

REVISTA BRASILEIRA DE hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Tabagismo e Hipertensão arterial: como o tabaco eleva a pressão

Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial

A imunidade na hipertensão arterial: o papel dos linfócitos e da resposta humoral

LITERATURA ATUAL

Avaliação da pressão central aórtica: metanálise sistemática da avaliação das técnicas

ARTIGOS ORIGINAIS

Prevalência de hipertensão arterial e fatores de risco em remanescentes de quilombos, Mato Grosso, Brasil

Análise dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença de chagas aguda

rosucor[®]

rosuvastatina cálcica

ROSUvastatina do CORação.

Metas de LDL-C alcançadas por 82% a 89% dos pacientes tratados com rosuvastatina em até 6 semanas.¹



Rosuvastatina com a qualidade da marca Torrent.



R\$ 37,22* R\$ 65,20* R\$ 66,99* R\$ 117,37* *PNC 18%

30 e 60 comprimidos

SULCADOS
na apresentação 10 mg

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula - **Interação Medicamentosa:** antagonistas da vitamina K

ROSUCOR[®] (rosuvastatina cálcica). Registro MS nº 1.0525.0043. Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento de Referência. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS. **Composições, Forma farmacêutica e Apresentações:** Rosucor[®] 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor[®] 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 ou 60 comprimidos revestidos. **Indicações:** como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. **Em pacientes adultos:** com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). **ROSUCOR[®]** também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:** é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa; durante a gravidez, na lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia, miopatia ou rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. Assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado aumento dos níveis de HbA1c e da glicose sérica e em alguns casos, estes aumentos podem exceder o limiar para o diagnóstico do diabetes, principalmente em pacientes com alto risco de desenvolvimento do diabetes mellitus. Deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância à lactose. **Interações medicamentosas:** varfarina/antagonistas da vitamina K, inibidores da protease, ciclosporina, fenofibratos e genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. Foram observados, em pequeno número, casos de aumento de transaminases hepáticas, CK, HbA1c e proteinúria. **Posologia:** pode ser ingerido a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação. **Comprimidos de 10 mg podem ser partidos, os de 20 mg não devem ser partidos.** A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral, em dose única diária, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. **Adultos: Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou aqueles que necessitem meta agressiva de redução de LDL-c, pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos:** para hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dose de 5 a 20 mg ao dia, e a dose deve ser apropriadamente titulada. Para hipercolesterolemia familiar homozigótica a experiência é limitada a um pequeno número de pacientes (idade igual ou maior que 8 anos). **Populações Especiais: - Idosos:** a faixa de doses habitual. - **Pacientes com insuficiência renal:** a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - **Pacientes com insuficiência hepática:** a faixa habitual de doses se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. **Raça:** tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos, devendo ser considerada uma dose inicial de 5 mg. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. **Terapia concomitante:** O risco de miopatia é maior quando rosuvastatina é administrada concomitantemente com medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática da rosuvastatina, por exemplo, a ciclosporina e alguns inibidores da protease. Em situações que a coadministração é inevitável, o benefício, o risco e o ajuste de posologia devem ser cuidadosamente considerados. (Ago 15) **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Refs.: 1. Jones PH, et al; STELLAR Study Group. "Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses" (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 93(2):152-160. 2. Revista ABC Farma, Agosto 2015

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

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

Número 4 – Outubro / Dezembro

Emergências Hipertensivas II

PUBLICAÇÕES DE 2015

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão Arterial em Situações Especiais

Número 2 – Abril / Junho

Hipertensão em Situações Especiais II

Número 3 – Julho / Setembro

Hipertensão em Situações Especiais III

EXPEDIENTE

Editor

Rui Póvoa

Editores-Assistentes

Luiz Aparecido Bortolotto

Paulo César Jardim

Miguel Gus

Marcus V. B. Malachias

Editores-Setoriais

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básica)

Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)

Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)

Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)

Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)

Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)

Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

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
	Andréia 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 Publisher / 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

77 EDITORIAL

ARTIGOS DE REVISÃO

78 Tabagismo e Hipertensão arterial: como o tabaco eleva a pressão

Márcio Gonçalves de Sousa

84 Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial

Juan Carlos Yugar-Toledo, Lara Buonalumi Tácito Yugar, Lúcia Helena Bonalume Tácito, José Fernando Vilela-Martin

