências, a partir de estudos em animais e, também, em humanos, de que os barorreceptores e o simpático podem atuar de maneira expressiva na regulação em longo prazo da pressão arterial e, também, na fisiopatogenia da hipertensão arterial. Nesta revisão, além da abordagem dos mecanismos regulatórios da pressão arterial serão apresentados novos métodos de tratamento de pacientes hipertensos, especialmente aqueles resistentes ao tratamento farmacológico, envolvendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a inervação renal e o reflexo barorreceptor. Em termos de novas abordagens terapêuticas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, juntam-se aos medicamentos clássicos (inibidores da ECA e antagonistas de receptores de angiotensina II do tipo AT₁) o aliskireno, inibidor seletivo para a renina, a eplerenona, um antagonista de aldosterona que bloqueia seletivamente o receptor de mineralocorticoide, e os inibidores de vasopectidase (neprilisina), que se associam (LCZ696, Dagletril, e VNP489), ou não (LCZ696) ao antagonismo de receptores de angiotensina II do tipo AT₁. Será analisada, também, a desnervação simpática renal, por meio de um cateter gerador de radiofrequência introduzido subcutaneamente, em pacientes com hipertensão arterial refratária ao tratamento farmacológico, a qual tem se mostrado

ABSTRACT

For decades the "renocentric theory" postulates that the kidneys are the main determinant of the long term control of arterial pressure, while the baroreceptors and the autonomic nervous system are responsible for the moment to moment control of arterial pressure and heart rate. However, recent experimental and clinical studies have provided consistent evidences that the baroreceptors and the autonomic nervous system play a role in the long term control of arterial pressure as well as in the physiopathogenesis of arterial hypertension. In this review, it will be presented a brief discussion of the short and long term mechanisms involved in the arterial pressure regulation and new methods for treating hypertensive patients, particularly those with resistant hypertension, with emphasis in the renin-angiotensin-aldosterone system, renal innervation and the baroreceptor reflex. Concerning the new therapeutic approaches for the renin-angiotensin-aldosterone system it will added to the classical drugs (converting enzyme inhibitors and the angiotensin II type 1 receptor antagonists) the aliskiren, a selective inhibitor of renin; eplerenone, an antagonist of aldosterone which blocks selectively the mineralocorticoid receptor; and the vasopectidase (neprilisin) inhibitors that act combined (LCZ696, Dagletril e VNP489) or not (Ilepatril/AVE-7688) with the blockade of the angiotensin II type 1 receptor. In the current review it will be addressed also the efficacy of renal sympathetic denervation in patients that received percutaneous radiofrequency catheter-based treatment. This therapeutic approach has been conducted with success

Recebido: 10/12/2012 Aceito: 20/12/2012

1 Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), São Paulo, SP, Brasil.

2 Departamento de Farmacologia da FMRP-USP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência para: Helio Cesar Salgado. Departamento, Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre – 14049-900 – Ribeirão Preto, SP, Brasil. Telefone: (55 16) 3602-3201. E-mail: hcsalgado@fmrp.usp.br

uma abordagem eficaz e, de certa forma, duradoura (dois anos), sem ocasionar efeito colateral significativo. Será analisada, ainda, a técnica de estimulação elétrica do seio carotídeo em pacientes refratários ao tratamento farmacológico, abordagem essa que tem se mostrado eficaz no tratamento da hipertensão arterial refratária ao tratamento farmacológico.

PALAVRAS-CHAVE

Renina, angiotensina, aldosterona, barorreceptores, desnervação renal.

for up to two years in patients with resistant hypertension without significant major adverse events. Finally, it will be addressed the results of electrical stimulation of the carotid baroreceptors in hypertensive patients not responding to multiple medications. This new therapy has been found quite efficient and this approach is expected to be used in the treatment of hypertensive patients not responding to or not tolerating antihypertensive medications.

KEYWORDS

Renin, angiotensin, aldosterone, baroreceptors, renal denervation.

INTRODUÇÃO

O conceito predominante ao longo de décadas é que o rim é o principal regulador da pressão arterial em longo prazo (dias ou meses), enquanto o sistema nervoso autônomo tem sua participação restrita à regulação em curto prazo (batimento a batimento ou, quando muito, minutos). Esses conceitos deram origem à “visão renocêntrica” de regulação da pressão arterial em longo prazo¹. Nos últimos anos, o papel do sistema nervoso simpático e dos barorreceptores na regulação da pressão arterial em longo prazo tem despertado a atenção de inúmeros pesquisadores². Há evidências, a partir de estudos em animais de experimentação e também em humanos, de que os barorreceptores e o simpático podem atuar de maneira expressiva na regulação em longo prazo da pressão arterial e também na fisiopatogenia da hipertensão arterial¹. No presente trabalho, serão apresentados novos métodos de tratamento de pacientes hipertensos, especialmente aqueles resistentes ao tratamento farmacológico convencional, envolvendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a inervação renal e o reflexo barorreceptor.

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS AO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O controle da pressão arterial em longo prazo é exercido, fundamentalmente, pelos rins, os quais cumprem a sua função por meio do ajuste dos líquidos corporais. Quando o organismo aumenta o volume de líquido extracelular, ocorre um aumento do volume sanguíneo e, conseqüentemente, da pressão arterial. Esse aumento da pressão arterial faz com que os rins excretem maior quantidade de líquido extracelular, fazendo com que a pressão arterial retorne aos níveis normais. O raciocínio inverso é, também, verdadeiro. A redução do volume de líquido extracelular faz com que a pressão arterial caia, levando os rins a excretarem menor quantidade de líquido extracelular, fazendo com que a pressão arterial retorne aos níveis normais³.

Embora o sistema renina-angiotensina (SRA) seja conhecido há décadas, os avanços recentes na biologia celular e molecular, assim como na fisiologia cardiovascular e renal, introduziram uma maior compreensão do papel desse sistema em condições normais e fisiopatológicas. Os novos conceitos, tais como a identificação de novos peptídeos, novas enzimas que geram esses peptídeos, novos receptores e novas funções para aqueles já conhecidos, e a identificação do SRA local nos diferentes tecidos, que atua de forma independente do clássico SRA circulante, foram reconhecidos em estudos mais recentes⁴.

Uma visão simplificada desse complexo SRA é mostrada na figura 1. A ativação do SRA inicia-se com a liberação de renina das células justaglomerulares renais, que cliva o angiotensinogênio circulante, liberando o decapeptídeo inativo angiotensina I (Ang I). A renina pode, também, se ligar ao seu receptor (pro) renina [(P)RR], o qual ativa seu precursor inativo, ou seja, a pró-renina⁵. A ligação ao (p)RR também pode induzir efeitos independentes da angiotensina II (Ang II), como aumento da síntese de proteína, proliferação e diminuição de apoptose⁶. A Ang I formada pela renina pode ser hidrolisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), presente na circulação e, principalmente, nas células endoteliais, formando o octapeptídeo ativo Ang II. Exceto a ECA, várias outras proteases, tais como algumas serinoproteases e carboxipeptidases, são capazes de formar Ang II a partir de Ang I e poderiam atuar como via alternativa à ECA na formação de Ang II. A Ang I pode servir de substrato para a ação de outra protease, a endopeptidase neutra (NEP), e formar o heptapeptídeo Ang-(1-7), o qual apresenta atividade biológica, que se contrapõe àquela atividade induzida pela Ang II⁴. A Ang-(1-7) também pode ser formada a partir da Ang II pela ação da carboxipeptidase denominada ACE2⁴.

A maioria das ações conhecidas da Ang II é mediada pela ativação de receptor do tipo 1 (AT₁R), o qual promove vasoconstrição, antinatriurese, secreção de aldosterona, ativação simpática, inibição da síntese de renina, inflamação, cresci-

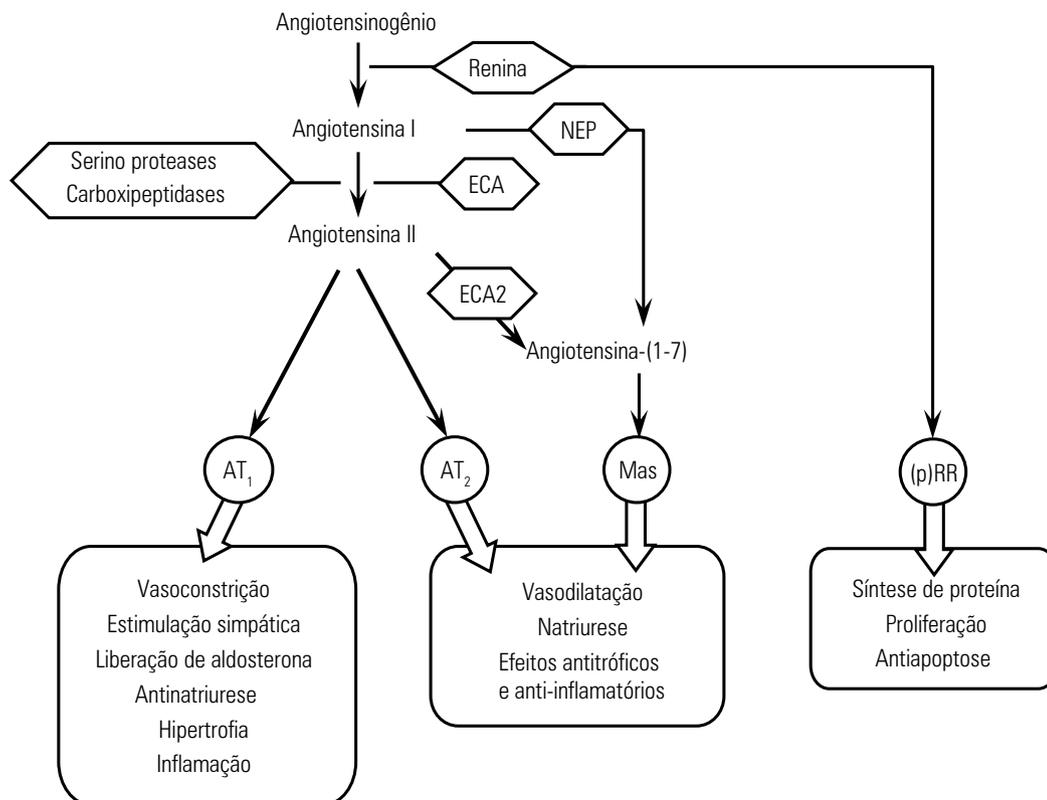


Figura 1. Geração de angiotensina I pela renina a partir do angiotensinogênio, seguida da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), serino proteases, carboxipeptidases para geração de angiotensina II e da vasopectidase (NEP) e do homólogo da ECA (ECA2) para geração de angiotensina 1-7. Estão apresentados, também, os efeitos dos polipeptídeos sobre seus respectivos receptores. AT₁: receptor de angiotensina II do tipo 1; AT₂: receptor de angiotensina II do tipo 2; Mas: receptor de angiotensina 1-7; (p)RR: receptor de renina.

mento e proliferação celular e controle da formação de matriz extracelular. Os efeitos mediados pela ativação de AT₁R, que tem ampla distribuição no organismo, podem ser parcialmente antagonizados pela ativação do receptor tipo 2 de Ang II (AT₂R), resultando em vasodilatação e efeitos antiproliferativo e anti-inflamatório. O efeito biológico da Ang-(1-7) parece estar relacionado à ativação do receptor Mas, que resulta em efeitos antagonísticos à ativação dos receptores AT₁R⁴.

Inibidores clássicos do SRA: Inibidores da ECA e antagonistas AT₁R se constituem, atualmente, em um contingente terapêutico de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial e da terapia cardioprotetora. Seus efeitos benéficos são atribuídos à inibição dos receptores AT₁R, promovendo: redução do tônus vascular e da pressão arterial; liberação de aldosterona, catecolaminas e vasopressina; inibição de inflamação; atenuação da proliferação celular. Vários ensaios clínicos, tanto com inibidores da ECA⁷ como com antagonistas AT₁R⁸, dão suporte ao uso terapêutico dessas drogas. Os inibidores da ECA reduzem a formação de Ang II, a partir da Ang I, e, portanto, reduzem também a ativação dos receptores AT₁R e AT₂R, impedindo a metabolização da bradicinina endógena. A bradicinina é um potente agente vasodilatador, natriurético e antiproliferativo,

mas parece ser responsável pelo desenvolvimento de angioedema associado ao uso dos inibidores da ECA. Os antagonistas AT₁R permitem que a Ang II formada possa ativar os AT₂R, sem interferir no metabolismo da bradicinina.

Inibidores de renina: A renina é uma aspartil-protease cuja única ação proteolítica conhecida é a formação de Ang I a partir do angiotensinogênio, que se constitui no passo inicial da cascata do SRA. Só recentemente foi desenvolvido um inibidor seletivo para a renina, denominado aliskireno, cujo uso foi aprovado em 2007⁹. Seu uso está associado à diminuição das concentrações de Ang I e II e à redução da pressão arterial, que parece ser semelhante à de outros agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da ECA, antagonistas de AT₁R, diuréticos e betabloqueadores. Embora o aliskireno reduza a atividade de renina, seu uso está associado ao aumento da concentração de renina, a qual poderia escapar da inibição do aliskireno, ficando livre para se ligar aos seus receptores (p)RR¹⁰. Estudos em andamento investigam se o tratamento com aliskireno resulta em melhora na morbidade e mortalidade cardiovascular.

Inibidores da aldosterona: Dentre os mecanismos que controlam a liberação de aldosterona do córtex da adrenal, a Ang II é o mais importante. Parte dos efeitos deletérios as-

sociados à estimulação do SRA é mediada pela aldosterona. A espirolactona, antagonista de aldosterona, reduz a morbidade e a mortalidade em quadros de insuficiência cardíaca grave¹¹ e diminui, efetivamente, a pressão arterial em pacientes hipertensos que apresentam hiperaldosteronismo, ou não¹². A espirolactona tem se mostrado eficaz em reduzir a pressão arterial de pacientes com hipertensão resistente aos anti-hipertensivos de primeira linha¹³. Uma desvantagem da espirolactona é sua pobre seletividade por receptores para mineralocorticoides, o que ocasiona efeitos indesejáveis dependentes de progesterona e testosterona.

A eplerenona, um antagonista de aldosterona aprovado em 2002⁹, bloqueia, seletivamente, o receptor de mineralocorticoide e tem se mostrado eficaz como agente anti-hipertensivo¹⁴. Todavia, a eplerenona não bloqueia os receptores de glicocorticoide, progesterona ou andrógenos¹⁵. A eplerenona reduz a morbidade e a mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado por disfunção ventricular e falência cardíaca e que já recebem terapia convencional¹⁶. Por conta de sua especificidade a receptores mineralocorticoides, a eplerenona está associada a efeitos adversos menos pronunciados que a espirolactona. No entanto, os dois antagonistas podem causar hipercalemia¹⁷.

