

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial

Emergências hipertensivas: epidemiologia, definição e classificação

Aspectos fisiopatológicos e clínicos das emergências hipertensivas

Encefalopatia hipertensiva. Fisiopatologia e abordagem terapêutica

ARTIGOS ORIGINAIS

Incidência de aterosclerose ocliterante periférica em pacientes com doença coronariana

Análise do prognóstico de hipertensos cadastrados no HiperDia

Hipertensão arterial de difícil controle e o polimorfismo A1166C do gene *AT1*

LITERATURA ATUAL

Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesos tratados com três anti-hipertensivos diferentes no Estudo ALLHAT

Dieta Mediterrânea reduz pressão arterial de 24 horas, glicemia e lipídios: ensaio clínico randomizado de um ano

Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em pacientes hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesidade tratados com três diferentes anti-hipertensivos no ALLHAT

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

PUBLICAÇÕES DE 2013

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão arterial e apneia obstrutiva

Número 2 – Abril / Junho

Diferenças entre os anti-hipertensivos

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão arterial em situações especiais

Número 4 – Outubro / Dezembro

Hipertensão na mulher**PUBLICAÇÕES DE 2014**

Número 1 – Janeiro / Março

Novos Fatores de Risco Cardiovascular

Número 2 – Abril / Junho

Fatores de Risco para a Hipertensão

Número 3 – Julho / Setembro

Emergências Hipertensivas I

EXPEDIENTE

Editor

Rui Póvoa

Editores-AssistentesLuiz Aparecido Bortolotto
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 Básic)
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)
Alexandre Alessi (PR)
Andréa Araujo Brandão (RJ)
Antônio Carlos P. Chagas (SP)
Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)
Armando da Rocha Nogueira (RJ)
Armênio C. Guimarães (BA)
Audes Feitosa (PE)
Carlos Eduardo Negrão (SP)
Celso Amodeo (SP)
Cibele Rodrigues (SP)
Claudia Forjaz (SP)
Dalton Vassalo (ES)
Dante M. A. Giorgi (SP)David de Padua Brasil (MG)
Décio Mion Júnior (SP)
Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)
Eduardo Barbosa (RS)
Eduardo Barbosa Coelho (SP)
Eduardo M. Krieger (SP)
Emilton Lima Júnior (PR)
Flávio Borelli (SP)
Flávio D. Fuchs (RS)
Gilson Soares Feitosa (BA)
Hélio C. Salgado (SP)
Heno Ferreira Lopes (SP)
Ínes Lessa (BA)
Joel Heimann (SP)José Antonio F. Ramirez (SP)
José Augusto Barreto Filho (SE)
José Carlos Aidar Ayoub (SP)
José Eduardo Krieger (SP)
José Luis Santello (SP)
José Márcio Ribeiro (MG)
Katia Ortega (SP)
Lourenço Gallo Júnior (SP)
Luciano Drager (SP)
Márcio Kalil (MG)
Maria Eliane C. Magalhães (RJ)
Maria Teresa Nogueira Bombig (SP)
Maurício Wajngarten (SP)
Michel Batlouni (SP)Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)
Oswaldo Passarelli Jr. (SP)
Paula Freitas Martins Burgos (SP)
Paulo Toscano (PA)
Rafael Leite Luna (RJ)
Rogério Baumgratz de Paula (MG)
Sérgio Henrique Ferreira (SP)
Weimar Sebba (GO)
William da Costa (SP)
Wille Oigman (RJ)
Yoná Afonso Francisco (SP)



Diretoria (Biênio 2014/2015)

Presidente	Angelo Amato V. de Paola
Vice-Presidente	Sergio Tavares Montenegro
Diretora Científica	Maria Da Consolação Vieira Moreira
Diretor de Comunicação	Maurício Batista Nunes
Diretor Administrativo	Emilio Cesar Zilli
Diretor Financeiro	Jacob Atié
Diretor de Relações Governamentais	Luiz César Nazário Scala
Diretora de Pesquisa	Fernanda Marciano Consolim Colombo
Diretor de Departamentos Especializados	Jorge Eduardo Assef
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Abrahão Afiune Neto
Diretor de Qualidade Assistencial	Pedro Ferreira De Albuquerque
Diretor de Tecnologia da Informação	José Carlos Moura Jorge
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Costa Magalhães
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Assessoria Especial da Presidência	Fábio Sândoli De Brito
Governador - ACC Brazil Chapter	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenadorias Adjuntas	
Editoria do Jornal SBC	Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio Lucchese
Coordenadoria de Educação Continuada	Estêvão Lanna Figueiredo
Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes	Luiz Carlos Bodanese
Coordenadoria de Integração Governamental	Edna Maria Marques de Oliveira
Coordenadoria de Integração Regional	José Luis Aziz



Diretoria (Biênio 2014/2015)

Presidente	Luiz Aparecido Bortolotto
Vice-Presidente	Eduardo Barbosa
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Weimar Barroso e Marcus Malachias
Diretores do Curso Online	Andréia Brandão e Antonio Felipe Sanjuliani
DHA Presente	Weimar Barroso
Comissão Científica	Nelson Siqueira
	Sergio Baiocchi
	Paulo Cesar Jardim
	Andréa Araujo Brandão
	Marco Mota Gomes
	Augusto Rocha
	Roberto Dischinger Miranda
	Heitor Moreno
	Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Rui Manoel dos Santos Póvoa
Diretor Administrativo	Sérgio Baiocchi Carneiro
Diretor Financeiro	Carlos Roberto Sobrinho
Diretor Científico	Antônio Felipe Sanjuliani
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Márcio Kalil

Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA

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

Produção Editorial – Zeppelini Editorial / Instituto Filantropia

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

127 EDITORIAL

128 PALAVRA DO PRESIDENTE

ARTIGOS DE REVISÃO

129 Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial

Days Oliveira de Andrade, Sara Patrícia de Oliveira Santos, José Fernando Vilela-Martin

134 Emergências hipertensivas: epidemiologia, definição e classificação

Márcio Gonçalves Sousa, Oswaldo Passarelli Júnior

140 Aspectos fisiopatológicos e clínicos das emergências hipertensivas

Juan Carlos Yugar-Toledo, Luciana Neves Cosenso-Martin, José Fernando Vilela-Martin

148 Encefalopatia hipertensiva. Fisiopatologia e abordagem terapêutica

Carolina Gonzaga

ARTIGOS ORIGINAIS

152 Incidência de aterosclerose ocliterante periférica em pacientes com doença coronariana

Kleber Jordão de Souza, Bruna Gímenes Rolim, Fernanda Vizzotto Toreto, Francis Lopes Pacagnelli, Murillo de Oliveira Antunes, Fabiano Carazzai Pacheco, Henrique Issa Artoni Ebaid, Romulo Cesar Arnal Bonini, Vagner Raso, Margaret Assad Cavalcante

157 Análise do prognóstico de hipertensos cadastrados no HiperDia

Eleazar Marinho Freitas de Lucena, Luciana Moura Mendes, Danyelle Farias de Nóbrega, Renata Newman Leite Cardoso dos Santos, Geraldo Eduardo Guedes de Brito, Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro, João Agnaldo do Nascimento

163 Hipertensão arterial de difícil controle e o polimorfismo A1166C do gene AT1

Joelmir Colman, Lucas Kraeski Krum, Mara Cristina de Almeida, Roberto Ferreira Artoni, Marcelo Ricardo Vicari, Gabriela Cordeiro da Costa, Mário Augusto Cray da Costa, Viviane Nogaroto

LITERATURA ATUAL

169 Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesos tratados com três anti-hipertensivos diferentes no Estudo ALLHAT

Efrain Reisin, John W. Graves, José-Miguel Yamal, Joshua I. Barzilay, Sara L. Pressel, Paula T. Einhorn, Richard A. Dart, Tamrat M. Retta, Mohammad G. Saklayen, Barry R. Davis; ALLHAT Collaborative Research Group

Comentário: Antônio Carlos de Souza Spinelli, Fábio Moura, Audes Feitosa

171 Dieta Mediterrânea reduz pressão arterial de 24 horas, glicemia e lipídios: ensaio clínico randomizado de um ano

Mónica Doménech, Pilar Roman, José Lapetra, Francisco J. García de la Corte, Aleix Sala-Vila, Rafael de la Torre, Dolores Corella, Jordi Salas-Salvadó, Valentina Ruiz-Gutiérrez, Rosa-Maria Lamuela-Raventós, Estefania Toledo, Ramon Estruch, Antonio Coca, Emilio Ros

Comentário: Armando da Rocha Nogueira

173 Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em pacientes hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesidade tratados com três diferentes anti-hipertensivos no ALLHAT

Efrain Reisin, John W. Graves, José-Miguel Yamal, Joshua I. Barzilay, Sara L. Pressel, Paula T. Einhorn, Richard A. Dart, Tamrat M. Retta, Mohammad G. Saklayen, Barry R. Davis; ALLHAT Collaborative Research Group

Comentário: Audes Magalhães Feitosa, André Sansonio de Moraes



Neste terceiro volume da Revista Brasileira de Hipertensão, dedicamos espaço aos artigos de revisão sobre as emergências hipertensivas. Devido a heterogeneidade e ao grande número de situações desta descompensação clínica estudadas, dividimos os textos em duas partes. A sequência de artigos será publicada no último volume do ano desta revista.

As emergências hipertensivas são situações onde a pressão arterial se eleva e ocorre descompensação de algum órgão alvo. De acordo com o órgão alvo afetado, esta emergência hipertensiva tem suas características clínicas e há a particularização da terapêutica. Essas situações ocorrem quando existe um substrato anatomopatológico e inflamatório.

O texto inicial é do grupo de pesquisadores da Clínica de Hipertensão e Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), e aborda, com grande profundidade, os aspectos relacionados a hipertensão e a inflamação. Este conhecimento é necessário para entender os mecanismos que levam as emergências hipertensivas a apresentarem um substrato anatomopatológicos na estrutura vascular.

Na sequência, o Dr. Marcio de Souza junto com o Dr. Oswaldo Passarelli Jr., do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em São Paulo, definem, com alto grau de academicismo, o que são as emergências hipertensivas, sem perder os aspectos práticos tão importantes no manuseio deste tipo de paciente. O Dr. Juan Carlos Yugar-Toledo, do mesmo grupo de São José do Rio Preto, aborda os aspectos fisiopatológicos e clínicos das emergências — dados importantes para a compreensão dos mecanismos que levam o hipertenso a esta situação.

E, finalmente, a Dra Carolina Gonzaga inicia, neste número, a descrição da primeira emergência hipertensiva. Aborda, com profundidade e atualidade, os conceitos e tratamento atuais da encefalopatia hipertensiva, que é um representante didático da descompensação hipertensiva.

Quero desejar a todos uma boa leitura e agradecer a todos os participantes deste número pela colaboração de alta qualidade, que valoriza cada vez mais esta revista.

Rui Póvoa
Editor



Com este número da Revista de Hipertensão, vocês terão uma grande oportunidade de se atualizarem nas abordagens diagnóstica e terapêutica das principais emergências hipertensivas. Tal situação é encontrada frequentemente nos prontos-socorros de nossos hospitais e exige o correto reconhecimento para o tratamento mais adequado, evitando assim complicações associadas.

Aproveito a oportunidade para reforçar a divulgação de nosso XI Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA), que acontecerá de 30 de outubro a 1 de novembro em Porto de Galinhas, Pernambuco. O Congresso está sendo conduzido de forma exemplar pelo Doutor Audes Feitosa, e a programação científica elaborada pela Comissão Científica está muito abrangente, com destaque para pontos muito importantes da prática clínica da hipertensão arterial. Além disso, teremos a presença de vários convidados estrangeiros de renome internacional, como o Doutor Antonio Coca, da *European Society of Hypertension*, e o Doutor Fernando Pinto, da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, e vários representantes da *Latin American Society of Hypertension*, os quais reforçam a grande colaboração internacional entre essas sociedades e o DHA.

Conto com sua presença em Pernambuco.

Luiz A. Bortolotto*

*Presidente (Gestão 2014-2015) do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – São Paulo (SP), Brasil.

Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial

Inflammation, endothelial dysfunction and acute events in hypertension

Days Oliveira de Andrade¹, Sara Patrícia de Oliveira Santos¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

A inflamação tem sido reconhecida como importante fator no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica e suas complicações agudas. Evidências indicam que a inflamação vascular possa estar envolvida tanto na gênese quanto na evolução da hipertensão arterial sistêmica, em conjunto com outros fatores bem estabelecidos. Alterações endoteliais causam inflamação localizada e lesões vasculares. A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores, sendo definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio. O endotélio detecta estímulos mecânicos (*shear stress*) e hormonais, e em resposta libera agentes vasomotores e inflamatórios, que afetam a homeostase vascular. O processo inflamatório pode prejudicar os mecanismos de reparação, como o recrutamento de células progenitoras endoteliais. Esses dados têm desencadeado estudos sobre vários marcadores inflamatórios e doenças cardiovasculares, reforçando a importância dos mecanismos de disfunção endotelial.

PALAVRAS-CHAVE

Inflamação; endotélio; hipertensão; citocinas; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Inflammation has been recognized as an important factor in the development of hypertension and of its acute complications. Evidences indicate that vascular inflammation may be involved in both the pathogenesis and the evolution of hypertension, together with other well-established factors. Endothelial changes cause localized inflammation and vascular injury. Endothelial dysfunction occurs when the vasoconstrictor effects outweigh the vasodilator effects, defined as an alteration of endothelium-dependent vascular relaxation. The endothelium detects mechanical (*shear stress*) and hormonal stimuli and releases vasomotor response and inflammatory agents that affect vascular homeostasis. The inflammatory process can damage repair mechanisms such as the recruitment of endothelial progenitor cell, which contribute to vascular repair. These data have triggered studies on various inflammatory markers and cardiovascular disease, reinforcing the importance of the endothelial dysfunction mechanisms and the participation of endothelium in this process.

KEYWORDS

Inflammation; endothelium; hypertension; cytokines; cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A inflamação é reconhecida como um importante fator no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares e de complicações, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aterosclerose e acidente vascular cerebral (AVC), cuja etiologia envolve comprometimento morfológico e funcional do endotélio e das plaquetas. Nessas condições, os níveis de mediadores inflamatórios estão aumentados na circulação e nos tecidos.¹

Durante a última década, vários estudos têm relatado que a inflamação sistêmica está associada ao desenvolvimento de HAS. A hipótese de que a hipertensão seja uma desordem inflamatória tem aumentado com estudos que demonstraram que a elevação de marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e outros, associam-se com o aumento do risco de hipertensão em indivíduos normotensos.²

Nesta revisão, focaremos fenômenos que envolvem inflamação e a liberação de marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e ativação do sistema imunológico em eventos agudos e crônicos da hipertensão arterial.

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio, que cursa com uma inflamação localizada e, posteriormente, lesões vasculares. A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores, levando a uma alteração do relaxamento vascular.³

O endotélio, o maior órgão do corpo, está estrategicamente localizado entre a parede de vasos sanguíneos e a corrente sanguínea. Ele detecta estímulos mecânicos (*shear stress*) e hormonais, tais como substâncias vasoativas. Em resposta a esses estímulos, libera agentes vasomotores e inflamatórios, que afetam a homeostase vascular. Entre as substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio estão óxido nítrico (NO), prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e peptídeo natriurético tipo-C. Entre os agentes vasoconstritores, incluem-se endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (Ang II), tromboxano A_2 e espécies reativas de oxigênio (ERO). Moduladores inflamatórios incluem NO, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), E-selectina e NF- κ B, que por sua vez participam da modulação da homeostase vascular. Fator inibidor de tecido, fator von Willebrand, prostaciclina, tromboxano A_2 , inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e fibrinogênio são outros moduladores que participam desse processo. O endotélio também contribui para a mitogênese, a angiogênese, a permeabilidade vascular e o equilíbrio de fluídos.^{4,5}

AGENTES VASOMOTORES E INFLAMATÓRIOS PRESENTES NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

As ERO regulam várias classes de genes, incluindo os que controlam a formação de moléculas de adesão, substâncias quimiotáticas e enzimas antioxidantes. Além disso, como eles ativam metaloproteinases e participam do processo de vasoconstricção, sua produção é de particular relevância para doenças vasculares.⁶

Vários mecanismos de indução da disfunção endotelial são atribuídos à Ang II, assim como a produção de prostanoídes vasoconstritores, ERO e a liberação de ET-1. Portanto, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA) e do receptor do bloqueador da angiotensina têm sido usados para melhorar a vasodilatação dependente do endotélio em vários experimentos.⁷ Dentre os peptídeos vasoconstritores mais potentes destaca-se a ET-1, produzida e liberada principalmente pelas células endoteliais. Esse peptídeo é também envolvido na proliferação e hipertrofia de células musculares lisas vasculares.⁶

A limitação funcional do endotélio vascular é encontrada em todas as formas de doença cardiovascular e também em indivíduos com resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2. O processo inflamatório está diretamente relacionado à disfunção endotelial, uma vez que essa é caracterizada pela capacidade fibrinolítica prejudicada, superprodução de fatores de crescimento, aumento da expressão de moléculas inflamatórias e de adesão, produção excessiva de ERO, aumento do estresse oxidativo, desregulação hemodinâmica e maior permeabilidade da camada celular.⁸

Células endoteliais inflamatórias, que são liberadas da parede do vaso em locais de lesão vascular, se tornam potenciais marcadores de inflamação endotelial. Essas células são caracterizadas pela expressão de proteínas de aderência vascular (VAP-1), que representam moléculas de adesão celular que contribuem para o extravasamento dos leucócitos e promovem a formação de peróxido de hidrogênio, aumentando o estresse oxidativo e ampliação da resposta inflamatória.⁹ O processo inflamatório pode prejudicar os mecanismos de reparação, que envolvem o recrutamento de células progenitoras endoteliais para o sítio da lesão vascular. Essas células derivadas da medula óssea têm a capacidade de proliferar, migrar e se diferenciar em células endoteliais maduras, contribuindo para a reparação vascular.¹⁰

Alman et al.¹¹ demonstraram que o aumento de níveis de marcadores inflamatórios está associado à progressão da calcificação em artéria coronária de adultos com e sem diabetes tipo 1, fato que evidencia a associação entre doenças cardiovasculares e inflamação.

A PCR está entre as proteínas pró-inflamatórias mais estudadas. É produzida no fígado e também em células de músculo liso vascular e em macrófagos de lesões ateroscleróticas, sob o controle transcricional da IL-6. Por sua vez, a

IL-6 induz o estado protrombótico e tem papel na amplificação de um estado pró-inflamatório ao aumentar a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR.¹² A elevação de PCR e moléculas de adesão como E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina foi observada em pacientes portadores de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Além disso, a PCR e a L-selectina foram relacionados com a função diastólica do ventrículo esquerdo, indicando mais um papel para a inflamação na geometria e função anormal do ventrículo esquerdo.¹³

Outro fator participante na modulação da homeostase é o PAI-1, que desempenha um papel importante na inibição da fibrinólise devido à sua inibição de ativação do plasminogênio.¹⁴ Níveis sanguíneos elevados de PAI-1 têm sido associados à elevada recorrência de episódios de infarto agudo do miocárdio (IAM),¹⁵ PAI-1 também tem mostrado uma correlação positiva com o risco de fatores de risco ateroscleróticos, tais como obesidade, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.¹⁶

A taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE) foi usada como uma medida indireta da inflamação em algumas pesquisas. A relação entre TSE e aterosclerose mostrou-se frequentemente prolongada em indivíduos com doença coronária. Autores observaram que a explicação mais provável para a associação observada entre TSE e IAM era justificada pela progressão das alterações ateroscleróticas.^{17,18}

Vella et al.¹⁹ demonstraram que marcadores de resistência à insulina eram significativamente relacionados aos fatores de risco cardiovascular, incluindo a glicemia de jejum, triglicérides, pressão arterial sistólica e diastólica. Eles também observaram que esses marcadores foram associados com adiponectina e PCR.

Esses estudos evidenciam não só um papel direto entre agentes vasomotores, inflamatórios e as doenças cardiovasculares, mas também sinalizam a importância de reconhecer a disfunção endotelial como uma resposta inflamatória que integra vários órgãos e sistemas.

INFLAMAÇÃO E O PAPEL DO SISTEMA IMUNE NA HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Alterações inflamatórias parecem estar envolvidas na gênese da HAS e nos fatores de risco relacionados, contribuindo para a remodelação vascular, crescimento celular, extravasamento de leucócitos, aumento do estresse oxidativo, produção de citocinas, ativação de células imunes e pró-inflamatórias e vias de sinalização.²⁰

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória potente, que desempenha um papel fundamental na regulação das respostas imunes e inflamatórias, incluindo inibição do NF- κ B, o que resulta na redução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Evidências indiretas indicam que a IL-10 tem um efeito protetor sobre a função endotelial no diabetes e na hipertensão.^{21,22} Kassan et al.²³ identificaram células T reguladoras

CD4⁺CD25⁺ e IL-10 como novos alvos para o tratamento da disfunção endotelial na HAS. Eles demonstraram que a IL-10, liberada pelas células T, reduz a atividade da NADPH oxidase, aumenta a atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, posteriormente, melhora o relaxamento microvascular do endotélio em artérias de resistência de ratos hipertensos.²³

Özkan et al.²⁴ mostraram uma associação com ativação plaquetária e marcadores de disfunção endotelial que conduzem à ativação do sistema de coagulação, por meio do aumento do nível de um novo marcador de ativação plaquetária, SCUBE1. Esse marcador se apresentou elevado em pacientes recentemente diagnosticados hipertensos. Os parâmetros que afetaram os níveis de SCUBE1 foram PAS, PAD, ácido úrico, colesterol total, triglicérides e lipoproteína de baixa densidade (LDL).

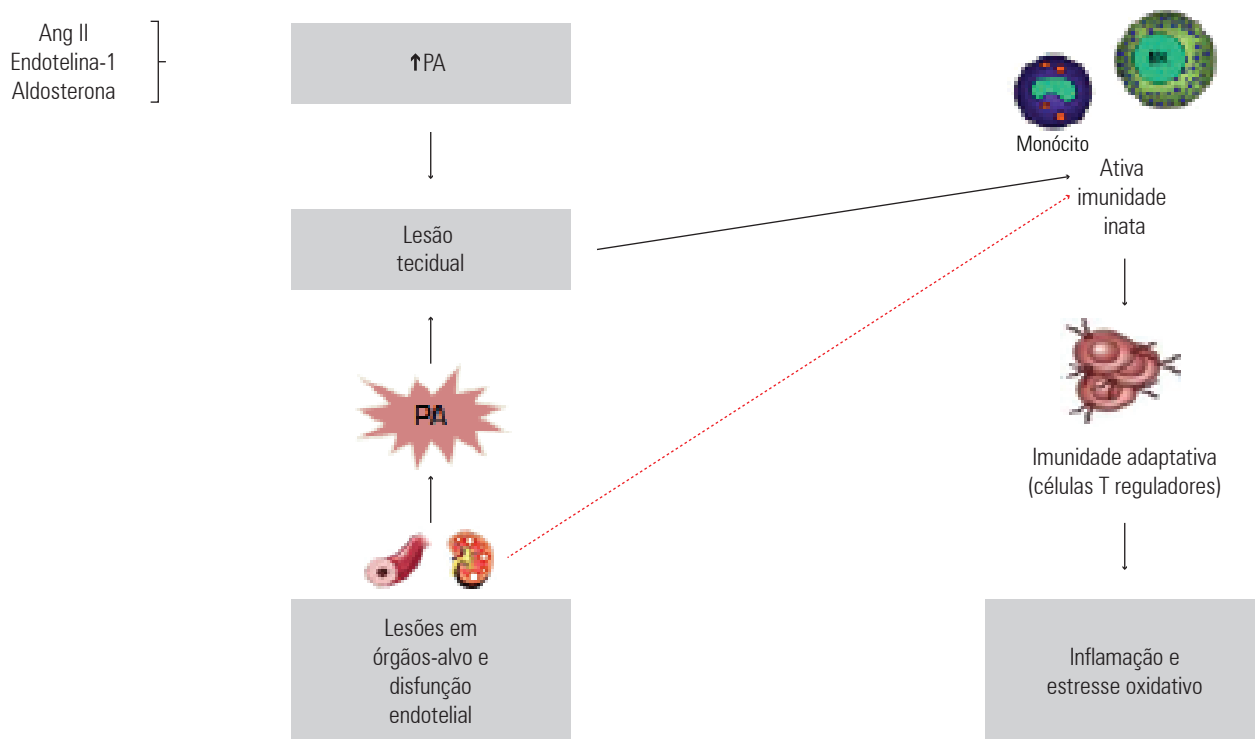
Vários estudos têm demonstrado que os linfócitos T reguladores modulam a elevação da pressão induzida por Ang II, estresse oxidativo vascular, inflamação e disfunção endotelial, estendendo descobertas sobre os efeitos dos linfócitos T reguladores sobre os efeitos de Ang II no coração. Linfócitos T reguladores parecem estar implicados nos mecanismos que modulam o grau em que Ang II pode induzir hipertensão, lesão vascular e resposta inflamatória.^{25,26}

Para compreensão sobre a contribuição das células T na HAS e na disfunção vascular, Guzik et al.²⁷ examinaram o efeito da Ang II na infiltração vascular de células T. Observaram que o número de linfócitos CD4⁺ circulantes e o receptor da quimiocina CCR5 estavam significativamente aumentados em ratos tratados com infusão de Ang II por duas semanas.

Num experimento feito em ratos *knockout* para células B e T, constatou-se que a ausência da expressão de linfócitos T preveniu a hipertensão induzida pela Ang II, a lesão vascular e a infiltração de células imunes.²⁸ O aumento da rigidez arterial está associado à lesão vascular induzida por Ang II tanto em ratos como em seres humanos, e isso se associa ao grau de inflamação.²⁹ Barhoumi et al.²⁸ mostraram que a transferência adotiva de linfócitos T como estratégia de modulação da homeostase imunológica que interfere com a rigidez vascular induzida por Ang II contribui para a fisiopatologia da hipertensão.^{28,30} A Figura 1 exemplifica o papel da imunidade na HAS.