93 A imunidade na hipertensão arterial: o papel dos linfócitos e da resposta humoral

Henrique Andrade Rodrigues Fonseca, Mariana Tamy Asoo, Nelson Carvalho Farias Junior

LITERATURA ATUAL

98 Avaliação da pressão central aórtica: metanálise sistemática da avaliação das técnicas

Om Narayan, Joshua Casan, Martin Szarski, Anthony M. Dart, Ian T. Meredith, James D. Cameron

Comentário: Anderson Wilnes Simas Pereira

ARTIGOS ORIGINAIS

100 Prevalência de hipertensão arterial e fatores de risco em remanescentes de quilombos, Mato Grosso, Brasil

Ediálida Costa Santos, Luiz Cesar Nazário Scala, Ageo Cândido da Silva

106 Análise dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença de chagas aguda

Dilma do Socorro Moraes de Souza, Joelma Flórence Lobo da Costa, Amanda Soares Peixoto, Helen Silva Moura,

Isaías Dias Oliveira, José dos Reis Vieira Netto



A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco cardiovascular, sendo a principal causa de acidente vascular cerebral. A etiologia da hipertensão é multifatorial, não existindo um fator bem definido como responsável. Evidentemente os mais relacionados e corroborados em estudos robustos são o sal, a obesidade e o sedentarismo, além dos fatores genéticos. Entretanto, diversas outras situações menos evidentes participam deste complexo labirinto que é a gênese da hipertensão arterial. É muito importante discriminá-los visto que este “risco remanescente” para o desenvolvimento de uma doença não deixa, também, de ser muito importante. Neste volume, o Dr. Márcio Gonçalves de Sousa, um dos maiores especialistas em tabagismo, faz uma extensa revisão da relação do tabaco com a hipertensão arterial. O Dr. Juan Carlos Yugar-Toledo apresenta no tópico de revisão a importância do endotélio na regulação da pressão arterial, sendo complementado pelo Dr. Henrique Fonseca na extensa e completa revisão da imunidade e do papel dos linfócitos na hipertensão arterial.

No tópico “artigos originais”, a Dra. Edíalida Costa Santos apresenta o curioso trabalho epidemiológico da prevalência da hipertensão e quilombolas e a Dra. Dilma de Souza expõe a análise dos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com doença de Chagas aguda.

Boa leitura a todos.

Rui Póvoa
Editor

Tabagismo e Hipertensão arterial: como o tabaco eleva a pressão

Smoking and High Blood Pressure: how the tobacco raises the pressure

Márcio Gonçalves de Sousa¹

RESUMO

A doença cardiovascular causa 29% das mortes por doenças tabaco-relacionadas. A relação entre o tabagismo e a hipertensão arterial provém de uma complexa interação entre fatores hemodinâmicos, sistema nervoso autonômico e múltiplos mediadores vasoativos (disfunção endotelial). De forma aguda, a nicotina gera ativação do sistema nervoso simpático e provoca aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica com redução da oferta de oxigênio aos vasos e miocárdio. Os efeitos em longo prazo do tabagismo na pressão arterial são complexos e os achados contraditórios. Hipertensos fumantes possuem pior prognóstico cardiovascular mesmo quando tratados para hipertensão por um provável efeito farmacológico deletério aos compostos do cigarro. Esse pior prognóstico com essa associação torna fundamental reconhecer o tabagismo como doença, entender a abordagem aos fumantes e oferecer tratamento adequado para esta difícil dependência, notadamente negligenciada por clínicos e cardiologistas.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial; endotélio; sistema nervoso simpático.

ABSTRACT

The relationship between smoking and high blood pressure comes from a complex interaction between hemodynamic factors, autonomic nervous system and multiple vasoactive mediators (endothelial dysfunction). Acutely, nicotine generates activation of the sympathetic nervous system and causes increased heart rate, blood pressure and myocardial contractility with reduced oxygen supply to the vessels and myocardium. The long-term effects of smoking on pressure blood are complex and have contradictory findings. Hypertensive smokers have worse cardiovascular prognosis even when treated for hypertension by a possible pharmacological deleterious effect to the cigarette compounds. This worse prognosis is fundamental to recognize smoking as a disease, understand the approach to smokers and offer appropriate treatment for this difficult addiction, notably neglected by clinicians and cardiologists.

KEYWORDS

Hypertension; endothelium; sympathetic nervous system.

Recebido em 17/07/2015. Aprovado em 30/08/2015.