Inibidores de vasopectidase: A metaloprotease NEP (neprilísina) tem um papel importante no metabolismo da bradicinina e do peptídeo natriurético, os quais podem atuar como vasodilatadores e natriuréticos, assim como podem ter efeitos antitróficos cardíacos e vasculares. A inibição da NEP poderia potencializar os efeitos benéficos desses peptídeos e exercer efeitos favoráveis no tratamento de doenças cardiovasculares. Os inibidores de vasopectidases são compostos capazes de inibir tanto a ECA como a NEP. Essas duas peptidases podem agir em diferentes substratos e existe uma interação complexa entre inibição da ECA e inibição da NEP¹⁸. A ECA e a NEP metabolizam a bradicinina, enquanto a NEP também converte Ang I em Ang-(1-7) e participa da metabolização de Ang II. O efeito da inibição simultânea da NEP e da ECA resulta em maior aumento dos níveis de bradicinina, redução da formação de Ang-(1-7) e aumento dos níveis de Ang II. Um dos mais estudados inibidores de vasopectidases, e que também inibe a ECA, é o omapatrilato, o qual se mostrou eficaz em reduzir a pressão arterial. Ensaios clínicos deram suporte aos benefícios da utilização de inibidores de vasopectidases na hipertensão e insuficiência cardíaca, no entanto reportaram alta incidência de angioedema, limitando, assim, o seu uso¹⁹. Estão em testes novos inibidores de vasopectidase que combinam a inibição da NEP com o antagonismo de receptores AT₁R, a saber, LCZ696 (fase de desenvolvimento II), Daglutril (fase de desenvolvimento II) e VNP489 (fase de desenvolvimento I) e um inibidor que não associa o antagonismo de receptores AT₁R, o llepatril (AVE-

7688; fase de desenvolvimento III). Um desses compostos, o LCZ696, mostrou-se efetivo em reduzir a pressão arterial sem estar associado ao angioedema²⁰.

Em síntese, em termos de novas abordagens terapêuticas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, juntam-se aos inibidores clássicos (inibidores da ECA e antagonistas AT₁R) o aliskireno, inibidor seletivo para a renina, cujo uso foi aprovado em 2007⁹, a eplerenona, um antagonista de aldosterona⁹ que bloqueia seletivamente o receptor de mineralocorticoide e tem se mostrado eficaz como agente anti-hipertensivo¹⁴, e os inibidores de vasopectidase (neprilísina), que se associam (LCZ696, Daglutril, e VNP489), ou não (LCZ696), ao antagonismo de receptores AT₁R⁹.

DESNERVAÇÃO RENAL EM PACIENTES HIPERTENSOS REFRATÁRIOS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Contribuem para a manutenção do líquido extracelular a atuação do sistema renina angiotensina³ e a interação entre o sistema nervoso autônomo simpático e o rim²¹. Sabe-se, também, que essa interação simpato-renal envolve a participação de aferências e eferências simpáticas renais, as quais promovem estreita interação rim-sistema nervoso central (SNC)²². Há inúmeras evidências de que a inervação renal se constitui em uma interação funcional entre o rim e o SNC, o qual atua por meio da eferência simpática no desenvolvimento da hipertensão arterial. Além disso, o aumento da atividade simpática renal sobre os vários aspectos da função renal leva à diminuição da excreção de sódio e água produzindo a disfunção renal, acarretando o aumento da pressão arterial sistêmica, a fim de se obter um equilíbrio de sódio e água por meio da hipertensão arterial²³.

Além do papel funcional exercido pelas aferências e eferências simpáticas renais²², sabe-se que pacientes hipertensos essenciais apresentam, de maneira prematura, um aumento da atividade simpática eferente renal²¹. Por outro lado, pacientes hipertensos essenciais com doença renal crônica associada apresentam hiperatividade simpática global, mediada pelo SNC, envolvendo a ativação das aferências renais^{21,24}. O estudo do papel da inervação renal na fisiopatologia da hipertensão arterial tem sido investigado, há vários anos, por meio da desnervação renal em modelos experimentais²¹ e das técnicas do *spillover* de noradrenalina e registro da atividade do nervo peroneiro em seres humanos²³.

A carência de recursos farmacológicos para o combate da hipertensão arterial grave levou, nos anos 1930, à utilização da secção do nervo esplâncnico e, também, à simpatectomia radical como forma de abordagem terapêutica em pacientes hipertensos²⁵. Recentemente, Krum *et al.*²⁶ demonstraram que a desnervação renal em pacientes hipertensos resistentes ao tratamento farmacológico (pressão arterial sistólica \geq 160

mmHg e sob tratamento farmacológico com pelo menos três drogas incluindo um diurético) levou à atenuação do quadro hipertensivo. Esses autores mostraram que a aplicação de radiofrequência de baixa intensidade (8 watts) no interior da artéria renal, por meio de um cateter com acesso percutâneo via artéria femoral (Figura 2), promoveu efetiva ablação da inervação simpática renal, determinando significativa redução da pressão arterial por um período de 12 meses. O mais importante dessa técnica é que, ao produzir efetiva desnervação renal, ela leva ao aumento da excreção urinária (diurese e natriurese) e reduz a liberação de renina sem, no entanto, comprometer outras funções renais importantes, tais como ritmo de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal²⁵.

Mais recentemente, estudo multicêntrico²⁷ realizado nos EUA, Europa e Austrália examinou a durabilidade da hipotensão causada pela desnervação renal, em 153 pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento farmacológico, por um período de 24 meses. Os pacientes estudados apresentavam, inicialmente, pressão arterial no consultório de $176/98 \pm 17/15$ mmHg e recebiam, em média, cinco agentes anti-hipertensivos. Vale destacar que 97% (149 de 153) dos pacientes não apresentaram nenhuma complicação decorrente da ablação da inervação simpática renal, enquanto as quatro complicações ocorridas foram de menor importância e consistiram de três pseudoaneurismas e uma dissecação da artéria renal que foram tratadas com sucesso, sem seqüela residual. Do ponto de vista de eficácia e durabilidade dessa abordagem terapêutica, foi observada uma queda sustentada da pressão arterial sistólica e diastólica durante os 24 meses pós-desnervação renal (Figura 3)²⁷. Esse estudo multicêntrico permitiu concluir que a desnervação

simpática renal em pacientes com hipertensão arterial refratária ao tratamento farmacológico é uma abordagem eficaz, e de certa forma duradoura, uma vez que manteve a redução da pressão arterial, aferida no consultório, por um período de dois anos de observação, sem ocasionar efeito colateral significativo.

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA DOS BARORRECEPTORES CAROTÍDEOS EM PACIENTES HIPERTENSOS REFRACTÁRIOS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O conceito de que o sistema nervoso central é importante apenas na regulação em curto prazo da pressão arterial, a qual ajusta a atividade simpática e a frequência cardíaca em resposta às perturbações na pressão arterial, denominado reflexo barorreceptor, é baseado principalmente em duas evidências: primeira, de que os barorreceptores, em particular as fibras mielinizadas tipo A, se adaptam rapidamente em resposta às alterações mantidas da pressão arterial²⁸; segunda, de que a desnervação total dos barorreceptores não possui efeito duradouro na manutenção da pressão arterial, embora sua variabilidade aumente drasticamente²⁹. Entretanto, estudos recentes por meio de novas abordagens experimentais, em diferentes espécies, têm mostrado resultados que não são compatíveis com o atual conceito da função barorreflexa, e a interação rim-sistema nervoso autônomo tem provido dados interessantes de um possível papel regulador da pressão arterial, em longo prazo, exercido pelo simpático e o barorreflexo. Isso, de certa forma, propiciou o retorno da técnica de ativação elétrica crônica dos barorreceptores carotídeos, como método adjuvante ao tratamento de pacientes com hipertensão arterial refratária à abordagem farmacológica³⁰.

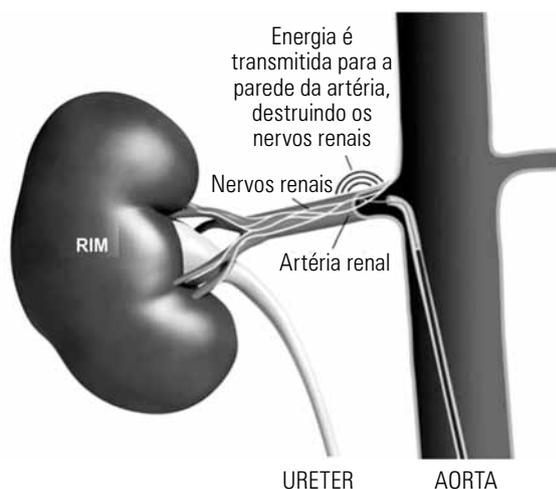


Figura 2. Ilustração da desnervação renal por meio do Symplicity Catheter (Ardian, Inc), o qual é introduzido na artéria renal através da artéria femoral. A desnervação é realizada por meio de radiofrequência emitida por um eletrodo posicionado na extremidade do cateter.

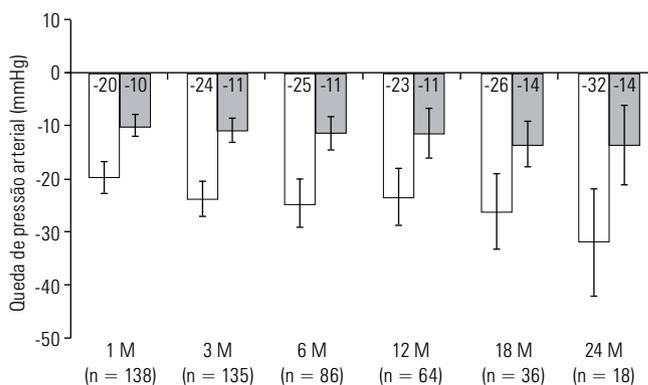


Figura 3. Evolução da variação das pressões arteriais sistólica (barra clara) e diastólica (barra cinza), no período de 24 meses após a desnervação renal, em pacientes refratários ao tratamento anti-hipertensivo farmacológico. Entre parênteses, consta número de pacientes. M: mês; valores: média \pm 95% de IC. [Figura modificada de Symplicity HTN-1 Investigators, 2009].

A estimulação elétrica crônica (anos) do nervo do seio carotídeo como abordagem terapêutica para o tratamento da hipertensão arterial foi bastante explorada nas décadas de 1950 e 1960. Em 1958, Warner³¹ demonstrou que a ativação do reflexo barorreceptor pela estimulação elétrica do nervo do seio carotídeo (nervo de Hering) reduzia a pressão arterial de cães anestesiados por um período de até 90 min. Estudos subsequentes mostraram que a estimulação do seio carotídeo em pacientes submetidos à cirurgia de cabeça e pescoço promovia queda da pressão arterial e da frequência cardíaca, as quais retornavam à linha de base, rapidamente, após o término da estimulação³². Em 1964, Griffith e Schwartz³³ foram pioneiros ao reportar a reversão da hipertensão arterial pela estimulação elétrica do nervo do seio carotídeo em cães anestesiados. Em seguida, a estimulação elétrica dos barorreceptores foi proposta como um tratamento suplementar à hipertensão arterial refratária por causa das limitações da terapia anti-hipertensiva farmacológica disponível no início dos anos 1960, as quais envolviam efeitos colaterais indesejáveis e falta de resposta à medicação.

Estudos em pacientes com hipertensão refratária usando estimulação elétrica do nervo do seio carotídeo, aguda (3 minutos) e crônica (1 mês a 2,5 anos), mostraram resultados similares com redução da pressão arterial sistêmica e bradicardia³⁴. Entretanto, apesar das evidências clínicas encorajadoras obtidas nos anos 1960, essa alternativa terapêutica anti-hipertensiva não teve sequência posteriormente, muito provavelmente em virtude das limitações inerentes à implantação cirúrgica dos eletrodos e do próprio estimulador (grande porte e restrita capacidade de carga), além das limitações de se aplicar o estímulo elétrico diretamente no nervo carotídeo (nervo de Hering). Essa técnica podia não só lesar o nervo durante a sua dissecação e/ou implantação do eletrodo, como também promover, cronicamente, substancial fibrose. Além disso, quando maiores intensidades de estimulação eram necessárias, a estimulação dos tecidos subjacentes ao nervo do seio carotídeo causava uma variedade de efeitos colaterais do tipo dor, a qual combinava com uma gama de sintomas associados a ela, incluindo disфония, disfagia, tosse, hiperpneia, taquipneia, hiperestesia ou parestesia.

Entretanto, essa técnica de ativação elétrica do barorreflexo foi, recentemente, retomada para o tratamento da hipertensão refratária ao tratamento farmacológico, uma vez que vários dos problemas técnicos encontrados nos primeiros estudos foram resolvidos por meio do uso de novos métodos envolvendo os eletrodos e o gerador de voltagem (Rheos System; CVRx Inc., Minneapolis, MN, USA). Além disso, a técnica cirúrgica para a implantação dos eletrodos foi modificada e, atualmente, eles são implantados ao redor do seio carotídeo (Figura 4), e não mais ao redor do nervo de Hering. Essa abordagem atual permite a implantação dos eletrodos com risco mínimo de danificar o nervo de Hering, utilizando técnicas cirúrgicas usualmente aplicadas no tratamento da arteriosclerose da bifurcação da carótida³⁵.

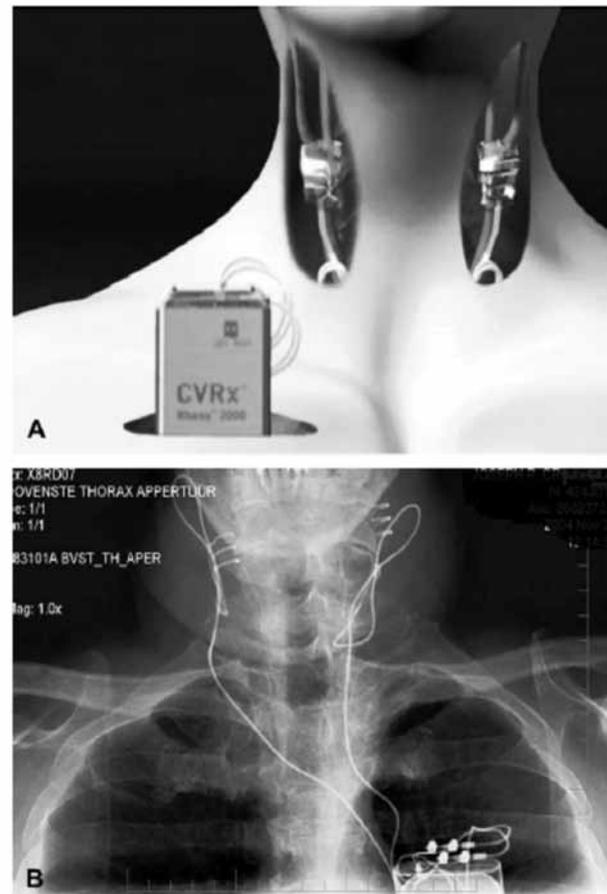


Figura 4. Sistema Rheos™ de terapia anti-hipertensiva de primeira geração. Posicionamento dos eletrodos e do gerador de impulsos elétricos. A. Representação esquemática do posicionamento bilateral dos eletrodos ao redor do seio carotídeo e do gerador de impulsos elétricos; B. Radiografia pós-operatória de um paciente após a implantação do sistema. (Reprodução autorizada pelo *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*).