FATORES QUE AJUDAM A COMBATER A LESÃO VASCULAR

A restauração de células progenitoras endoteliais (CPE) observada em ratos espontaneamente hipertensos após exercício físico promoveu melhora na função endotelial vascular e na capacidade de reparação por processo de angiogênese. Além disso, houve aumento na circulação do fator de crescimento endotelial (VEGF) e NO, potentes moléculas que provocam liberação de CPE, acompanhados da redução de ERO.³¹



PA: pressão arterial; Ang II: angiotensina II

Figura 1. Papel da imunidade na hipertensão. Estímulos hipertensivos (ang II, endotelina-1 e aldosterona) causam elevação inicial da pressão arterial que pode progredir em lesão tecidual. Essa lesão provoca ativação da imunidade inata e, posteriormente, da adaptativa. Ambas as imunidades contribuem para inflamação e estresse oxidativo, desencadeando lesões em órgãos-alvo e manutenção da PA elevada. Isso resulta em um círculo vicioso de ativação do sistema imunológico, inflamação e estresse oxidativo, promovendo assim a progressão da doença.

A liberação de mediadores centrais em resposta à HAS induzida por Ang II pode conduzir diretamente à ativação de células T. Por outro lado, alguns anti-hipertensivos (hidralazina) parecem não reduzir a ativação das células T e a posterior infiltração vascular encontrada nesses casos.²⁵

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NOS EVENTOS AGUDOS DA HIPERTENSÃO

O risco cardiovascular é contínuo em pacientes com HAS, levando a um maior risco de eventos agudos, tais como: ICC, IAM, AVC e doença renal. Uma das formas de apresentação da hipertensão arterial é uma elevação aguda da pressão arterial (PA) conhecida por crise hipertensiva (CH). A CH, evento agudo hipertensivo, é caracterizada por uma elevação rápida e sintomática da PA com ou sem risco de deterioração de órgãos-alvo (rins, coração, cérebro e artérias), podendo levar a um risco imediato ou potencial de vida.^{32,33} A CH é dividida em urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH), caracterizadas respectivamente por ausência ou presença de lesões em órgãos-alvo (LOA).^{34,35}

Um estudo multicêntrico italiano, realizado no período de um ano, forneceu evidências de que eventos agudos como CH envolvem pouco menos de cinco pacientes de cada mil admitidos no

departamento de emergência dos centros envolvidos. A alta frequência de pacientes com hipertensão desconhecida e o maior risco de EH em homens do que em mulheres também foi observado.³⁵ Em um estudo brasileiro foi constatada maior frequência de CH em mulheres, principalmente UH, refletindo provavelmente um maior número de mulheres na população hipertensa, contudo, o maior número de casos de EH foi em homens, assim como no estudo italiano.³⁶ Outro estudo realizado de forma prospectiva também observou um maior número de homens no grupo EH, sugerindo que sejam mais susceptíveis às LOA.³⁷

Em um estudo de caracterização de pacientes com idade ≤ 45 anos internados com diagnóstico de EH, o principal fator de risco foi um diagnóstico prévio de HAS, e apenas 17,3% eram aderentes à terapia no momento da admissão. O AVC hemorrágico foi a forma mais comum de apresentação,³⁸ diferente do estudo de Martin et al.³⁶, no qual a maior frequência foi de AVC isquêmico, seguido pelo hemorrágico e lesões cardiovasculares (insuficiência ventricular esquerda com edema agudo de pulmão e doença coronariana isquêmica aguda).

Recentemente, demonstrou-se que na hipertensão induzida por Ang II ocorre ativação plaquetária, mediada pela P-selectina, e que os níveis de PCR ultra-sensível (PCRus) estavam aumentados durante

o evento agudo (CH) e diminuíram após a resolução da CH. Também houve aumento da leucometria e do fibrinogênio, refletindo aumento da atividade inflamatória. Pacientes com aumento dos níveis de PCR têm vasorelaxamento prejudicado, o que pode contribuir para a EH.³⁹

Van den Born et al.⁴⁰ também comprovaram o aumento da atividade fibrinolítica, ativação plaquetária e geração de trombina em pacientes com CH na presença ou ausência de retinopatia hipertensiva associada com disfunção endotelial. Eles observaram aumento de P-selectina nos indivíduos com e sem complicações de isquemia, sugerindo que a ativação plaquetária é encontrada na CH.

As variações temporais de citocinas pró-inflamatórias em situação de estresse agudo foram o principal foco de um estudo japonês que mostrou elevação transitória da IL-1 β periférica logo após 20 minutos do início do episódio de estresse agudo. A IL-1 β é produzida principalmente por monócitos e macrófagos; portanto, sua migração para a circulação pode resultar em aumento dos seus níveis circulantes. Os autores concluíram que o estresse psicológico agudo induzido causou elevação transitória do número de células do sistema imunológico pela ativação do sistema nervoso simpático.⁴¹

Inflamação vascular, hipertensão arterial, disfunção endotelial e ativação do sistema imune constituem uma grave doença que afeta milhões de indivíduos. Estudos indicam que quando associadas às outras condições como eventos agudos, resistência insulínica, dislipidemias e diabetes, poderiam propor uma nova composição de achados. Para essa finalidade, são necessários mais estudos para compreender melhor os mecanismos pelos quais os marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial atuam nos eventos de elevação aguda da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

- Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension*. 2013;62(1):118-25.
- Prujm M, Vollenweider P, Mooser V, et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Human Hypertens*. 2013;27(3):169-75.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):291-303.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
- Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, et al. Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int Heart J*. 2014;55(2):160-4.
- Féletou M, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H985-1002.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S314-21.
- Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction: a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-31.
- Airas L, Lindsberg PJ, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Vascular adhesion protein-1 in human ischaemic stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(4):394-402.
- Eirin A, Zhu ZY, Woollard JR, et al. Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. *Hypertension*. 2013;62(3):585-91.
- Alman AC, Kinney GL, Tracy RP, et al. Prospective association between inflammatory markers and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1967-73.
- Rothbacher D, Kleiner A, Koenig W, et al. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e45907.
- Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013;27(1):13-7.
- Cale JM, Lawrence DA. Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr Drug Targets*. 2007;8(9):971-81.
- Panahloo A, Mohamed-Ali V, Gray RP, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute phase reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):297-304.
- Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:76.
- Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:219-23.
- Toss F, Nordström A, Nordström P. Inflammation in young adulthood is associated with myocardial infarction later in life. *Am Heart J*. 2013;165(2):164-9.
- Vella CA, Burgos X, Ellis CJ, et al. Associations of insulin resistance with cardiovascular risk factors and inflammatory cytokines in normal-weight Hispanic women. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1377-83.
- Savoia C, Sada L, Zezza L, et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:281240.
- DeMarco VG, Arora AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76.
- Tinsley JH, South S, Chiasson VL, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(3):R713-9.
- Kassam M, Galan M, Partyka M, et al. Interleukin-10 released by CD4(+)CD25(+) natural regulatory T cells improves microvascular endothelial function through inhibition of NADPH oxidase activity in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(11):2534-42.
- Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, et al. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013;26(6):748-53.
- Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2010;107(2):263-70.
- Nahrendorf M, Swirski FK. Regulating repair: regulatory T cells in myocardial infarction. *Circ Res*. 2014;115(1):7-9.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
- Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469-76.
- Rehman A, Ismail SB, Naing L, et al. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among Malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):184-9.
- Kassam M, Wecker A, Kadowitz P, et al. CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1939-43.
- Fernandes T, Nakamura JS, Magalhães FC, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens*. 2012;30(11):2133-43.
- Gasques JCP, Roland DMS, Cesarino CB. Caracterização da crise hipertensiva em pacientes de grupo de hipertensão de um ambulatório-escola. *Rev Enferm UERJ*. 2008;16(1):46-50.
- Carey RM. Overview of endocrine systems in primary hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):265-77.
- Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, et al. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed*. 2014;26(1):12-6.
- Pinna G, Pascale C, Fomengo P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014 9(4):e93542.
- Martin JFV, Higashiana E, Garcia E, et al. Perfil de crise hipertensiva. Prevalência e apresentação clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):125-30.
- Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, et al. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res*. 2011;34(3):367-71.
- Garcia GM, Miúdo V, Lopes CGAM, et al. Characterization of patients aged 45 or under admitted with hypertensive emergencies in the Hospital do Prenda. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(1):19-25.
- Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, et al. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2012;27(6):368-73.
- van den Born B-JH, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29(5):922-7.
- Yamakawa K, Matsunaga M, Isowa T, et al. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress. *Biol Psychol*. 2009;82(1):25-32

Emergências hipertensivas: epidemiologia, definição e classificação

Hypertensive emergencies: epidemiology, definition and classification

Márcio Gonçalves Sousa¹, Oswaldo Passarelli Júnior²

RESUMO

Embora vários termos tenham sido aplicados para hipertensão grave, tais como crise hipertensiva, emergências ou urgências, todos eles são caracterizados por elevações agudas da pressão arterial que podem estar associados com lesão de órgão-fim (crise hipertensiva). Práticas de tratamento variam consideravelmente por causa da falta de evidências que suportam o uso de um agente terapêutico em detrimento de outro. O objetivo desta revisão foi analisar a fisiopatologia das crises hipertensivas comumente encontradas, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), encefalopatia hipertensiva, dissecação aórtica, edema pulmonar agudo e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, e fornecer uma abordagem racional para o seu tratamento com base em princípios fisiopatológicos e farmacológicos relevantes.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; encefalopatia hipertensiva; retinopatia hipertensiva.

ABSTRACT

Although various terms have been applied to severe hypertension, such as hypertensive crisis, emergencies, or urgencies, they are all characterized by acute elevations in blood pressure that may be associated with end-organ damage (hypertensive crisis). Treatment practices vary considerably because of the lack of the evidence supporting the use of one therapeutic agent over another. The purpose of this review is to examine the pathophysiology of commonly encountered hypertensive crises, including stroke, hypertensive encephalopathy, aortic dissection, acute pulmonary edema and preeclampsia/eclampsia and to provide a rational approach to their treatment based upon relevant pathophysiologic and pharmacologic principles.

KEYWORDS

Hypertension; hypertensive encephalopathy; hypertensive retinopathy.

INTRODUÇÃO

Estima-se que existe no mundo cerca de 1 bilhão de indivíduos portadores de hipertensão arterial (HA), e que aproximadamente 1% dessa população em algum momento de sua vida pode apresentar uma elevação acentuada da pressão arterial (PA),¹ caracterizando uma crise hipertensiva, com ou sem lesão aguda e progressiva em órgão-alvo. Não existe, até o momento, consenso quanto a um ponto de corte em relação ao valor pressórico anormal, nem estudos comparativos que tenham demonstrado

com evidência científica como definir essas entidades clínicas, que se apresentam de maneira heterogênea na prática clínica. As diferentes diretrizes internacionais na área da HA pouco abordam devido à diversidade conceitual, falta de estudos clínicos e heterogeneidade de apresentação, ficando, na maior parte das vezes, a critério do médico especialista uma abordagem individualizada conforme a sua experiência clínica.

Inúmeros estudos epidemiológicos estabeleceram a associação da HA com eventos cerebrovasculares, renais e cardiovasculares,

Recebido em: 20/06/2014. Aprovado em: 25/08/2014.

¹Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

²Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Márcio Gonçalves Sousa – Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500, 10º andar – Ibirapuera – CEP: 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil –

E-mail: marciosousa@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

havendo uma relação contínua e linear entre a PA e o risco cardiovascular. Em razão principalmente dessas complicações, a HA apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, como os gastos com consultas e internações hospitalares, estimando-se que 25% de todos os pacientes atendidos em serviços de emergência sejam por elevação pressórica acentuada.²

Desde que o termo hipertensão maligna foi inicialmente usado, em 1914, um grande número de medicamentos orais e intravenosos tem sido desenvolvido para o tratamento da emergência hipertensiva e da HA crônica.³ Esse termo foi inicialmente utilizado porque a mortalidade em 1 ano após uma emergência hipertensiva, em 1928, era de 80% (semelhante ao prognóstico de câncer); mais tarde, os avanços na terapia médica reduziram a mortalidade em 1 ano para 10%.⁴

A epidemiologia dessa doença paralela à distribuição da hipertensão essencial tem elevada incidência entre os idosos e os afro-americanos, com os homens sendo afetados duas vezes mais do que as mulheres.⁵

Zampaglione et al.² avaliaram a prevalência das crises hipertensivas em um departamento de emergência por 12 meses em Turim, Itália. As crises hipertensivas — urgências (76%) e emergências (24%) — representaram 3% do total de visitas dos pacientes, mas 27% de todas as emergências médicas. Não tinham conhecimento sobre hipertensão prévia, até aquela consulta, 8% dos pacientes com emergência e 28% com urgência.

Estudos longitudinais de González et al.⁶ e Lip et al.⁷ sugerem que a prevalência de casos de emergência e os dados demográficos dos pacientes têm permanecido estáveis ao longo das últimas quatro décadas. Lane et al.⁸ seguiram 446 emergências hipertensivas, um acompanhamento médio de 103,8 meses, e relataram uma melhora significativa na sobrevida em 5 anos de 32,0%, antes de 1977, a 91,0% em pacientes diagnosticados entre 1997 e 2006.

O *Studying the Treatment of Acute hypertension* (STAT)⁹ é um registro de 1.588 pacientes com hipertensão grave em 25 instituições nos EUA, seguidos entre janeiro de 2007 e abril de 2008, que foram tratados com terapia intravenosa. Nesse registro, a mortalidade hospitalar foi de 6,9%, com um total de mortalidade em 90 dias de 11% e uma taxa de readmissão em 90 dias de 37%. A grande maioria dos pacientes que se apresentaram com uma emergência hipertensiva no departamento de emergência já tinha sido previamente diagnosticada com HA e recebido drogas anti-hipertensivas.^{10,11} No entanto, em muitos desses pacientes o controle da PA antes da crise foi inadequado.¹¹ A falta de um cuidado médico primário, bem como a falta de adesão aos anti-hipertensivos prescritos, tem sido associada com o desenvolvimento de uma emergência hipertensiva.^{10,12}

No estudo prospectivo de Saguner et al.,¹³ sexo feminino, alto grau de obesidade, doença arterial coronariana e não adesão

à medicação foram associados com crise hipertensiva. Neste estudo, a não adesão foi o mais importante fator associado com crise hipertensiva (*hazard ratio* [HR] 5,88; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,59 – 21,77; $p < 0,01$). Tanto em grandes áreas metropolitanas como em comunidades menores, o uso de drogas ilícitas foi relatado como importante fator de risco para o desenvolvimento das emergências hipertensivas.¹²

A crise hipertensiva é mais frequente entre negros, fumantes, mulheres em uso de anticoncepcional, classe social de baixo poder aquisitivo, pacientes submetidos a alto grau de estresse; portadores de hipertensão secundária renovascular e com excesso de catecolaminas como feocromocitoma; envolvidos com uso de cocaína; pacientes que suspenderam abruptamente o uso de α_2 -agonistas ou betabloqueadores ou álcool; e aqueles não aderentes ao tratamento com anti-hipertensivos orais.¹⁴

DEFINIÇÃO

Urgências e emergências hipertensivas surgiram como propostas para uma classificação operacional das crises hipertensivas, em 1993, pelo *V Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*.¹⁵ No momento, três terminologias podem representar a mesma entidade clínica: o termo crise hipertensiva, consagrado pelo uso; a terminologia crise hipertensiva, subdividida em: urgências e emergências hipertensivas; e, por fim, a utilização apenas da terminologia urgências e emergências hipertensivas, tendência atual.¹⁶

Urgências hipertensivas são situações em que há elevação pressórica acentuada (definida arbitrariamente como uma elevação pressórica diastólica ≥ 120 mmHg) sem lesão em órgãos-alvo de forma aguda e progressiva.

Emergências hipertensivas são situações em que há elevação pressórica acentuada (definida arbitrariamente como uma elevação pressórica diastólica ≥ 120 mmHg), porém com lesão em órgãos-alvo de forma aguda e progressiva.

O valor pressórico considerado elevado é empírico, havendo menor referência em relação à pressão arterial sistólica (PAS), em consequência da sua maior variabilidade. Há determinadas condições clínicas que devem ser consideradas emergências hipertensivas, apesar de valores pressóricos inferiores aos citados pela definição, como a eclâmpsia, a dissecação aguda da aorta, e a glomerulonefrite em crianças. Outro fator importante e de difícil mensuração é a velocidade da elevação pressórica: quanto mais rápida, maior é a probabilidade de não haver adaptação ao mecanismo de autorregulação pressórica. A redução pressórica deve ser cautelosa, evitando-se queda abrupta da PA, pelo risco de complicações como hipoperfusão e isquemia cerebral, lesão miocárdica e renal.

A finalidade dessa mudança de paradigma é valorizar a repercussão hemodinâmica, e não apenas o valor da PA. Não

há consenso até o momento, e inúmeras são as classificações de emergências hipertensivas: algumas são verdadeiras emergências hipertensivas, outras são emergências médicas, e a elevação pressórica é um fator coadjuvante, sem comprovação de que a administração de fármacos anti-hipertensivos com a finalidade de promoção de uma redução da PA de maneira acentuada e aguda muda sua história natural.

O tratamento farmacológico das emergências hipertensivas depende do tipo de lesão em órgão-alvo, variando desde uma não intervenção até uma intervenção extremamente cautelosa da PA. Em situações como a falência do ventrículo esquerdo, a encefalopatia hipertensiva e a dissecação aguda da aorta, a redução pressórica deve ser imediata e agressiva. A maioria das sugestões nessa área é baseada na experiência pessoal de especialistas, pela falta de estudos clínicos randomizados comparando um tratamento mais agressivo *versus* um mais conservador, devendo a decisão clínica ser individualizada.

PSEUDOCRISE HIPERTENSIVA

Infelizmente, o termo “urgência” tem sido utilizado para conduzir tratamento agressivo e exagerado em vários pacientes com hipertensão (nem sempre acentuada e complicada). Geralmente, pacientes com queixas de cefaleia, dor torácica atípica, dispnéia, estresse psicológico agudo e síndrome de pânico associadas a PA elevada não caracterizam uma urgência ou emergência hipertensiva, sendo na realidade uma pseudocrise hipertensiva, e são tratados frequentemente com fármacos de maneira desnecessária em serviços de pronto atendimento.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DAS URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

A história da HA é de relevante importância, pois fornece o nível pressórico habitual, o controle prévio, a medicação utilizada, o grau de adesão e a história progressiva de comprometimento de órgãos-alvo. Os sintomas e sinais que surgirem desse comprometimento em muito auxiliarão no diagnóstico. Da mesma forma, o questionamento sobre o uso de drogas simpaticomiméticas é muito importante, sejam elas lícitas (inibidores do apetite, descongestionantes nasais e outras) ou ilícitas (cocaína). Caso o paciente esteja impossibilitado de fornecer essas informações, deve-se tentar obtê-las de familiares ou conhecidos.

Os sintomas relatados advêm da disfunção do órgão-alvo atingido e dos sinais das alterações nos sistemas cardiovascular, cerebral e renal. Os exames complementares serão pedidos de acordo com as alterações encontradas no exame clínico, e dois exames de rotina devem ser realizados: fundo de olho e eletrocardiograma. O primeiro para avaliar as alterações na papila e na retina, pois as hemorragias e os exsudatos algodinosos de retina e o edema de papila são facilmente visíveis pelo oftalmoscópio. O segundo informa a existência de doenças cardiovasculares progressivas (Figura 1).

CONDUTA NAS URGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Não há evidências científicas de que a administração de fármacos anti-hipertensivos por via endovenosa ou sublingual diminui o risco cardiovascular muda a história natural da doença, sendo, dessa maneira, controversa a preconização de redução pressórica imediata, bem com a orientação que muitas diretrizes recomendam de redução pressórica

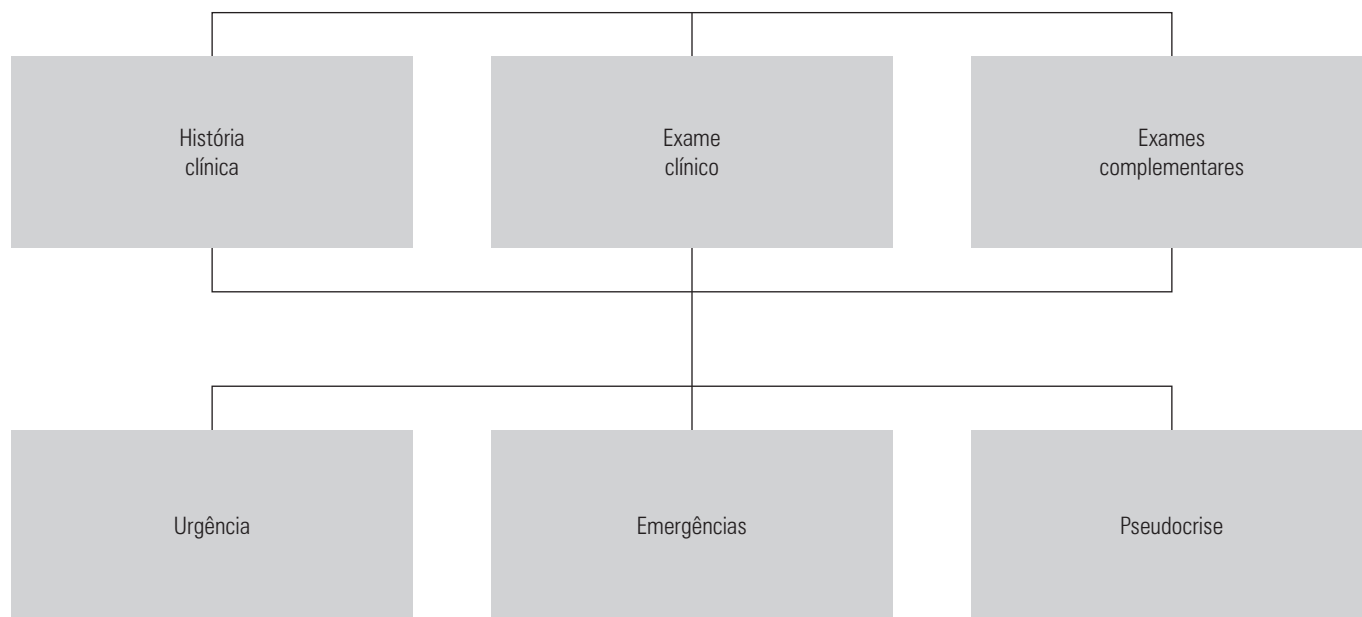


Figura 1. Avaliação clínica das urgências e emergências hipertensivas.

em 24 horas. Nesses casos, como não existe lesão aguda e progressiva em órgãos-alvo, nem evidência de risco de vida imediato pela elevação pressórica acentuada, e na maioria dos pacientes existe uma falta de adesão ao tratamento farmacológico e ao estilo de vida saudável, a otimização com reintrodução dos fármacos anti-hipertensivos por via oral é a conduta mais racional. A abordagem clínica deve ser feita em ambulatório, sem necessidade de tratamento hospitalar, com preferência pela combinação fixa de medicamentos, agendando nova avaliação num prazo máximo de sete dias.

Estima-se que o risco absoluto de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) nesse grupo seja pequeno. O estudo *VA Cooperative Trial*,¹⁷ randomizado, placebo-controlado, avaliou 143 pacientes com PA diastólica entre 115 a 130 mmHg e demonstrou que nenhum evento cardiovascular ocorreu nos primeiros 3 meses, em ambos os grupos (placebo e tratamento). Uma revisão da Cochrane realizada por Perez et al.¹⁸ demonstrou não existir nenhuma evidência do benefício da administração de fármacos anti-hipertensivos na redução da morbidade e mortalidade de pacientes portadores de urgências hipertensivas.

A terminologia urgência hipertensiva é inadequada e deveria ser abolida da prática clínica, pois induz médicos e pacientes a sensação de estar diante de uma situação clínica que necessita de intervenção medicamentosa imediata, para redução pressórica rápida por causa de um suposto risco iminente de um evento cardiovascular.

CLASSIFICAÇÃO DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

As emergências hipertensivas podem ser classificadas em: encefalopatia hipertensiva; dissecação aguda da aorta; edema agudo do pulmão com falência ventricular esquerda; hemorragia intracerebral; angina instável; IAM; eclâmpsia.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

Emergência hipertensiva cerebrovascular caracterizada pela tríade: HA severa, alterações do nível de consciência e, frequentemente, papiledema. Diante da suspeita clínica, é necessário realizar tomografia computadorizada para um diagnóstico diferencial com tumores, hemorragias cerebrais ou intoxicações exógenas.

O tratamento com o nitroprussiato de sódio deve ser imediato, apesar de este medicamento aumentar a pressão intracerebral. Esse efeito colateral é compensado pela redução pressórica sistêmica.

DISSECÇÃO AGUDA DA AORTA

Havendo suspeita clínica, é necessário realizar o ecocardiograma transtorácico e, se possível, o transesofágico. Fazer o diagnóstico

diferencial com o IAM. O tratamento farmacológico independe do tipo de dissecação, e a meta pressórica a ser atingida é uma exceção dentro das emergências hipertensivas — o mais precoce e mais baixa possível. O tratamento ideal inclui a associação de betabloqueador (já que reduz a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a PA) com o nitroprussiato de sódio (pela rapidez e potência anti-hipertensiva). Os pacientes com dissecação aguda da aorta do tipo A devem ser encaminhados para cirurgia (exceto na vigência de comorbidades que contraindiquem o tratamento cirúrgico), e os do tipo B devem ser mantidos em tratamento clínico.

EDEMA AGUDO DE PULMÃO COM FALÊNCIA VENTRICULAR ESQUERDA

A elevação pressórica aguda e a incapacidade do músculo cardíaco em elevar seu débito diante da pós-carga aumentada podem desencadear o edema agudo de pulmão. O tratamento inclui a redução do volume circulante com diurético de alça por via intravenosa, associado a fármacos vasodilatadores venosos e arteriais (predominantemente venosos), dos quais os preconizados são o nitroprussiato de sódio (preferencial) ou a nitroglicerina, esta nos casos associados à insuficiência coronariana.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

O manuseio da PA na fase aguda da doença cerebrovascular é controverso, com alguns estudos mostrando benefícios, e outros, resultados neutros. A diretriz da *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)* (2013)¹⁹ não recomenda a intervenção com fármacos anti-hipertensivos na primeira semana, independentemente do valor da PA, embora recomende um julgamento clínico diante de valores pressóricos muito elevados. A diretriz da *American Heart Association* para controle pressórico dos pacientes portadores de acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico recomenda administrar fármacos anti-hipertensivos quando a PA média for ≥ 130 mmHg ou a PAS for ≥ 220 mmHg. Para níveis pressóricos mais baixos, é recomendado utilizar apenas fármacos anti-hipertensivos se houver comorbidades.