¹Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Márcio Gonçalves de Sousa – Ambulatório de Hipertensão Arterial / Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – CEP 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: marciosousa@cardiol.br, marciogsousa@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

VISÃO GERAL

Estudos epidemiológicos já bem demonstraram que tabagismo em homens e mulheres aumenta a incidência de infarto do miocárdio e doença arterial coronariana.¹⁻⁴ A doença cardiovascular causa 29% das mortes por doenças tabaco relacionadas.⁵ Mesmo cigarros de baixo teor de alcatrão, tabaco sem fumo e tabagismo de segunda mão (dito, passivo) aumentam o risco de eventos cardiovasculares em comparação a não fumantes.^{6,7} Atualmente, estudos sobre tabagismo de terceira mão (depósito de partículas derivadas do fumo ou recirculação após esse depósito) deixam claro que não existe nível seguro de exposição ao cigarro,^{8,9} gerando uma necessidade urgente de campanhas de saúde pública dos riscos sobre as crianças e os membros da família de se fumar em casa (qualquer tipo de derivado de tabaco), sendo alvo de discussão inclusive com implicação legal sobre os pais que expõem seus filhos à poluição tabágica.

A evidência que liga a exposição à fumaça do cigarro com doença cardiovascular está bem sedimentada no estudo INTERHEART,¹⁰ que avaliou o peso de cada fator de risco isolado e em associação, globalmente e em cada região estudada (52 países). Verificaram-se os novos casos de infarto comparados com grupo controle, caso a caso, pareados com dados demográficos, história clínica e estilo de vida. O segundo maior preditor de risco foi o tabagismo: fumar um a cinco cigarros/dia resultou num aumento do risco relativo de 38%, enquanto acima de quarenta cigarros/dia, o risco é multiplicado por 9,16. Uma redução no tabagismo foi correlacionada com acentuada redução do risco cardiovascular. Os componentes exatos do cigarro ou da sua combustão e os mecanismos responsáveis por essa associação não foram claramente elucidados.

FASES DO CIGARRO

Convencionalmente, o fumo do cigarro é dividido em duas fases: uma fase particulada (alcatrão) e uma fase gasosa. A fase particulada é definida como o material que fica aprisionado quando o fumo corrente passa através do filtro de fibra que retém 99,9% de todo o material de tamanho maior que 0,1 μm . A fase gasosa é o material que passa através do filtro. A fumaça da fase particulada do cigarro contém $> 10^{17}$ radicais livres/g, e a fase gasosa contém $> 10^{15}$ radicais livres/g a cada inalação (tragada).¹¹ Os radicais associados com a fase particulada são de longa duração (horas a meses), enquanto que os radicais associados com a fase gasosa têm uma meia-vida mais curta (segundos).¹² O fumo do cigarro, que é puxado pela boca de um fumante ativo é conhecida como corrente primária. A corrente secundária do cigarro é a fumaça emitida a partir da queima da extremidade do cigarro. A corrente primária compreende 8% de alcatrão e 92% de gases.¹¹ O ambiente de exposição ao tabagismo é uma combinação da corrente secundária (85%) e uma pequena fração

do exalado da corrente primária (15%).¹³ A corrente secundária contém uma concentração gasosa tóxica mais elevada que a corrente primária.¹⁴ De todos os componentes conhecidos, a nicotina, componente da fase particulada, é a substância aditiva da fumaça do cigarro.¹⁵ Após uma tragada, a nicotina alcança o cérebro entre 10 e 20 segundos, mais rápida que a infusão intravenosa, produzindo grande reforço comportamental.¹⁶ A rapidez do pico de nicotina permite que o fumante titule o nível de nicotina e module seus efeitos enquanto fuma (ele manipula a dose tragada a tragada, maior ou menor volume, profundidade da inalação e frequência/intensidade da tragada), assim, esse mecanismo faz do tabagismo a maior forma de reforço e dependência da administração de nicotina.¹⁷ Essa é a forma de entender bem a doença tabagismo e não simplesmente um hábito.