O embasamento experimental para a aplicação da técnica de estimulação elétrica da bifurcação da carótida em pacientes com hipertensão arterial refratária ao tratamento farmacológico tem recebido apreciável suporte do laboratório do Prof. Tom Lohmeier³⁰. Estudos em cães normotensos e hipertensos, por meio do Rheos System (CVRx Inc., Minneapolis, MN, USA), mostraram que a ativação prolongada (sete dias) do barorreflexo arterial, por meio da estimulação elétrica do seio carotídeo, produziu redução mantida da pressão arterial e frequência cardíaca associada à redução da noradrenalina plasmática, sem aumento reflexo dos níveis de renina³⁰.

Estudos clínicos da estimulação elétrica, uni ou bilateral, do seio carotídeo em pacientes refratários ao tratamento farmacológico estão em curso nos Estados Unidos (*Rheos Feasibility Trial*) e na Europa (*The Device-based Therapy of Hypertension Trial – DEbut-HT*), utilizando o Rheos System³⁰. Até o presente momento, vários estudos clínicos reportaram a eficácia dessa

abordagem terapêutica, tal como o estudo de Tordoir *et al.*³⁵, o qual relatou testes do *European Multicenter Feasibility Study* realizados em 17 pacientes hipertensos resistentes ao tratamento farmacológico. Nesse estudo foi mostrado que a estimulação elétrica, aplicada durante um a três dias após a implantação do estimulador, induziu significativa redução das pressões arteriais sistólica (28 ± 22 mmHg) e diastólica (16 ± 11 mmHg) e, também, da frequência cardíaca (8 ± 4 bpm). A repetição dos testes durante três meses demonstrou uma resposta hipotensora duradoura relacionada aos efeitos terapêuticos da ativação elétrica do barorreflexo. Esses resultados em curto prazo demonstraram que a implantação dos eletrodos e do aparelho de estimulação elétrica pode ser conduzida com segurança razoável e que a estimulação elétrica do seio carotídeo nesses pacientes pode produzir significativa, e sustentada, redução da pressão arterial, com voltagens razoavelmente baixas e de maneira relativamente segura.

Resultados recentes da estimulação elétrica do seio carotídeo em longo prazo, ou seja, três a quatro anos após a implantação do sistema, mostraram que a estimulação elétrica do seio carotídeo em pacientes com hipertensão refratária produziu redução da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca. No estudo de Kroon *et al.*³⁶, dentre os 45 pacientes que iniciaram o estudo, apenas 18 o completaram, com sucesso, 58 meses após o início da estimulação elétrica do seio carotídeo. Os níveis de pressão arterial e frequência cardíaca foram comparados antes e após (3 meses, 1, 2, 3 e 4 anos) a implantação do sistema de estimulação. Dentre todos os pacientes, 72% apresentaram queda de pelo menos 30 mmHg da pressão arterial sistólica, após quatro anos de estimulação do seio carotídeo associada à diminuição do número de medicamento anti-hipertensivos. Ou seja, de uma média de cinco medicamentos prescritos no início do tratamento, houve uma queda para 3,4 após quatro anos. Além disso, outros estudos também demonstraram que a estimulação elétrica dos barorreceptores produziu redução da atividade simpática, registrada no nervo peroneiro, e alterações na variabilidade da frequência cardíaca, que são consistentes com inibição da atividade simpática e aumentos da atividade parassimpática em pacientes que apresentavam hipertensão refratária^{37,38}.

Assim, a estimulação do seio carotídeo, aguda ou prolongada, em pacientes com hipertensão refratária ao tratamento farmacológico, demonstrou que a ativação do barorreflexo promove redução mantida da atividade simpática e aumento da atividade vagal, associados à redução da pressão arterial e frequência cardíaca^{37,38}. Atualmente, estudos multicêntricos em fase 3 (*The Rheos Pivotal Trial*) têm demonstrado resultados promissores da utilização da técnica de estimulação elétrica do seio carotídeo como opção terapêutica eficaz para o tratamento

de hipertensão arterial resistente à terapia farmacológica³⁹. Vale destacar que já há estudos em andamento com a segunda geração de estimuladores elétricos do seio carotídeo (Barostim neo™, CVRx®, Inc. Minneapolis, MN, USA) que têm como melhoramento a reduzida dimensão (1 mm) do eletrodo, o qual é instalado unilateralmente e associado a um estimulador de menor diâmetro e maior durabilidade (Figura 5).



Figura 5. Sistema Barostim Neo™ de terapia anti-hipertensiva de segunda geração. Estimulador elétrico implantável com eletrodo unilaterial associado a um estimulador de dimensão reduzida e maior durabilidade (Reprodução autorizada pelo CVRX® Inc).

REFERÊNCIAS

- Osborn JW. The sympathetic nervous system and long-term regulation of arterial pressure: what are the critical questions? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:68-71.
- Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit.* 2010;16:RA1-8.
- Guyton AC, Hall JE. Dominant role of the kidney in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension: the integrated system for pressure control. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86:747-803.
- Nguyen G, Delarue F, Burcké C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002;109:1417-27.
- Funke-Kaiser H, Zollmann FS, Scheffe JH, Unger T. Signal transduction of the (pro) renin receptor as a novel therapeutic target for preventing end-organ damage. *Hypertens Res.* 2010;33:98-104.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
- Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:431-41.
- Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: re-active renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens.* 2007;20:587-97.

11. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
12. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeFries C, Plouin PF, et al. Efficacy and tolerability of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60:820-5.
13. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Server PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49:839-45.
14. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40:117-23.
15. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240:650-6.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
17. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008;31:153-8.
18. Campbell DJ. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? *Hypertension.* 2003;41:383-9.
19. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat vs. Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2009;119:920-6.
20. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375:1255-66.
21. Katholi RE, Rocha-Singh KJ, Goswami NJ, Sobotka PA. Renal nerves in the maintenance of hypertension: a potential therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:196-204.
22. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997;77:175-197.
23. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:197-200.
24. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension.* 2009;54:690-7.
25. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension novel implications for an old concept. *Hypertension.* 2009;54:1195-201.
26. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-81.
27. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-7.
28. Krieger EM. Arterial baroreceptor resetting in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1989;15:3-17.
29. Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res.* 1973;32(5):564-76.
30. Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension.* 2011;57(5):880-6.
31. Warner HR. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electric analog. *Circ Res.* 1958;6:35-40.
32. Carlsten A, Folkow B, Grimby G, Hamberger CA, Thulesius O. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand.* 1958;44:138-45.
33. Griffith LS, Schwartz SI. Reversal of renal hypertension by electrical stimulation of the carotid sinus nerve. *Surgery.* 1964;56:232-9.
34. Schwartz SI, Griffith LS, Neistadt A, Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am J Surg.* 1967;114:5-15.
35. Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:414-21.
36. Kroon A, Schmidli J, Scheffers I, et al. Chronically implanted system: 4-year data of Rheos DEBuT-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010;28(Suppl A):e441.
37. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):765-73.
38. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, De Leeuw PW, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension.* 2009;54:530-6.
39. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010;55:619-26.

Denervação renal no tratamento de hipertensão arterial resistente

Renal denervation in the treatment of resistant arterial hypertension

Thiago Midlej Brito¹, Luiz Aparecido Bortolotto²

RESUMO

Entre os mecanismos de hipertensão arterial, o aumento de atividade do sistema nervoso simpático tem sido evocado como um dos principais envolvidos. A atividade simpática renal, por exemplo, promove liberação de renina, retenção de sódio e aumento da volemia, e assim poderia contribuir para a hipertensão, sobretudo naqueles com hipertensão resistente. Uma nova técnica intervencionista, por meio de cateter de radiofrequência, foi desenvolvida para realizar denervação renal e diminuir a atividade simpática renal tanto aferente quanto eferente, consequentemente diminuindo os efeitos dessa atividade. Estudos clínicos têm demonstrado excelente resultado com diminuição significativa da pressão arterial, sem graves complicações do procedimento, em pacientes portadores de hipertensão resistente. Esse efeito tem sido demonstrado persistir por até 36 meses, e também a denervação renal parece promover efeitos metabólicos benéficos em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão resistente, atividade simpática, denervação renal, radiofrequência.

ABSTRACT

Among the main mechanisms of arterial hypertension, the increased sympathetic nervous system activity has been evoked as one of the most important. For instance, renal sympathetic activity promotes renin release, sodium retention and increase of blood volume, and thus could contribute to hypertension, especially in patients with resistant hypertension. A new interventionist technique by means of radiofrequency catheter has been developed to perform renal denervation and decrease both efferent and afferent renal sympathetic activity, and consequently diminish the effects of this activity. Clinical trials have demonstrated excellent results with significant reduction of blood pressure, with no severe complications of procedure in patients with resistant hypertension. The antihypertensive effect has been showed to remains for 36 months, and also renal denervation seems to promote beneficial metabolic effects in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea.

KEYWORDS

Resistant hypertension, sympathetic activity, renal denervation, radiofrequency.

Recebido: 10/12/2012 Aceito: 20/12/2012

1 Médico pós-graduando da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor).

2 Diretor da Unidade de Hipertensão da InCor, professor livre-docente do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto. Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da FMUSP. Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44, Jardim Paulista – 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil. E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br

A hipertensão arterial ainda é um problema de saúde pública mundial, sendo causa direta ou indireta de cerca de 7,5 milhões de mortes anualmente¹. Um em cada quatro adultos em todo o mundo pode ser classificado como hipertenso². Isso equivale a aproximadamente 1 bilhão de indivíduos e é esperado um crescimento para 1,5 bilhão (cerca de 30% da população global) até 2025³.

Estima-se que apenas metade dos pacientes em tratamento esteja com a pressão arterial (PA) nos níveis recomendados, isto é, abaixo de 140 por 90 mmHg². Além disso, existe um subgrupo incapaz de obter o controle da PA mesmo sob uso de múltiplas medicações, dieta e mudança de estilo de vida². Esses pacientes (chamados hipertensos resistentes ou refratários) estão, por definição, recebendo três ou mais anti-hipertensivos de classes diferentes, incluindo um diurético, em doses máximas recomendadas ou toleradas^{4,5}. Estima-se que cerca de 15% dos hipertensos sejam considerados resistentes ao tratamento farmacológico e apresentem um exagerado risco de morbimortalidade cardiovascular⁶. Assim, torna-se importante o desenvolvimento de novas terapias alternativas com foco nas principais alterações fisiopatológicas predominantes nesses pacientes.

Como visto no artigo de revisão deste periódico, a patogênese da hipertensão é multifatorial³, envolvendo principalmente o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático e alterações da função endotelial e da excreção renal de sódio. Mais recentemente, há fortes evidências da participação da atividade do sistema nervoso simpático renal para o desenvolvimento e a progressão da hipertensão³, tanto por estímulo aferente, levando a aumento da atividade adrenérgica central, quanto eferente, envolvendo maior retenção de sódio e água⁷. Esses mecanismos parecem ter um papel importante na hipertensão resistente.

A importância da atividade simpática na fisiopatogênese da hipertensão primária, assim como da insuficiência cardíaca e de arritmias ventriculares, tem sido amplamente estudada, e o valor terapêutico da inibição simpática por meio de medicações já é bem conhecido. A atividade simpática eferente estimula a liberação de renina⁷, aumenta a reabsorção de sódio⁸ e reduz o fluxo sanguíneo renal⁹, fornecendo bases para um mecanismo plausível no desenvolvimento de hipertensão. Na hipertensão arterial primária, a análise da função do sistema nervoso simpático regional tem demonstrado a influência do aumento da atividade sobre o coração, rins e circulação do músculo esquelético, particularmente em jovens¹⁰⁻¹². Também há evidências de que o aumento da ativação simpática contribui para a elevação da pressão arterial (PA)¹³, para o desenvolvimento de aterosclerose, hipertrofia de coração e vasos e para a ocorrência de morte súbita⁶.

Nos pacientes com hipertensão limítrofe ou com hipertensão já estabelecida, a descarga nervosa em fibras pós-ganglionares simpáticas em direção aos vasos de músculos esqueléticos está

aumentada. Há também demonstração de aumento do *spillover* de norepinefrina para o coração e para os rins em pacientes com hipertensão arterial¹², evidenciando, assim, a participação desses mecanismos nas lesões desses órgãos-alvo.

Entre os anos 1920 e 1930, a esplancnicectomia e a simpatectomia radical foram tratamentos utilizados para reduzir a PA em hipertensos graves^{14,15}, mas, apesar de melhora significativa dos níveis de PA, as altas taxas de complicações associadas aos procedimentos impediram a continuidade dessa abordagem^{3,13}. Além disso, o desenvolvimento de formulações terapêuticas com ação bloqueadora da atividade simpática permitiu o tratamento de pacientes com hipertensão em maior escala. Assim, os bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos periféricos, bem como os agonistas centrais, como a alfametildopa e a clonidina, e os inibidores periféricos, como a reserpina, tornaram-se parte importante do arsenal anti-hipertensivo, muitos ainda utilizados como importantes opções terapêuticas para o paciente com hipertensão arterial, sobretudo em associação, nas formas mais graves. Vários ensaios clínicos para tratamento de hipertensão arterial que demonstraram redução de mortalidade cardiovascular inclusive utilizaram bloqueadores simpáticos, como o primeiro estudo clínico para tratamento de hipertensão grave, o *Veterans Study*, e o maior estudo clínico de tratamento em hipertensão, o estudo ALLHAT¹⁶. No entanto, por causa dos efeitos colaterais frequentemente observados com alguns desses medicamentos, o bloqueio da atividade simpática no tratamento da hipertensão tornou-se apenas uma opção terapêutica coadjuvante¹⁷.