Para níveis pressóricos sistólicos > 220 mmHg e níveis pressóricos diastólicos < 140 mmHg, o fármaco preconizado é um betabloqueador. Se o nível pressórico diastólico for > 140 mmHg, utilizar o nitroprussiato.

SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

As síndromes coronarianas agudas são frequentemente acompanhadas de níveis pressóricos elevados, em virtude de maior liberação de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina. Contudo, nem todos os pacientes com síndrome coronariana aguda e hipertensão são considerados hipertensos. A sedação e a analgesia podem reduzir os níveis pressóricos, evitando, destarte, o uso

desnecessário de fármacos anti-hipertensivos, inclusive com efeitos deletérios. Não havendo contraindicações, os betabloqueadores são utilizados de rotina e devemos aguardar seus efeitos anti-hipertensivos antes da utilização de outros fármacos. Nos casos em que a PA se mantém elevada, associar a nitroglicerina. Sua ação vasodilatadora coronariana e venosa justifica seu uso e sugere doses mais elevadas para a redução do tônus arterial periférico.

PRÉ-ECLÂMPSIA E ECLÂMPSIA

A pré-eclâmpsia é caracterizada pela PA elevada ($\geq 140/90$ mmHg) e proteinúria > 300 mg/24 horas, após a 20ª semana de gestação. A eclâmpsia pode ocorrer durante o parto e perdurar até duas semanas depois. O parto pode representar a cura da doença da mãe, mas não do feto, que depende da sua maturação, gerando o dilema se o útero ou o berçário é o melhor local para o feto sobreviver. A administração de fármacos anti-hipertensivos é indicada nos casos com pressão sistólica e/ou diastólica ≥ 150 e 95 mmHg, respectivamente. Para valores de pressão sistólica e diastólica ≥ 170 e 110 mmHg, respectivamente, está configurada a emergência hipertensiva, sugerindo a necessidade de internação. Nesses casos, o anti-hipertensivo preferencial é a hidralazina por via intramuscular ou endovenosa.

CONDUTAS NAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Estabelecido o diagnóstico de emergência hipertensiva, se recomenda a redução a PA média entre 20 e 25% na 1ª hora. Atingida a pressão arterial diastólica (PAD) entre 100 e 110 mmHg, manter esses níveis entre a 2ª e a 6ª hora, exceto nas dissecções agudas da aorta. Utilizar fármacos anti-hipertensivos por via endovenosa através de bombas de infusão contínua e com monitorização pressórica rigorosa (Figura 2).

CONCLUSÃO

Maiores estudos com o objetivo de avaliar os pacientes que se apresentam nos serviços de emergência com aumento acentuado da PA, assim como o tratamento e os desfechos cardiovasculares, necessitam ser realizados. É fundamental que seja criada uma estratégia para o controle adequado da PA, com seguimento ambulatorial em curto prazo (máximo de sete dias), para assegurar a adesão ao esquema posológico instituído e a verificação da meta pressórica preconizada. Qualquer intervenção medicamentosa com fármacos anti-hipertensivos que promova uma redução pressórica imediata tratará um número, e não um paciente com risco de evento cardiovascular imediato.

Urgência	Emergência
Nível pressórico elevado acentuado	Nível pressórico elevado acentuado
Sem lesão em órgão-alvo aguda e progressiva	Com lesão em órgão-alvo aguda e progressiva
Combinação medicamentosa imediata	Fármaco parenteral
Sem risco iminente de vida	Com risco iminente de vida
Acompanhamento ambulatorial precoce (7 dias)	Internação em UTI

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Figura 2. Diagnóstico, prognóstico e conduta nas urgências e emergências hipertensivas.

REFERÊNCIAS

1. Deshmukh A, Kumar G, Kumar N, et al. Effect of joint national committee VII report on hospitalizations for hypertensive emergencies in the United States. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1277-82.
2. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies. *Hypertension.* 1996;27(1):144-7.
3. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises: diagnostic evaluation and treatment. *Cardiol Clin.* 2010;28(4):639-54.
4. Keith NM, Waegner HP, Keronohan JW. The syndrome of malignancy hypertension. *Arch Intern Med.* 1928;4:264-78.
5. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health.* 1988;78(6):636-40.
6. González R, Morales E, Segura J, et al. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3266-72.
7. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens.* 1994;12(11):1297-305.
8. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1199-204.
9. Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ, Kleinschmidt K, Mayer SA, Multz AS, Peacock WF, Peterson E, Pollack C, Sung GY, Shorr A, Varon J, Wyman A, Emery LA, Granger CB; STAT Investigators. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J.* 2009;158(4):599-606.
10. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med.* 2000;7(6):653-62.
11. Tisdale JE, Huang MB, Borzak S. Risk factors for hypertensive crisis: importance of out-patient blood pressure control. *Fam Pract.* 2004;21(4):420-4.
12. Shea S, Misra D, Ehrlich MH, et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med.* 1992;327(11):776-81.
13. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2010;23(7):775-80.
14. Sesoko S, Akema N, Matsukawa T, et al. Predisposing factors for the development of malignant essential hypertension. *Arch Intern Med.* 1987;147(10):1721-4.
15. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153(2):154-83.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51.
17. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect on treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA.* 1967;202(11):1028-34.
18. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Human Hypertens.* 2008;22(9):596-607.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.

Aspectos fisiopatológicos e clínicos das emergências hipertensivas

Pathophysiology and clinical aspects of hypertensive emergencies

Juan Carlos Yugar-Toledo¹, Luciana Neves Cosenso-Martin¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Esta revisão objetivou descrever aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos e clínicos das emergências hipertensivas (EHs). Para isso, caracterizou a emergência e a urgência hipertensiva dentro do contexto da crise hipertensiva (CH), discutiu aspectos fisiopatológicos da elevação aguda da pressão arterial (PA) e o comprometimento de órgãos-alvo envolvidos nas EHs; expôs os fatores de risco e as condições clínicas associadas a essa manifestação e apresentou uma abordagem clínica sucinta para o correto diagnóstico. Finalmente, analisou conceitos atuais sobre o tratamento das EHs, esquematizando a conduta terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral, isquemia encefálica, edema pulmonar, infarto do miocárdio.

ABSTRACT

This review aimed to describe the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects of hypertensive emergencies. It addressed hypertensive emergencies and urgencies within the context of the hypertensive crisis, discussed the pathophysiology of acute elevations of blood pressure and the involvement of target organs affected by hypertensive emergencies; it described risk factors and associated clinical conditions of this event and presented a brief clinical approach to the correct diagnosis. Finally, this report analyzed current concepts on the treatment of hypertensive emergencies outlining therapy.

KEYWORDS

Hypertension, hypertensive encephalopathy, stroke, brain ischemia pulmonary edema, myocardial infarction.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA), considerada importante fator de risco para doenças cardiovasculares, é altamente prevalente, atingindo cerca de 28% da população adulta.¹ A doença é um importante problema de Saúde Pública no mundo e a principal causa de morte no Brasil — 29% do número de óbitos registrados.²

A evolução crônica e assintomática da HA é responsável pelo comprometimento de órgãos-alvo e pelas altas taxas de comprometimento cardíaco e cerebrovascular. Uma das formas de apresentação ou mesmo de complicação da HA é a crise hipertensiva (CH).³ A CH caracteriza-se por uma elevação aguda e sintomática da pressão arterial (PA), geralmente com pressão arterial diastólica (PAD) $\geq 110 - 120$ mmHg, com ou sem risco de deterioração rápida dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins

e artérias), e alto risco de evento cardiovascular, o que torna necessária a redução imediata da pressão.⁴

A CH é subdividida em duas categorias (urgência e emergência), tendo como referência o comprometimento ou não de órgãos-alvo e o risco de vida em potencial. Urgências hipertensivas (UHs) são as situações associadas às elevações importantes da PAD (≥ 120 mmHg), sem disfunção progressiva de órgãos-alvo ou risco iminente de vida.⁵⁻⁷ Exemplos de sinais e sintomas encontrados nessa situação são cefaleia, tontura, dispneia, déficit neurológico, dor torácica, vômitos e ansiedade severa.⁸ A redução da PA, nesse caso, pode ser realizada em um espaço razoável de tempo, medido em horas, sendo, preferencialmente, menor do que 24 horas.^{6,9} A medicação empregada, em geral, inclui as formulações administradas por via oral (VO), seguida de um período de observação.¹⁰

Recebido em: 06/07/2014. Aprovado em: 24/08/2014.

¹Clínica de Hipertensão e Departamento de Medicina I da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Juan Carlos Yugar-Toledo – Avenida Francisco das Chagas Oliveira, 244 – CEP: 15091-330 – São José do Rio Preto (SP), Brasil –

E-mail: yugarjuan@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Emergências hipertensivas (EHs) são caracterizadas por elevação acentuada da PA ($\geq 180/120$ mmHg) e acompanhadas pela evidência de disfunção iminente ou progressiva em órgãos-alvo e risco de vida.^{5-7,11} Sinais e sintomas encontrados nessa situação, na ordem decrescente de prevalência, são déficit neurológico, dispneia, cefaleia e dor torácica.¹² Alguns exemplos de situações caracterizadas como EH são encefalopatia hipertensiva, acidente vascular encefálico e isquêmico, edema agudo de pulmão e dissecação de aorta¹³ (Tabela 1).

Devido à gravidade do comprometimento sistêmico e ao sério risco de vida imediato, as EHs devem ser controladas em um curto espaço de tempo, sendo, nesse caso, a redução da PA realizada em minutos ou poucas horas. A rapidez em reduzir os níveis pressóricos exige, nesse caso, a administração de medicação por via parenteral.^{6,11,14} É importante o monitoramento adequado em unidade de tratamento intensivo (UTI) e uma diminuição cautelosa e gradativa da PA, sendo não mais do que 25% do valor aferido no momento da internação, em um período de minutos a uma hora; só após a constatação de que o paciente está estável a redução deverá ser feita para valores menores do que 160/100 mmHg, em um período de 2 a 6 horas. Esse processo é necessário para prevenir eventuais complicações com o tratamento, tais como isquemia em órgãos-alvo.

Uma situação frequente nas unidades de emergência, comumente confundida com CH, é a pseudocrise hipertensiva. Nesta, há uma elevação acentuada da PA que, independentemente do valor, não representa risco de deterioração aguda de órgãos-alvo ou risco imediato de vida. Em geral, ocorre em pacientes hipertensos em tratamento, não controlados, que são encaminhados à emergência hospitalar por apresentarem PA muito elevada e permanecerem oligossintomáticos ou assintomáticos.

Tabela 1. Lesões em órgãos-alvo mais frequentes em emergências hipertensivas.

Órgão/sistema	Tipo de lesão
Cardiovascular	Síndrome coronariana aguda Infarto agudo do miocárdio <i>Angina pectoris</i> Insuficiência cardíaca Edema agudo de pulmão Dissecação aguda de aorta
Sistema nervoso central	Acidente vascular isquêmico Acidente vascular hemorrágico Ataque isquêmico transitório Encefalopatia aguda Edema cerebral Hemorragia retiniana
Renal	Insuficiência renal aguda

Nessas situações, o uso de medicamentos e a redução intempestiva da PA podem acarretar danos ao paciente, como quadros de isquemia. Apesar da importância dessa complicação da HA, doença altamente prevalente na população, há poucos dados epidemiológicos e de apresentação clínico-epidemiológica nas literaturas médicas brasileira e internacional.^{4,15}

As principais situações clínicas caracterizadas como UH são:

- hipertensão maligna;
- crises adrenérgicas graves;
- feocromocitoma;
- uso exagerado de substâncias ilícitas (cocaína, crack, LSD);
- hipertensão na gestação;
- pré-eclâmpsia;
- eclâmpsia;
- síndrome hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP);
- hipertensão grave em final de gestação.

EPIDEMIOLOGIA DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

A prevalência e a incidência da CH, incluindo a urgência e a EH, não estão plenamente determinadas. Há várias razões para isso, e revisá-las mostra a complexidade do manuseio dessas entidades clínicas. Inicialmente, a falta de definição consistente das elevações extremas da PA tem resultado em informações variáveis, tornando as comparações difíceis. Da mesma forma, a escassa literatura disponível sobre o problema, apesar de antiga, é limitante. Ainda, a EH é condição heterogênea resultante, provavelmente, de casos de HA primária malcontrolada, e menos frequentemente de HA secundária. A obtenção de dados descrevendo tais ocorrências incomuns é problemática e susceptível a vieses (atendimento primário e terciário, *status* socioeconômico da população).

Mesmo assim, Zampaglione et al.⁷ afirmam que cerca de 3,1% da população hipertensa podem desenvolver CH, ilustrando a importância do correto diagnóstico e tratamento dessa condição. O estudo multicêntrico da Itália com 333.407 pacientes publicado por Pinna et al.¹⁶ encontrou uma incidência anual de 4,6 CH/1.000 admissões em unidades de emergência clínica, sendo 25,3% EH e 74,7% UH. Estudo retrospectivo realizado em hospital universitário,¹⁷ incluindo 26.429 pacientes atendidos em unidade de emergência clínica durante um período de 12 meses, demonstrou que 1,7% de todos os atendimentos clínicos nessa unidade foi CH (452 pacientes), sendo 60,4% UH e 29,6% EH.

Vilela-Martin et al.,⁴ analisando prospectivamente o perfil clínico-epidemiológico de 362 pacientes com CH atendidos num centro terciário de atendimento de emergências clínicas, encontraram uma taxa de prevalência de aproximadamente 2% de CH, sendo maior o número de pacientes com EH (63,8%) em relação à UH (36,2%). Outros achados foram maior prevalência de CH no

sexo masculino e ausência de associação com tabagismo ou elevado índice de massa corporal (IMC). Nessa população, acidente vascular encefálico isquêmico e edema agudo de pulmão foram as lesões em órgãos-alvo (LOAs) mais frequentemente encontradas em EH, compatíveis com as manifestações clínicas presentes de déficit neurológico e dispneia. Pacientes com EH apresentaram maior média de idade e de PAD do que pacientes com UH. Recentes estudos prospectivos relataram resultados semelhantes.^{15,16}

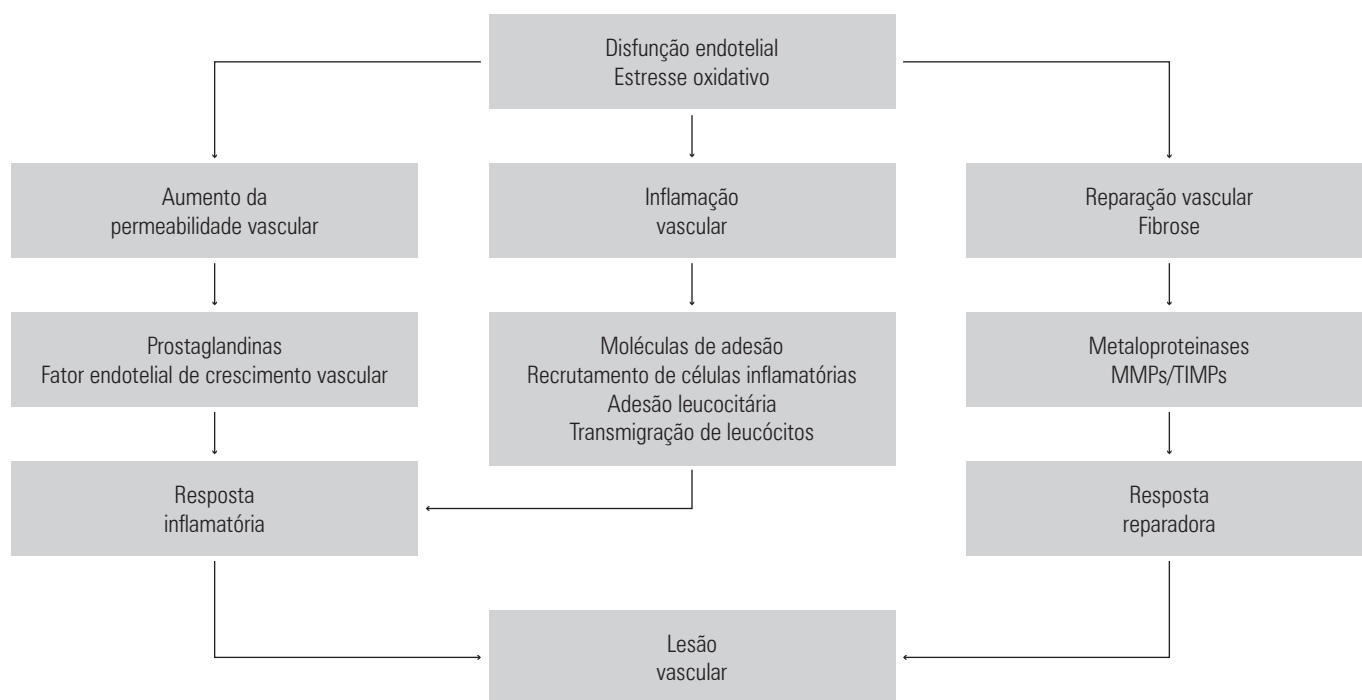
ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

A CH pode manifestar-se em pacientes previamente hipertensos assim como em indivíduos sem antecedentes de HA. A elevação aguda da PA ocorre como consequência de alterações dos múltiplos mecanismos de regulação da PA (sistema nervoso autonômico, sistema renina-angiotensina-aldosterona, desequilíbrio endotélio óxido nítrico (NO), substâncias vasodilatadoras/vasoconstritoras e também de um desequilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica). Consequentemente, um aumento desproporcional no volume intravascular ou na resistência vascular periférica, ou ambos, promove ruptura da curva pressão-natriurese e subsequente elevação aguda da PA, perda da autorregulação circulatória e isquemia de órgãos-alvo.

Ao ocorrer um aumento súbito na PA, o endotélio é ativado e, alterando sua vasorreatividade, libera NO como forma de compensação. Por outro lado, as artérias maiores e arteríolas

sentem a elevação da PA e respondem com vasoconstricção e, posteriormente, hipertrofia da musculatura lisa vascular, a fim de impedir que a elevação da PA atinja o nível celular. Por sua vez, a contração prolongada da musculatura lisa vascular conduz à disfunção endotelial, com perda da produção de NO e aumento irreversível na resistência arterial periférica.¹⁸ Sem liberação contínua de NO, a resposta hipertensiva torna-se mais grave, promovendo lesão endotelial contínua. A disfunção endotelial também pode ser desencadeada por inflamação induzida pelo estresse hemodinâmico. Marcadores inflamatórios (citocina, moléculas de adesão endotelial, moléculas de adesão vascular e endotelina 1) aumentam a permeabilidade endotelial e inibem a fibrinólise, resultando em ativação da coagulação com agregação e adesão plaquetária, deposição de material fibrinoide, aumento da inflamação e vasoconstricção arterial, piorando a disfunção endotelial.¹⁹⁻²¹

Sob circunstâncias normais, o sistema renina-angiotensina-aldosterona exerce um papel central na regulação da PA. Nas CHs, aumentos agudos na resistência vascular sistêmica, decorrentes de vasoconstritores liberados na circulação, como a angiotensina II, cursam com elevações acentuadas da PA que também contribuem para lesão vascular e isquemia tecidual.²² Essas alterações morfológicas e funcionais estimulam a liberação de substâncias vasoativas, vasoconstritoras, proliferativas, gerando um círculo vicioso.²³ A Figura 1 ilustra os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na EH.



MMPs: metaloproteinasas da matriz; TIMPs: inibidores teciduais e metaloproteinasas.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas emergências hipertensivas.

O valor da PA no qual a lesão aguda em órgão-alvo se inicia é diferente em cada indivíduo. Indivíduos que são hipertensos por um tempo maior têm maior contração musculatura lisa vascular e subsequente hipertrofia, o que reduz o efeito da elevação súbita da PA na circulação capilar. Embora a HA maligna seja definida como PAD > 130 mmHg, pacientes normotensos que não tiveram tempo para estabelecer mecanismos autorregulatórios compensadores são mais sensíveis a elevações na PA e podem sofrer LOA quando a PAD torna-se maior do que 100 mmHg.

Uma revisão da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral possibilitará um melhor entendimento sobre o tratamento anti-hipertensivo nos casos de EH, principalmente no acometimento cerebrovascular.^{24,25} A autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é mantida pela relação entre a pressão de perfusão cerebral (PPC) e a resistência cerebrovascular (RCV), representada pela fórmula:

$$FSC = PPC/RCV = PA \text{ média} - \text{venosa}/RCV$$

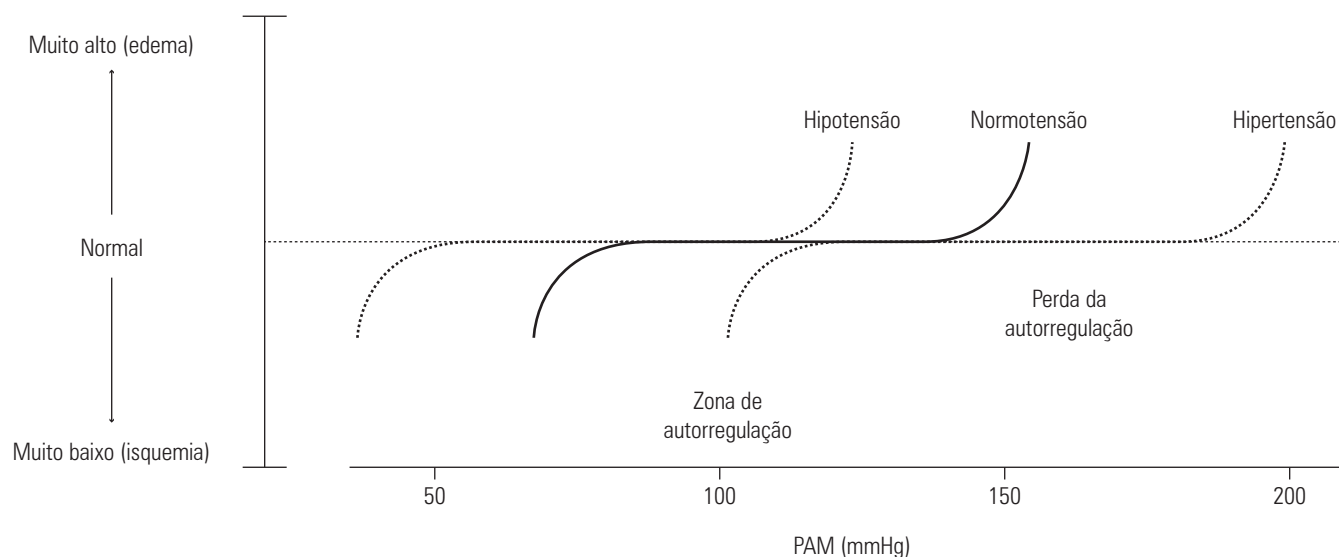
A PPC representa a diferença entre a PA, que ajuda a irrigação tecidual, e a pressão de retorno (venosa). Em condições de PPC normal, a pressão venosa não é importante, de modo que a PPC equivale à PA. Reduções na PPC podem ser causadas por reduções na pressão arterial sistêmica (PAS) ou aumentos na pressão intracraniana, que eleva a pressão venosa. Elevações na pressão intracraniana podem ocorrer como consequência de

doença arterial ou venosa oclusiva ou de hemorragia intracerebral. Em normotensos, uma ampla faixa de variação de PA entre 60 a 150 mmHg pode ocorrer sem que haja alteração do FSC. Elevações na PPC (ou PAS) promovem aumentos na RCV, protegendo o paciente de um edema cerebral, enquanto reduções na PPC ocasionam diminuição na RCV e, portanto, protegem o paciente de uma isquemia tecidual. Quando a PPC exceder o limite superior da autorregulação, o FSC aumentará e ocorrerá edema cerebral. Inversamente, quando a PPC reduzir abaixo do limite inferior da autorregulação, o FSC diminuirá e, então, surgirá isquemia cerebral.²⁶ A Figura 2 ilustra os mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.

Em hipertensos, essa relação está alterada de tal forma, que o limite inferior de autorregulação é maior do que em normotensos; portanto, reduções inapropriadas na PPC podem levar à piora da irrigação tecidual e, conseqüentemente, piorar uma área isquêmica viável. Por esse motivo, aconselha-se redução da PA média de no máximo 20 a 25%, por ser próxima dos níveis do limite inferior da autorregulação.²⁵

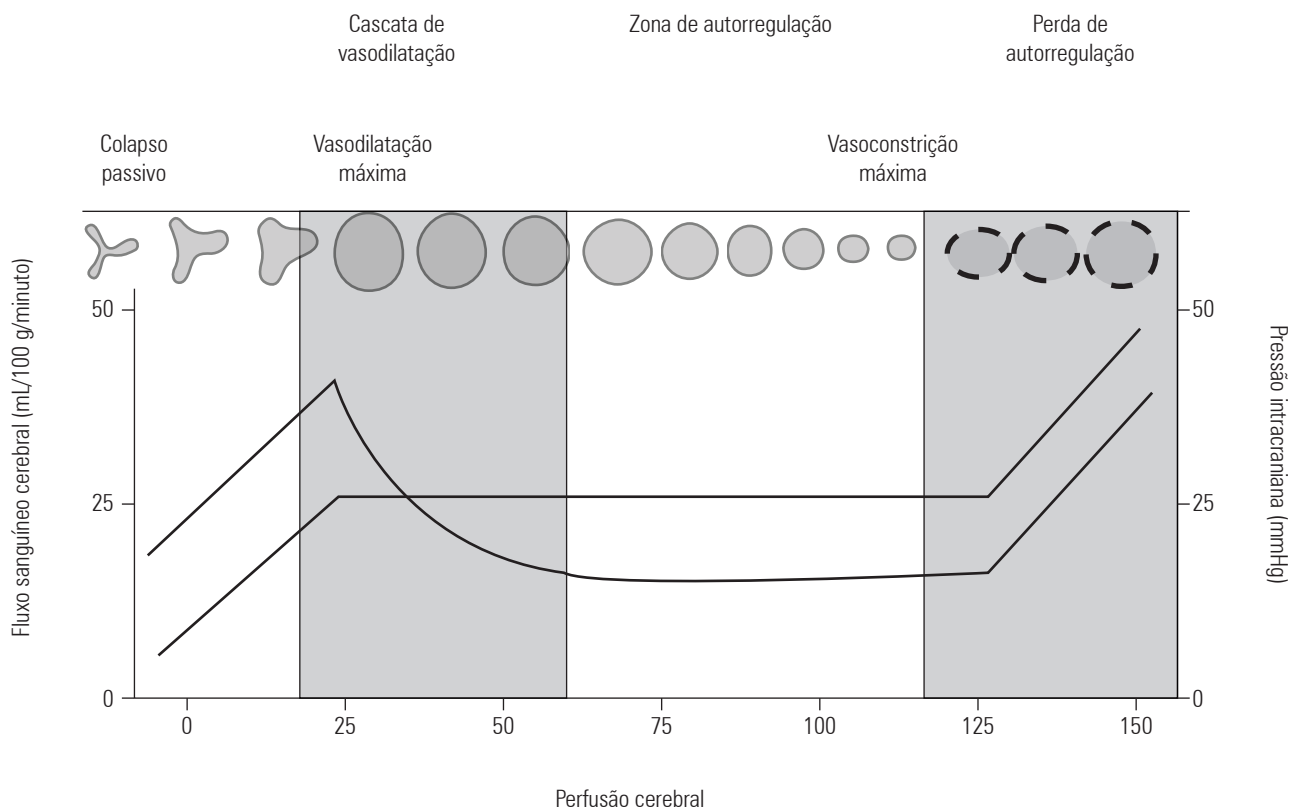
Deve-se estar atento a essa situação, já que a maioria dos pacientes atendida com EH é cronicamente hipertensa, com um desvio da curva de autorregulação pressão/fluxo (cerebral, coronariana e renal) para a direita e sem lesão aguda de órgão-alvo, razão pela qual a redução abrupta da PA pode se associar à significativa morbidade.²⁷ A Figura 3 ilustra os efeitos da ruptura dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.