MECANISMOS DA ATIVAÇÃO SIMPÁTICA

O sistema nervoso simpático é composto de fibras nervosas aferentes por todo o corpo, incluindo pulmões, coração e vasos. Essas fibras são sensíveis a estímulos mecânicos e metabólicos (químicos), com o propósito de promover a homeostasia. Quando estimuladas, essas fibras mandam impulsos de volta ao sistema nervoso central, onde eles terão efeitos excitatórios ou inibitórios. Por exemplo, para prevenir grandes flutuações de pressão, baroreceptores arteriais, nervos aferentes localizados no arco aórtico e seio carotídeo, são sensíveis a estímulos mecânicos; quando um aumento na pressão sanguínea resulta em distensão e distorção, eles enviam sinais inibitórios de volta ao SNC que reduzem a descarga eferente simpática central e aumentam a descarga vagal. Forte evidência corrobora o conceito que o tabagismo altera o balanço do sistema nervoso autonômico, e especificamente, a exposição à fumaça do cigarro leva a uma ativação do sistema nervoso simpático (SNS).¹⁸

O sistema nervoso simpático tem papel central nas alterações agudas da pressão arterial e sua ativação pode contribuir na elevação crônica da pressão arterial por sua ação nos rins, na estrutura dos vasos e na supressão do baroreflexo.

ESTIMULAÇÃO DAS FIBRAS C AFERENTES PULMONARES

As vias aéreas são revestidas com fibras nervosas aferentes vagais, e quando expostas a irritantes (como a fumaça do cigarro e seus componentes), liberam neuropeptídeos resultando em uma resposta inflamatória local. Esta resposta inflamatória é caracterizada pelo reflexo de tosse, secreção de muco e broncoconstrição, assim é a forma de defesa aos tóxicos inalatórios.^{19,20} Essa inflamação neurogênica cria um processo de inflamação oxidativa sustentada, que estimula as fibras C aferentes pulmonares e, em reflexo, ocorre ativação do sistema nervoso simpático eferente. Essa ativação também estimula o SNS cardíaco com susceptibilidade a arritmias e outros eventos cardiovasculares.^{21,22}

EFEITOS DIRETOS E INDIRETOS DA NICOTINA

Estudos que explicam as alterações crônicas no Sistema Nervoso Central (SNC) pelo fumo do tabaco têm-se centrado em dois mecanismos potenciais (Figura 1):

1. um efeito direto da nicotina em receptores no sistema nervoso central, e
2. a inibição mediada pela nicotina sobre a óxido nítrico sintase neuronal, o que diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, eliminando assim o seu efeito tônico inibitório do efluxo simpático central. A importância destes mecanismos em seres humanos permanece incerta.¹⁸

ATENUAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO E A RUPTURA DO FEEDBACK NEGATIVO

A atenuação da sensibilidade do barorreflexo pode levar a ativação do sistema nervoso simpático cronicamente, com picos a cada momento em que se fuma, caso a ativação dos barorreceptores falhe em suprimir adequadamente o efluxo nervoso simpático central. Na maioria dos estudos do barorreflexo em fumantes, eles permaneceram sem fumar por várias horas, durante este tempo os níveis de nicotina e a tolerância diminuíram. O tabagismo foi, então, reintroduzido assim como o estímulo da pressão arterial para testar o barorreflexo, potencialmente confundindo qualquer deficiência crônica do barorreflexo com os efeitos da exposição à fumaça aguda. Com esta abordagem, o controle barorreflexo da frequência cardíaca foi consistentemente atenuado em fumantes comparados aos não fumantes.^{18,23-25}

Middlekauff et al.²⁶ demonstraram em mulheres fumantes habituais que o controle barorreflexo da SNS muscular foi significativamente atenuado comparado as que nunca fumaram. Curiosamente, verificou-se que em mulheres que haviam parado de fumar há mais de 1 ano, o controle barorreflexo do músculo SNS não foi diferente das que nunca fumaram, em consonância com a reversibilidade deste efeito adverso do tabagismo. A atenuação do barorreflexo em fumantes pode decorrer dos seguintes mecanismos mais plausíveis:

1. estresse oxidativo;
2. disfunção endotelial; e/ou
3. a neuroplasticidade.

Em resumo, sustentada atenuação da inibição do barorreflexo ao fluxo simpático central, mediada por Particulate matter 2,5 (PM2,5), e, possivelmente pela nicotina, desempenha provavelmente um papel permissivo, permitindo maior efluxo simpático em fumantes habituais e assim, gerando estímulo crônico do sistema nervoso simpático com maior propensão a aumentos pressóricos, que podem ou não culminar com hipertensão arterial sistêmica.