Mais recentemente, novas técnicas intervencionistas não medicamentosas com o objetivo principal de bloquear a atividade simpática têm demonstrado efeitos importantes no controle da pressão arterial e também em algumas situações clínicas associadas à doença hipertensiva. Uma dessas técnicas é a que bloqueia a ação simpática tanto aferente quanto eferente do nervo renal feita por cateter de radiofrequência, semelhante à utilizada para o tratamento de arritmias cardíacas¹⁸⁻²⁰.

O primeiro estudo em humanos utilizando a técnica de denervação renal por cateter, publicado em 2009, mostrou a segurança e uma redução significativa da pressão arterial em 45 pacientes portadores de hipertensão resistente, definidos por pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg, em uso de três classes de medicamentos incluindo um diurético²¹. Nessa abordagem, o nervo simpático renal é alcançado percutaneamente via lúmen da artéria renal, usando-se um cateter conectado a um gerador de radiofrequência (RF). O acesso à artéria renal é obtido pela artéria femoral direita e a anatomia elegível para o procedimento é confirmada pela angiografia renal. O cateter de tratamento é introduzido em cada artéria renal e seis energias de RF de baixa potência são aplicadas, separadas longitudinalmente e em rotação (helicoidal), dentro de cada

artéria renal, com duração de até 2 min cada. A temperatura e a impedância na ponta do cateter são constantemente monitoradas durante a ablação, e a energia de RF emitida é regulada de acordo com um algoritmo predeterminado¹³. Uma extensão dessa observação, não randomizada, com a inclusão de mais pacientes, totalizando 153 indivíduos, provenientes de 19 centros na Austrália, Europa, e Estados Unidos, mostrou redução de pressão sistólica e diastólica, respectivamente, de 32 e 14 mmHg após 24 meses de evolução (Figura 1)¹.

No final de 2010 foi publicado o ensaio Symplicity HTN-2²², um estudo multicêntrico internacional, com randomização de tratamento. Foram selecionados 190 pacientes com diagnóstico de hipertensão resistente, entre 18 e 85 anos, com PAS \geq 160 mmHg (\geq 150 mmHg em pacientes com diabetes tipo 2). Antes da randomização, os pacientes foram submetidos à avaliação da anatomia das artérias renais por métodos de imagens. No total, foram estudados 106 pacientes, sendo 52 pacientes alocados para o grupo de intervenção e 54 para o grupo controle. Os pacientes foram seguidos em um, três e seis meses após o procedimento. A taxa de filtração glomerular e os níveis de creatinina e cistatina C não apresentaram alterações significativas quando comparados ao grupo controle. Não houve complicações sérias relacionadas ao procedimento. Após seis meses da randomização, houve queda na PA de consultório de 33/11 mmHg naqueles submetidos ao procedimento, mas não houve

queda significativa no grupo controle. Nas automedidas de PA, essa queda foi de 22/12 mmHg e na MAPA essa diferença foi menor, porém significativa. Observou-se que 20% dos pacientes submetidos ao procedimento reduziram o uso de medicação anti-hipertensiva. Em 84% dos pacientes submetidos à denervação, a PA reduziu 10 mmHg ou mais (Figura 2). Estudos posteriores mostraram que essa redução da PA foi mantida em 12 meses de seguimento, sugerindo que não há reinervação, recuperação da fibra nervosa ou desenvolvimento de mecanismos de elevação de PA compensatórios¹.

Em 2011, diversos outros trabalhos e subestudos com denervação foram publicados. Em um desses estudos, os autores avaliaram o efeito da denervação de artéria renal em hipertensos resistentes e com diagnóstico de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)²³. Dez pacientes foram submetidos à denervação e, seis meses após o procedimento, a PA sistólica de consultório reduziu 34 mmHg em média. Diminuição não significativa do índice de apneia/hipopneia (IAH), assim como redução do índice de dessaturação de oxigênio, foi notada. Houve melhora do IAH em 8 dos 10 pacientes. O mecanismo que explica esse achado ainda é desconhecido, mas postula-se que a denervação renal reduza a avidéz por sal em virtude da interrupção da atividade simpática renal. Isso reduziria o fluido corporal total que contribui para o edema perifaringeal, responsável pela obstrução de vias aéreas superiores²³.

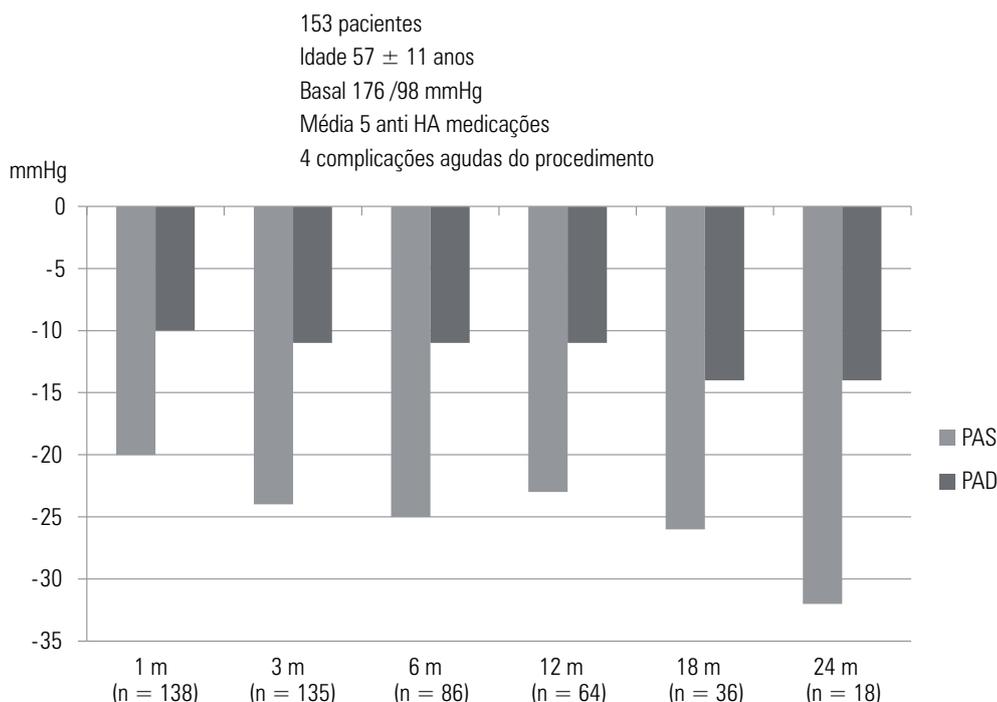


Figura 1. Comportamento da pressão arterial sistólica (PA) e diastólica (PAD) após 24 meses da denervação renal por cateter de radiofrequência. Simplicity-HTN-1.

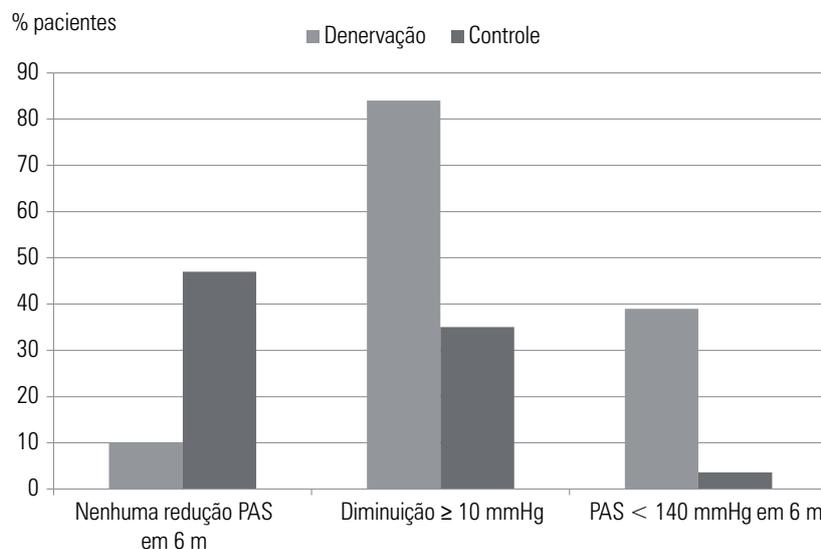


Figura 2. Proporção de pacientes nos grupos denervação renal e controle que em seis meses não tiveram nenhuma diminuição na pressão arterial sistólica (PAS), diminuição maior ou igual a 10 mmHg na PAS ou atingiram PAS menor que 140 mmHg – Symplicity HTN-2.

A HAS e a SAOS estão frequentemente associadas a alterações metabólicas²³. Tem sido proposto um mecanismo comum entre HAS resistente, SAOS e obesidade, incluindo a retenção excessiva de sódio mediada pela atividade simpática renal²⁴. Alguns estudos evidenciaram redução da glicose pós-prandial e nos níveis de hemoglobina glicada naqueles pacientes submetidos à denervação²³. Esse achado pode ser atribuído a aumento da sensibilidade à insulina com o controle pressórico, mas talvez a atividade simpática seja um mecanismo comum a HAS resistente, SAOS e resistência à insulina²³.

Dessa forma, a denervação de artéria renal por cateter de radiofrequência pode ser um método promissor para tratar pacientes com hipertensão arterial resistente, contribuindo para a redução da morbimortalidade dessa população. Além disso, a denervação de artéria renal parece melhorar o controle glicêmico e reduzir a gravidade da SAOS, contribuindo, assim, no tratamento de algumas das principais patologias associadas à HAS de mais difícil controle.

REFERÊNCIAS

1. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
3. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA. Renal sympathetic nerve ablation: the new frontier in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(1):39-46.
4. Cardiologia SBd, Hipertensão SBd, Nefrologia SBd. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
5. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-57.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
7. Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation*. 1977;56(5):691-8.
8. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest*. 1976;57(4):1104-7.
9. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr*. 1989;67(17):858-64.
10. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):878-82.
11. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):861-5.
12. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2(3 Pt 2):140S-6S.
13. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):635-42.
14. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review of 122 cases. *Lancet*. 1953;1(6757):403-8.
15. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152(16):1501-4.
16. Schillaci G, Verdecchia P. [Are all antihypertensive agents equal? Cardiovascular events in hypertensive patients randomized to treatment with doxazosin or chlorthalidone. The ALLHAT study]. *Ital Heart J Suppl*. 2000;1(9):1215-7.
17. Kulbertus H. [Clinical study of the month. The ALLHAT study: a recommendation for prudence in the use of alpha-blockers for the treatment of hypertension]. *Rev Med Liege*. 2000;55(7):754-5.
18. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
19. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*. 2004;43(2):147-50.
20. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension*. 2005;45(4):754-8.
21. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
22. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
23. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65.
24. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):431-43.

Terapia de estimulação dos barorreceptores

Baroreceptor stimulation therapy

Fernanda Marciano Consolim-Colombo¹, Kátia De Angelis², Maria Claudia Irigoyen¹

RESUMO

Apesar da existência de um arsenal terapêutico diversificado para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, significativo número de pacientes não atingirá as metas de controle pressórico consideradas como adequadas durante seu acompanhamento. Com objetivo de reduzir a alta taxa de morbimortalidade cardiovascular dos pacientes hipertensos resistentes, estão sendo investigadas novas opções de tratamento para reduzir a pressão arterial dessa população. Dentre as novas opções, a estimulação dos barorreceptores arteriais por um dispositivo elétrico tem se mostrado eficaz no melhor controle pressórico desses pacientes. A aplicação clínica dessa nova terapêutica é o foco desta revisão.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, barorreceptor, estimulação elétrica, sistema nervoso autônomo, simpático.

ABSTRACT

Despite of a great number of drugs for the treatment of systemic arterial hypertension, many patients will not reach the therapeutic goals of blood pressure control during the follow up. New options of treatment have been investigated in order to reduce the elevated cardiovascular morbidity and mortality of patients with resistant hypertension. Among these new options, baroreceptor activation therapy by electrical device has been demonstrated as effective in a good blood pressure control of these patients. The clinical application of this new therapeutic approach is the main objective of our revision.

KEYWORDS

Arterial hypertension, baroreceptor, electrical stimulation, autonomic nervous system, sympathetic.

Recebido: 10/12/2012 Aceito: 20/12/2012

1 Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Laboratório de Fisiologia Translacional da Universidade Nove de Julho (Uninove), São Paulo, Brasil.

2 Laboratório de Fisiologia Translacional da Uninove, São Paulo, Brasil.

Correspondência para: Fernanda M. Consolim-Colombo. Unidade de Hipertensão, InCor. Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 – 05469-000 – São Paulo, SP.

E-mails: fernanda.consolim@uninove.br / fernanda.consolim@incor.usp.br

HISTÓRICO DA HAS “NEUROGÊNICA”

Desde a descoberta dos *nervos pressores* por Thomas Willis, o papel da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) no desenvolvimento e na progressão da hipertensão arterial sistêmica (HAS) vem sendo sugerido^{1,2}. O grau de ativação do sistema nervoso simpático se correlaciona com a severidade da elevação dos níveis pressóricos e é mais intenso no contexto de alterações metabólicas, como diabetes melito, obesidade e síndrome metabólica e também na síndrome da apneia do sono³⁻⁶. Em várias situações clínicas relacionadas à resistência ao efeito hipotensor durante o tratamento anti-hipertensivo (HAS refratária)⁷, pode-se detectar um aumento significativo da atividade simpática, indicando sua importante participação nesse contexto.

As tentativas de diminuir a hiperatividade do SNS para reduzir os valores de pressão arterial em hipertensos graves remontam às primeiras décadas do século 1920. Nos anos 1930 e 1940, cirurgias de simpatectomia lombar foram realizadas. No entanto, apesar do sucesso em reduzir a pressão arterial, tais procedimentos eram acompanhados de muitos efeitos adversos e foram abandonados. Nos anos 1960, o conceito de HAS neurogênica (a hipertensão se inicia e se mantém pelo aumento da atividade simpática) foi reforçado e o uso de drogas inibidoras do SNS de ação central e bloqueadores ganglionares foi expandido⁸.

Novamente, a redução significativa dos valores de pressão arterial esteve associada a muitos efeitos adversos. Nos anos subsequentes, a descoberta de novos sistemas de controle da pressão arterial e o desenvolvimento de drogas eficientes em controlar a HAS com menos efeitos colaterais, e igualmente capazes de diminuir a morbimortalidade cardiovascular, desviaram o foco do SNS como importante elemento fisiopatogênico e como alvo de tratamento da HAS. Entretanto, o desenvolvimento de inibidores simpáticos de ação central com menos efeitos colaterais⁹ e de betabloqueadores com mecanismos de ação mais amplos que os inicialmente utilizados¹⁰, bem como a comprovação da importante participação do SNS na HAS refratária¹¹, trouxe novamente à tona o interesse pelo bloqueio do SNS como foco terapêutico.