Fluxo cerebral



PAM: pressão arterial média.
Adaptado de Kaplan Norman: Clinical Hypertension 7th ed.

Figura 2. Mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.



Fonte: cortesia de Stephan A. Mayer MD.

Figura 3. Perfusão cerebral e mecanismos de autorregulação de fluxo.

ABORDAGEM CLÍNICA

A abordagem das EHs pode apresentar controvérsias relacionadas principalmente ao diagnóstico correto, à diferenciação das situações de elevação aguda ou crônica da PA, às dificuldades de avaliação e à escolha da terapêutica adequada. Este fato assume maior importância quando se considera que o diagnóstico e o tratamento adequados previnem as graves lesões decorrentes dessa situação médica. Portanto, a avaliação e o diagnóstico da EH devem ser realizados de modo dirigido e com objetividade, em centros de emergências clínicas e com retaguarda hospitalar. É importante salientar que se nenhuma lesão aguda em órgão-alvo estiver presente, a elevação da PA pode representar uma pista para hipertensão crônica ou de difícil controle. O fluxograma da Figura 4 serve como parâmetro de avaliação no pronto atendimento.

Na abordagem do paciente com CH, alguns preditores relevantes para o diagnóstico e o estabelecimento da melhor estratégia de tratamento na EH devem ser pesquisados:^{6,8,13,15,28}

- sintomas ou situações que simulam CH (enxaqueca, labirintite, traumas físicos, dores, estresse emocional, profissional ou familiar);
- antecedentes de HA, tempo de evolução, uso de anti-hipertensivos (doses e adesão);
- episódios anteriores semelhantes ao atual;

- uso de medicamentos que interfiram com a PA (anti-inflamatórios, corticoides, analgésicos, antidepressivos, moderadores do apetite);
- uso ou abuso de álcool e/ou de tóxicos (cocaína, crack, LSD);
- suspensão súbita de inibidores adrenérgicos (clonidina, metildopa e b-bloqueadores);
- associação de outras doenças e/ou fatores de risco (diabetes, cardiopatias, nefropatias, tabagismo, dislipidemia).

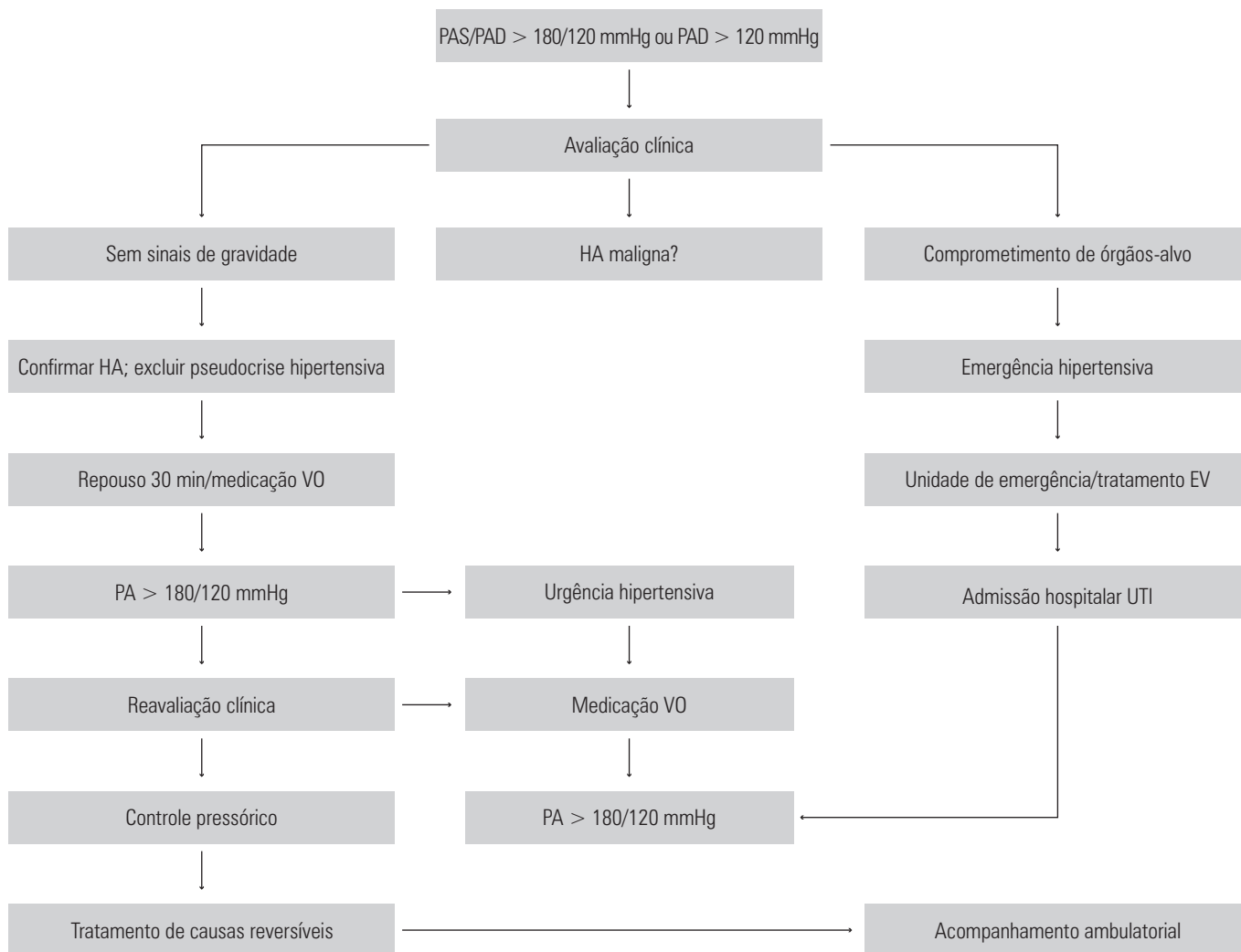
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA SISTEMÁTICA ORIENTADA PARA DETECÇÃO DE LESÃO EM ÓRGÃO-ALVO (EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA)

Verificar frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Sistema cardiovascular: pesquisar dor torácica, identificar sinais e sintomas de insuficiência ventricular esquerda, palpitações, ritmo cardíaco, ritmo de galope, dispneia, estase jugular, sopro carotídeo, pulsos periféricos e aferição da PA (três medidas).

Exploração abdominal básica: detecção de massas pulsáteis, sopros abdominais e de pulsos femorais.

Sistema nervoso central: cefaleia, tontura, alterações visuais e da fala, nível de consciência, agitação ou apatia, confusão mental, déficit neurológico focal, convulsões e coma.



PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica; HA: hipertensão arterial; VO: via oral; EV: endovenoso; PA: pressão arterial; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Figura 4. Fluxograma do atendimento de pacientes com crise hipertensiva.

Sistema renal: redução do volume urinário, edema, hematúria, disúria.
Fundo de olho, vasoespasmos, cruzamentos arteriovenosos, artérias em fio de prata ou cobre, exsudatos duros e moles, hemorragia, papiledema.

Investigação complementar (os exames complementares serão realizados conforme a necessidade e direcionados para sistemas específicos após a investigação clínica inicial, a fim de caracterizar LOAs):

- sistema nervoso central: tomografia computadorizada;
- sistema cardiovascular: eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, enzimas cardíacas;
- sistema renal: urina tipo I, ureia, creatinina, eletrólitos.

TRATAMENTO

As melhores condições diagnósticas e terapêuticas têm conduzido a uma grande redução na taxa de mortalidade em 1 ano,

de 80%, em 1928, a 50%, em 1955, e, atualmente, a somente 10%. Hoje, o prognóstico do paciente afetado depende mais do comprometimento dos órgãos-alvo durante o atendimento, e não somente do nível da PA.²⁹

O tratamento dos pacientes com quadro clínico de EH tem como propósito a redução rápida de PA, com a finalidade de impedir a progressão das LOAs. Portanto, devem ser admitidos em UTI, submetidos a tratamento anti-hipertensivo por via endovenosa e monitorados cuidadosamente durante a terapia parenteral, para evitar a ocorrência de hipotensão.

As recomendações gerais de redução da PA sugeridas pelo VII JNC – USA³⁰ para EHs foram sumarizadas da seguinte forma:

- ↓ PA ≤ 25% na 1ª hora;
- ↓ PA 160/100 – 110 mmHg: 2 – 6 horas;
- PA 135/85 mmHg: 24 – 48 horas.

Entretanto, EHs devem ser abordadas considerando o sistema ou órgão-alvo acometido. Assim, cada tipo de emergência (cardiovascular, cerebral, renal ou outras) deve ser caracterizado previamente antes de iniciar a terapia anti-hipertensiva específica.

Atualmente, várias opções terapêuticas medicamentosas estão disponíveis para o tratamento das EHs. O fármaco anti-hipertensivo ideal para uso parenteral deve possuir as seguintes características:

- capacidade de reverter alterações fisiopatológicas envolvidas;
- rápido início de ação;
- curva dose-reposta previsível;
- mínimo ajuste de dosagem;

- alta seletividade;
- não promover elevação da pressão intracraniana;
- pronta reversibilidade;
- baixo risco de promover hipotensão arterial;
- fácil substituição por fármacos para uso VO;
- satisfatória relação custo-benefício.

Na Tabela 2 são apresentadas sucintamente as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais medicamentos anti-hipertensivos para uso por via parenteral em EHs.

Novos fármacos anti-hipertensivos para uso parenteral em estudo são citados na Tabela 3.

Tabela 2. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais medicamentos anti-hipertensivos para uso por via parenteral em emergências hipertensivas.

Fármacos	Modo de administração e dosagem	Início	Duração	Vantagens	Desvantagens
Nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso)	Infusão contínua 0,5 – 10 µg/kg/min	Imediato	1 – 2 min	Titulação	Intoxicação por tiocianato, hipotensão, náuseas, vômitos e espasmo muscular
Esmolol* (β-bloqueador cardiosseletivo)	Ataque: 500 µg/kg Infusão intermitente 25 – 50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min 10 – 20 min máximo 300 µg/kg/min	1 – 2 min	1 – 20 min	Dissecção de aorta	Náuseas, vômitos, BAV 1º grau, espasmo brônquico e hipotensão
Fentolamina (bloqueador α-adrenérgico)	Infusão contínua 1 – 5 mg máximo 15 mg	1 – 2 min	3 – 5 min	Excesso de catecolaminas	Taquicardia reflexa
Trimetafan (bloqueador ganglionar do SNS e SNPS)	Infusão contínua 0,5 – 1,0 mg/min aumento 0,5 mg/min até o máximo de 15 mg/min	1 – 5 min	10 min		Taquifilaxia
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso doador de óxido nítrico)	Infusão contínua 5 – 15 mg/h	2 – 5 min	3 – 5 min	Perfusão coronariana	Cefaleia, eficácia variável e taquifilaxia
Diazóxido (vasodilatador da musculatura lisa arteriolar)	Infusão 10 – 15 min 1 – 3 mg/kg (máximo 150 mg)	1 – 10 min	3 – 18 h		Retenção de sódio, água, hiperglicemia e hiperuricemia
Fenoldopam* (agonista dopaminérgico)	Infusão contínua 0,1 – 1,6 µg/kg/min	5 – 10 min	10 – 15 min	Perfusão renal	Cefaleia, náuseas e rubor
Nicardipina* (bloqueador dos canais de cálcio)	Infusão contínua 5 – 15 mg/h	5 – 10 min	1 – 4 h	Proteção SNC	Taquicardia reflexa, flebite; evitar em pacientes com ICC ou isquemia miocárdica
Labetalol* (α e β-bloqueador)	Ataque: 20 – 0 mg 10 – 10 min Infusão contínua 2 mg/min (máximo 300 mg/24 h)	5 – 10 min	2 – 6 h	β-bloqueador Vasodilatador	Náuseas, vômitos, BAV, espasmo brônquico e hipotensão ortostática
Enalaprilato (inibidor da ECA)	Infusão intermitente 1,25 – 5,0 mg 6/6 h	15 min	4 – 6 h	ICC, IVE aguda	Hipotensão e insuficiência renal
Furosemina (diurético de alça)	Infusão	5 – 10 min	30 – 90 min	ICC, IVE	Hipopotassemia

*Não disponíveis no Brasil.

BAV: bloqueio atrioventricular; SNS: sistema nervoso simpático; SNPS: sistema nervoso parassimpático; SNC: sistema nervoso central; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ECA: enzima de conversão da angiotensina; IVE: insuficiência ventricular esquerda.

Tabela 3. Novos fármacos anti-hipertensivos para uso em emergências hipertensivas.

Fármacos	Modo de administração e dosagem	Início	Duração	Vantagens	Desvantagens
Clevidipina* (bloqueador dos canais de cálcio tipo L)	Infusão contínua 7 nm/kg/min	1 min	10 min	Relação linear entre dose/PA	
Nesiritida* (peptídeo natriurético atrial tipo B recombinante)				Vasodilatador arterial e venoso	Sem efeito inotrópico
Torsemida* (diurético de alça)					

*Não disponíveis no Brasil.
PA: pressão arterial.

CONCLUSÃO

Distinguir entre os diferentes tipos de elevações da PA é o primeiro passo para a segurança do tratamento de hipertensos graves. Para todos os pacientes assintomáticos ou com PA cronicamente elevada sem LOA, o objetivo do tratamento é o controle de longo prazo da HA. Fármacos anti-hipertensivos de ação curta devem ser usados somente quando houver evidência convincente de LOAs. Anti-hipertensivos endovenosos para controle rápido da PA necessitam de uso cauteloso; portanto, conhecer seus efeitos adversos e os possíveis danos orgânicos provocados pela redução rápida da PA é obrigatório. Mesmo nos casos de EH, o uso de terapêutica VO deve ser iniciado tão breve quanto possível após a redução rápida inicial da PA, visando promover o melhor controle gradual e crônico da HA.

REFERÊNCIAS

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
- Brasil. DATASUS [Internet]. Indicadores Básicos para a Saúde no Brasil; 2011. [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, et al. Hypertension crisis. *Blood Press*. 2010;19(6):328-36.
- Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, et al. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertension Res*. 2011;34(3):367-71.
- Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev*. 2010;18(2):102-7.
- Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin*. 2012;30(4):533-43.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996;27(1):144-7.
- Salgado DR, Silva E, Vincent JL. Control of hypertension in the critically ill: a pathophysiological approach. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):17.
- Shafi T. Hypertensive urgencies and emergencies. *Ethn Dis*. 2004;14(4):S2-32-7.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008;68(3):283-97.
- Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med*. 2009;121(1):5-13.
- Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al. Role of intravenous nitroglycerin in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(1):91-3.
- Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, et al. Advances in management of acute hypertension: a concise review. *Discov Med*. 2012;13(72):375-83.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest*. 2007;131(6):1949-62.
- Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuka F, et al. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed*. 2014;26(1):12-6.
- Pinna G, Pascale C, Fornengo P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93542.
- Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, et al. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):125-30.
- Cohen JD. Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(5 Suppl):S6-8.
- Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med*. 1985;3(6 Suppl):10-5.
- Okada M, Matsumori A, Ono K, et al. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(6):894-901.
- Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens*. 1998;16(1):45-50.
- Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(7):367-74.
- Preston RA, Ledford M, Materson BJ, et al. Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor. *J Hypertens*. 2002;20(5):871-7.
- Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J*. 1973;1(5852):507-10.
- Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke*. 1984;15(3):413-6.
- Baumach GL, Heistad DD. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Hypertension*. 1988;12(2):89-95.
- Bertel O, Marx BE, Conen D. Effects of antihypertensive treatment on cerebral perfusion. *Am J Med*. 1987;82(3B):29-36.
- Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):569-80.
- Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(10):587-92.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.

Encefalopatia hipertensiva. Fisiopatologia e abordagem terapêutica

Hypertensive encephalopathy. Pathophysiology and therapeutic approach

Carolina Gonzaga¹

RESUMO

A encefalopatia hipertensiva inclui-se dentre as emergências hipertensivas, ou seja, situação clínica caracterizada por elevação pressórica acentuada com lesão aguda progressiva em órgão-alvo, com maior risco de óbito, exigindo imediata redução da pressão arterial com agentes aplicados por via parenteral. Na emergência hipertensiva, ocorre elevação abrupta da pressão arterial ocasionando, em território cerebral, perda da autorregulação do fluxo sanguíneo e evidências de lesão vascular, com quadro clínico de encefalopatia hipertensiva, lesões hemorrágicas dos vasos da retina e papiledema. Na presença de elevação acentuada da pressão arterial é fundamental a identificação de lesões agudas de órgãos-alvo e o diagnóstico apropriado e precoce das emergências hipertensivas. Confirmado o diagnóstico de da encefalopatia hipertensiva e avaliadas outras condições clínicas associadas, o tratamento deve ser prontamente instituído, em unidade de terapia intensiva, preferencialmente com nitroprussiato de sódio endovenoso, mas tomando-se o cuidado para diminuição gradativa da pressão, e não necessariamente a sua normalização, com o objetivo de se evitar complicações isquêmicas.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; encefalopatia hipertensiva; fisiopatologia.

ABSTRACT

Hypertensive encephalopathy is included among the hypertensive emergencies, that is, a clinical condition characterized by severe blood pressure elevation with acute progressive damage to the target organ, with higher risk of death, requiring immediate reduction of blood pressure with agents via parenteral application. In hypertensive emergency patients, an abrupt rise in blood pressure occurs, resulting in loss of autoregulation of blood flow and evidence of vascular injury, with clinical findings of hypertensive encephalopathy, hemorrhagic lesions of retinal vessels and papilledema in the cerebral area. In the presence of a marked elevation of blood pressure, it is essential to identify acute damages to target organs, and to diagnosis hypertensive emergencies appropriately and early. Once the hypertensive encephalopathy diagnosis is confirmed and other associated clinical conditions are assessed, treatment should be promptly instituted in the intensive care unit, preferably with sodium nitroprusside, with special attention to keeping a gradual decrease in blood pressure, and not necessarily lowering it below the normal range, in order to prevent ischemic complications.

KEYWORDS

Hypertension; hypertensive encephalopathy, physiopathology.

CONCEITO

O termo "encefalopatia hipertensiva" foi utilizado pela primeira vez em 1928, por Oppenheimer e Fishberg, para descrever o quadro clínico de uma estudante de 19 anos com hipertensão maligna associada à cefaleia, convulsões e déficits neurológicos.¹

A encefalopatia hipertensiva inclui-se dentre as emergências hipertensivas, ou seja, situação clínica caracterizada por elevação

pressórica acentuada (geralmente acima de 180/120 mmHg) com lesão aguda progressiva em órgão-alvo, com maior risco de óbito, exigindo imediata redução da pressão arterial com agentes aplicados por via parenteral.^{2,3} O valor pressórico considerado elevado é empírico, e se costuma adotar valores de pressão arterial diastólica superiores a 120 mmHg, havendo menor referência em relação à pressão arterial sistólica, devido a sua maior

Recebido em: 06/07/2014. Aprovado em: 15/08/2014.

¹Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Carolina Gonzaga – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP: 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: carolinadcg@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

variabilidade, com algumas referências citando valores elevados como sendo superiores a 180 mmHg.² Outro fator importante e de difícil mensuração é a velocidade da elevação pressórica: quanto mais rápida, maior é a probabilidade de não haver uma adaptação ao mecanismo de autorregulação pressórica.⁴

Na emergência hipertensiva, ocorre elevação abrupta da pressão arterial ocasionando, em território cerebral, perda da autorregulação do fluxo sanguíneo e evidências de lesão vascular, com quadro clínico de encefalopatia hipertensiva, lesões hemorrágicas dos vasos da retina e papiledema. Habitualmente, apresentam-se com pressão arterial muito elevada em pacientes com hipertensão crônica ou menos elevada em pacientes com doença aguda, como em eclâmpsia, glomerulonefrite aguda e em uso de drogas ilícitas como cocaína.³

EPIDEMIOLOGIA

Poucos estudos robustos, multicêntricos e randomizados avaliaram as características clínicas dos pacientes com emergências hipertensivas e seu manuseio clínico. O estudo italiano de Zampaglione et al. avaliou 14.209 indivíduos, 11,5% com urgências ou emergências médicas, sendo 449 (27,4%) pacientes classificados como portadores de “crise” hipertensiva. Concluiu-se que as manifestações clínicas mais frequentes foram alterações no sistema nervoso central, tendo sido observado 24% de isquemia cerebral, 16% de encefalopatia e 4% de hemorragia intracerebral ou subaracnoide.⁵

Análise retrospectiva, realizada por Martin et al., demonstrou que os 452 pacientes com elevação dos níveis de pressão arterial diastólica ≥ 120 mmHg e sintomáticos atendidos em setor de emergência de hospital universitário, representaram 0,5% de todos os atendimentos de emergência do estudo e 1,7% das emergências clínicas.⁶ A apresentação clínica nas primeiras 24 horas após o diagnóstico foi muito variada. Os sinais e sintomas mais comumente encontrados nas emergências hipertensivas foram o déficit neurológico e a dispneia.

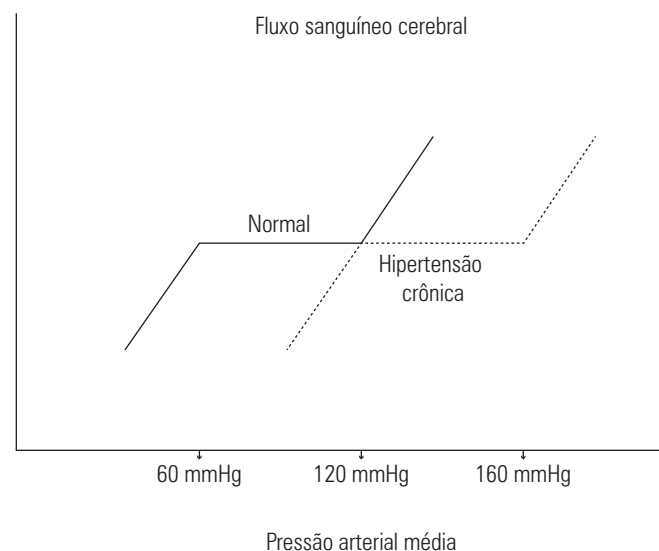
FISIOPATOLOGIA

A elevação pressórica acentuada aguda ocorre pela liberação de substâncias humorais vasoconstritoras que aumentam subitamente a resistência vascular, tendo como conseqüência um aumento do *shear stress* e lesão endotelial, que leva a um aumento da permeabilidade, podendo haver ativação da cascata da coagulação e depósito de fibrina, evoluindo para uma necrose fibrinoide. Este processo resulta em isquemia tecidual que libera mais substâncias vasoativas, formando um ciclo vicioso. Paralelamente, ocorre natriurese, depleção de volume, ativando o sistema renina-angiotensina, e clinicamente se tem isquemia tecidual e dano em órgão-alvo. Na urgência hipertensiva ocorre apenas a elevação pressórica acentuada, sem que todo este processo seja desencadeado, não ocorrendo a lesão no órgão-alvo.^{7,8}

Em indivíduos normais, o fluxo sanguíneo cerebral permanece quase constante diante de uma variação pressórica, comumente entre 60 a 150 mmHg, pela sua capacidade de contrair e dilatar. A maioria dos pacientes que procuram o serviço de emergência com aumento da pressão arterial apresentam hipertensão crônica, que resulta em um desvio à direita da curva de autorregulação da pressão-fluxo, melhor descrita na perfusão cerebral^{9,10} (Figura 1). Quando a pressão arterial diminui, ocorre vasodilatação cerebral, e quando a pressão aumenta, ocorre vasoconstrição cerebral. Desta forma, a pressão de perfusão cerebral permanece constante apesar da flutuação na pressão arterial média (PAM). Assim, com a curva da autorregulação da perfusão cerebral desviada à direita, o paciente hipertenso tolera melhor elevações pressóricas comparado ao paciente normotenso. Porém, quando ocorre uma elevação pressórica superior à capacidade da autorregulação vascular, ocorre o dano tecidual, especialmente nos territórios cerebrais e renais. Este modelo explica porque os pacientes hipertensos não toleram uma redução pressórica rápida, pois o limite inferior da curva da autorregulação é de 25% da pressão arterial média.

ABORDAGEM CLÍNICA INICIAL

É preconizado, ao se avaliar o paciente hipertenso na primeira visita ao médico, que se identifiquem prontamente as urgências e emergências hipertensivas.³ Diante de pressão arterial muito elevada, acompanhada de sintomas, deve-se realizar avaliação clínica adequada, incluindo exame físico detalhado e exame de fundo de olho (Tabela 1).



Adaptado de Strandgaard et al.¹⁰

Figura 1. Autorregulação cerebral em indivíduos normais e hipertensos crônicos.