EXPOSIÇÃO AGUDA AO CIGARRO

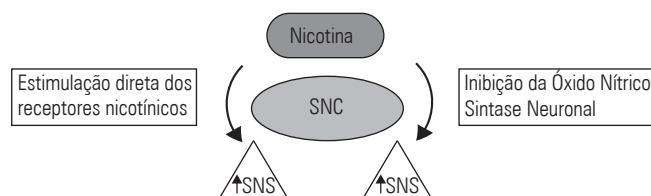
A nicotina não é o único componente da fumaça do cigarro que medeia um aumento do SNS; em estudos de curto prazo, PM2,5 (partículas em suspensão < 2.5 µm diâmetros hidrodinâmicos) também aumentou o tônus simpático.²⁷ Estudos sobre os efeitos da poluição atmosférica na função autonômica ajudaram a elucidar o papel do PM2,5 versus nicotina sobre SNS. A poluição do ar gerada pela combustão de materiais orgânicos (especificamente combustíveis fósseis) é comparável em tamanho de partículas e constituintes ao fumo do tabaco, que é gerado de forma semelhante pela combustão de materiais orgânicos (folha do tabaco), mas com duas diferenças importantes.^{28,29} Primeiro, a dose diária (em mg) de partículas inaladas a partir da poluição do ar é geralmente várias ordens de grandeza menor do que a de fumar um maço de cigarros por dia e está parelho com a de um não fumante exposto ao fumo passivo quando se vive com um fumante.²⁸

É importante lembrar que o risco cardiovascular decorrente da exposição a PM2,5 tem uma íngreme curva dose-resposta, de modo que mesmo baixos níveis de exposição à PM2,5 são potencialmente perigosos.²⁸ Em segundo lugar, a poluição atmosférica não contém nicotina. Esta última diferença permite fazer inferências sobre os efeitos da PM2,5 sobre o sistema nervoso autônomo, independente dos de nicotina.

O fumo causa um aumento agudo da pressão arterial e da frequência cardíaca, provavelmente mediada pela nicotina que age como um agonista adrenérgico, promovendo a liberação local e sistêmica de catecolaminas (dopamina, norepinefrina, vasopressina).^{30,31} Esse aumento tem um pico dentro de 5 a 10 minutos após a exposição.³²

Apesar dos níveis plasmáticos de nicotina continuar a crescer com o aumento da exposição, a tolerância à nicotina desenvolve rapidamente, e os efeitos hemodinâmicos estabilizam ou declinam.³¹

O efeito líquido agudo da exposição aguda ao tabaco e nicotina sobre Sistema nervoso autônomo (SNA) depende do equilíbrio



SNC: sistema nervoso central; SNS: sistema nervoso simpático.

Figura 1. Efeitos diretos e indiretos da estimulação nicotínica do sistema nervoso central pela exposição à fumaça do cigarro.

relativo entre os efeitos excitatórios simpáticos diretos do tabaco e o inibidor simpático opondo aos efeitos mediados pelos barorreceptores. Esse equilíbrio está prejudicado em pacientes com insuficiência cardíaca, Doença Arterial Coronariana (DAC) e arritmias sendo potencialmente mais grave nestas condições. Sousa e Benowitz verificaram uma clara associação do aumento da frequência cardíaca, mediada pela nicotina, em fumantes que durante internação de três semanas, onde na primeira semana fumaram um maço de cigarros ao dia, na segunda utilizaram adesivo de nicotina (21 ou 42 mg) ou placebo e, na terceira semana não fumaram. Houve também uma redução estatisticamente significativa dos níveis da Pressão Arterial Diastólica (PAD) nas 24 horas, vigília e sono, quando permaneceram sem fumar (Dados não publicados).

EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO CIGARRO

Potenciais mecanismos subjacentes à exposição crônica do tabagismo com aumento da carga simpática incluem:

1. ativação das fibras C aferentes pulmonares, que têm uma influência excitatória no fluxo simpático central, pelas PM_{2.5}, quer diretamente ou através da geração de espécies reativas de oxigênio;
2. interação direta da nicotina com os receptores nicotínicos, bem como um efeito da nicotina mais duradouro na depleção do óxido nítrico no sistema nervoso central, ambos excitatórios;
3. atenuação persistente do barorreflexo inibitório, de modo que ele desempenha um papel permissivo; e
4. a ativação dos quimiorreceptores arteriais periféricos, também excitatórios.¹⁸

Paradoxalmente, alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado que os níveis pressóricos entre os tabagistas são os mesmos ou até menores que indivíduos não tabagistas.^{33,34}

Primatesta et al.³⁵ demonstraram, por meio de um grande estudo epidemiológico, não haver diferença independente consistente nos valores pressóricos entre tabagistas e não tabagistas, provavelmente explicados pelas complexas interrelações metabólicas entre tabagismo, álcool e obesidade. Assim como verificado por Niskanen et al.,³⁶ que estudaram a correlação entre inflamação, obesidade e tabagismo, demonstrando que a hipertensão é precedida de inflamação, independente do fumo e de outros aspectos da síndrome metabólica, porém a redução do tabagismo não reduziu o risco de hipertensão e gerou um aumento do ganho de peso, interferindo, assim, nessa redução de risco.