ORIGENS DO AUMENTO DA ATIVIDADE SIMPÁTICA NA HAS

Apesar de intensa investigação, não se pode afirmar com certeza a origem do aumento da atividade simpática detectada em portadores de HAS. Sabe-se que fatores genéticos e ambientais influenciam o estado de ativação do SNS.

Dentre os vários mecanismos fisiológicos que atuam de forma sinérgica e redundante para manter a pressão arterial dentro de limites considerados normais, o controle reflexo mediado pelos barorreceptores é um dos mais importantes no

controle batimento a batimento da PA¹². Esse reflexo é iniciado pela distensão e ativação dos mecanorreceptores (denominados barorreceptores ou pressorreceptores) localizados na croça da aorta e nos corpos carotídeos. A atividade elétrica originada nos receptores trafega pelos nervos carotídeos e aórticos (via aferente do reflexo) e atinge neurônios localizados em núcleos no tronco cerebral, onde, após integração com várias áreas de controle central (integração central), modulam a atividade dos neurônios do sistema nervoso simpático e parassimpático (vias eferentes do reflexo). O aumento dos disparos dos barorreceptores (aumento da atividade), secundário a maior distensão da parede arterial pelo aumento da pressão arterial, leva reflexamente à redução da atividade simpática para o coração e vasos, fazendo a pressão arterial retornar aos níveis basais. Além disso, a estimulação dos barorreceptores diminui a liberação de renina e vasopressina, prevenindo incrementos do volume intravascular e maior vasoconstrição¹². Recentemente, tem-se explorado como o barorreflexo pode ter uma importante participação também no controle em longo prazo da pressão arterial, tendo a atividade simpática renal importante interface nesse mecanismo¹³⁻¹⁵. A importância da inervação simpática renal no controle a longo prazo da pressão arterial pode ser ilustrada pelo fato de que a denervação renal reduz a pressão arterial, parcialmente mediada pela redução da estimulação de produção de renina¹⁶.

Foi descrito que diferentes mecanismos levam à diminuição da sensibilidade do barorreflexo na HAS estabelecida, em modelos animais de HAS e em pacientes hipertensos estabelecidos^{2,12}, e até mesmo em filhos de pais hipertensos¹⁷. A menor sensibilidade do reflexo mediado pelos receptores aórticos e carotídeos associa-se ao aumento da atividade do SNS. Dessa forma, intervenções que recuperem a função desse importante reflexo teriam impacto positivo no controle da HAS, em especial em pacientes portadores de HAS resistente aos tratamentos convencionais¹⁸.

DISPOSITIVO ELETRÔNICO PARA ESTIMULAÇÃO DOS BARORRECEPTORES

As referências sobre o uso de dispositivos artificiais para estimular os nervos carotídeos aparecem na literatura desde 1958, de forma esparsa e com resultados controversos, considerando dificuldades na qualidade dos equipamentos, técnicas de implante e complicações do procedimento.

O papel da estimulação dos barorreceptores no controle sustentado da pressão arterial foi revisitado recentemente por Lohmeier *et al.*, em 2004¹⁹. O grupo submeteu cães ao implante cirúrgico de um equipamento para estimulação do barorreflexo de alta tecnologia. Esse dispositivo consiste de estimuladores que envolvem ambas as carótidas, que são acoplados a um pe-

queno gerador fixado numa loja no subcutâneo; o gerador pode ser ajustado quanto à frequência e à intensidade dos estímulos por um sistema de programação externa de radiofrequência e tem bateria com duração de anos. Foi possível detectar que a estimulação “contínua” dos barorreceptores (ciclos sucessivos de 9 min de estímulo, seguida de 1 min de pausa) reduzia a pressão arterial e a frequência cardíaca de forma sustentada. Desde então, esse grupo de pesquisa vem avaliando parâmetros de atividade simpática (dosagem plasmática e noradrenalina, atividade direta do nervo renal) e de função renal (dosagem da atividade plasmática, aldosterona, excreção de sódio) em diferentes modelos de HAS em cães. Com os resultados dos estudos, pode-se concluir que a estimulação artificial dos barorreceptores reduz de forma sustentada a pressão arterial por meio da redução da atividade simpática global e em especial para o rins; porém, outros mecanismos podem ainda estar envolvidos, necessitando de novas investigações²⁰. Desde 2004, o FDA (US Food and Drug Administration), agência americana de controle de medicamentos, aprovou estudos clínicos que utilizem para o tratamento da HAS resistente o equipamento Rheos desenvolvido pela CVRx (Minneapolis, MN, USA): *The Rheos Baroreflex Hypertension Therapy (BHT) System* (Figura 1)²¹.

ESTUDOS CLÍNICOS COM USO DA ESTIMULAÇÃO DOS BARORRECEPTORES

Os eletrodos do equipamento *The Rheos Baroreflex Hypertension Therapy (BHT) System* são colocados ao redor da região dos corpos carotídeos (evitando extensa dissecação), e para tal procedimento as carótidas são expostas por meio de uma pequena incisão longitudinal do pescoço. Logo após a implantação dos eletrodos, faz-se um teste de sensibilidade, considerando a estimulação necessária para a redução da pressão arterial desejada. Os cuidados relacionados aos procedimentos de implantação do sistema fazem com que o paciente permaneça poucos dias no hospital. Imediatamente antes da alta, testa-se novamente o aparelho e fazem-se os ajustes quanto ao padrão de estimulação. Após a alta, o paciente permanece com o equipamento desligado por 30 dias, para diminuir potenciais interferências²².

O estudo europeu multicêntrico *The Rheos Device-Based Therapy of Hypertension (DEBuT-HT)*²³ e o estudo americano *Rheos Feasibility Trial*²⁴ foram conduzidos no período de 2004 a 2007 e incluíram pacientes com HAS refratária não controlada, em uso de mais de três classes de anti-hipertensivos (incluindo um diurético). Nesses estudos, pode-se detectar que o uso por tempo prolongado do dispositivo de estimulação dos barorre-

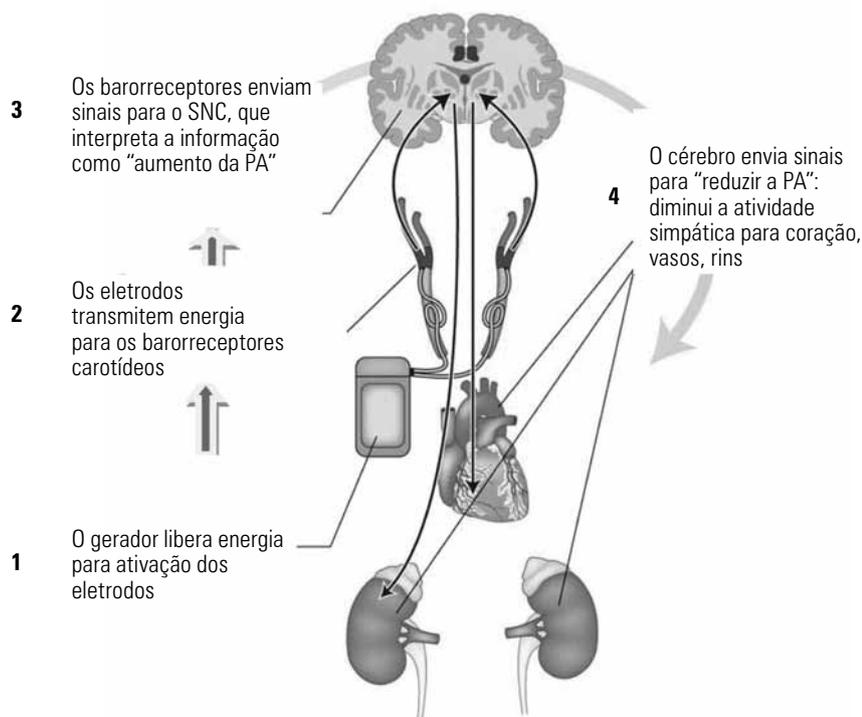


Figura 1. Mecanismo de ação do sistema Rheos (modificado de CVRx, MN, EUA).

ceptores (BAT) foi capaz de reduzir a pressão arterial de forma sustentada (média de 191 ± 32 para 156 ± 28 mmHg e de 116 ± 22 para 92 ± 22 mmHg, para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, no segundo ano de acompanhamento – DEBuT-HT²¹), bem como a frequência cardíaca (média de 81 ± 11 para 69 ± 16 bpm). O número de drogas anti-hipertensivas manteve-se semelhante ao início do estudo (de 4,8 para 4,6 anti-hipertensivos DEBuT-HT²¹). A redução da PA detectada na MAPA de 24 h foi de 14 e 9 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Não foram evidenciados hipotensão sintomática, bloqueios cardíacos ou bradicardias acentuadas, nem efeitos adversos renais ou significativos.

Recentemente, foram publicados os resultados do estudo *Rheos Pivotal Trial*²⁵, o primeiro estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego, realizado para avaliar o impacto do dispositivo BAT em reduzir a pressão arterial em pacientes com HAS refratária (estudo clínico fase III). Foram incluídos 265 pacientes que receberam implante do dispositivo BAT; na sequência, foram randomizados (2:1) para receberem a estimulação (grupo A) ou para permanecerem sem ativar o dispositivo nos primeiros seis meses (retardo no início da estimulação, grupo B). Os desfechos avaliados foram: alteração da PAS aguda (seis meses de seguimento); manutenção da resposta aos 12 meses; segurança do procedimento; segurança do protocolo de estimulação (BAT) e segurança dos dispositivos.

Os resultados mostraram significativo benefício para os desfechos: eficácia sustentada, segurança do BAT e segurança dos dispositivos. Entretanto, o estudo não atingiu resultados esperados em relação à queda inicial da PA, apesar de se observar que no grupo A 42% dos pacientes apresentaram valores médios de PA < que 140/90 mmHg, em comparação com o grupo B, com 24%. Houve mais intercorrências relacionadas ao procedimento (18%) em comparação ao número que foi antecipado (14%), considerando-se séries históricas de implantes de marca-passos e desfibriladores.

Em conclusão, a estimulação elétrica dos barorreceptores tem sido estudada nos últimos anos como alternativa terapêutica no controle da pressão arterial em hipertensos de difícil manejo. Apesar de os primeiros estudos experimentais e clínicos terem evidenciado redução significativa da pressão arterial por período prolongado, além de segurança e eficácia dessa terapêutica, estudos adicionais são necessários para o estabelecimento desse dispositivo na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point:Counterpoint: chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol*. 2010;109:1996-8.

2. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8:55-62.
3. Biaggioni I. Should we target the sympathetic nervous system in the treatment of obesity-associated hypertension? *Hypertension*. 2008;51:168-71.
4. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DASG. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension*. 2004;44:1-6.
5. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, et al. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertension*. 2007;49:27-33.
6. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
8. Grassi G, Trevano Q, Seravalle G, Scopelliti F, Mancia G. Baroreflex function in hypertension: consequences for antihypertensive therapy. *Progr Cardiovasc Dis*. 2006;48:407-15.
9. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:1088-95.
10. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16:2152-20.
11. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demarcq C, Martins LC, Consolim-Colombo FM, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic balance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistance hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:24-34.
12. Chapleau MW. Arterial baroreflexes. In: Izzo JL, Black HR, editors. *Hypertension primer: the essentials of high blood pressure*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 120-2.
13. Barrett CJ, Malpas SC. Problems, possibilities, and pitfalls in studying the arterial baroreflexes influence over long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R837-45.
14. Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR, et al. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(3):e114-20.
15. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Moreira ED, Medeiros A, Piratello AC, Consolim-Colombo FM, et al. Baroreflex sensitivity impairment is associated with cardiac diastolic dysfunction in rats. *J Card Fail*. 2011;17(6):519-25.
16. Persson PB. Baroreflex in hypertension. A mystery revised. *Hypertension*. 2005;46:1095-6.
17. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JAS, Riccio GMG, Giorgi DMA, et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:51-5.
18. Uppuluri SC, Storzynsky E, Bisognano JD. Baroreflex device therapy in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11:69-75.
19. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension*. 2004;43:306-11.
20. Lohmeier TE, Barrett AM, Irwin ED. Prolonged activation of the baroreflex: a viable approach for the treatment of hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2005;7:193-8.
21. CVRx, Inc. Disponível em: <http://www.cvr.com>.
22. Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg*. 2006;44:1213-8.
23. Scheffers I, Schmidli J, Kroon AA, Tordoir J, Mohaupt M, Allemann Y, et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: 2-year data from the Rheos DEBuT-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:S19.
24. Bisognano J, Sloand J, Papademetriou V, Rothstein M, Sica D, Flack J, et al. An implantable carotid sinus baroreflex activating system for drug-resistant hypertension: interim chronic efficacy results from the multi-center Rheos Feasibility Trial. *J Hypertens*. 2008 [abstract 2751].
25. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:765-73.

Inibidores de neprilisina e associações com bloqueadores do sistema renina-angiotensina

Nepriylsin inhibitors and associations with renin-angiotensin system blockers

Yoná Afonso Francisco¹, Maria Teresa Nogueira Bombig²

RESUMO

O melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão primária tem possibilitado o desenvolvimento de novas moléculas visando ao melhor controle da pressão arterial, ainda não atingido na maioria dos pacientes hipertensos. Assim, novas composições farmacêuticas que contenham substâncias que atuam em diferentes mecanismos de ação e de forma agonista são importantes para melhora da adesão e para um tratamento mais eficaz. Os inibidores das vasopectidases foram agentes desenvolvidos para bloquear as ações de enzimas que degradam peptídeos vasoativos. Um desses inibidores atua bloqueando a ação da neprilisina, enzima que degrada o peptídeo atrial natriurético, apresenta efeitos vasodilatadores, com consequente diminuição da pressão arterial. A associação de um bloqueador de receptor AT1 da angiotensina II ao inibidor da neprilisina na mesma molécula tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos preliminares com pacientes hipertensos, surgindo como uma opção terapêutica no tratamento de hipertensão resistente.

PALAVRAS-CHAVE

Nepriylsin, peptídeos vasoativos, sistema renina-angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina 1.

ABSTRACT

The better knowledge of physiopathological mechanisms of primary arterial hypertension has provided the development of new molecules in order to the best blood pressure control, not yet reached in most of hypertensive patients. Thus, new pharmaceutical formulations containing substances acting by different mechanisms of action and agonistically are important for the improvement of compliance and also effective treatment. Vasopectidase inhibitors are agents developed to block the actions of enzymes that degrade vasoactive peptides. One of these inhibitors act by blocking neprilysin, an enzyme that degrade atrial natriuretic peptide, and show vasodilatory effects, and consequent blood pressure reduction. The association of a AT1 receptor blocker to the nepriylsin inhibitor in the same molecule, has demonstrated promising results in preliminary clinical studies in hypertensive patients, emerging as a therapeutic option for the treatment of resistant hypertension.