Os principais sintomas da encefalopatia hipertensiva incluem cefaleia, náusea, vômito, distúrbios visuais, confusão mental, e déficits motores focais ou generalizados.¹¹

O exame físico deve incluir avaliação precisa da pressão arterial em ambos os braços, nas posições de pé e sentada, se possível, no mínimo 3 tomadas sucessivas, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.³ Atenção especial deve ser dada ao aparelho cardiocirculatório, observando-se o ritmo cardíaco, o ictus, os pulsos, a presença de sopros e estase jugular. A ausculta pulmonar deve avaliar a presença de congestão, e no abdome deve-se observar visceromegalias, massas pulsáteis ou não, sopros, refluxo hepatojugular. No exame neurológico, pode-se utilizar a Escala de Glasgow, mas todas as alterações devem ser anotadas para acompanhamento de sua evolução temporal. Os principais achados ao exame físico do paciente com encefalopatia hipertensiva incluem desorientação, alterações neurológicas focais, epilepsia focal ou generalizada e nistagmo. Se não tratado adequadamente, pode ocorrer evolução para hemorragia cerebral, coma e óbito.^{11,12}

Na fundoscopia, deve-se atentar para a presença de vasoespasmos, cruzamentos arteriovenosos patológicos, aumento do reflexo dorsal, e principalmente para exsudatos algodinosos e duros, hemorragias e papiledema.

Recomenda-se ainda, a critério clínico, a realização de exames, que devem ser complementados conforme necessário^{11,13,14} (Tabela 1). Devem ser excluídos os diagnósticos de acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoide, lesões tumorais, epilepsia e vasculites.¹¹

Após a abordagem inicial, e estabelecidas as metas de redução de pressão arterial, assim como o período a serem atingidas, o tratamento medicamentoso deve ser prontamente iniciado.

TRATAMENTO

Pacientes na vigência de emergência hipertensiva devem ser admitidos em unidade de terapia intensiva para monitoração contínua da pressão arterial e administração parenteral de fármacos anti-hipertensivos^{2,3} (Tabela 2). Para a encefalopatia hipertensiva, o fármaco de escolha é o nitroprussiato de sódio endovenoso. Entretanto, se outras condições clínicas estiverem associadas, outros fármacos anti-hipertensivos podem ser utilizados.

O objetivo inicial da terapia anti-hipertensiva é reduzir a pressão arterial não mais que 25% (em minutos a 1 hora) e, então, se o paciente estiver estável, a 160/100 até 110 mmHg nas próximas 2 a 6 horas.^{2,3} Diminuições excessivas na pressão arterial podem precipitar isquemia renal, cerebral, e coronariana. Assim, a nifedipina de ação rápida é inaceitável como tratamento das emergências hipertensivas.^{15,16} Se o nível de pressão arterial é bem tolerado e o paciente está clinicamente estável, reduções graduais posteriores podem ser implementadas nas próximas

Tabela 1. Abordagem clínica inicial do paciente com encefalopatia hipertensiva.

Aferições seriadas da pressão arterial (as primeiras, em ambos os braços)

Anamnese e exame físico:

Cardiovascular
Sistema nervoso central
Fundo de olho

Análise laboratorial:

Urina I, ureia, creatinina, eletrólitos (sódio, potássio) e hemograma
Na suspeita de causa secundária de hipertensão arterial, dosar atividade plasmática da renina, aldosterona e, eventualmente, catecolaminas

Eletrocardiograma

Radiografia de tórax

Tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral

Investigações adicionais (indicação de acordo com apresentação clínica):

Ecocardiograma
Tomografia computadorizada ou ressonância magnética toracoabdominal
Ultrassonografia abdominal
Ultrassonografia vascular

Adaptado de Rosei et al.¹⁴

24 a 48 horas. Há exceções como pacientes em vigência de um AVC isquêmico, dissecção aguda de aorta (nesse caso, tendo como alvo pressão arterial sistólica abaixo de < 100 mmHg, se tolerado) e pacientes com pressão arterial a ser reduzida para possibilitar o uso de agentes trombolíticos.^{2,3}

Depois de obtida a redução imediata da pressão arterial, deve-se iniciar a terapia anti-hipertensiva de manutenção e interromper a medicação parenteral.^{2,3} A hidralazina é contraindicada nos casos de síndromes isquêmicas miocárdicas agudas e de dissecção aguda de aorta, por induzir ativação simpática, com taquicardia e aumento da pressão de pulso. Em tais situações, indica-se o uso de betabloqueadores e de nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio.

CONCLUSÕES

A encefalopatia hipertensiva é condição clínica potencialmente fatal e deve ser prontamente reconhecida no paciente com níveis pressóricos acentuadamente elevados. O manejo clínico adequado pode evitar o desenvolvimento de complicações e sequelas. A longo prazo, faz-se fundamental que o tratamento da hipertensão arterial seja avaliado e se necessário mantido, tanto com mudanças no estilo de vida como com terapia medicamentosa.

Tabela 2. Fármacos anti-hipertensivos de administração parenteral.^{2,3}

Fármacos	Dose	Início	Duração	Efeitos adversos e precauções	Indicações
Nitroprussiato de sódio (vasodilatador arterial e venoso)	0,25 – 10 mg/kg/min EV	Imediato	1 – 2 min	Náuseas, vômitos, intoxicação por cianeto. Cuidado na insuficiência renal e hepática e na pressão intracraniana alta. Hipotensão grave	Maioria das emergências hipertensivas
Nitroglicerina (vasodilatador arterial e venoso)	5 – 100 mg/min EV	2 – 5 min	3 – 5 min	Cefaleia, taquicardia reflexa, taquifilaxia, <i>flushing</i> , meta-hemoglobinemia	Insuficiência coronariana, insuficiência ventricular esquerda
Hidralazina (vasodilatador de ação direta)	10 – 20 mg EV ou 10 – 40 mg IM 6/6h	10 – 30 min	3 – 12 h	Taquicardia, cefaleia, vômitos. Piora da angina e do IAM. Cuidado com pressão intracraniana elevada.	Eclâmpsia
Metoprolol (bloqueador β -adrenérgico seletivo)	5 mg EV (repetir 10/10 min S/N até 20mg)	5 – 10 min	3 – 4 h	Bradicardia, bloqueio atrioventricular avançado, insuficiência cardíaca, broncoespasmo	Insuficiência coronariana, dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS)
Esmolol (bloqueador β -adrenérgico seletivo de ação ultrarrápida)	Ataque: 500 μ g/kg Infusão intermitente: 25 – 50 μ g/kg/min Aumentar 25 μ g/kg/min a cada 10 – 20 min Máximo: 300 μ g/kg/min	1 – 2 min	1 – 20 min	Náuseas, vômitos, BAV 1º grau, broncoespasmo, hipotensão	Dissecção aguda de aorta (em combinação com NPS), hipertensão pós-operatória grave
Furosemida (diurético)	20 – 60 mg (repetir após 30 min)	2 – 5 min	30 – 60 min	Hipopotassemia	Insuficiência ventricular esquerda. Situações de hipervolemia
Fentolamina (bloqueador α -adrenérgico)	Infusão contínua: 1 – 5 mg Máximo: 15 mg	1 – 2 min	3 – 5 min	Taquicardia reflexa, <i>flushing</i> , tontura, náuseas, vômitos	Excesso de catecolaminas

NPS: nitroprussiato de sódio

REFERÊNCIAS

- Oppenheimer B, Fishberg AM. Hypertensive encephalopathy. Arch Intern Med. 1928;41:264-78.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl):1-51.
- Gonzaga CC, Passarelli Jr O. A urgência hipertensiva: mito ou realidade? In: Passarelli Jr O, Póvoa R, Martin JFV, Consolim-Colombo FM, editors. Emergências hipertensivas na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2009. p. 15-23.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. Hypertension. 1996;27(1):144-7.
- Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. Arq Bras Cardiol. 2004;83(2):131-6; 125-30.
- Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. Am J Emerg Med. 1985;3:10-5.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. Chest. 2007;131(6):1949-62.
- Shayne PH, Pitts SR. Severely increased blood pressure in the emergency department. Ann Emerg Med. 2003;41(4):513-29.
- Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. Br Med J. 1973;1(5852):507-10.
- Johnson W, Nguyen M, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. Cardiol Clin. 2012;30(4):533-43.
- Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. Arch Intern Med. 1986;146(1):66-8.
- Praxedes JN, Santello JL. Emergências e urgências hipertensivas. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD, editors. Hipertensão. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 375-90.
- Rosei EA, Salvetti M. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. J Hypertens. 2006;24(12):2482-5.
- Burton TJ, Wilkinson IB. The dangers of immediate-release nifedipine in the emergency treatment of hypertension. J Hum Hypertens. 2008;22(4):301-2.
- Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo [Internet]. Cremesp elabora parecer sobre uso de nifedipina [cited 2014 Oct 4]. Available from: <http://www.cremesp.com.br/?siteAcao=Jornal&id=323>

Incidência de aterosclerose ocliterante periférica em pacientes com doença coronariana

Incidence of peripheral artery disease in coronary patients

Kleber Jordão de Souza¹, Bruna Gimenes Rolim², Fernanda Vizzotto Toreto¹, Francis Lopes Pacagnelli³, Murillo de Oliveira Antunes⁴, Fabiano Carazzai Pacheco¹, Henrique Issa Artoni Ebaid¹, Romulo Cesar Arnal Bonini¹, Vagner Raso⁵, Margaret Assad Cavalcante²

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença coronariana, cuja principal causa é a aterosclerose, podem também desenvolver Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP). **Objetivo:** Analisar a incidência de DAOP em pacientes com doença arterial coronariana, relacionando com o número de artérias obstruídas. **Material e métodos:** Participaram deste estudo 48 pacientes com doença coronariana submetidos a cineangiocoronariografia com angioplastia e implante de *stent* coronariano, no período de janeiro de 2008 a junho de 2009, em um hospital de atendimento exclusivo do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Presidente Prudente, SP, Brasil. Foram avaliados dados demográficos, presença de patologias concomitantes e fatores de risco cardiovasculares, e realizada a aferição do Índice Tornozelo-Braquial (ITB). Foi realizada análise descritiva dos resultados. **Resultados:** A idade média foi de $59,5 \pm 8,2$ anos, sendo 64,6% do sexo masculino. O *diabetes mellitus* esteve presente em 37,5% dos pacientes, a hipertensão arterial sistêmica em 89,6%, a dislipidemia em 64,6% e o tabagismo em 52,1%. Na cineangiocoronariografia, houve predomínio de lesão na artéria descendente anterior ($n = 37$; 77,1%), seguida pela coronária direita ($n = 24$; 50%), primeira diagonal ($n = 16$; 33,3%) e circunflexa ($n = 12$; 25%). Dos avaliados, 19 pacientes (40%) tiveram o ITB alterado em, no mínimo, um membro. **Conclusão:** Em pacientes com doença coronariana e fatores de risco cardiovasculares, a DAOP foi altamente incidente. Porém, este estudo não observou correlação do ITB com a quantidade de artérias obstruídas. Considerando que os fatores de risco observados são mutáveis e plausíveis

ABSTRACT

Introduction: Patients with coronary disease whose primary cause is atherosclerosis may also develop Peripheral Arterial Disease (PAD). **Objective:** To analyze the incidence of PAD in patients with coronary artery disease, related to the number of obstructed arteries. **Materials and methods:** The study included 48 patients with coronary artery disease undergoing coronary angiography with angioplasty and coronary stenting, from January 2008 to June 2009, in a hospital serving exclusively the Unified Health System (SUS) in Presidente Prudente, SP, Brazil. Demographics, presence of concomitant diseases and cardiovascular risk factors were assessed and performed, and the Ankle Brachial Index (ABI) was measured. Descriptive Analysis of results was performed. **Results:** Mean age was 59.5 ± 8.2 years, 64.6% were males. *Diabetes mellitus* was present in 37.5% of patients, systemic arterial hypertension in 89.6%, dyslipidemia in 64.6% and smoking in 52.1%. In coronary angiography, there was a prevalence in lesion in the anterior descending artery ($n = 37$; 77.1%), followed by the right coronary artery ($n = 24$; 50%), first diagonal ($n = 16$; 33.3%) and circumflex ($n = 12$; 25%). Of the patients evaluated, 19 (40%) presented an altered ABI in at least one member. **Conclusion:** In patients with coronary disease and cardiovascular risk factors, the PAD was highly incident. However, this study found no correlation between the ABI and the quantity of obstructed arteries. Considering that the risk factors observed are changeable and plausible to be controlled

Recebido em: 11/08/2014. Aprovado em: 10/08/2014.

¹Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

²Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Presidente Prudente (SP), Brasil.

³Departamento de Fisioterapia e Mestrado em Ciência Animal, UNOESTE – Presidente Prudente (SP), Brasil.

⁴Hospital Universitário São Francisco – Bragança Paulista (SP), Brasil.

⁵Mestrado Profissional em Reabilitação do Equilíbrio Corporal e Inclusão Social da Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN) – São Paulo (SP), Brasil

Correspondência para: Margaret Assad Cavalcante – Rua José Bongiovani, 1297 – Cidade Universitária – CEP: 19050-680 – Presidente Prudente (SP), Brasil –

E-mail: margaret_assad@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

de serem controlados ou erradicados, como o tabagismo, é necessário que a atenção básica seja estimulada à busca ativa destes pacientes na comunidade, intensificando as estratégias de controle da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia, do *diabetes mellitus* e do tabagismo.

PALAVRAS-CHAVE

Doença da artéria coronariana; diabetes mellitus; diagnóstico; doença arterial periférica.

or eradicated, such as smoking, it is necessary that primary care is encouraged so that there is an active search of these patients in the community, intensifying strategies for control of systemic arterial hypertension, dyslipidemia, *diabetes mellitus* and smoking.

KEYWORDS

Coronary artery disease; diabetes mellitus; diagnosis; peripheral arterial disease.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose ocliterante periférica (AOP), seja assintomática ou sintomática, é uma manifestação sistêmica da aterosclerose, caracterizada pela redução do fluxo sanguíneo devido a um processo oclusivo nos leitos arteriais dos membros inferiores. Sua presença está associada a um aumento da morbimortalidade e a eventos isquêmicos.^{1,2}

A AOP tem predominância no sexo masculino e pessoas de cor branca, cujas manifestações clínicas mais frequentemente aparecem entre a sexta e a sétima décadas de vida,³ principalmente na forma de claudicação intermitente,² sendo que os fatores de risco para sua ocorrência são os mesmos da Doença Arterial Coronariana (DAC): idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes tipo II, obesidade,⁴ sexo, fatores imunológicos, virais e componentes genéticos.⁵ Assim, uma pessoa que apresentou DAC tem risco de desenvolvimento da AOP.

O diagnóstico da AOP se faz por meio do Índice Tornozelo-Braquial (ITB), método não invasivo, de baixo custo e fácil execução, que auxilia na avaliação do prognóstico e mortalidade cardiovasculares.^{4,6} Observa-se AOP quando o ITB é menor que 0,9, fato este que aumenta o risco de mortalidade cardiovascular e geral, respectivamente, em 3 – 8 vezes e 2 – 5 vezes, quando comparado com um índice de 0,9 ou maior.⁷

O ITB é um importante preditor para pacientes com suspeita de AOP, e indivíduos com fatores de risco, como *Diabetes mellitus* (DM), tem maior risco de AOP, DAC e acidente vascular cerebral (AVC) em 2 a 4 vezes quando comparada a indivíduos não-diabéticos.⁵ Portanto estes pacientes são considerados como de alto risco para DAC e AOP, sendo que mais de 80% destes evoluem a óbito por causas relacionadas à doença aterosclerótica.⁴ Avaliar em pacientes com doença arterial coronária a presença de alteração no ITB é uma forma de atuar preventivamente e precocemente nesta patologia e evitar importantes limitações funcionais que a AOP pode ocasionar.

O objetivo da presente pesquisa foi analisar a incidência de AOP em pacientes com DAC, relacionando com o número de artérias lesadas.

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e de correlação em que nenhuma intervenção foi realizada.

População do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil (protocolo nº 194/09), e está em consonância com a Resolução 466/2012 da CONEP. O critério de inclusão dos pacientes foi: ter realizado estudo hemodinâmico com comprovação de coronariopatia e, posteriormente, realizado angioplastia coronária com implante de *stent*. Este estudo foi realizado em um hospital com atendimento exclusivo do Sistema Único de Saúde, na cidade de Presidente Prudente, SP, Brasil, no período de janeiro de 2008 a junho de 2009.

COLETA DE DADOS

Participaram deste estudo 48 indivíduos de ambos os gêneros, selecionados de forma aleatória, que tinham realizado cateterismo e angioplastia, sendo o resultado referente à cineangiocoronariografia retirado do prontuário. Posteriormente, houve o agendamento do dia e horário para comparecerem no ambulatório de cardiologia deste hospital para a entrevista e verificação do ITB. Foi realizada uma entrevista individual para coleta dos dados demográficos, questionando sobre presença de *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e histórico de tabagismo, além da aferição da medida da pressão braquial e da pressão de tornozelo desses pacientes, para a composição do ITB, conforme descrito a seguir.

Após receberem as devidas informações dos procedimentos, os pacientes escolhidos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS

No preparo do paciente para medida das pressões arteriais, respeitou-se as seguintes condições: ter um repouso prévio

de 5 minutos em ambiente calmo e evitar bexiga cheia; não ter praticado exercícios físicos 60 a 90 minutos antes; não ter ingerido bebidas alcoólicas, café ou alimentos e não ter fumado 30 minutos antes; manter pernas descruzadas e apoiadas no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado. Solicitou-se para que o silêncio fosse mantido durante aferição.⁸

O método utilizado para medida da pressão arterial dos membros superiores foi o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro com coluna de mercúrio. Para a medida da pressão do tornozelo, utilizou-se o detector de velocidade de fluxo doppler (Doppler vascular; 6 mHz, mod. DV600; MARTEC, Brasil) e um esfigmomanômetro com um manguito colocado em posição proximal ao maléolo. O transdutor foi posicionado na pele na projeção do vaso a ser examinado. Realizamos as medidas em artéria tibial posterior ao nível do tornozelo ou em artéria dorsal do pé. A maior pressão obtida nesses locais foi considerada como a pressão de tornozelo.

Como a pressão de tornozelo está relacionada à pressão sistêmica, emprega-se um índice, obtido dividindo-se o valor da pressão sistólica na artéria estudada pela pressão sistólica braquial, denominado como índice tornozelo-braquial. No caso da ausência de uma das pernas (amputação), não foi realizado o cálculo de ITB para o membro, e para o caso da ausência da pressão sistólica braquial em um dos braços, o valor do membro contralateral foi utilizado. A DAOP foi definida como ITB < 0,90.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste Shapiro-Wilk foi empregado para a análise da normalidade dos dados. O teste *t* de Student para amostras independentes foi usado para a comparação das variáveis contínuas, e o χ^2 para a análise das variáveis categóricas de acordo com o ITB alterado. A análise de regressão múltipla hierárquica foi também realizada, considerando a quantidade de comorbidades associadas e o número de artérias lesadas em função da idade. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O software *Predictive Analytics Software* (PASW [versão 18.0]) foi empregado para os cálculos.

RESULTADOS

Foram avaliados 48 pacientes, média etária de $59,5 \pm 8,2$ anos, sendo 64,6% do sexo masculino. O *Diabetes mellitus* esteve presente em 37,5% dos pacientes, a hipertensão arterial sistêmica em 89,6%, a dislipidemia em 64,6% e o tabagismo em 52,1% (Tabela 1).

Os resultados da cineangiogramia demonstraram predomínio de lesão da artéria descendente anterior (77,1%), coronária direita (50%), primeira diagonal (33,3%) e circunflexa (25%) (Tabela 2).

Entre os 48 pacientes, houve um total de 95 membros estudados, sendo que um paciente não tinha o membro inferior esquerdo. Destes, 19 pacientes (29 membros) tiveram o ITB alterado. A classificação do ITB quanto à gravidade e as estimativas das pressões

Tabela 1. Características dos pacientes atendidos no Ambulatório de Cardiologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP (n = 48).

Variáveis	n (%)
Idade (anos) – média \pm desvio padrão	59,5 \pm 8,2
Sexo	
Masculino	31 (64,6)
Feminino	17 (35,4)
Comorbidades	
<i>Diabetes mellitus</i>	18 (37,5)
Hipertensão arterial sistêmica	43 (89,6)
Dislipidemia	31 (64,6)
Tabagismo	25 (52,1)
Comorbidades associadas – média \pm desvio padrão	1,9 \pm 0,8

Tabela 2. Frequência de artérias acometidas na cineangiogramia dos pacientes selecionados, Presidente Prudente, SP (n = 48).

Artérias afetadas	n (%)	Total (%)
Descendente anterior	37 (77,1)	48 (100,0)
Coronária direita	24 (50,0)	48 (100,0)
Primeira Diagonal	16 (33,3)	48 (100,0)
Circunflexa	12 (25,0)	48 (100,0)
Primeira Marginal	7 (14,6)	48 (100,0)
Segunda Marginal	4 (8,3)	48 (100,0)
Ventricular posterior	4 (8,3)	48 (100,0)
Descendente posterior	3 (6,3)	48 (100,0)
Coronária esquerda	1 (2,1)	48 (100,0)
Diagonalis	1 (2,1)	48 (100,0)
Segunda Diagonal	1 (2,1)	48 (100,0)

obtidas no atendimento estão sumarizadas na Tabela 3. Dos membros alterados, 1 deles foi retirado da análise quanto a classificação por ter apresentado ITB superior a 1,45 (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Dos 48 pacientes estudados com diagnóstico de doença arterial coronária confirmado por cateterismo cardíaco e submetidos a angioplastia coronária, 19 pacientes (40%) demonstram

Tabela 3. Avaliação da pressão sistólica braquial e dos membros inferiores com seus respectivos desvios-padrão (DP) e interpretação e classificação do Índice Tornozelo-Braquial de acordo com a gravidade (normal, leve, moderada e grave) dos membros avaliados, Presidente Prudente, SP (n = 95).

	MID		MIE		Pressão Sistólica Braquial		
	Pressão Sistólica		Pressão Sistólica				
	138,2 ± 27,0		133,8 ± 26,6		136,1 ± 19,2		
Interpretação do ITB						ITB	
	Alterado	Total	Alterado	Total	Direito	Esquerdo	
	16 (33,3)	48 (100,0)	13 (27,7)	47 (100,0)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	
Classificação do ITB quanto a gravidade							
Normal	32 (66,6)	–	34 (73,9)	–			
Leve	12 (25,0)	–	7 (15,2)	–			
Moderada	4 (8,4)	–	5 (10,9)	–			
Grave	–	–	–	–			
Total	48 (100,0)	–	46* (100,0)	–			

MID: Membro Inferior Direito; MIE: Membro Inferior Esquerdo. Os valores representam média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem). *Excluído um paciente por apresentar ITB > 1,45.

Tabela 4. Avaliação da idade, total de doenças, total de artérias lesadas e dos fatores de risco, ITB alterado em cada membro e de acordo com a quantidade de membros acometidos, Presidente Prudente, SP (n = 48).

	Membro inferior direito			Membro inferior esquerdo			Quantidade de membros afetados			
	Normal	Alterado	p	Normal	Alterado	p	Nenhum	Unilateral	Bilateral	p
Idade	58,3 ± 8,3	62,0 ± 7,4	0,141	57,6 ± 8,1	65,1 ± 5,9	0,004	58,6 ± 8,9	58,2 ± 5,5	64,5 ± 6,1	> 0,05
Total de doenças	1,8 ± 0,8	2,1 ± 0,9	0,622	1,8 ± 0,8	2,2 ± 0,8	0,141	1,9 ± 0,9	1,8 ± 0,7	2,1 ± 1,0	> 0,05
Total de artérias lesadas	2,3 ± 1,2	2,4 ± 1,3	0,404	2,3 ± 1,2	2,5 ± 1,3	0,630	2,4 ± 1,2	1,9 ± 1,2	2,6 ± 1,5	> 0,05
Sexo										
0	11 (34,4)	6 (37,5)		11 (32,4)	6 (46,2)		11 (35,5)	2 (22,2)	4 (50,0)	
1	21 (65,6)	10 (62,5)	0,538	23 (67,6)	7 (53,8)	0,500	20 (64,5)	7 (77,8)	4 (50,0)	0,489
Total	32 (100,0)	16 (100,0)		34 (100,0)	13 (100,0)		31 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	
DM										
0	24 (75,0)	6 (37,5)		25 (73,5)	4 (30,8)		22 (71,0)	6 (66,7)	2 (25,0)	
1	8 (25,0)	10 (62,5)	0,014	9 (26,5)	9 (69,2)	0,017	9 (29,0)	3 (33,3)	6 (75,0)	0,055
Total	32 (100,0)	16 (100,0)		34 (100,0)	13 (100,0)		31 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	
HAS										
0	3 (9,4)	2 (12,5)		4 (11,8)	1 (7,7)		3 (9,7)	1 (11,1)	1 (12,5)	
1	29 (90,6)	14 (87,5)	0,546	30 (88,2)	12 (92,3)	1,000	28 (90,3)	8 (88,9)	7 (87,5)	0,970
Total	32 (100,0)	16 (100,0)		34 (100,0)	13 (100,0)		31 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	
Dislipidemia										
0	10 (31,3)	7 (43,8)		11 (32,4)	5 (38,5)		9 (29,0)	4 (44,4)	4 (50,0)	
1	22 (68,8)	9 (56,3)	0,295	23 (67,6)	8 (61,5)	0,739	22 (71,0)	5 (55,6)	4 (50,0)	0,446
Total	32 (100,0)	16 (100,0)		34 (100,0)	13 (100,0)		31 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	
Tabagismo										
1	16 (50,0)	7 (43,8)		19 (55,9)	3 (23,1)		16 (51,6)	4 (44,4)	3 (37,5)	
2	16 (50,0)	9 (56,3)	0,460	15 (44,1)	10 (76,9)	0,056	15 (48,4)	5 (55,6)	5 (62,5)	0,755
Total	32 (100,0)	16 (100,0)		34 (100,0)	13 (100,0)		31 (100,0)	9 (100,0)	8 (100,0)	

DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

alteração unilateral do índice tornozelo-braquial, explicado pela elevada prevalência dos fatores de risco cardiovascular nesta população, sendo que *Diabetes mellitus* estava presente em 40% dos pacientes. Uma maior incidência de ITB alterado foi observada nos pacientes diabéticos *versus* não diabéticos em cada membro isoladamente e independente da quantidade de membros afetados, o que mostra a importância deste tipo de avaliação para se diagnosticar precocemente alterações vasculares periféricas e direcionamento de propostas de implementação de condutas de prevenção de limitações funcionais e incentivo ao combate aos fatores de risco cardiovasculares.