Assim, não existem evidências dessa relação positiva, ou seja, o tabagismo não aumenta as chances do indivíduo se tornar hipertenso.

ENDOTÉLIO E CIGARRO

Do ponto de vista fisiopatológico, o comprometimento da função vasodilatadora é uma das primeiras manifestações ateroscleróticas em um vaso, ou seja, a doença aterosclerótica é dependente de uma disfunção endotelial. Em ambos os modelos, animais e humanos, vários estudos têm demonstrado que a exposição ativa e passiva à fumaça do cigarro foram associados a uma diminuição da função vasodilatadora.³⁷⁻⁴¹ Nos seres humanos, a exposição à fumaça de cigarro prejudica a vasodilatação endotélio-dependente em leitos macrovasculares (coronárias e artérias braquiais) e em leitos microvasculares.^{42,43} O óxido nítrico (NO) é o principal responsável pela função vasodilatadora do endotélio. Utilizando-se extrato de cigarro ou seus componentes isolados, tais como a nicotina, vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o cigarro está associado à diminuição da biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO).⁴⁴⁻⁴⁶ Devido à existência inúmeros componentes conhecidos e desconhecidos do cigarro cujo destino metabólico no corpo humano é desconhecido, um modelo *in vitro* apropriado de exposição ao cigarro ainda não foi estabelecido. Apesar disto, estudos com culturas de células progenitoras endoteliais demonstraram redução na biodisponibilidade do NO quando expostos a soros de indivíduos fumantes e, estudos com vasodilatação mediada pelo fluxo, que avaliam não invasivamente a função vascular, dependente e não dependente do endotélio, também demonstraram clara relação com esta redução.^{37,45,46} Mais que isso, também evidenciaram que a suspensão do tabagismo, rapidamente reverte essa disfunção endotelial,⁴⁷ colocando o tratamento do tabagismo como medida essencial para melhora da homeostase vascular, pois o NO não possui apenas função vasomotora, como também regula a ativação plaquetária, inflamação, adesão de leucócitos e trombose.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A cessação do tabagismo traz benefícios a qualquer tempo ou idade. Mesmo pessoas com mais de 65 anos que interromperam o hábito mostraram uma mortalidade inferior à daquelas que mantiveram o vício após cinco anos de seguimento.⁴⁸ Indivíduos fumantes sem coronariopatia manifesta que cessam o hábito mostram rápida redução do risco de infarto do miocárdio após o primeiro evento e igualam esse risco após cinco anos de abstinência.⁴⁹ Tabagistas coronariopatas que interrompem o hábito também têm efeitos benéficos traduzidos por 40% menos óbitos por causas cardíacas após um infarto⁵⁰ e menores taxas de reestenose após angioplastia.⁵¹

Ainda em relação ao tabagismo e hipertensão, Journath et al.⁵² demonstraram que fumantes hipertensos têm um perfil de risco cardiovascular pior que os não fumantes, apesar de tratamento otimizado. Compararam os fatores de risco cardiovasculares em fumantes *versus* não fumantes a partir de uma amostra

nacional de hipertensos tratados. Foram coletados dados sobre tabagismo, controle da pressão arterial, dislipidemia, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e microalbuminúria (MA), a partir de registros de 4.424 pacientes consecutivos de 189 médicos. Hipertensos tratados que fumavam tinham microalbuminúria significativamente mais frequente que não fumantes, 26,2 *versus* 20,5% ($p < 0,05$) e uma maior proporção de fumantes estavam menos controlados ($\text{PAD} \geq 90 \text{ mmHg}$), 32,7 *versus* 25,0% ($p < 0,01$). Fumantes do sexo masculino apresentaram maior prevalência de HVE (25,7 *versus* 20,1%, $p < 0,05$), microalbuminúria (29,7 *versus* 24,7%, $p < 0,01$) e uma maior proporção de indivíduos com pressão arterial sistólica não controlada ($\geq 140 \text{ mmHg}$) (72,8 *versus* 68,9%, $p < 0,01$). Um aumento da prevalência de HVE e microalbuminúria foi independentemente associado com o tabagismo, levando a seguinte conclusão do estudo: fumantes com hipertensão tratada mostraram uma maior proporção de HVE (homens), microalbuminúria e pior controle da pressão arterial diastólica que não fumantes refletindo menos adesão ao tratamento medicamentoso em fumantes ou que fumar prejudica os efeitos farmacológicos de medicamentos anti-hipertensivos.