KEYWORDS

Nepriylsin, vasoactive peptides, renin-angiotensin system, angiotensin 1 receptors blockers.

Recebido: 20/11/2011 Aceito: 20/12/2011

1 Médica-assistente doutora da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), Setor de Cardiopatia Hipertensiva, e professora-assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

2 Médica-assistente doutora da Unifesp, Setor de Cardiopatia Hipertensiva.

Correspondência para: Yoná Afonso Francisco. Rua Napoleão de Barros, 886, Vila Clementino – 04024-003 – São Paulo, SP. E-mail: yona@uol.com.br

Dados da literatura mostram que a redução efetiva da pressão arterial (PA) diminui a incidência de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, hipertrofia do miocárdio e insuficiência renal^{1,2}. Apesar do conhecimento de aspectos fisiopatológicos da hipertensão e da existência de várias classes de medicamentos anti-hipertensivos, as diretrizes para o tratamento da HA recomendam que, a partir do estágio II, a combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação seja utilizada com o intuito de obter um controle mais efetivo e que as metas pressóricas sejam atingidas conforme o risco cardiovascular de cada paciente³. Tal controle é fundamental para a prevenção das consequências da HA: as lesões de órgãos-alvo.

Os agentes anti-hipertensivos que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA), como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores 1 da angiotensina II (BRAs), os diuréticos e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), são consagrados pelo seu uso clínico no tratamento da HA, e os estudos têm mostrado que, independentemente das classes de fármacos utilizadas, o controle efetivo da PA é que promove melhora da morbimortalidade dos pacientes hipertensos. Mais recentemente, outra alternativa de intervenção farmacológica no SRA tem sido possível por meio dos inibidores da vasopectidase, uma nova classe de agentes cardiovasculares que atua simultaneamente inibindo a endopeptidase e a enzima conversora da angiotensina (ECA). Isso possibilita proporcionar todas as ações já conhecidas dos IECA, acrescidas da ação vasodilatadora proporcionada pelos peptídeos vasodilatadores e prováveis propriedades de proteção a órgãos-alvo.

A necessidade de combinação de vários fármacos leva o paciente a fazer uso de maior número de medicamentos, afetando a adesão ao tratamento anti-hipertensivo, além de aumentar os custos.

O desenvolvimento de moléculas capazes de atuar em mecanismos de ação simultâneos poderia reduzir o número de drogas e melhorar a adesão e o controle pressórico.

BLOQUEIO DO SRA PELOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Os BRAs são uma classe de anti-hipertensivos que bloqueiam o SRA, antagonizando seletivamente os receptores de All, subtipo AT1. Fazem parte dessa classe losartana, valsartana, irbesartana, candesartana e telmisartana. Existem dois tipos de receptores de All: subtipo 1 (AT1) e subtipo 2 (AT2). Esses receptores mediam as principais ações da All, que são relevantes na fisiopatologia e na manutenção da HA e na insuficiência cardíaca, principalmente a vasoconstrição e os efeitos tróficos nos vasos sanguíneos e no coração. Os BRAs são altamente seletivos para os receptores AT1, sem atuação nos receptores subtipo AT2. Os BRAs podem atuar de modo duplo, ou seja, bloqueando as ações

da All pelo antagonismo dos receptores AT1 e estimulando os receptores AT2 por meio de níveis circulantes elevados de All.

Os BRAs têm demonstrado, em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, serem efetivos e seguros no controle da PA durante o período de 24 horas, em pacientes com HA primária. Os resultados desses estudos nos deram informações seguras sobre o papel dos BRAs no tratamento das doenças cardiovasculares e colocaram essa classe de medicamentos como primeira linha no tratamento da HA³. O efeito anti-hipertensivo dos BRAs é comparável aos outros agentes anti-hipertensivos, como os IECA, os BCC e os betabloqueadores. As mesmas precauções relacionadas ao uso de inibidores da ECA, em pacientes com hipertensão renovascular, mulheres com potencial de engravidar, gravidez, hipovolemia, insuficiência renal crônica, aplicam-se aos BRAs³.

BLOQUEIO DO SRA COM INIBIDORES DA VASOPEPTIDASE

Os peptídeos vasoativos são compostos que incluem All, bradichinina, adrenomedulina, peptídeos natriuréticos (PNA, PCN, PNTc) e outros, que desempenham importantes funções regulatórias do tônus vascular. Além da regulação da PA, várias dessas substâncias controlam a volemia por meio de controle no balanço de sal e água e estrutura vascular via crescimento de células dos músculos lisos. Mais recentemente, outras ações têm sido atribuídas aos peptídeos vasoativos, como a interferência na coagulação e na inflamação. A All, um dos principais componentes do SRA, desempenha funções na manutenção da PA e volemia, promovendo vasoconstrição, retenção de sódio e crescimento do músculo liso vascular. O sistema de peptídeos natriuréticos se opõe aos efeitos fisiológicos do SRA, promovendo vasodilatação, natriurese e efeitos antitróficos. Enquanto a All é pró-inflamatória e pró-coagulante, os peptídeos natriuréticos inibem a inflamação e a coagulação. A bradicinina atua opondo-se ao SRA, pelo aumento do óxido nítrico, da prostaciclina e do fator ativador do plasminogênio tecidual, inibindo o efeito vasoconstrictor, o efeito trófico, a agregação plaquetária e a adesão de monócitos. O termo vasopectidase significa qualquer peptidase capaz de gerar ou inativar um peptídeo vasoativo. Os agentes inibidores da vasopectidase podem regular o balanço da vasoconstrição e da vasodilatação promovido pelo sistema de peptídeos vasoativos, promovendo efeitos benéficos no tônus e na função vascular. Por meio do aumento simultâneo dos peptídeos vasoativos (bradichinina e adrenomedulina) e da inibição da formação de All, os agentes inibidores da vasopectidase aumentam o nível de GMP cíclico nas células dos músculos lisos dos vasos, reduzindo a vasoconstrição e promovendo a vasodilatação. Essas drogas são representadas especialmente pelos IECA e pela endopeptidase neutral: neprilisina (NEP). Ao inibirem simultaneamente ambos, NEP e ECA têm demonstrado ser mais efetivos que os IECA disponíveis no momento. A inibição da endopeptidase neutra,

principal enzima responsável pela degradação dos peptídeos vasoativos em metabólitos inativos, por um lado proporciona aumento dos peptídeos com propriedades vasodilatadoras e possivelmente protetoras de acometimento de órgãos-alvo e, por outro, inibe a formação de AII⁴.

A regulação da homeostase de líquidos e tônus vascular envolve a participação de muitas vias metabólicas. Assim, a desregulação de apenas uma delas é suficiente para produzir aumento da PA. Dentre as vias participantes, a mais importante é o SRA, os peptídeos natriuréticos e os sistemas cinina (SNPK) e endotelina (SET). Essas alterações ocorrem concomitantemente em mais de uma via e, dessa forma, o controle da HA muitas vezes só é conseguido com anti-hipertensivos de mecanismos de ação diferentes⁴.

O SRA desempenha importante função na regulação da PA e da homeostase eletrolítica. Os inibidores do SRA demonstraram atuar não somente na redução da PA, mas também são capazes de reduzir a progressão de doenças renais, cardíacas e/ou vasculares, com benefícios na morbidade e na mortalidade cardiovascular. O SRA pode ser bloqueado em diferentes locais e por mecanismos diversos. Os agentes que inibem a ECA interferem na conversão da angiotensina I (AI) em AII. A atividade da ECA, embora predominantemente encontrada no endotélio dos vasos dos pulmões, ocorre também no endotélio de outros leitos vasculares e em outros tecidos, incluindo o coração e as artérias coronárias. A AII promove liberação de aldosterona pela suprarrenal, e esta se relaciona com aumento da PA, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca/vascular e arritmias ventriculares. Os BRAs são fármacos que atuam nos receptores AT1, responsáveis por todas as ações conhecidas da AII, incluindo vasoconstrição, liberação de aldosterona e efeitos no miocárdio e na vasculatura.

O sistema peptídeo natriurético (SPN) envolve uma série de peptídeos biológicos que estão envolvidos na regulação da PA e na volemia. Em humanos, consistem no peptídeo natriurético atrial (PNA), no peptídeo natriurético cerebral (PNC) e no peptídeo natriurético tipo C (PNT-C). Os PNAs e os PNCs são produzidos principalmente no miocárdio em resposta à distensão atrial. O PNT-C é liberado em resposta ao estresse de parede (*shear stress*), sendo encontrado no coração, nos rins, nos pulmões e no endotélio.

Os peptídeos natriuréticos possuem propriedades natriuréticas e vasodilatadoras potentes, inibindo a atividade do SRA, reduzindo a ação do sistema nervoso simpático, e também efeitos antiproliferativos e anti-hipertróficos^{5,6}.

O efeito dos peptídeos natriuréticos é controlado pela ação da endopeptidase neutral (neprilissina), que inativa as moléculas do peptídeo. Dessa forma, agentes que possam inibir a endopeptidase podem promover o aumento da duração do efeito dos peptídeos natriuréticos.

NEPRILISINA

A neprilissina é uma zinco-metaloprotease endotelial ligada à membrana de várias células em vários tecidos e responsável pela clivagem de endopeptídeos endógenos⁷. Foi inicialmente identificada nas membranas em borda de escova das células dos rins de coelhos. Estão presentes, além das células endoteliais, as células musculares lisas, miócitos cardíacos, células epiteliais renais e fibroblastos⁸⁻¹⁰. A NEP hidrolisa de maneira eficaz a bradicinina, o fator natriurético atrial, as angiotensinas I e II, substância P, endorfinas e neurotensina. A inibição isolada da NEP não provoca queda significativa da PA. Uma das explicações para tal efeito seria a interação com o metabolismo dos outros peptídeos vasoconstritores como a AII¹¹.

Os inibidores das vaso-peptidases inibem simultaneamente a NEP e a ECA. A ECA também é uma zinco-metalopeptidase que tem um papel importante na homeostasia circulatória: cliva o dipeptídeo C-terminal da angiotensina I produzindo o potente vasoconstritor AII e inativa o vasodilatador bradicinina. A NEP coexiste com a ECA em vários tecidos, e estudos recentes apontam para um efeito benéfico da inibição conjunta da ECA e da NEP no sistema cardiovascular. Reduzem a vasoconstrição e aumentam a vasodilatação, portanto reduzindo o tônus vascular e reduzindo a PA^{12,13}. As NEPs catalisam alguns peptídeos como os fatores natriuréticos atrial e cerebral, o fator natriurético C, a bradicinina (que tem efeito vasodilatador) e alguns vasoconstritores como a endotelina I (ETI) e a AII^{14,15}. Isso explica por que alguns inibidores das vaso-peptidases não reduzem a PA de forma significativa¹⁶.

ESQUEMAS DOS SISTEMAS

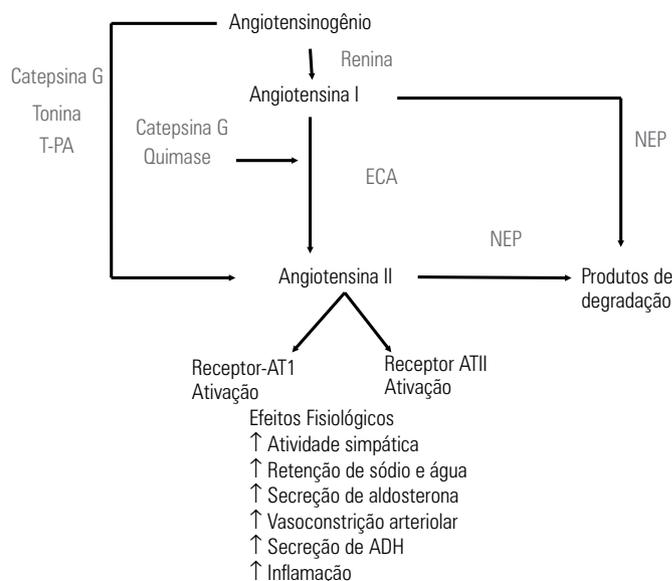


Figura 1. Representação esquemática do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

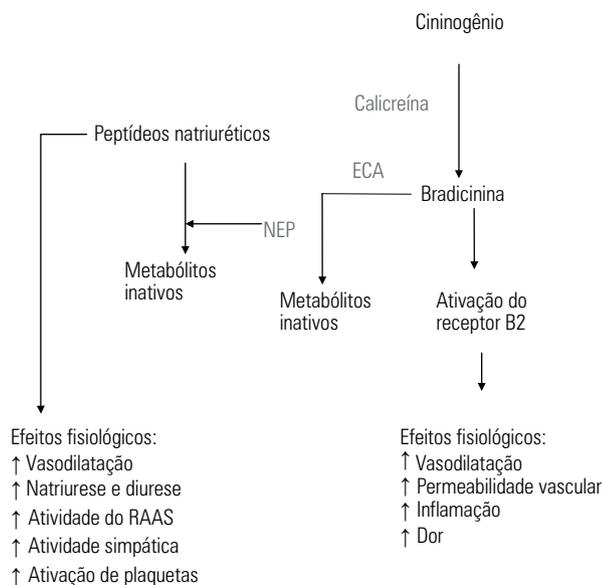


Figura 2. Representação esquemática dos peptídeos natriuréticos atriais e sua relação com a bradicinina.

CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL COM INIBIDORES DUPLOS DA ECA/NEP

A resposta inadequada de alguns pacientes hipertensos à monoterapia com inibidores da ECA ou NEP levou ao desenvolvimento de moléculas que inibem simultaneamente ambas as enzimas. Estudos recentes apontam para um efeito benéfico da inibição conjunta da ECA e da NEP no sistema cardiovascular; a adição de inibidores da NEP aos IECA reduz a PA mais efetivamente¹⁷.

Outra característica interessante é que tanto a ECA como a NEP são metaloproteínas que contêm zinco, o que torna mais fácil o desenho de uma molécula que bloqueie ambas. Na tabela 1, pode-se observar a relação de drogas inibidoras duplas da ECA/NEP (VPI) em fase de estudos¹⁸.

FÁRMACOS TESTADOS NOS ESTUDOS RANDOMIZADOS

SAMPATRILATO

Um estudo randomizado pequeno envolvendo 124 pacientes foi realizado comparando três diferentes doses de sampatrilato com lisinopril e placebo. Tal trabalho mostrou que o efeito anti-hipertensivo da combinação NEP-IECA é devido à dupla inibição, e não apenas à inibição da ECA¹⁹. Entretanto, essa droga apresentava biotransformação pequena por via oral e desde 2002 nenhum outro estudo foi feito em humanos²⁰.