De acordo com Abreu e Silva,⁹ a prevalência de DAOP nos pacientes submetidos a revascularização miocárdica podem chegar a 20% em uma população com elevados índices de fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (80%), tabagismo (60%), *Diabetes mellitus* (40%) e hipercolesterolemia (40%). De maneira comparativa, este trabalho observou perfil epidemiológico semelhante, sendo 89,6, 50,1, 37,5 e 64,6%, respectivamente. Apesar dessa proximidade nos dados, a DAOP foi duas vezes mais incidente (40%) no nosso estudo.

A DAOP tem prevalência bastante variada e se torna crescente com a idade e com os fatores de risco, fato este que pode também justificar a alta incidência encontrada nesta pesquisa, considerando a média etária dos pacientes em 60 anos e a média de duas comorbidades associadas.¹⁰

O ITB é uma ferramenta utilizada inicialmente para quantificar a gravidade da DAOP em pacientes com sintomas como a claudicação intermitente, e para definir a necessidade de intervenção cirúrgica,¹¹ sendo recentemente relacionado a doença coronária multiarterial, DAC obstrutiva e a revascularização coronária.¹² Chang et al.⁵ observaram ainda que os pacientes com ITB alterado possuem envolvimento coronário maior, quando comparado o número de artérias lesadas em pacientes com ITB normal.

Considerando que neste estudo partimos do desfecho final, que é a DAC, e apesar de estas comorbidades estarem intimamente relacionadas à formação da DAOP e da DAC,⁴ nossas evidências não parecem demonstrar associação significativa entre a quantidade de comorbidades em cada paciente com a quantidade de artérias lesadas, mesmo quando os dados foram ajustados pela idade ($R = 0,22$, R^2 ajustado = 0,01, $p = 0,204$) (dados não apresentados).

A prevalência de DAOP em mulheres geralmente é menor devido ao fato de que o acometimento vascular inicia-se 10 a 20 anos mais tarde do que em homens.^{13,14} Apesar disso, não houve diferença significativa ($p = 0,53$) na correlação isolada da DAOP em relação ao sexo.

Concordante com Chang et al.,⁵ quando realizada a coronariografia, as artérias mais acometidas foram artéria descendente anterior, coronária direita e circunflexa, dados que são compatíveis aos nossos (Tabela 2).

Quanto às limitações do estudo, o fato de a amostragem ser relativamente pequena ($n = 48$) pode ter influenciado no fato de algumas comorbidades não terem observado diferença estatística quanto ao ITB, assim como no número de artérias acometidas na cineangiogramia em relação a quantidade de comorbidades.

CONCLUSÃO

Em pacientes com doença coronariana e fatores de risco cardiovascular, a DAOP foi altamente incidente. Porém, nesta pesquisa, não houve correlação do ITB com a quantidade de artérias obstruídas. Considerando que os fatores de risco observados são mutáveis e plausíveis de serem controlados ou erradicados como o tabagismo, é necessário que seja estimulada a atenção básica para que haja busca ativa destes pacientes na comunidade, intensificando-se as estratégias de controle da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia, do *Diabetes mellitus* e do tabagismo.

AGRADECIMENTO

À Universidade do Oeste Paulista pela bolsa de iniciação científica - PROBIC concedida à aluna Bruna Gimenes Rolim.

REFERÊNCIAS

1. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992; 326(6):381-6.
2. Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther*. 2006;13(Suppl 2):II-3-9.
3. Gabriel SA, Serafim PH, Freitas CEM, et al. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos à angiografia coronariana. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(1):49-59.
4. Kawamura T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) determinado por esfigmomanômetros oscilométricos automáticos. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):294-8.
5. Chang ST, Chu CM, Hsu JT, Pan KL, Lin PG, Chung CM. Role of ankle-brachial pressure index as a predictor of coronary artery disease severity in patients with diabetes mellitus. *Can J Cardiol*. 2009;25(9):e301-5.
6. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall study. *Circulation*. 1990;82(6):1925-31.
7. Lopes NH, Tsutsui JM, Hueb WA. Estado atual do tratamento da coronariopatia crônica em pacientes diabéticos: evidências e controvérsias baseadas em ensaios clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):319-26.
8. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2010; 17(1):11-17.
9. Abreu JAC, Silva WC. Prevalência de doença arterial obstrutiva periférica em pacientes com coronariopatias submetidos à revascularização do miocárdio. *Angiol Cir Vasc*. 2011;4:23-27.
10. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185-92.
11. Syvänen K, Korhonen P, Partanen A, Aarnio P. Endothelial function in a cardiovascular risk population with borderline ankle-brachial index. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:97-101.
12. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):304-5.
13. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
14. Yu JH, Hwang JY, Shin MS, et al. The Prevalence of peripheral arterial disease in Korean patients with Type 2 Diabetes mellitus attending a university hospital. *Diabetes Metab J*. 2011;35(5):543-50.

Análise do prognóstico de hipertensos cadastrados no HiperDia

Hypertension prognostic analysis of registered patients in HiperDia

Eleazar Marinho Freitas de Lucena¹, Luciana Moura Mendes¹, Danyelle Farias de Nóbrega¹, Renata Newman Leite Cardoso dos Santos¹, Geraldo Eduardo Guedes de Brito¹, Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro¹, João Agnaldo do Nascimento²

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) apresenta alta prevalência no mundo, Isso acarreta um grande impacto na saúde pública, uma vez que provoca sérias complicações cardiovasculares, elevado índice de morbimortalidade e custos referentes ao tratamento. Acredita-se que há uma limitação no direcionamento das ações de prevenção da HAS, quando tratamos da Atenção Primária à Saúde, para grupos específicos e com maiores demandas em saúde. Assim, este estudo tem como objetivo descrever e analisar o perfil de hipertensos cadastrados no programa HiperDia no estado da Paraíba, a partir do Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico presente no sistema de informação DATASUS. Para análise dos resultados, optou-se por uma análise descritiva das variáveis relacionadas com a HAS. Para um maior entendimento da relação entre a Classificação de Risco e a faixa etária, será utilizada a Análise de Correspondência para melhor relacionar as categorias destas variáveis. Constata-se a associação entre a classificação do prognóstico e a faixa etária, na qual o risco elevado se aproxima da faixa etária entre 40 e 59 anos. Ressalta-se a crescente relação da Estratificação de Risco com as condições de vida e comorbidades. Diante dos achados, destaca-se a importância de identificar a relação entre a quantificação do prognóstico e as Faixas Etárias mais prevalentes, com o intuito de fornecer subsídios para minimizar o impacto socioeconômico provocado pela HAS e colaborar para a melhoria na qualidade de vida da população.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; fatores de risco; serviços de saúde.

ABSTRACT

Hypertension is highly prevalent in the world causing a major impact on public health due to cause serious cardiovascular complications, high rates of morbidity and costs related to treatment. It is believed that there is a limitation in the direction of prevention of hypertension at the level of primary health care for specific groups and greater demands on health. Therefore, this study aims to describe and analyze the profile of hypertensive patients enrolled in the program HiperDia in the state of Paraíba, from Stratified Risk Quantification and Prognosis with the information provided by the DATASUS system. For data analysis, we chose a descriptive analysis of the variables related to hypertension. For a greater understanding of the relationship between the risk rating and age group, it will be used correspondence analysis to better relate the categories of these variables. Finds an association between the classification of the prognosis and age, in which the high risk approaches the age group between 40 and 59 years. We highlight the growing relationship of Risk Stratification in the living conditions and comorbidities. Given the findings, it is highlighted the importance of identifying the relationship between the prediction and quantification of the most prevalent age groups, with the aim of providing subsidies to minimize the socioeconomic impact caused by hypertension and to help improve the quality of life.

KEYWORDS

Hypertension; risk factors; health services.

Recebido em 12/05/2014. Aprovado em 24/08/2014.

¹Laboratório de Estudos e Práticas em Saúde Coletiva da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa (PB), Brasil.

²Departamento de Estatística da UFPB – João Pessoa (PB), Brasil.

Correspondência para: Eleazar Marinho Freitas de Lucena – Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia, Laboratório de Estudos e Práticas em Saúde Coletiva (LEPASC) – Campus I – Cidade Universitária – CEP: 58059-900 – João Pessoa (PB), Brasil – E-mail: eleazar_lucena@hotmail.com

Fonte de financiamento: CNPq e bolsas CAPES.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma patologia que possui curso clínico silencioso, lento e cujo tratamento requer mudanças dietéticas e comportamentais, além de rigor ao seguir a prescrição medicamentosa. Os desfechos a serem prevenidos com estas mudanças são, em longo prazo, lesão de órgãos-alvo e o óbito.¹ A HAS apresenta alta prevalência no mundo. Isso acarreta um grande impacto na saúde pública em virtude de provocar sérias complicações cardiovasculares, elevado índice de morbimortalidade e custos referentes ao tratamento, tanto na rede privada, quanto na pública. Desse modo, fazem-se necessárias discussões acerca da necessidade de rever estratégias para que se possa transformar este quadro.²

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão,³ a HAS tem baixas taxas de controle, além de ser considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para surgimento de outras doenças. Representa o principal fator de risco para as complicações como o Acidente Vascular Encefálico, Infarto Agudo do Miocárdio e Doenças Renais Crônicas terminais. Pode ser associada a vários fatores de risco, como: idade, gênero, etnia, excesso de peso, obesidade, ingestão de sal, de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos, genética e outros fatores cardiovasculares, que podem se apresentar concomitantes ou não no mesmo indivíduo. Ressalta-se que quanto maior o número de fatores de risco maior a chance de ocorrência de eventos cardiovasculares.⁴

Nesta perspectiva, o reconhecimento dos fatores de risco pode levar a um diagnóstico mais precoce e à instalação de medidas de prevenção não farmacológicas, ou ao melhor tratamento quando a condição já está instalada.⁵ A HAS é uma doença que não tem cura. Dessa forma, torna-se indispensável o controle dos fatores de risco modificáveis por meio de ações preventivas e controle na redução dos riscos.

O Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HiperDia) destina-se ao cadastramento e acompanhamento de portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus atendidos, prioritariamente, na Atenção Básica, permitindo gerar informação para aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos de forma regular e sistemática a todos os pacientes cadastrados. Com a finalidade de potencializar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo, cabe aos profissionais de saúde da rede básica diagnosticar, captar e buscar estratégias que garantam o estabelecimento do vínculo entre o usuário e as Unidades de Saúde da Família.⁶

Costa et al.⁷ relatam que, apesar da expressiva ampliação da oferta dos serviços básicos de saúde com a implantação do Programa Saúde da Família (PSF), o acesso aos serviços de média e alta complexidades ainda se constituem como um verdadeiro entrave para um atendimento integral ao hipertenso. Assim, é imprescindível a adoção de abordagens alternativas

em que as Equipes de Saúde da Família estabeleçam um maior vínculo com a comunidade, organizando atividades de triagem periódicas para a detecção de casos suspeitos.

Estudo de Paiva, Bersusa e Escuder⁸ evidencia que o PSF é uma ótima estratégia para aumentar o acesso à saúde. No entanto, mais da metade dos usuários mencionaram nunca ter participado de aulas, grupos ou palestras relacionados à sua doença. Diante disso, percebe-se a necessidade de buscar a equidade na oferta dos serviços e a superação das dificuldades em atuar de forma integral na assistência à saúde da população.

Acredita-se que há uma limitação no direcionamento das ações de prevenção da HAS, no seu controle e na prevenção das complicações decorrentes desta doença, no nível da Atenção Primária à Saúde, para grupos específicos, com maiores demandas em saúde. Desse modo, este estudo tem como objetivo descrever e analisar o perfil de hipertensos cadastrados no programa HiperDia no estado da Paraíba, a partir do Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico, presente no sistema de informação DATASUS. Busca-se, assim, fornecer elementos para o planejamento e execução de ações com a finalidade de garantir uma maior efetividade na assistência à saúde destes indivíduos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo populacional, transversal, observacional e retrospectivo no qual foi realizada uma análise de dados secundários disponíveis pelo sistema de informação DATASUS, do programa HiperDia do estado da Paraíba, referente ao período compreendido entre Janeiro a Dezembro de 2012. As informações do HiperDia são captadas pelo preenchimento da ficha de cadastro do paciente hipertenso e/ou diabético pelos profissionais de saúde. Os dados são digitados, gerando um sistema de informação rico em gráficos e relatórios.

Neste estudo, considerou-se como variável dependente o Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico (Quadro 1), tendo-se como variáveis independentes: faixa etária; Sexo; Sobrepeso; Tabagismo; Sedentarismo; Acidente Vascular Encefálico; Infarto Agudo do Miocárdio e Doença Renal.

Para análise dos resultados, optou-se por uma análise descritiva, apresentando as frequências da relação entre o Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico e as variáveis independentes. De acordo com o DATASUS, temos as seguintes classificações do Risco associado à Hipertensão: Baixo, Médio, Alto e Muito Alto. A faixa etária foi agrupada constituindo-se três grupos: 14 a 39 anos, 40 a 59 anos; ≤ 60 anos. Para um maior entendimento da relação entre a Classificação do Risco e a faixa etária, será utilizada a Análise de Correspondência para melhor relacionar as categorias destas variáveis.

A Análise de Correspondência é uma técnica exploratória de simplificação da estrutura da variabilidade de dados multivariados, utiliza variáveis categóricas dispostas em tabelas de contingência, levando

em conta medidas de correspondência entre as linhas e colunas da matriz de dados.⁹ A representação gráfica obtida através da Análise de Correspondência possibilita visualizar a distribuição das variáveis na sua relação com todas as outras. Cada categoria de cada variável é representada por um ponto, e as distâncias entre os pontos representam as relações entre as variáveis que se deseja analisar.

Para interpretação dos resultados obtidos por meio da análise de correspondência, relacionam-se as categorias das variáveis investigadas sem que se precise designar uma estrutura causal, nem assumir uma distribuição de probabilidades, sendo apropriada no estudo de dados populacionais no sentido de uma técnica não inferencial.¹⁰ Os dados descritivos foram obtidos em uma planilha eletrônica (*Microsoft Office Excel*[®], versão 2007), para análise estatística dos dados foi utilizado um pacote estatístico (*software IBM SPSS*[®] *Statistics*, versão 20.0).

O uso das informações do DATASUS é de livre acesso a toda população brasileira e as tabulações por ele geradas garantem os princípios éticos¹¹ contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A população do estudo totalizou 5.899 sujeitos, de ambos os sexos, cadastrados no Programa HiperDia que apresentaram

classificação do Risco Estratificado disponível no DATASUS, no estado da Paraíba. Esta população foi composta por 61,5% de indivíduos do sexo feminino. Conforme apresentado na Tabela 1, verificou-se que todos os indivíduos com a classificação de Risco Baixo eram não tabagistas, não sedentários e não apresentavam sobrepeso. Observa-se também a crescente relação entre o nível deste Risco e as condições de vida, principalmente no que tange o sedentarismo e sobrepeso, nas faixas onde o Risco é mais elevado é maior o número de sujeitos sedentários e com sobrepeso.

A Tabela 2 apresenta a relação das comorbidades com o Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico. Notou-se que a relação da presença de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Doenças Arteriais Coronarianas (DAC), Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Nefropatia com a classificação de Risco dos hipertensos, se evidenciam apenas quando o risco é muito alto.

As informações pertinentes à Tabela 3 viabilizam a Análise de Correspondência. O Gráfico 1 representa o número de indivíduos categorizados por Faixas Etárias e sua relação a determinado Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico, apresentando associação com valor crítico χ^2 correspondente a 93,875, com valor $p = 0,000$. Assim, constata-se que o Risco Elevado se aproxima da faixa etária entre 40 e 59 anos, seguindo por ambas as dimensões do gráfico.

Quadro 1. Risco estratificado e quantificação de prognóstico.

Risco Estratificado e Quantificação de Prognóstico Pressão Arterial (mmHg)			
Outros fatores de risco ou doença	Grau 1 Hipertensão leve PAS 140 – 159 ou PAD 90 – 99	Grau 2 Hipertensão moderada PAS 160 – 179 ou PAD 100 – 109	Grau 3 Hipertensão grave PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Sem outros fatores de risco	Risco baixo	Risco médio	Risco alto
1 – 2 Fatores de risco	Risco médio	Risco médio	Risco muito alto
3 ou mais fatores de risco ou lesões nos órgãos-alvo ou diabetes	Risco alto	Risco alto	Risco muito alto
Condições clínicas associadas, incluindo doença cardiovascular ou renal	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, 2012.
PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

Tabela 1. Condições de Vida, no âmbito da Atenção Básica, no município de João Pessoa (PB), em 2012.

Risco	Tabagista	Não tabagista	Sedentário	Não sedentário	Com sobrepeso	Sem sobrepeso
Risco Baixo	–	745	–	745	–	745
Risco Médio	459	2.753	1.550	1.662	1.370	1.842
Risco Alto	428	653	995	86	937	144
Risco Muito Alto	236	625	513	348	419	442
Total	1.123	4.776	3.058	2.841	2.726	3.173

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, 2012.

Tabela 2. Comorbidades, no âmbito da Atenção Básica, no município de João Pessoa (PB), em 2012.

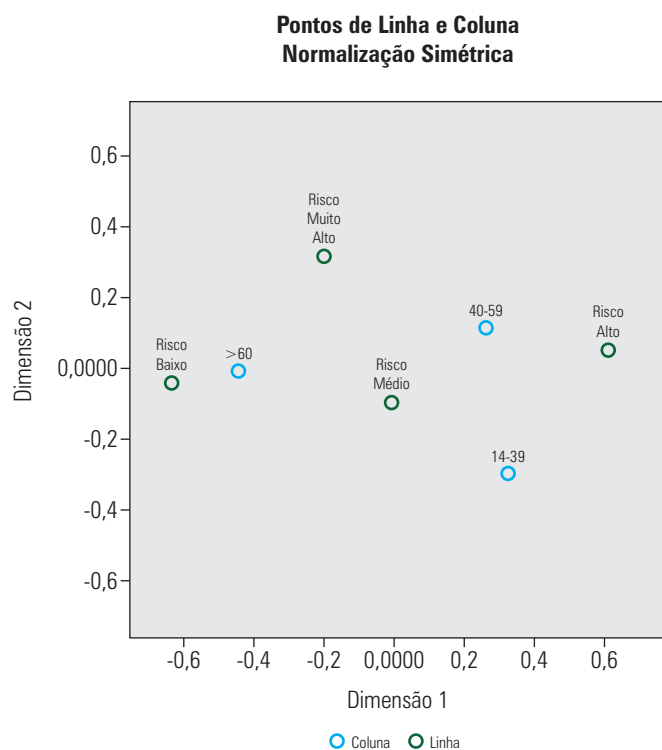
Risco	Com IAM	Sem IAM	Com DAC	Sem DAC	Com AVE	Sem AVE	Com Nefropatia	Sem Nefropatia
Risco Baixo	–	745	–	745	–	745	–	745
Risco Médio	–	3.212	–	3.212	–	3.212	–	3.212
Risco Alto	–	1.081	–	1.081	–	1.081	–	1.081
Risco Muito Alto	215	646	192	669	248	593	144	717
Total	215	5.684	192	5.707	248	5.631	144	5.755

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, 2012.
IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; DAC: Doença Arterial Coronariana; AVE: Acidente Vascular Encefálico

Tabela 3. Relação entre o Risco estratificado e faixa etária, no âmbito da Atenção Básica, no município de João Pessoa (PB), em 2012.

Risco Estratificado	faixa etária			Total
	14 – 39	40 – 59	> 60	
Risco Baixo	97	280	368	745
Risco Médio	532	1.441	1.239	3.212
Risco Alto	206	572	303	1.081
Risco Muito Alto	117	385	359	861
Total	952	2.678	2.269	5.899

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, 2012.

**Gráfico 1.** Análise de Correspondência: visualização da correlação entre Risco e faixa etária.

DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde em 2002 implantou o programa HiperDia com o intuito de cadastrar e acompanhar os indivíduos hipertensos e diabéticos do território de abrangência.¹² Seu banco de dados é montado através de um formulário preenchido durante a consulta médica e/ou na enfermagem nos municípios que aderiram à Estratégia Saúde da Família. O sistema de informação é disponibilizado pelo DATASUS, denominado Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (SisHiperDia). Conforme Zilmer, Schwartz e Muniz,¹³ os Sistemas de Informação são ferramentas úteis para os profissionais e gestores em saúde nos diferentes níveis de atenção, no enfrentamento de problemas de saúde encontrados pela população, na sua totalidade, possibilitando uma visão ampliada dos agravos, permitindo que ações sejam planejadas de acordo com características do grupo.

A decisão terapêutica deve ser baseada no risco cardiovascular; considerando-se a presença de fatores de risco, lesão em órgão-alvo e/ou doença cardiovascular estabelecida, e não apenas no nível da pressão arterial.³ Neste contexto, o estudo aponta para o fato de que o risco baixo de HAS está intimamente ligado ao indivíduo não fumante, não sedentário e sem sobrepeso, confirmando a literatura quando se refere que a presença de fatores de risco influencia no aparecimento ou agravamento da HAS.³

Os achados mostram ainda que o sedentarismo e o sobrepeso aumentam o risco de hipertensão, assemelhando-se ao estudo populacional desenvolvido por Mill,¹⁴ o fato é que o excesso de gordura corpórea relaciona-se ao aumento da pressão arterial e à hipertensão.¹⁵ Este evento alerta para a necessidade de implementação de ações para seu combate, reduzindo a morbi-mortalidade de causas primárias ou secundárias a partir da HAS. Já o sedentarismo, hoje, é reconhecido como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e hipertensivas, agravando também a morbimortalidade em indivíduos com excesso de peso.¹⁶

É notória na Tabela 2 a predominância de sujeitos enquadrados na classificação de risco muito alto para hipertensão quando associado ao IAM, DAC, AVE e Nefropatia. Moreira¹⁷ observou relação entre os riscos HAS e suas complicações, evidenciando a associação da hipertensão com o IAM em 40%, e 85% com o Acidente Vascular Encefálico. Recentes estudos clínicos demonstram que o controle da HAS é eficaz em reduzir o risco de IAM, DAC, AVE.¹⁸ Quanto às Nefropatias, a Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁹ descreve que a HAS associada às Doenças Renais Crônicas eleva o risco cardiovascular e, em consonância com o aumento da disfunção renal, aumenta a prevalência de HAS, somando cerca de 90% das Nefropatias, revelando a íntima relação de tais comorbidades com o risco muito alto para hipertensão.

Ao relacionar a faixa etária com a estratificação de riscos, vê-se que os sujeitos hipertensos entre 40 e 59 anos apresentam risco alto quanto ao prognóstico, assemelhando-se a estudos anteriores.^{7,17} Cipullo et al.²⁰ constatam ainda que o evidente aumento na prevalência da Hipertensão após os 40 anos de idade e o potencial manejo dos fatores de risco modificáveis apoiam a adoção imediata de medidas preventivas e educacionais representando um importante investimento em saúde pública. Nascente et al.²¹ verificaram que as ações relacionadas à HAS e aos fatores de risco relacionados são de fundamental importância pela sua alta prevalência, importância social em todas as classes socioeconômicas, grupos culturais, independente da localização geográfica ou da extensão do aglomerado urbano. As políticas públicas devem contemplar a todos. Porém, atenção especial deve ser voltada para os subgrupos mais vulneráveis, tanto para as ações de prevenção, de controle da hipertensão, assim como para as de promoção à saúde.²²

A educação em saúde é um processo de reflexão, transformação, conhecimento e informação mútua. Toledo, Rodrigues e Chiesa²³ defendem que este tipo de educação consiste em um dos principais subsídios para a promoção da saúde, de modo a contribuir na melhoria da qualidade de vida, favorecendo o entendimento da doença, suas causas e determinantes. A informação referente à patologia está relacionada à melhora da qualidade de vida, à diminuição do número de

descompensações, ao menor número de internações hospitalares e à maior aceitação da doença. Além de fatores associados ao autocontrole dos níveis de pressão, a atividade física e a dieta alimentar são de grande relevância.²⁴

Para promover intervenções mais eficazes, os profissionais de saúde devem conhecer o território de atuação, identificar o perfil sócio-demográfico dos pacientes hipertensos, compreender a utilização dos serviços de saúde pelos usuários, bem como adequar as estratégias terapêuticas por meio destes aspectos.²² Ribeiro et al.⁶ ao avaliarem a adesão e o vínculo aos serviços de saúde por hipertensos pós-AVE, constataram que a maior necessidade deste grupo de hipertensos está associada à qualificação dos profissionais da equipe de saúde, pela necessidade da adequada disseminação de informações sobre a HAS e suas complicações, além do esclarecimento de eventuais dúvidas acerca do tratamento anti-hipertensivo.

Evidências como estas remetem a importância de conhecer o perfil dos grupos populacionais com maiores repercussões em relação ao risco hipertensivo. A faixa etária de adultos (sendo a mais acometida) pode relacionar-se ao fato das estratégias do HiperDia para o público idoso, sugerindo assim uma eficiência com redução de níveis pressóricos, mudanças de hábitos de vida, e conseqüentemente trazendo menos complicações ao nível de comorbidades. Já adultos, em vida economicamente ativa, com extensas cargas horária de trabalho, má alimentação e menor tempo para realizar atividades físicas, tornam-se mais susceptíveis ao risco hipertensivo.

CONCLUSÕES

A HAS é uma patologia multicausal, atingindo todos os estratos da sociedade. Destacamos a importância de identificar a relação entre a quantificação do prognóstico e as Faixas Etárias mais prevalentes, com o intuito de fornecer subsídios para minimizar o impacto socioeconômico provocado pela Hipertensão e colaborar para a melhoria na qualidade de vida da população. Destaca-se, assim, a necessidade de ações voltadas às pessoas hipertensas na faixa etária de 40 a 59 anos, o que requer uma reorganização das ações e dos horários de funcionamentos dos serviços básicos de saúde, tornando-os mais acessíveis a este público.

A técnica de Análise de Correspondência mostrou-se uma ferramenta útil para visualizar tais relações em um banco de dados com grande número de registros. Assim, o método viabilizou o reconhecimento da faixa etária que apresenta um maior Risco, quanto ao prognóstico da doença, desmistificando algumas ações pontuais promovidas pelos serviços de saúde para determinados públicos, e mostrando a importância de uma abordagem efetiva dos pacientes hipertensos, e do uso dos Sistemas de Informação para tomada de decisões com relação à prevenção das complicações em grupos específicos.