SINORFAN

Trata-se de um potente inibidor das encefalinases ou endopeptidases-24.11, enzimas que participam da degradação do fator

natriurético (atrial)²¹. Esta foi estudada inicialmente em trabalhos com poucos pacientes no cenário da insuficiência cardíaca, demonstrando que a inibição da NEP poderia exercer um papel importante no tratamento dessa condição^{22,23}.

OMAPATRILATO

Trata-se do inibidor da NEP mais estudado, conforme mostrado na tabela 1. Muitos ensaios mostraram resultados semelhantes na redução da pressão arterial quando comparados com placebo e IECA²⁴.

O maior ensaio multicêntrico randomizado para tratamento da HA com essa droga foi o estudo OCTAVE, que envolveu 25.000 pacientes, comparando a eficácia do omapatrilato vs. enalapril. Nesse estudo a droga foi testada em três grupos de pacientes: 1) pacientes que nunca haviam se tratado de HA; 2) pacientes tratados e com a PA controlada com enalapril e que realizaram apenas uma troca; 3) pacientes em tratamento que não estavam controlados e que tiveram enalapril ou omapatrilato adicionados à terapia. Todos os grupos passaram por uma fase de titulação da dose das drogas até que fosse atingida a PA-alvo (140 x 90 mmHg). Quando isso não ocorria com a dose máxima preconizada pelo estudo, outras classes de fármacos poderiam ser acrescentadas ao esquema. A redução da PA sistólica foi melhor com omapatrilato nos três grupos (média de 3 a 4 mmHg) e mais pacientes estavam no alvo da PA que com enalapril. Além do angioedema, ambas as drogas tiveram o mesmo perfil de segurança²⁵.

A eficácia do omapatrilato também foi testada no tratamento da ICC. Um dos primeiros grandes estudos nesse tópico foi o IMPRESS, que envolveu 573 pacientes com ICC classe funcional (NYHA) II-IV e fração de ejeção de 40% ou menos já em uso de IECA. Os pacientes foram randomizados para receber omapatrilato 40 mg por dia (n = 289) ou lisinopril 20 mg (n = 284) por 24 semanas. O desfecho primário que consistia no aumento na tolerância de exercício em 12 semanas foi equivalente em ambos os grupos, porém o grupo omapatrilato apresentou mais eventos cardiovasculares sérios que o grupo lisinopril (7% vs. 12%, p = 0,04). Houve benefício significativo no grupo omapatrilato vs. lisinopril nos desfechos compostos de morte, admissão ou descontinuação do tratamento por piora da ICC [p = 0,035, 0,52 (0,28-0,96)]. O grupo omapatrilato melhorou mais a classe funcional dos pacientes classe III-IV que lisinopril (0,035). Com esses resultados, o omapatrilato tornou-se uma alternativa potencial para o tratamento de pacientes com ICC²⁶.

O segundo trabalho clínico mais importante em pacientes com ICC foi o estudo OVERTURE, que envolveu 5.777 pacientes com ICC classes funcionais II-IV. Um grupo de pacientes recebeu enalapril 10 mg 2x/dia (n = 2.884) e omapatrilato 40 mg 1x/dia (n = 2.886) por uma duração média de 14,5 meses²⁷. O desfecho primário foi definido como um composto de morte ou hospitaliza-

Tabela 1. Relação de drogas inibidoras duplas da ECA/NEP em fase de estudos

Ano	n	Droga	Objetivo de tratamento	Conclusão
1998	124	Samprilato	HAS	Vs. lisinopril Inibição da ECA dose-dependente. Reduziu a PA
1998	279	Sinorfan	ICC	Vs. placebo Nenhum efeito. Aumento da incidência de pancitopenia fatal
2000	573	Omapatrilato	ICC	Vs. lisinopril Poucos eventos cardiovasculares sérios com omapatrilato
2001	151	Omapatrilato	ICC	Vs. placebo. Melhora significativa de parâmetros hemodinâmicos
2002	167	Omapatrilato	HAS	Vs. enalapril Maior redução da pressão de pulso
2002	723	Omapatrilato	HAS	Vs. placebo Maior redução efetiva da PA com altas doses
2002	369	Omapatrilato	ICC	Diferentes doses de omapatrilato. Melhora dos parâmetros hemodinâmicos com altas doses
2002	5750	Omapatrilato	ICC	Vs. enalapril Reduz morte e reospitalização
2002	25000	Omapatrilato	HAS	Vs. enalapril Redução significativa da PA
2005	348	Omapatrilato	Angina	Vs. placebo Redução da angina. Melhora a tolerância ao exercício

Modificado de: Cuculi F, Erne P. Expert Opin Invest Drugs. 2011;20(4):457-63¹⁸.

ção que requeresse tratamento com medicações intravenosas. Não houve diferenças entre os grupos, e o omapatrilato não foi inferior ao enalapril. O grupo omapatrilato reduziu em 9% o risco de morte cardiovascular ou hospitalização ($p = 0,024$) e em 6% o risco de morte ($p = 0,339$). Os resultados do OVERTURE foram animadores, porém os casos de angioedema (2,2% vs. 0,8%) no grupo omapatrilato impediu que o FDA aprovasse essa droga.

Mediadores peptídicos participam da perfusão miocárdica e os inibidores da NEP podem induzir a vasodilatação coronária, e isso é decorrente da redução da degradação da bradicinina²⁸.

Estudos experimentais demonstraram que essas drogas reduzem a lesão miocárdica pós-reperfusão²⁹. Outro estudo que comparou omapatrilato com placebo mostrou que o primeiro era mais efetivo em melhorar a tolerância ao exercício e reduzir a isquemia miocárdica induzida pelo exercício, e os autores concluíram que outras vias devem ser inibidas pelas vasopeptidases para melhorar a angina crônica³⁰.

O angioedema é o efeito adverso que tem impedido a liberação para uso clínico corriqueiro desse medicamento. Trata-se de uma afecção autolimitada e aguda caracterizada pelo edema das mucosas. Afeta frequentemente os lábios, as pálpebras, a face, a língua, a laringe e os intestinos e causa lesões grandes e bem demarcadas que tipicamente se resolvem em dois a três dias, mas podem durar até sete dias. Essa complicação pode ocorrer após o uso de IECA, BRA e inibidores da NEP. Pacientes que desenvolveram angioedema com IECA podem apresentar

a mesma complicação com BRA ou apresentar esse sintoma mesmo após 10 anos do uso da medicação³¹.

Esse efeito adverso é mais frequente em indivíduos afro-descendentes³².

LCZ695: UM NOVO INIBIDOR DUPLO DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II E NEPRILISINA

Conforme relatado nos parágrafos anteriores, embora os inibidores das vasopetidasas reduzam a PA de forma efetiva, o risco de angioedema impede seu uso. Como as vias da bradicinina parecem estar envolvidas nesse efeito adverso, e este é muito menos frequente com os BRAs, os agentes que combinam a inibição da NEP com BRAs poderiam ser associados com os benefícios cardíacos dos inibidores da NEP e sem o risco aumentado de angioedema¹².

Desenvolvido usando uma técnica cristalográfica radiográfica, o LCZ696 é a primeira classe a atuar duplamente no receptor de All e receptor da NEP, que combina o BRA valsartana com outra parte da molécula com AHU377, um inibidor da NEP¹².

Tal droga foi testada em um estudo randomizado, placebo-controlado e de comparação ativa com a valsartana (BRA). Nesse estudo foram envolvidos 134 centros de pesquisa distribuídos em 18 países, incluindo os Estados Unidos da América do Norte, cujo recrutamento de pacientes teve início em setembro de 2007 a julho de 2008. Foram tratados de outubro de 2007 a julho de 2008. Os pacientes elegíveis para o estudo tinham

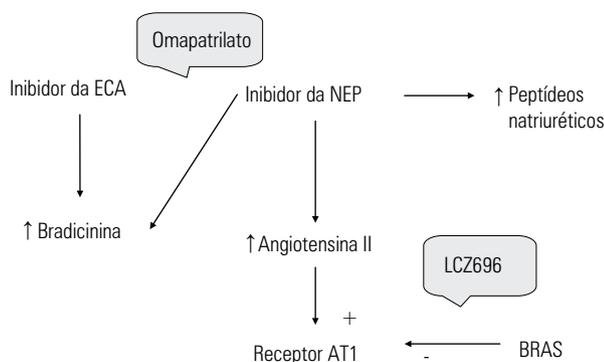


Figura 3. Representação esquemática dos mecanismos de ação do omapatrilato e do LCZ696. (Modificado de: Segura J, Ruilope LM. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:74-8.)

de 17 a 75 anos de idade e tinham HA leve a moderada, sem lesões de órgão-alvo (média da PAD com paciente sentado de 90-109 mmHg após período de *washout* ou 95-109 mmHg para pacientes sem tratamento anti-hipertensivo prévio). Maiores fatores de exclusão: HA grave (média da PAS com paciente sentado ≥ 180 mmHg), história de angioedema por IECA ou BRA ou inibidor da NEP, diabetes tipo 1 ou 2, HA secundária, história ou presença de cardiopatia estrutural ou funcional grave, doença hepática ou renal, anemia com repercussão clínica, alterações nas concentrações séricas de sódio e potássio. Outras classes de medicamentos foram proibidas no decorrer do estudo como o uso de outros anti-hipertensivos que não faziam parte do estudo, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase, antiarrítmicos, corticosteroides sistêmicos, anti-inflamatórios não hormonais, uso crônico de simpatomiméticos, alfabloqueadores, resinas de colestiramina e colestipol e inibidores de fosfodiesterase tomados 48 horas antes da consulta programada no protocolo.

Nas primeiras duas semanas de estudo, no período de *washout*, o tratamento não era cego. Na quinzena seguinte, os grupos se tornavam cegos e após um mês (quatro semanas) eram randomizados, de forma duplo-cega, por cada centro de estudo, em números iguais para oito grupos de tratamento que durou oito semanas:

- LCZ696 100 mg;
- LCZ696 200 mg;
- LCZ 400 mg (início com uma semana de 200 mg, aumentando após para 400 mg);
- valsartana 80 mg;
- valsartana 160 mg;
- valsartana 320 mg (início com uma semana, aumentado para 320 mg uma semana após até o fim do período de estudo).

Após oito semanas, os pacientes eram randomizados novamente ou para continuarem no mesmo grupo ou trocaram por placebo por uma semana. A análise de dados foi feita uma vez que todos os pacientes completaram o estudo. O mascaramento prosseguiu até que os dados entraram na base de dados clínicos, foram verificados e fechados.

Os desfechos primários foram: redução da média da PA diastólica com o paciente sentado durante o período de tratamento de oito semanas, que foi calculada como a diferença média de PA entre as três comparações pareadas das doses de LCZ696 e valsartana (LCZ696 100 mg vs. valsartana 80 mg; LCZ696 200 mg vs. valsartana 160 mg; (LCZ696 400 mg vs. valsartana 320 mg).

Desfechos secundários: redução da média da PA sistólica com o paciente sentado nos três grupos pareados comparados, redução da PA em cada grupo pareado da PA sistólica e diastólica no período de oito semanas de tratamento, mudança na média da PA diastólica no período de 13 semanas (no período de retirada das drogas de estudo) e na comparação da dose pareada, mudança na pressão de pulso durante o período de tratamento de oito semanas.

Além dessas variáveis, outros desfechos secundários também foram estudados: a porcentagem de pacientes em cada grupo que obteve boa resposta ao tratamento após oito semanas na PA diastólica (< 90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg do basal) e PA sistólica (< 140 mmHg ou redução ≥ 20 mmHg do basal). Foram comparadas também as taxas de controle da PA nas doses pareadas e um subestudo com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). A segurança das drogas do estudo foi determinada por exames bioquímicos, eletrocardiograma, exame físico e relatos de eventos adversos.

Os resultados mostraram que dos 1.328 pacientes arrolados no estudo, 1.215 completaram o tratamento de oito semanas. A média da redução da PA diastólica com paciente sentado com LCZ696 comparado com doses pareadas e equivalentes de valsartana mostrou diferenças significativas a favor do LCZ696: (redução média: -2,17 mmHg, IC 95% -3,28 a -1,06; $p < 0,0001$). A redução na média da PA diastólica com LCZ696 200 mg vs. valsartana 160 mg foi significativamente diferente (-2,97 mmHg, -4,88 a 1,07, $p = 0,0023$) e para LCZ696 400 mg vs. valsartana 320 mg também (-2,70 mmHg, -4,61 a -0,80, $p = 0,0055$). O LCZ696 foi bem tolerado e nenhum caso de angioedema relatado. Não houve óbitos no período de oito semanas e apenas três eventos adversos sérios foram relatados, nenhum deles foi considerado decorrente das drogas do estudo.

Conclui-se que, comparado com a valsartana, o duplo bloqueio proporcionado pelo LCZ696 promove redução plena e complementar da PA, o que sugere que essa droga seja uma

opção promissora no tratamento da HA e das doenças cardiovasculares. Entretanto, alguns comentários podem ser tecidos sobre esse estudo randomizado. Bloch e Basile³³ consideram que a porção da molécula inibidora da NEP (AHU377) reduz menos a PA que quando associada ao domínio antagonista do receptor da angiotensina, mostrando que é esse efeito (inibição da angiotensina) que melhora a PA e reduz o angioedema³⁴. Interessantemente, as dosagens neuro-hormonais realizadas no estudo não foram capazes de prever o efeito anti-hipertensivo. A população de afrodescendentes, mais suscetível ao angioedema, foi de apenas 8% do total da amostra. Portanto, a segurança da droga quanto ao angioedema precisa ser testada em ensaios futuros e, quem sabe, com um desenho mais adequado para isso.

Estágios de HA mais graves precisam ser testados com essa droga, inclusive pacientes diabéticos, renais crônicos. Os idosos não estavam representados neste estudo (idade máxima 75 anos). Pelo potencial benefício na insuficiência cardíaca, tal droga necessitaria ser estudada também nesse grupo.