Destaca-se, assim, a necessidade de ações voltadas às pessoas hipertensas desta faixa etária, o que requer uma reorganização das ações e dos horários de funcionamentos dos serviços básicos de saúde, tornando-os mais acessíveis a este público.

AGRADECIMENTOS

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Mestrado/UFPB).

REFERÊNCIAS

- Gusmão JL, Ginani GF, Silva GV, Ortega KC, Mion Júnior D. Adesão ao tratamento em hipertensão arterial sistólica isolada. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(1):38-43.
- Moreira RN. Qualificação e imputação de dados sobre satisfação de hipertensos cadastrados na estratégia saúde da família [dissertação]. João Pessoa (PB): Universidade Federal da Paraíba; 2012.
- VI Diretrizes Brasileiras De Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95 Supl 1:1-51.
- Dantas RCO. Saúde do homem e o controle da pressão arterial em usuários hipertensos no nível da atenção primária a saúde [dissertação]. João Pessoa (PB): Universidade Federal da Paraíba; 2013.
- Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, Fuchs FD. *Hipertensão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Ribeiro KSQS, Farias DAA, Lucena EMF, Paes NA, Moraes RN. Avaliação da Adesão e Vínculo aos Serviços de Saúde de Hipertensos Acometidos por Acidente Vascular Cerebral em Municípios da Paraíba. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2012;16(Supl. 2):25-34.
- Costa JSD, Barcellos FC, Scowitz ML, et al. Prevalência de hipertensão arterial em adultos e fatores associados: um estudo de base populacional urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):59-65.
- Paiva DCP, Bersusa AAS, Escuder MML. Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(2):377-85.
- Gonçalves MT, Santos SR. Aplicação da análise de correspondência à avaliação institucional da Felcicam. In: *Anais IV Encontro de Produção Científica e Tecnológica*; 2009 20-23 out; Paraná, 2009. p.14.
- Greenacre MJ. Practical correspondence analysis. In: Casella G, Fienberg S, Olkin J, editors. *Looking at multivariate data*. New York: J. Wiley & Sons; 1981.
- Farias DAA, Neves PM, Brito GEG. Hipertensão arterial em idosos no âmbito da Atenção à Saúde. *Rev Enferm UFPE on line*. 2011;5(2):174-84.
- Contiero AP, Pozati MPS, Challouts RI, Carreira L, Marcon, SS. Idoso com hipertensão arterial: dificuldades de acompanhamento na Estratégia Saúde da Família. *Rev Gaúch Enferm*. 2009;30(1):62-70.
- Zillmer JGV, Schwartz E, Muniz RM. Avaliação da completude das informações do hiperdia em uma Unidade Básica do Sul do Brasil. *Rev Gaúch Enferm*. 2010;31(2):240-6.
- Mill JG, Molina MCB, Silva IO, et al. Epidemiologia da hipertensão arterial na cidade de Vitória - Espírito Santo. *Rev Hipertensão*. 2004;7(3):109-16.
- Ferreira JS, Aydos RD. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(1):97-104.
- Peixoto MRG, Benício MHD. The relationship between body mass index and lifestyle in a Brazilian adult population: a cross-sectional survey. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(11):2694-704.
- Moreira TMM, Gomes EB, Santos JC. Fatores de risco cardiovasculares em adultos jovens com hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus. *Rev Gaúch Enferm*. 2010;31(4):662-9.
- Touzé E, Coste J, Voicu M et al. Importance of in-hospital initiation of the therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention. *IMPACT study*. *Stroke*. 2008;39(6):1834-43.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
- Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LAS, et al. Prevalência e Fatores de Risco para Hipertensão em uma População Urbana Brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
- Nascente FMN, Jardim PCBV, Peixoto MRG, et al. Hipertensão Arterial e sua Correlação com alguns Fatores de Risco em Cidade Brasileira de Pequeno Porte. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):502-9.
- Zaitune MPA, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(2):285-94.
- Toledo MM, Rodrigues SC, Chiesa AM. Educação em saúde no enfrentamento da hipertensão arterial: uma nova ótica para um velho problema. *Texto & Contexto Enferm*. 2007;16(2):233-8.
- Silva TR, Feldmam C, Lima MHA, Nobre MRC, Domingues RZL. Controle de diabetes mellitus e hipertensão arterial com grupos de intervenção educacional e terapêutica em seguimento ambulatorial de uma unidade básica de saúde. *Saúde Soc*. 2006;15(3):180-9.

Hipertensão arterial de difícil controle e o polimorfismo A1166C do gene *AT1*

Difficult-to-treat hypertension and AT1 A1166C gene polymorphism

Joelmir Colman¹, Lucas Kraeski Krum¹, Mara Cristina de Almeida², Roberto Ferreira Artoni², Marcelo Ricardo Vicari², Gabriela Cordeiro da Costa³, Mário Augusto Cray da Costa¹, Viviane Nogaroto²

RESUMO

Fundamentos: Polimorfismos presentes em genes que codificam proteínas do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) estão associados com o quadro de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em algumas populações. Estudos demonstram a relação entre o polimorfismo A1166C no gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (*AT1*) com a HAS, mas os dados ainda são controversos. Objetivo: Analisar a presença deste polimorfismo em pacientes portadores de HAS resistente da região dos Campos Gerais (PR), Brasil. Materiais e Métodos: Grupos de pacientes com hipertensão de fácil (G1) (n = 34) e difícil controle medicamentoso (G2) (n = 39) foram analisados quanto ao polimorfismo mencionado, utilizando-se a técnica de *Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). Os pacientes foram categorizados em três genótipos: AA, AC e CC. As frequências alélicas e genotípicas foram calculadas para cada grupo e os dados confrontados com as características metabólicas e antropométricas dos indivíduos. Resultados: não houve diferença entre os grupos quanto a sexo e idade. O índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e número de anti-hipertensivos utilizados foram maiores no G2. As frequências alélicas e genotípicas mostraram-se semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$). Conclusão: Nesta população, este polimorfismo não está associado ao fácil ou difícil controle da pressão arterial (PA). Possivelmente, outros fatores devem estar influenciando a HAS nestes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE

Polimorfismo de fragmento de restrição; pressão arterial; receptor tipo 1 da Angiotensina II.

ABSTRACT

Background: Polymorphisms in genes encoding proteins of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are associated with systemic arterial hypertension (SAH) in some populations. Some reports demonstrated the relationship between the angiotensin II type 1 receptor (*AT1*) A1166C gene polymorphism with SAH, but the data are still controversial. Objective: To analyze the presence of this polymorphism in patients porting difficult-to-treat SAH from Campos Gerais region (PR), Brazil. Materials and Methods: Groups of patients porting hypertension easy (G1) (n = 34) and difficult-to-treat using drugs (G2) (n = 39) were analyzed according to the polymorphism mentioned, using the Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) technique. The patients were categorized into three genotypes: AA, AC and CC. The allele and genotype frequencies were calculated and the results were compared with metabolic and anthropometric characteristics of the patients. Results: There was no difference between groups regarding gender and age. The body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressures and the number of antihypertensive drugs were higher in G2. The allele and genotype frequencies were similar between the groups ($p > 0.05$). Conclusions: In this population, the polymorphism analyzed is not associated with easy or difficult-to-treat SAH. Possibly, other factors are influencing the hypertension in these patients.

KEYWORDS

Restriction fragment length polymorphism; arterial pressure; Angiotensin II type 1 receptor.

Recebido em: 03/06/2014. Aprovado em: 25/08/2014.

¹Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) – Ponta Grossa (PR), Brasil.

²Departamento de Biologia Estrutural, Molecular e Genética da UEPG – Ponta Grossa (PR), Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR) – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para: Viviane Nogaroto – Universidade Estadual de Ponta Grossa – Departamento de Biologia Estrutural, Molecular e Genética – Avenida Carlos Cavalcanti, 4748 – CEP: 84030-900 – Ponta Grossa (PR), Brasil – E-mail: vivianenogaroto@hotmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial de difícil controle (HADC) é caracterizada pelo uso de três classes de anti-hipertensivos diferentes em doses máximas (sendo um diurético, de preferência tiazídico), mas ainda com a PA acima de 139/89 mmHg; ou, então, o uso de quatro ou mais classes medicamentosas diferentes para manter a pressão arterial (PA) em níveis tensionais considerados desejáveis.^{1,2}

O SRAA é o principal componente responsável pelo controle da PA^{3,4} e tem na ligação da angiotensina II (ANGII) ao seu receptor tipo 1 (AT1), a sua via final. O AT1 é o principal responsável pela atividade cardiovascular da ANGII,^{1,5} pois leva a vasoconstrição, aumenta a liberação de aldosterona e vasopressina, estimula o sistema nervoso central,³⁻⁵ promove o remodelamento cardiovascular, fibrose, hiperplasia e hipertrofia de células do músculo liso vascular, além de produzir citocinas e adipocinas pelos adipócitos.^{1,3-6}

Os genes codificantes das proteínas que compõem esse complexo sistema de controle da PA são passíveis de mutação e são alvos de estudos em várias populações, visto que algumas destas mutações estão ligadas às mudanças dos níveis pressóricos, além de outras alterações cardíacas. Entre os mais estudados, podemos citar: a enzima conversora de angiotensina (*ECA*),^{6,7} o angiotensinogênio (*AGT*),⁸ a renina (*REN*),⁹ a aldosterona sintetase (*CYP11B2*),¹⁰ o *AT1*^{11,12} e o *GNB3*.¹³

O *AT1* está presente em vários órgãos (vasos, cérebro, fígado, pulmões, suprarrenais, rins e coração),^{14,15} sendo um receptor acoplado a proteína G.¹⁶ Um polimorfismo (*single nucleotide polymorphism* - SNP) bem conhecido neste gene é o A1166C (troca de uma adenina por uma citosina na posição nucleotídica 1166), na região 3' não traduzida deste gene. Podem ser encontrados três genótipos diferentes: homocigotos CC (mais suscetíveis a doenças cardiovasculares¹⁷⁻²⁰); homocigotos AA; e o heterocigoto AC. Assim, o objetivo deste trabalho foi relacionar a frequência do polimorfismo A1166C em pacientes com HAS de fácil e de difícil controle medicamentoso em uma população de pacientes da região dos Campos Gerais (PR), Brasil.

MÉTODOS

COLETA DE DADOS E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (COEP nº 116/2011). Participaram do estudo 73 hipertensos do ambulatório de Cardiologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, Ponta Grossa (PR), e dos municípios de Castro (PR) e Irati (PR), pertencentes à Região dos Campos Gerais. Os pacientes foram selecionados por um único cardiologista e estavam em acompanhamento por HAS há mais de um ano. O grupo de fácil controle medicamentoso (n = 34, grupo G1) era composto de pacientes que tinham sua PA controlada com uso de até

dois anti-hipertensivos em doses inferiores ao limite máximo. Já o grupo de difícil controle medicamentoso (n = 39, grupo G2) fazia uso de quatro ou mais drogas anti-hipertensivas em doses máximas, com a PA controlada ou não. Em todos os pacientes com HADC foram investigadas e descartadas a HAS secundária, a HAS do jaleco branco e a HAS por má aderência ao tratamento. Os critérios de exclusão foram: necessidade de uso de betabloqueador e outras medicações hipotensoras por insuficiência cardíaca, ou por outras causas; não aceitação do paciente em participar da pesquisa; e, pacientes em uso de três classes de anti-hipertensivos, visto que o objetivo do estudo era a obtenção de dois grupos bem distintos quanto à necessidade de fármacos para controle da PA (G1: até 2 classes de anti-hipertensivos diferentes; G2: 4 ou mais classes).

Os pacientes foram caracterizados quanto: sexo; idade; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); índice de massa corporal (IMC); número de anti-hipertensivos, classes e doses; fármacos hipolipemiantes utilizados; e, presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Além disso, os seguintes padrões metabólicos foram analisados (valores de referência de acordo com *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*²¹): colesterol total – CT (valor de referência ≤ 200 mg/dL), triglicerídeos – TG (valor de referência ≤ 150 mg/dL), colesterol *high-density lipoprotein* – HDL (valor de referência homens ≥ 40 mg/dL / mulheres ≥ 50 mg/dL), colesterol *low-density lipoprotein* – LDL (valor de referência ≤ 100 mg/dL ou ≤ 70 mg/dL, em pacientes coronariopatas).

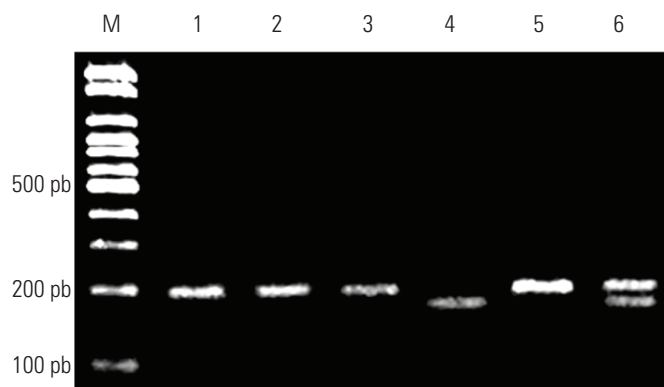
DETERMINAÇÃO DO POLIMORFISMO

Foram coletados 5 mL de sangue em tubos a vácuo contendo EDTA. A extração do DNA de leucócitos foi realizada utilizando-se kits comerciais (kit Biopur®), de acordo com instruções do fabricante. A análise do polimorfismo A1166C do gene *AT1* foi realizada pela técnica de PCR-RFLP, segundo Hingorani e Brown.²² Na reação de PCR, foram utilizados os seguintes componentes: 40 ng de DNA molde; 0,4 μM dos oligonucleotídeos *sense* (5' ATAATGTAAGCTCATCCACCAAGAAG 3') e *antisense* (5' TCTCCTCAATTCTGAAAAGTACTTAA 3'); 2 mM de MgCl₂; tampão de reação 1x (contendo 200 mM Tris-HCl, pH 8,4 e 500 mM KCl); 0,08 mM de dNTP's; 1,5 U de *Taq* DNA Polymerase (Invitrogen®). O termociclador (Biocycler®) foi programado da seguinte maneira: 95°C 5 min; 35x: 95°C 1 min, 54°C 45 s e 72°C 45 s; extensão final 72°C 10 min. Aproximadamente, 600 ng do fragmento amplificado de 166 pb foram digeridos com a enzima de restrição *Bfr* (Fermentas®) (C⁻TTAAG), por 16 h a 37°C, segundo instruções do fabricante. Para controle da eficiência das reações de clivagens, foi utilizado um paciente com genótipo sabidamente AC. O genótipo dos indivíduos foi determinado de acordo com o padrão de

bandas visualizadas pela eletroforese em gel de agarose 3%, corado com GelRed (Biotium®). Portadores do genótipo AA apresentam uma banda única de 166 pb (ausência do sítio para enzima de restrição *Bfr*); três bandas nos tamanhos de 166, 139 e 27 pb são encontradas em pacientes com o genótipo AC (indivíduos com o alelo C apresentam sítio de clivagem para a enzima *Bfr*); nos homocigotos CC são observadas duas bandas de 139 e 27 pb no gel de agarose (Figura 1).

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o SAS *Software release 6.10 (SAS Institute Inc.)*. Os valores foram expressos como média \pm desvio padrão. Foi utilizado o teste *t* de Student para análise entre dois grupos (nível de significância estatística $p < 0,05$). Nas tabelas com 3 grupos, foi utilizado o teste χ^2 de Pearson com correção de Yates para variáveis nominais. Como o desenho do estudo é caso-controle, foi calculado o *odds ratio* (OR) como medida de associação e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%).



M: marcador de peso molecular; 1, 3, 5: Fragmento de DNA de 166 pb referente à amplificação da região polimórfica; 2: Genótipo homocigoto AA; 4: Genótipo homocigoto CC; 6: Genótipo heterocigoto AC.

Figura 1. Gel de agarose 3% evidenciando as bandas resultantes de ensaios de PCR-RFLP para genotipagem de indivíduos quanto ao polimorfismo A1166C no gene *AT1*.

RESULTADOS

Dos 73 participantes da pesquisa, 34 foram incluídos no G1 e 39 no G2. O IMC, número de classes medicamentosas em uso pelos pacientes, PAS e PAD foram maiores no G2 ($p < 0,05$) (Tabela 1). Os valores das médias de idade e sexo mostraram-se semelhantes entre os grupos. Em relação ao perfil metabólico, os pacientes do G2 apresentaram níveis mais elevados de CT e TG ($p < 0,05$), indicando um possível quadro de dislipidemia mais grave nestes indivíduos (Tabela 2), tendo em vista que o tratamento com medicamentos hipolipemiantes entre os grupos mostrou-se semelhante ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Todos os pacientes do G2 estavam com o SRAA bloqueado por inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), além de um diurético, enquanto o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) foi o medicamento mais utilizado no G1 (Tabela 4).

A técnica de PCR-RFLP permitiu a correta determinação dos genótipos dos pacientes, quanto ao polimorfismo A1166C presente no gene *AT1*. A eletroforese em gel de agarose possibilitou a observação de diferentes bandas, referentes aos genótipos (Figura 1). A banda referente a 27 pb não pode ser observada no gel apresentado, devido ao seu tamanho reduzido. Foi identificado apenas um indivíduo portador do genótipo CC (presente no G2). No G1, 21 pacientes apresentaram o genótipo AA e 13 são heterocigotos AC. No G2, 20 indivíduos possuem genótipo AA, 18 são heterocigotos AC e apenas 1 CC.

Ao analisar as frequências alélicas e genotípicas dos pacientes em relação ao polimorfismo analisado neste estudo, pode-se observar que não houve diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$), indicando que a população deste trabalho encontra-se em equilíbrio (Tabela 5). O OR indicou que para cada 1,53 pacientes portadores de HADC com genótipo AC ou CC, há um paciente com genótipo AA (OR: 1,53; IC95% 0,6 – 3,9), sendo que a chance de um paciente nesta condição clínica ter genótipo AC ou CC é de 60,47%. Quando observado, o OR entre o alelo e a condição clínica estudada, a chance de um hipertenso de difícil controle possuir o alelo C é de 57,08%.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes hipertensos de fácil controle (G1) e difícil controle medicamentoso (G2).

Características	G1	G2	p
n	34	39	
Idade (anos)	58,7 \pm 9,7	59,6 \pm 11,9	0,72
Sexo	20M (59%)/14F (41%)	13M (33%)/26F (66%)	0,056
IMC (kg/m ²)	28,1 \pm 2,8	30,1 \pm 4,7	0,032*
Nº Classes	1,7 \pm 0,6	5,7 \pm 0,8	< 0,0001*
PAS (mmHg)	124,4 \pm 11,9	152,4 \pm 29,2	< 0,0001*
PAD (mmHg)	77,4 \pm 7,5	91,7 \pm 22,2	0,0006*

Dados expressos como média \pm desvio padrão. IMC: Índice de massa corporal; Nº classes: Número de classes diferentes de anti-hipertensivos; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica. p: teste *t* Student; * $p < 0,05$.

Tabela 2. Características metabólicas dos participantes do estudo.

Características	G1	G2	p
CT (mg/dL)	148,76 ± 32,54	167,10 ± 43,40	0,04*
HDL (mg/dL)			
Feminino	49,28 ± 9,80	43,92 ± 13,90	0,06
Masculino	44,4 ± 8,73	47 ± 19,48	0,47
LDL (mg/dL)	77,8 ± 27,6	86 ± 34,7	0,27
TG (mg/dL)	109,4 ± 36,3	137,3 ± 61,1	0,022*
DM2	10 (29,41%)	18 (46,15%)	0,22

Dados expressos como média ± desvio padrão. CT: colesterol total; HDL: colesterol *high-density lipoprotein*; LDL: colesterol *low-density lipoprotein*; TG: triglicérides; DM2: diabetes mellitus tipo 2. p: teste *t Student*, *p < 0,05.

Tabela 3. Fármacos hipolipemiantes utilizados pelos hipertensos dos grupos G1 e G2.

Fármacos	G1 n(%)	G2 n(%)	p
Ezetimiba	5 (14,70)	5 (12,82)	0,81
Estatinas			
Atorvastatina 40 mg	2 (5,88)	0	0,41
Atorvastatina 80 mg	10 (29,41)	9 (23,08)	0,72
Sinvastatina 20 mg	3 (8,82)	3 (7,69)	0,86
Sinvastatina 40 mg	6 (17,64)	7 (17,95)	0,97
Sinvastatina 80 mg	8 (23,52)	10 (25,64)	0,83
Fibrato	9 (26,47)	10 (25,64)	0,93

p: teste do χ^2 com correção de Yates.

Tabela 4. Classes de anti-hipertensivos prescritos aos pacientes.

Medicamentos	G1 n(%)	G2 n(%)
ACC [#]	6 (18)	37 (95)
Ant. aldosterona [¶]	0 (0)	37 (95)
Betabloqueador	15 (44)	27 (69)
Bloqueador central [§]	0 (0)	27 (69)
BRA [†]	15 (44)	25 (64)
Diuréticos	7 (21)	39 (100)
IECA [†]	16 (47)	16 (41)
Inibidor da renina	0 (0)	8 (20)

[#]Antagonista do canal de cálcio; [¶]Antagonista de receptor de aldosterona; [§]Bloqueador de ação central; [†]Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II; [†]Inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 5. Frequências alélicas e genóticas de G1 e G2, considerando-se o SNP A1166C no *AT1*.

GRUPOS		Genótipos			Alelos	
		AA	AC	CC	A	C
G1 (n = 34)	FO	21	13	0	55	13
	FE	19,09	14,43	0,46	52,63	15,36
G2 (n = 39)	FO	20	18	1	58	20
	FE	21,90	16,56	0,53	60,36	17,63

$\chi^2 = 1,49$; p = 0,47
 OR¹: 1,53
 IC95% 0,6 – 3,9

$\chi^2 = 0,55$; p = 0,45
 OR²: 1,33
 IC95% 0,61 – 2,9

OR¹: Odds ratio entre AA versus AC/CC; OR²: relação entre o alelo A versus alelo C; FO: frequência observada; FE: frequência esperada; IC: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Neste trabalho, foi analisado o polimorfismo A1166C no gene *AT1* em uma população de hipertensos da região Campos Gerais (PR), Brasil, visto que a relação entre indivíduos CC e portadores de HAS ainda se mostra controversa em alguns estudos.^{23,24,28} Ambos os grupos analisados eram compostos apenas por pacientes com HAS, classificados como de fácil ou difícil controle medicamentoso, com o intuito de se observar se fatores genéticos estariam influenciando, e teriam um peso maior que o ambiente em si, no nível tensional e na resposta ao tratamento. Outros trabalhos já relataram a relação entre o polimorfismo estudado em pacientes com HAS essencial e normotensos,¹² pacientes com infarto agudo do miocárdio versus pacientes sem lesão coronariana,²⁵ ou mesmo comparando-se normotensos ou hipertensos apresentando hipercolesterolemia.²⁶ Porém, nenhum estudo ainda havia relacionado a presença do polimorfismo A1166C e a HADC.

Freitas²³ analisou fatores ambientais e genéticos, entre eles o SNP A1166C, em hipertensos e não hipertensos da região Amazônica e concluiu que seria a presença do alelo D da *ECA* (mas não o alelo C do *AT1*), associado à idade avançada, alcoolismo e envelhecimento, como fatores predisponentes para a HAS. Castellano et al.²⁴ estudaram, na população italiana, a relação entre o SNP A1166C com PA e estrutura cardiovascular, mostrando que pacientes portadores do genótipo CC possuíam menor nível pressórico basal de PA e menor número de pacientes com HAS, em comparação aos portadores do genótipo AA ou AC. Como não foram encontradas diferenças significativas entre o perfil antropométrico e metabólico na amostra italiana, provavelmente o perfil genético desses pacientes tenha sido o grande responsável pelo resultado encontrado.

Nossos dados revelaram que o polimorfismo A1166C do gene *AT1* não tem relação com o fácil ou difícil controle da HAS nos grupos estudados. As frequências alélicas e genotípicas não apresentaram diferenças entre os grupos, evidenciando que a população encontra-se em equilíbrio. Por tratar-se de uma doença multifatorial, outros aspectos podem ter influenciado o quadro de HAS, como o maior IMC no G2, além da dislipidemia mais grave neste grupo, visto que os níveis de CT e TG foram mais elevados do que em G1, mesmo com doses semelhantes de hipolipemiantes entre os participantes do G1 e G2. Houve também uma tendência ao maior número de diabéticos no G2. Sabe-se que a obesidade leva a um aumento do volume extracelular, ocasionando aumento da pós-carga, maior ativação dos componentes do SRAA, aumento da produção de leptina, que de maneira ainda desconhecida, estimula o sistema simpático renal e adrenal.²⁷ Além disso, esta doença provoca alterações na natriurese e hiperfiltração glomerular, acarretando em lesão renal, o que agrava a retenção de sódio. A associação da resistência à insulina, hiper-glicemia e DM2 leva a formação de radicais livres de oxigênio e

altera a produção e ação de fatores de crescimento, citocinas e hormônios.²⁸ Sabidamente, as alterações do metabolismo da glicose aumentam proporcionalmente com o IMC.²⁷ A hipercolesterolemia, principalmente com aumento do LDL, causa lesão endotelial diminuindo a produção de óxido nítrico (NO) e também aumenta a expressão do *AT1* nas células musculares lisas dos vasos, favorecendo ao aumento da PA.²⁹ Possivelmente, essas características metabólicas podem ter exercido uma influência maior no quadro clínico dos hipertensos do presente trabalho, levando ao quadro de HAS nestes indivíduos.

CONCLUSÃO

Na população de hipertensos analisada neste trabalho, não foi observada uma relação entre o polimorfismo A1166C de *AT1* e a HAS de fácil ou de difícil controle medicamentoso. Provavelmente, outros fatores devem influenciar a HAS nestes hipertensos, visto que o IMC, níveis de CT e TG apresentaram-se mais elevados no grupo G2. Além disso, o envolvimento de outros genes relacionados ao quadro de HAS, e não analisados neste trabalho, não devem ser descartados.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Fundação Araucária (Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e SETI/UGF (Secretaria de Estado da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior/Unidade Gestora do Fundo do Paraná).

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. Geleilate TJM, Nobre F, Coelho EB. Abordagem inicial em pacientes com hipertensão arterial de difícil controle. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(1):10-6.
3. Bártkai S, Thum T. MicroRNAs in Hypertension: Mechanisms and therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:79-87.
4. Fyhrquist F, Sajjonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264(3):224-36.
5. Farrag W, Eid M, El-Shazly S, Abdallah M. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and telomere shortening in essential hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2011;351:13-8.
6. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Reports*. 2012;39:4059-65.
7. Souza DRS, Russeff GJS, Vaz-de-Melo RO, Pinhel MAS, Vilela-Martin JF. Relevância do polimorfismo inserção/deleção para enzima conversora da angiotensina em casuística brasileira com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens*. 2013;20(1):42-6.
8. Jeunemaitre X, Soubriert F, Corvol P, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71:169-80.
9. Hasimu B, Nakayama T, Mizutani Y, et al. Haplotype analysis of the human renin gene and essential hypertension. *Hypertension*. 2003;41:308-12.
10. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*. 1999;33:703-7.

11. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:63-9.
12. Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, et al. Association between Angiotensin II Type 1 Receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens Res*. 2004;27(8):551-6.
13. Krum LK, Colman J, Almeida MC, et al. Relação do polimorfismo C825T do gene *GNB3* e hipertensão arterial sistêmica de difícil controle. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(2):607-15.
14. Sanjuliani AF, Torres SRG, Paula NL, Bassan FB. Eixo Renina-angiotensina-aldosterona: Bases Fisiológicas e Fisiopatológicas. *Rev HUPE*. 2011;10:20-30.
15. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-97.
16. Katsuya T, Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):2996-3001.
17. Jiang S, Hsu Y, Vennerse AS, et al. Interactive effect of angiotensin II type 1 receptor (AGT1R) polymorphisms and plasma irbesartan concentration on antihypertensive therapeutic responses to irbesartan. *J Hypertens*. 2011;29(5):890-5.
18. Hannila-Handelberga T, Kontulaan KK, Paukkub K, et al. Common genetic variations of the renin-angiotensin-aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(4):771-9.
19. Zhang N, Cui H, Yang L. Effect of Angiotensin II Type I Receptor A1166C Polymorphism on Benazepril Action in Hypertensive Patients: A Family-based Association Test Study. *Arch Pharm Res*. 2012;35(10):1817-22.
20. de Denus S, Zakrzewski-Jakubiak M, Dube MP, et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):925-32.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
22. Hingorani AD, Brown MJ. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type 1 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;213(2):725-9.
23. Freitas SRS, Cabello PH, Moura-Neto RS, Dolinsky LC, Bóia MN. Análise combinada de fatores genéticos e ambientais na hipertensão essencial em um município da região Amazônica. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):447-51.
24. Castellano M, Muiesan ML, Beschi M, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor A/C¹¹⁶⁶ Polymorphism Relationships With Blood Pressure and Cardiovascular Structure. *Hypertension*. 1996;28(6):1076-80.
25. Araújo MA, Menezes BS, Lourenço C, Cordeiro ER, Gatti RR, Goulart LR. O polimorfismo A1166C do receptor tipo 1 da angiotensina II no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5):404-8.
26. Morisawa T, Kishimoto Y, Kitano M, Kawasaki H, Hasegawaa, J. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on hypertension in patients with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. 2001;304(1-2):91-7.
27. Barreto-Filho JSA, Consolim-Colombo FM, Lopes HL. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica? *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(2):174-84.
28. Mottl AK, Shoham AD, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review. *Genet Med*. 2008;10(8):560-74.
29. Marte AP, Santos RD. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):252-7.

Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesos tratados com três anti-hipertensivos diferentes no Estudo ALLHAT

Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT

Efrain Reisin, John W. Graves, José-Miguel Yamal, Joshua I. Barzilay, Sara L. Pressel, Paula T. Einhorn, Richard A. Dart, Tamrat M. Retta, Mohammad G. Saklayen, Barry R. Davis; ALLHAT Collaborative Research Group

Comentário: Antônio Carlos de Souza Spinelli¹, Fábio Moura², Audes Feitosa²

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A obesidade é claramente um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença cardiovascular. Na coorte de Framingham, o risco relativo ao desenvolvimento de novos casos de HAS associada ao excesso de peso foi de 1,46 em homens e 1,75 em mulheres, possivelmente sendo o principal fator causador da HAS em 26% dos homens e 28% das mulheres.¹ Do ponto de vista do risco cardiovascular como um todo, houve um aumento de 21% em homens e 20% nas mulheres. A distribuição da deposição de gordura parece ser ainda mais importante do que o excesso de peso em si, estando a obesidade central associada com um risco maior que a periférica.² Na fisiopatologia da HAS causada pela obesidade, teríamos um aumento da resistência à insulina, com aumento do tônus simpático, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ação das adipocinas e disfunção endotelial, entre outros.²⁻⁴ A síndrome da apneia do sono, comum em pacientes obesos, acrescentaria ainda mais alterações fisiopatológicas, por exemplo, o aumento dos níveis de endotelina induzidos pela hipóxia que contribuiriam para a gênese da HAS.⁵ Nesse contexto, é óbvio que a perda de peso é uma medida muito importante para o tratamento da HAS — talvez a mais importante intervenção não farmacológica —, servindo como o melhor exemplo os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.⁶ A importância do bom controle pressórico para a diminuição do risco cardiovascular também é um ponto pacífico entre os estudiosos do assunto.⁶ Infelizmente, uma pergunta que ainda não foi plenamente respondida é se alguma das medicações disponíveis seria mais

eficaz para tratar esse grupo de pacientes, tanto do ponto de vista do controle pressórico quanto da diminuição do risco cardiovascular, na prática clínica. O estudo descrito a seguir teve por objetivo responder a esse questionamento.

O ALLHAT foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, que avaliou 33.537 pacientes por um período médio de 4,9 anos. Os seus objetivos eram comparar a influência do peso corporal, classificado pelo índice de massa corporal (IMC) em normal (IMC < 25), sobrepeso (IMC 25 – 30) e obesidade (IMC > 30), sob o controle pressórico e os desfechos cardiovasculares em pacientes que iniciaram o tratamento utilizando três diferentes classes de medicações anti-hipertensivas: diurético tiazídico (Clortalidona), bloqueador dos canais de cálcio (Amlodipina) e inibidor da enzima de conversão (Lisinopril). Os principais resultados foram que, nos dois anos iniciais de seguimento, o excesso de peso não interferiu nos níveis de pressão arterial sistólica dos grupos Clortalidona e Lisinopril, fazendo diferença apenas para o grupo Amlodipina. Em relação ao controle da pressão arterial diastólica (PAD), o excesso de peso foi relevante para o seu controle, pois a PAD foi discretamente mais elevada em pacientes com IMC mais alto, utilizando qualquer das três medicações. O Lisinopril foi a droga com menor probabilidade de obtenção da meta de pressão arterial (PA) < 140/90 mmHg, independentemente do IMC, enquanto a Clortalidona foi a droga com maior chance de sucesso nos pacientes mais pesados. Após cinco anos de seguimento, o controle pressórico era igual entre os grupos peso normal, sobrepeso e obesidade para uma mesma droga. O Lisinopril continuava sendo aquela com menor percentual de

Recebido em: 20/06/2014. Aprovado em: 26/06/2014.

¹Disciplina de Doenças Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal (RN), Brasil.

²Universidade de Pernambuco (UPE); Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

Correspondência para: Antônio Carlos de Souza Spinelli – Avenida Campos Sales, 762 – Petrópolis – CEP: 59020-300 – Natal (RN), Brasil – E-mail spinelli@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

pacientes bem controlados e a Clortalidona, com melhor resultado entre os obesos. Observou-se que os pacientes obesos necessitavam utilizar maior quantidade de drogas do que os não obesos e que aqueles em uso de Lisinopril, independentemente do IMC, também. Em relação aos desfechos cardiovasculares, não foi observada a interferência do IMC sobre o desfecho primário (doença arterial coronária – DAC fatal e não fatal) nos pacientes em uso de Clortalidona ou Amlodipina, embora ocorressem mais desfechos secundários desfavoráveis com a Amlodipina, como aumento no risco de insuficiência cardíaca crônica (ICC), independentemente do IMC, e aumento do risco de evolução para insuficiência renal crônica (IRC) em obesos. Por sua vez, o Lisinopril, embora menos capaz de controlar a PA quando comparado à Clortalidona, diminuiu o risco de DAC em obesos, o que não foi observado nos outros subgrupos. As principais conclusões do artigo são que “não existiram diferenças clinicamente significativas entre os grupos Clortalidona, Amlodipina e Lisinopril, na percentagem de pacientes que obtiveram o alvo de pressão arterial, quando considerado o IMC” e que “quando a análise foi baseada pela estratificação do IMC, ocorreram poucos eventos cardiovasculares com as três drogas, sugerindo que o IMC não influenciou a taxa de desfechos cardiovasculares, desde que a PA estivesse bem controlada”.

REFERÊNCIA

Reisin E, Graves JW, Yamal JM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503-13.

COMENTÁRIO

O artigo apresenta algumas características que valorizam muito os seus resultados, notoriamente o tamanho da amostra e o longo seguimento, com baixo índice de perda de pacientes. Analisando os dados, talvez tenhamos apenas uma conclusão unânime e com validade externa: os pacientes obesos apresentam maior probabilidade de necessitar da associação de drogas para obter um controle pressórico adequado. O fato de a Clortalidona ter sido mais eficaz que o Lisinopril para controle da PA, tanto em obesos quanto em não obesos, também parece pacífico. As demais conclusões podem ter validade interna, mas estão longe de serem definitivas. Por exemplo, nessa análise, a Amlodipina foi vulnerável à ação do peso corporal, pois, além de o controle ser pior nos obesos desde o início do estudo, ainda houve aumento do risco de evolução para IRC nesses pacientes. No estudo ACOMPLISH, a associação de Benazapril com Amlodipina não sofreu influência do peso corporal, sendo igualmente eficaz nos grupos peso normal, sobrepeso

e obesidade.⁷ Até onde a associação com Benazapril interferiu no resultado é um bom questionamento. Outro aspecto importante do ALLHAT foi que o Lisinopril, embora menos eficaz para o controle pressórico, diminuiu a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nessa população. Embora exista base fisiopatológica para tal, pois a hiperatividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRA) é um dos principais mecanismos envolvidos na gênese da HAS e complicações metabólicas nesses pacientes, a dúvida persiste. Uma análise prévia do próprio ALLHAT demonstrou um menor risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) nos pacientes obesos em uso de Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina I (IECA), achado que é um dos principais motivos para que tanto o consenso europeu quanto o americano sugiram que essas drogas sejam a primeira escolha nesse contexto.^{3,4,8} Paradoxalmente, o mesmo estudo não evidenciou diminuição do risco cardiovascular com IECA, o que ocorreu com a Clortalidona, que, no entanto, aumentou o risco de novos casos de DM2.⁸ Voltando ao ACOMPLISH, a associação de Hidroclorotiazida com Benazapril foi mais eficaz nos obesos do que nos não obesos na diminuição de eventos cardiovasculares.⁷ Revendo os dados de maneira conjunta, fica a sugestão de que a associação de baixas doses de diuréticos Tiazídicos com um IECA seja muito boa para pacientes obesos.

Em suma, fica o aprendizado de que atingir o controle pressórico adequado é importante, que os pacientes hipertensos obesos vão precisar de uma associação de fármacos hipotensores e que provavelmente a associação de um Tiazídico com um IECA deve ser a escolha prioritária.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867.
2. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170-8.
3. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:1047-55.
4. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:14-33.
5. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(1):41.
6. Sayarlioglu H. Rational approaches to the treatment of hypertension: modification of lifestyle measures. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):346-8.
7. Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, et al. Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2008;10:751-60.
8. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9866):537-45.

Dieta Mediterrânea reduz pressão arterial de 24 horas, glicemia e lipídios: ensaio clínico randomizado de um ano

Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial

Mónica Doménech, Pilar Roman, José Lapetra, Francisco J. García de la Corte, Aleix Sala-Vila, Rafael de la Torre, Dolores Corella, Jordi Salas-Salvadó, Valentina Ruiz-Gutiérrez, Rosa-Maria Lamuela-Raventós, Estefania Toledo, Ramon Estruch, Antonio Coca, Emilio Ros

Comentário: Armando da Rocha Nogueira¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O estudo PREvención con Dieta MEDiterrânea (PREDIMED) é um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado na Espanha para estudar a efetividade da dieta mediterrânea na prevenção primária de eventos cardiovasculares. Os participantes foram randomizados para uma de três dietas: dieta mediterrânea com adição de azeite de oliva extra virgem, dieta mediterrânea com adição de nozes e uma dieta controle com baixo percentual de gordura. Em dois centros, foi realizado um subestudo para avaliar se essas dietas mediterrâneas com adição de azeite ou nozes eram capazes de reduzir a pressão arterial em comparação à dieta hipolipídica. Os participantes eram homens de 55 a 80 anos e mulheres de 60 a 80 anos com risco cardiovascular alto, porém sem doença cardiovascular. O critério para seleção era ter diabetes tipo 2 ou ≥ 3 riscos cardiovasculares: tabagismo atual, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade ou sobrepeso, e história familiar de doença coronariana precoce. Duzentos e oitenta e quatro pacientes consecutivos foram selecionados e 280 randomizados para uma das 3 dietas, pois 4 participantes não deram consentimento para realização de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Exames de sangue para glicemia e lipidograma, exame de urina para estudar a adesão às dietas mediterrâneas e MAPA foram realizados em todos os participantes na entrada do estudo e após um ano. O objetivo primário era comparar as duas dietas mediterrâneas com a dieta controle. O cálculo amostral definiu que, com 75 participantes em cada dieta, o estudo teria uma potência $> 80\%$ de demonstrar uma diferença de 4 mmHg na pressão arterial sistólica de 24 horas entre os grupos experimentais e o controle. Foram usados teste do χ^2 , ANOVA e ANCOVA com significância estatística se $p < 0,05$.

Dos 280 randomizados, terminaram o estudo 235. O percentual de perdas assim como as características basais dos participantes que completaram o estudo eram semelhantes nos três grupos. A idade média era 66,5 anos, 56,5% eram mulheres e 85,4% eram hipertensos, com a maioria em tratamento farmacológico. A adesão às dietas foi boa e, em todos os grupos, houve redução no consumo de cereais (principalmente pão feito com farinha de trigo refinada), carne e sal. Alterações no consumo de vegetais, frutas, peixe, laticínios e álcool foram desprezíveis. O consumo de gorduras saturadas foi reduzido nos três grupos, enquanto o de gorduras monoinsaturadas aumentou nos dois grupos de dieta mediterrânea; as gorduras poli-insaturadas aumentaram no grupo de dieta mediterrânea com adição de nozes. Houve poucas mudanças nos esquemas de medicação anti-hipertensiva, hipolipidêmica e hipoglicêmica, assim como na energia gasta com atividades físicas durante o estudo nos três grupos. Não houve diferença entre os grupos nas mudanças de peso e massa corporal. Em comparação com o grupo controle, a glicemia decaiu significativamente no grupo dieta mediterrânea + azeite de oliva extra virgem, enquanto o colesterol total decresceu significativamente no grupo dieta mediterrânea + nozes. O LDL-colesterol diminuiu nos três grupos e não houve mudanças no nível do HDL-colesterol. A pressão arterial de 24 horas nos três grupos no início do estudo era semelhante. Ao final de um ano, a pressão arterial medida pela MAPA diminuiu nos dois grupos de dieta mediterrânea e aumentou no grupo controle quando comparado com as MAPAs iniciais. As pressões arteriais sistólica e diastólica nas 24 horas, vigília e sono decaíram de forma significativa quando comparados os dois grupos de dieta mediterrânea com o grupo controle ao final de um ano de acompanhamento.

Recebido em: 13/08/2014. Aprovado em: 20/08/2014.

¹Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para: Armando da Rocha Nogueira – Rua Visconde de Silva, 52/602 – Botafogo – CEP: 22271-092 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil –

E-mail: armando.nogueira@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

REFERÊNCIA

Doménech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69-76.

COMENTÁRIO

A dieta mediterrânea tem como característica fornecer < 35% da energia como gordura, sendo que, desta, < 10% é na forma de gordura saturada. As primeiras informações sobre esse tipo de dieta e o seu nome vieram dos trabalhos de Key et al. nos estudos conhecidos como "The Seven Countries", que se iniciaram no final dos anos 1950 e culminaram com uma grande publicação em 1986,¹ na qual os autores descrevem que a mortalidade por todas as causas e por doença arterial coronariana era menor nas populações onde azeite de oliva era a principal fonte de gordura. Lorgèril et al., na década de 1990, demonstraram a eficácia da dieta mediterrânea na prevenção secundária das complicações cardiovasculares em portadores de doença arterial coronariana.² Nesse trabalho, Lorgèril et al. levantam hipóteses sobre quais possíveis nutrientes teriam a capacidade de cardioproteção e descrevem como principais o fato de essa dieta ser rica em vitaminas antioxidantes e no aumento na ingestão de ácidos graxos Omega-3 e diminuição de ácidos graxos Omega-6. Porém, o mecanismo de cardioproteção dessa dieta permanece não esclarecido.

O trabalho de Doménech et al., que faz parte de um estudo maior de prevenção primária de doença cardiovascular com a dieta mediterrânea,³ é um ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da dieta mediterrânea com adição de azeite de oliva ou de nozes em relação a uma dieta hipolipídica na redução da pressão arterial após um ano dessa intervenção. A comparação das

pressões é feita por MAPA e existe um bom controle através de métodos bioquímicos para comprovar a adesão às dietas. A análise estatística foi cuidadosa e o número de participantes foi suficiente para garantir uma boa potência. Os resultados demonstram uma redução tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica nos grupos experimentais em relação ao grupo controle. O estudo demonstra também uma melhora metabólica nos grupos experimentais, apesar de não existir diferença em termos de redução de peso ou de índice de massa corporal. A grande limitação do estudo é a falta de controle na ingestão de sal. Os autores descrevem que houve redução nos três grupos e estimam que foi uma redução igual, porém não existem medidas que garantam essa afirmação. Mesmo assim, o trabalho é muito importante, pois demonstra que uma dieta baseada em vegetais e gordura insaturada tem potencial para reduzir a pressão arterial em 3 mmHg na sistólica e 1,5 mmHg na diastólica, o que, em termos populacionais, tem um impacto na redução do risco cardiovascular importante. Esses achados abrem uma perspectiva para novos estudos e principalmente para estimularmos a população a hábitos alimentares mais saudáveis. No caso específico do Brasil, abre um campo para estudarmos dietas regionais que tenham essas características nutricionais com um grande benefício para o sistema de saúde a um baixo custo.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Key A, Menotti A, Karvunem MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986;124(6):903-15.
2. Lorgèril M, Salen P, Martin JL, et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1103-8.
3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.

Controle da pressão arterial e desfechos cardiovasculares em pacientes hipertensos com peso normal, sobrepeso e obesidade tratados com três diferentes anti-hipertensivos no ALLHAT

Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT

Efrain Reisin, John W. Graves, José-Miguel Yamal, Joshua I. Barzilay, Sara L. Pressel, Paula T. Einhorn, Richard A. Dart, Tamrat M. Retta, Mohammad G. Saklayen, Barry R. Davis; ALLHAT Collaborative Research Group

Comentário: Audes Magalhães Feitosa¹, André Sansonio de Moraes²

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A relação direta entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e o aumento dos níveis pressóricos já está bem reconhecida e demonstrada em diversos estudos. Dado o crescente aumento da população com sobrepeso e obesidade, a chamada transição nutricional, a hipertensão arterial sistêmica se estabelece como um problema de saúde pública. A maior parte dos estudos com paciente hipertensos se faz com indivíduos na faixa de IMC compatível com sobrepeso e obesidade. Além disso, casos de resistência ao tratamento anti-hipertensivo são documentados nessa população. No entanto, é incerto se as respostas dessas medicações entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade são similares àquelas da população com IMC dentro do padrão normal.

Baseado na melhor evidência, o *Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) foi o estudo mais extensivo realizado com indivíduos hipertensos (42.418 indivíduos). Nesse estudo, os indivíduos hipertensos foram estratificados em grupos de acordo com o IMC em peso normal (IMC < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e menor que 30 kg/m²) e obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) com o objetivo de examinar o controle pressórico e desfechos cardiovasculares entre os grupos tratados com 3 anti-hipertensivos: Clortalidona, Lisinopril e Anlodipino.

O controle pressórico foi definido como pressão arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg. Os desfechos cardiovasculares primários foram infarto agudo do miocárdio fatal ou não fatal e os secundários, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou renal.

O alvo pressórico do tratamento foi realizado titulando as doses das três drogas (Clortalidona, Anlodipino e Lisinopril) de forma prospectiva e duplo-cega, e a adição de uma segunda droga podia ser necessária, se estipulado como um segundo passo a adição de Atenolol, Clonidina ou Reserpina; ou um terceiro passo seria adicionar a Hidralazina com o objetivo de atingir o controle pressórico-alvo.

Resultados: até o primeiro ano de tratamento, os níveis de PAS foram similares entre os grupos de IMC tratados com Clortalidona. A PAS no grupo tratado com Anlodipino foi ligeiramente maior nos indivíduos com sobrepeso e obesidade. Houve pouca diferença entre os grupos tratados com Lisinopril. Quanto à PAD, esta foi ligeiramente mais elevada nos obesos de todos os grupos de tratamento quando comparada aos indivíduos de peso normal.

Em todos os três grupos de IMC, as mais baixas percentagens de pressão arterial-alvo (< 140 x 90 mmHg) foram atingidas com Lisinopril. Anlodipino e Clortalidona foram equivalentes no controle da PA-alvo em indivíduos com peso normal, mas a Clortalidona se mostrou superior nos grupos de indivíduos com sobrepeso e obesidade no primeiro ano. Resultados similares foram observados no segundo ano. Ao final de cinco anos, no entanto, não houve diferença significativa entre as drogas e os grupos de IMC. O Lisinopril teve as mais baixas percentagens de alcance da meta pressórica nos três grupos de IMC comparado à Clortalidona e Anlodipino. Os indivíduos tratados com Lisinopril também tiveram um número maior de medicações utilizadas para controle pressórico-alvo quando comparados com aqueles tratados com Clortalidona e Anlodipino. O número de

Recebido em: 15/08/2014. Aprovado em: 27/08/2014.

¹Hospital Dom Helder Câmara/IMIP Hospitalar – Cabo de Santo Agostinho (PE); Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) – Recife (PE); MCor – Recife (PE), Brasil.

²Hospital Dom Helder Câmara/IMIP Hospitalar – Cabo de Santo Agostinho (PE); Hospital Agamenom Magalhães – Recife (PE); MCor – Recife (PE), Brasil.

Correspondência para: Audes Magalhães Feitosa – Rua Real da Torre, 705/101 – CEP: 50610-000 – Recife (PE), Brasil – E-mail: audesfeitosa@gmail.com; audesfeitosa@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

medicações utilizadas para atingir a meta pressórica foi maior nos indivíduos com sobrepeso e obesidade, quando comparados ao grupo de peso normal.

Em relação aos desfechos cardiovasculares primários, não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento. No entanto, comparando Clortalidona e Anlodipino, houve aumento do risco de insuficiência cardíaca com o uso de Anlodipino nos três grupos de IMC e no risco para insuficiência renal terminal no grupo obeso tratado com essa mesma droga. Comparando Lisinopril e Clortalidona, houve um menor risco de doença arterial coronariana nos indivíduos obesos que receberam Lisinopril em relação aos grupos de peso normal e sobrepeso tratados com a mesma droga.

REFERÊNCIA

Reisin E, Graves JW, Yamal JM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503-13.

COMENTÁRIO

O estudo apresentado vem esclarecer a dúvida de muitos clínicos, se algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos agiriam de forma diferente nos grupos diferenciados pelo IMC. Os resultados apresentados apontam que as três drogas estudadas, quais sejam Clortalidona, Anlodipino e Lisinopril apresentam o mesmo poder de controle pressórico independentemente do IMC do indivíduo. E, mais além, há pouca diferença em relação

a desfechos cardiovasculares entre os grupos medicamentos e os grupos de IMC.

Fato novo, e talvez inesperado, dado o volume de publicações em favor do uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, foi o Lisinopril ter atingido as menores percentagens de controle pressórico-alvo quando comparado com as outras medicações e nos três grupos de IMC — além de uma predisposição maior à utilização de uma segunda droga para controle pressórico, principalmente nos obesos.

Nenhuma droga se mostrou superior à Clortalidona na prevenção de desfechos cardiovasculares ou renais.

Os autores chamam atenção para o fato de que os obesos levaram cerca de dois anos para atingirem as mesmas metas de tratamento da população de peso normal e com necessidade de um número maior de medicamentos, o que denota certa inércia da equipe médica em otimizar o tratamento nesse grupo.

Em conclusão, o estudo mostra que a efetividade dos diuréticos tiazídicos, bloqueadores do canal de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento da pressão arterial-alvo e prevenção de eventos cardiovasculares não varia de acordo com a categoria do IMC. Os indivíduos com sobrepeso e obesidade requerem mais medicamentos que os indivíduos de peso normal para controle pressórico adequado, assim como os indivíduos tratados com Lisinopril precisam de mais medicações para controle pressórico quando comparados àqueles em tratamento com Clortalidona ou Anlodipino nos três grupos de IMC.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) 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 tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais 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 dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta 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 uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. 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 em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada 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: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

TEXTO

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

ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como 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 das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

REFERÊNCIAS

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*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos 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, conforme exemplo:

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

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve 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.

CRITÉRIOS EDITORIAIS

ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 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 oito no total de ambas.

ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

Página de rosto

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

Texto

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

Ilustrações, quadros e tabelas

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como 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 das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

Referências

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*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos 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, conforme exemplo:

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

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve 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.

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.

CARTAS AO EDITOR

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

CASOS CLÍNICOS

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

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 pelo Conselho Editorial.

PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000
Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br

“*Eu, solenemente, juro consagrar minha vida a serviço da humanidade*”

Trecho do Juramento de Hipocrates - Versão Genebra 1548

FAÇA PARTE DA
MAIOR REDE DE
CONHECIMENTO
TÉCNICO E DE GESTÃO
DE PROJETOS QUE
DESENVOLVEM A
HUMANIDADE



INSTITUTO
FILANTROPIA

INFORMAÇÕES E AFILIAÇÃO:
www.institutofilantropia.org.br