A comunidade médica aguarda os próximos resultados de ensaios com essa promissora droga que pode ser mais uma opção no manuseio das doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. The Lancet. Health in Brazil. 2011 May 9. Disponível em: <http://www.thelancet.com/series/health-in-brazil>. Acesso em: 10 Nov, 2011.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid – Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
3. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC. Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):7-10.
4. Daull P, Jeng AY, Battistini B. Towards triple vasopetidase inhibitors for treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(3):247-56.
5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.
6. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension*. 2007;49:419-26.
7. Margulies KB, Barclay PL, Burnett JC Jr. The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(7):2036-42.
8. Graf K, Kohene P, Grafe M, Zhang M, Auch-Schwelk W, Fleck E. Regulation and differential expression of neutral endopeptidase 24.11 of human endothelial cells. *Hypertension*. 1995;26(2):230-5.
9. Erdos EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11(enkephalinase) and related regulation of peptide hormones. *FASEB J*. 1989;3(2):145-51.
10. Dussaule JC, Stefanski A, Bea ML, Ronco P, Ardaillou R. Characterization of endopeptidase in vascular smooth muscle cells of rabbit renal cortex. *Am J Physiol*. 1993;264(1 pt 2):F45-52.
11. Bevan EG, Connel JM, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, et al. Candoxatril a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertens*. 1992;10:607-13.
12. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacoucière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255-66.
13. Burnett JC. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens*. 1999;17(Suppl 1):S37-43.
14. Stephenson SL, Kenny AJ. The hydrolysis of alfa human natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidases 24-11. *Biochem J*. 1987;243(1):183-7.
15. Murphy LJ, Corder R, Mallet AI, Turner AJ. Generation by the phosphoramidom sensitive peptidases, endopeptidases 24.11, and thermolysin of endothelin-I and c-terminal fragment from big endothelin-1. *Br J Pharmacol*. 1994;113(1):137-42.
16. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy man. Effects in hemodynamic, sympathetic activity heart rate variability and endothelin. *Hypertension*. 1995;26(6pt2):1160-6.
17. Favrat B, Burnier M, Nussberger J, Lecomte JM, Brouard R, Waeber B, et al. Neutral endopeptidase versus angiotensin converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;797-804.
18. Cuculi F, Erne P. Combined neutral endopeptidase inhibitors. *Expert Opin Invest Drugs*. 2011;20(4):457-63.
19. Walls EJ, Ramsay LE, Hettiarachchi J. Combined inhibition of neutral peptidase and angiotensin converting enzyme by sampatrilat in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(4):439-49.
20. Allikmets K. Sampratrilat shire. *Curr Opin Invest Drugs*. 2002;3(4):578-81.
21. Dussaule JC, Grangé JD, Wolf JP, Lecomte JM, Gros C, Schwartz JC, et al. Effect of sinorphan, an enkephalinase inhibitor, on plasma atrial natriuretic plasma factor and sodium urinary excretion in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Metab*. 1991;72(3):653-9.
22. Varin J, Duboc D, Weber S, Fouchard J, Schwartz JC, Muffat-Joly M, et al. Effect of sinorphan, an endopeptidase inhibitor on severe congestive cardiaca insufficiency. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991;84(10):1465-71.
23. Kahn JC, Patey M, Dubois-Rande JL, Merlet P, Castaigne A, Lim-Alexandre C, et al. Effect of sinorphan on plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet*. 1990;335(8681):118-9.
24. Mitchell GF, Izzo JL Jr, Lacourcière Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Association of pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension. *Circulation*. 2002;105(25):2955-61.
25. Kostis JB, Parker M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (Octave) Trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):103-11.
26. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril in exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomized trial. *Lancet*. 2000;356(9230):615-20.
27. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum K, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
28. Piedimonte G, Nadel JA, Long CS, Hoffman JI. Neutral endopeptidase on the heart. Neutral endopeptidase inhibits isoproterenol-induced myocardial hypoperfusion in rats by reducing bradikinin degradation. *Circ Res*. 1994;75(4):770-9.
29. Schriefer JA, Broudy EP, Hassen AH. Inhibitors of bradikinin-inactivating enzymes decreases myocardial ischemia reperfusion following 3 or 7 days of reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(3):970-5.
30. Chaitman BR, Iwleva A Y, Ujda IM, Lenis JH, Toth C, Stieber DM, et al. Antianginal efficacy in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;5(11):1283-9.
31. Hoover T, Lippman M, Grouzmann E, et al. Angiotensin enzyme inhibitor induced angioedema: a review of the pathology and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):50-61.
32. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systemic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006;332(7551):1177-81.
33. Bloch MJ, Basile J. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin blocker alone. *J Clin Hypertens*. 2010;12(10):809-12.
34. Segura J, Ruilope LM. Dual acting angiotensin receptor-neprilysin inhibition. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:74-8.

Hipertensão resistente: como eu trato

Resistant hypertension: how I treat

Oswaldo Passarelli Júnior¹

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como pressão arterial (PA) que permanece acima da meta apesar do uso de três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes em doses otimizadas, tendo preferencialmente um diurético tiazídico, ou diante de uma PA controlada com quatro ou mais medicações¹. O prognóstico da HA resistente é desconhecido, porém a exposição em níveis pressóricos elevados por longo tempo eleva o risco cardiovascular por meio do comprometimento frequente dos órgãos-alvo, especialmente do coração, cérebro e rins. Utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003 a 2008, 8,9% dos pacientes hipertensos em geral apresentavam critérios de HAR². Dentre os pacientes hipertensos tratados, 12,8% eram portadores de HAR. Embora a definição de HAR seja baseada na medida da PA no consultório, a utilização da MAPA permite a identificação dos pacientes chamados "pseudorresistentes", sendo recomendada para a confirmação do diagnóstico³. A abordagem clínica dos pacientes portadores de HAR merece uma investigação especial, pela maior prevalência de lesão em órgãos-alvo e de hipertensão secundária. Dessa maneira, além dos exames de rotina, exames complementares adicionais para detecção de lesão em órgãos-alvo e diagnóstico de hipertensão secundária devem ser realizados seguindo um fluxograma de abordagem de uma HA de difícil controle (Figura 1).

TRATAMENTO

O cenário comum de apresentação na prática clínica da HAR é o de uma população obesa, com alto consumo de sódio, com expansão volumétrica, fazendo uso de combinações medicamentosas anti-hipertensivas em subdoses ou combinações inadequadas, com baixa adesão tanto ao tratamento medi-

camentoso como a um estilo de vida saudável, por isso todas essas variáveis devem ser verificadas e corrigidas.

O excesso de sal, além de aumentar os níveis pressóricos e ser um fator de risco para hipertensão arterial, causa lesões em órgãos-alvos independentemente da PA por meio de complexos mecanismos endoteliais que são parcialmente dependentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁴. Um estudo prospectivo, cruzado e randomizado, realizado em pacientes portadores de HAR, comparou o efeito pressórico entre uma dieta de alto (> 250 mmol sódio ou 14,3 g sal/dia) e baixo (< 50 mmol sódio ou 2,8 g sal/dia) sal em 12 pacientes com HAR⁵. A dieta de baixo sal reduziu a PA de consultório sistólica e diastólica em 22,7 e 9,1 mmHg, respectivamente, comparado com a dieta de alto sal. O efeito anti-hipertensivo obtido com a dieta de baixo sal em pacientes com HAR foi o maior já demonstrado e é comparado ao efeito combinado de dois medicamentos anti-hipertensivos.

A combinação de iECA ou BRA, bloqueador do canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínico de ação prolongada e diurético tiazídico costuma ser bastante eficaz e com boa tolerância clínica, sendo a melhor combinação tripla, a mais sinérgica na busca da meta pressórica preconizada, representando o trio de ouro a ser implementado. Diuréticos tiazídicos de ação prolongada, como a clortalidona, por ter uma potência anti-hipertensiva maior que a hidroclorotiazida e uma meia-vida plasmática estimada entre 45 e 60 horas, são os recomendados para a maioria dos portadores de HAR. Os diuréticos de alça são preferíveis se o *clearance* de creatinina for inferior a 30 ml/min.

Várias classes de fármacos anti-hipertensivos disputam a posição de quarto fármaco, sem que até o momento tenha sido realizado qualquer estudo entre elas que demonstrem a

¹ Médico-Assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil.

Correspondência para: Oswaldo Passarelli Júnior. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, 5º andar – 04012-180 – São Paulo, SP. Telefones: (11) 5085-6244/6274. Fax: (11) 5549-1902. E-mail: passarellijr@superig.com.br

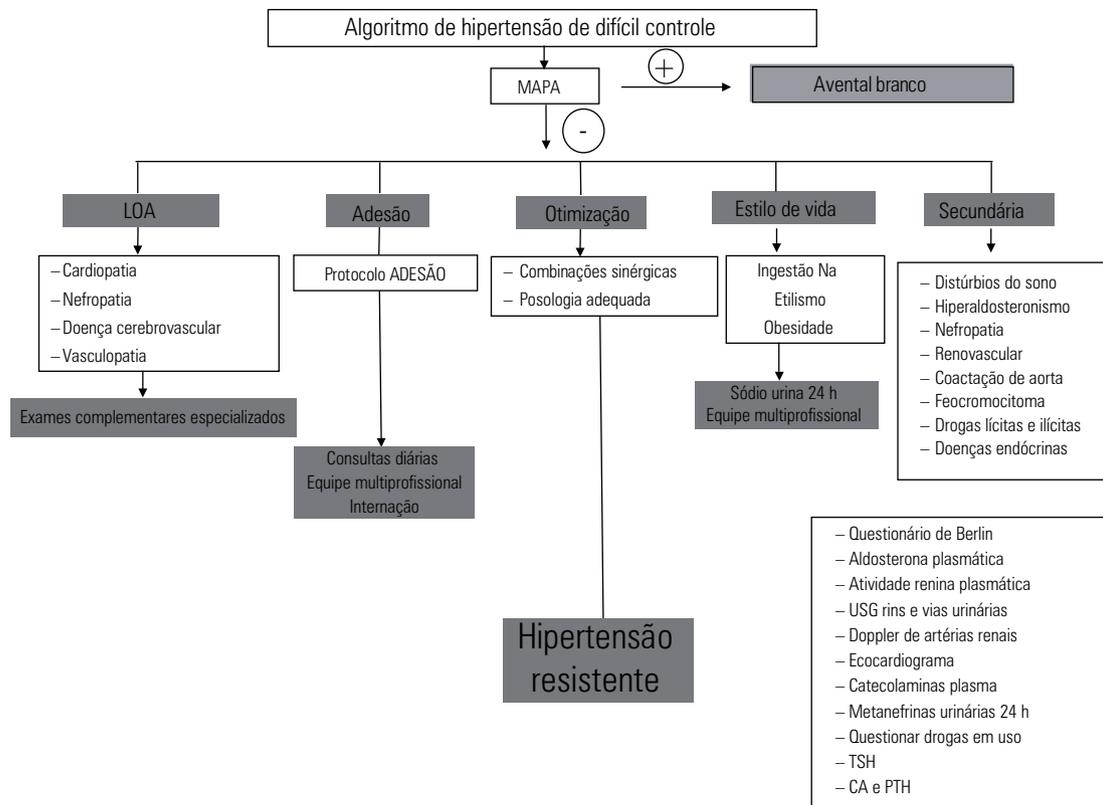


Figura 1. Algoritmo para diagnóstico e investigação de hipertensão resistente.

superioridade de uma em relação à outra, tanto em potência anti-hipertensiva como em proteção cardiovascular. A adição de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides ao tratamento medicamentoso convencional reduz a PA de forma significativa em pacientes com HAR. Em um subestudo do estudo ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*)⁶, 1.411 participantes que terminaram o estudo e não tiveram a PA controlada com três agentes anti-hipertensivos receberam espironolactona (média 25 mg) como quarto medicamento. Após seguimento médio de 1,3 ano, a PA sistólica e diastólica reduziu 21,9 e 9,5 mmHg, respectivamente, independentemente da idade, sexo, tabagismo e presença de diabetes.

A escolha de medicamentos adicionais à combinação quádrupla (iECAou BRA, BCC, diurético e espironolactona) deve ser individualizada (Figura 2). A internação deve ser recomendada diante de pacientes que após seis meses de otimização terapêutica não tenham atingido a meta pressórica preconizada, sendo o padrão-ouro de verificação da adesão; frequentemente esses pacientes apresentam redução pressórica expressiva após alguns dias, não raramente necessitando de menor posologia em relação a que faziam em ambulatório.

A HAR é um problema relativamente comum na prática clínica, com significativo aumento na morbidade cardiovascular.

A confirmação diagnóstica de HAR pela MAPA e a investigação cuidadosa de lesões de órgãos-alvo e hipertensão secundária são de fundamental importância na abordagem do paciente hipertenso resistente. Medidas terapêuticas como redução da ingestão de sal e o uso de espironolactona são eficazes na redução pressórica e devem fazer parte do tratamento do paciente portador de HAR.

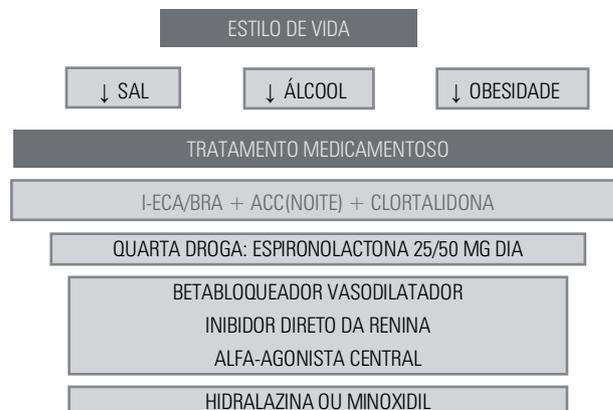


Figura 2. Fluxograma do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-19.
2. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
3. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De la Cruz JJ, Armario P, *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
4. Sanders PW. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F237-43.
5. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, *et al.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475-81.
6. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, *et al.* Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49:839-45.

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

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à Hipertensão Arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise de todos os autores, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

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

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a 5ª edição do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med.* 1997;336:309-15.

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos.
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente.
- 2a. Somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa.
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores.
4. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e os textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1 Página de rosto, composta por:

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

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

1.3 Abstract, versão em inglês do item 1.2.

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

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

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

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

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

1.6 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al.*, se sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas a seguir:

1.6.1 Artigo de Revistas – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al.*), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, como no exemplo abaixo:

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

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

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

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

- Número de autores: no máximo 10 (dez);
- Título: no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/Abstract (português e inglês);
- Número máximo de palavras no resumo: 300;
- Texto completo: no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- Referências: número máximo permitido 40;
- Tabelas e Figuras: no máximo são permitidas 8 (oito) no total de ambas.

Igualmente aos Artigos Originais deverão ser apresentados de conformidade com as características abaixo estabelecidas.

2.1 Página de rosto, contendo:

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

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

2.3 Abstract, versão em inglês do item 1.2.

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

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

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

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

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

2.6 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al.*, se sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas a seguir:

2.6.1 Artigo de Revistas – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al.*), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, como no exemplo a seguir:

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

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

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

3. Comunicações Breves – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

4. Cartas ao Editor

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

5. Casos Clínicos

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

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

6. Editoriais e artigos de interesse

Somente serão publicados quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

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

8. Sessão Como eu faço

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

9. Seção Pós-Graduação

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

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

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