Outro estudo que corrobora com esta última afirmação diz respeito ao tratamento das dislipidemias em fumantes, Milinois et al.⁵³ observaram que o tabagismo aumentou significativamente o risco de eventos nos grupos placebo e tratamento com estatinas. Nos ensaios de prevenção primária, esse risco foi 74 a 86% maior quando os fumantes foram comparados a não fumantes no grupo placebo. Os valores correspondentes para prevenção secundária foram 23 a 61% maiores nos fumantes. O risco de eventos em não fumantes não tratados foi de uma ordem semelhante à observada nos fumantes que tomam estatinas. Embora o tratamento com estatina tenha sido associado com uma redução significativa nos eventos em fumantes, o melhor resultado foi observado em não fumantes tratados com estatinas (prevenção primária: lovastatina ou pravastatina; prevenção secundária: pravastatina ou sinvastatina). O maior risco de eventos em todo o grupo estava em fumantes que receberam placebo. Esta informação pode aumentar a sensibilização ao paciente do efeito prejudicial de fumar em relação à eficácia do tratamento.

Resumindo as evidências acima, comprovam que tanto hipertensos como dislipidêmicos em uso de medicação, quando fumantes, têm pior prognóstico cardiovascular, gerando informação importante na estratificação de risco cardiovascular e municiando clínicos para uma melhor compreensão e abordagem no tratamento do tabagismo.

APOIO FINANCEIRO

FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

REFERÊNCIAS

- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2(6051):1525-36.
- World Health Organization (WHO). The Tobacco Atlas. [cited 2013 Sep 5] Available from: <http://www.tobaccoatlas.org/>
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303-9.
- Price JF, Mowbray PJ, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery study. *Eur Heart J*. 1999;20(5):344-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(14):300-3.
- Negri E, Franzosi MG, La Vecchia C, Santoro L, Nobili A, Tognoni G. Tar yield of cigarettes and risk of acute myocardial infarction: GISSI-EFRIM Investigators. *BMJ*. 1993;306(6892):1567-70.
- Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health*. 1994;84(3):399-404.
- Escoffery C, Bundy L, Carvalho M, et al. Third-hand smoke as a potential intervention message for promoting smoke-free homes in low-income communities. *Health Educ Res*. 2013;28(5):923-30.
- Wong G, Youdan B, Wong R. Misuse of the Official Information Act by the tobacco industry in New Zealand. *Tob Control*. 2010;19(4):346-7.
- Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci*. 1993;686:12-28; discussion 27-8.
- Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):257-67.
- Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation*. 1992;86(2):699-702.
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation*. 1991;83:1-12.
- Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med*. 1998;3:21-8.
- Benowitz NL. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. *NIDA Res Monogr*. 1990;99:12-29.
- Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*. 1993;61:743-50.
- Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1740-50.
- Ghelfi E, Rhoden CR, Wellenius GA, Lawrence J, González-Flecha B. Cardiac oxidative stress and electrophysiological changes in rats exposed to concentrated ambient particles are mediated by TRP-dependent pulmonary reflexes. *Toxicol Sci*. 2008;102(2):328-36.
- Veronesi B, Oortgiesen M. Neurogenic inflammation and particulate matter (PM) air pollutants. *Neurotoxicology*. 2001;22(6):795-810.
- Rhoden CR, Wellenius GA, Ghelfi E, Lawrence J, González-Flecha B. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1725(3):305-13.
- Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):951-7.
- Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res*. 1996;31(4):633-9.
- Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):H1555-60.
- Gerhardt U, Vornweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol*. 1999;19(2):105-8.
- Middlekauff HR, Park J, Agrawal H, Gornbein JA. Abnormal sympathetic nerve activity in women exposed to cigarette smoke: a potential mechanism to explain increased cardiac risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):H1560-7.
- Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3):339-45.
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009;120(11):941-8.

29. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
30. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*. 1976;295(11):573-7.
31. Haass M, Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;10(6):657-65.
32. Benowitz NL, Jacob P 3rd, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;221(2):368-72.
33. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand*. 1975;198(4):291-8.
34. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J*. 1974;87(5):558-64.
35. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure. Evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37(2):187-93.
36. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004;44(6):1-7.
37. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation*. 2001;104(16):1905-10.
38. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(3):150-4.
39. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81:1996-2003.
40. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract—role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis*. 1997;131(2):195-202.
41. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol*. 1996;78(6):668-72.
42. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest*. 2004;125(3):823-30.
43. Ijzerman RG, Serne EH, van Weissenbruch MM, van Weissenbruch MM, de Jongh RT, Stehouwer CD. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104:247-52.
44. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:811-5.
45. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81(5):1996-2003.
46. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 2):H2337-42.
47. Moreno Jr H, Chalon S, Urae A, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 2):H1040-5.
48. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):399-414.
49. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrigh SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Eng J Med*. 1985;313:1511-4.
50. Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T 3rd. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease: report from the CASS registry. *JAMA*. 1986;255(8):1023-7.
51. Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG. Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1988;61(4):260-3.
52. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, Paradis BA, Theobald H, Erhardt L. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. *Blood Press*. 2005;14(3):144-50.
53. Millionis HJ, Rizos E, Mikhailidis DP. Smoking diminishes the beneficial effect of statins: observations from the landmark trials. *Angiology*. 2001;52(9):575-87.

Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial

Endothelium Dysfunction and Arterial Hypertension

Juan Carlos Yugar-Toledo¹, Lara Buonalumi Tácito Yugar², Lúcia Helena Bonalume Tácito¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

O papel do endotélio vascular na fisiopatologia das doenças cardiovasculares tem sido amplamente difundido. Alguns estudos demonstraram que a alteração da função endotelial constitui um importante mecanismo fisiopatogênico da hipertensão arterial, enquanto outros afirmam que hipertensão arterial provoca alteração da função endotelial. Disfunção endotelial (DE) caracteriza qualquer alteração de atividade normal do endotélio incluindo atividade vasomotora, proliferação celular, adesão/agregação plaquetária, permeabilidade vascular e a interação leucócitos–parede vascular. Contudo, em repouso o leito arterial exibe um estado basal de vasoconstrição (tônus vascular) modulado por mecanismos de controle central (sistema nervoso–simpático), periférico (sistema renina–angiotensina–aldosterona) e um mecanismo local (endotelial), cuja potência é superior às anteriores. DE na hipertensão está relacionada à diminuição da biodisponibilidade de NO por redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) influenciada por fatores genéticos e ambientais como hipóxia, hipofluxo, forças de cisalhamento, redução do substrato L-arginina e seus cofatores, ou inativação do NO resultado da sua ligação com diferentes moléculas como hemoglobina, albumina e, principalmente, sua interação com espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo). DE na hipertensão pode ainda, estar associada à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio como tromboxano-A₂, prostaglandina-H₂, endotelina-1 e angiotensina-II.

PALAVRAS-CHAVE

Endotélio; hipertensão; óxido nítrico; estresse oxidativo.

ABSTRACT

The role of the vascular endothelium in the pathophysiology of cardiovascular disease has been widely discussed. Some studies have shown that changes in endothelial function are an important pathophysiological mechanism in hypertension, while others claim that high blood pressure causes changes in the endothelial function. Endothelial dysfunction (ED) includes any change in the normal activity of the endothelium including vasomotor activity, cell proliferation, platelet adhesion/aggregation, vascular permeability and leukocyte–vascular wall interactions. However, at rest, the arterial bed exhibits a baseline vasoconstriction (vascular tone) modulated by central control (sympathetic–nervous system), peripheral (renin–angiotensin–aldosterone system) and local mechanisms (endothelial); the effect of the latter is the greatest. ED in hypertension is related to decreased NO bioavailability due to reduced synthesis and release by endothelial NO synthase (eNOS). This condition is influenced by genetic and environmental factors such as hypoxia, low flow, shear stress, diminished L-arginine substrate and its cofactors or inactivation of NO after binding with molecules such as hemoglobin, albumin, and especially its interaction with reactive oxygen species (oxidative stress). ED in hypertension may also be associated with the release of vasoconstrictor endothelium-derived substances such as thromboxane-A₂, prostaglandin-H₂, endothelin-1 and angiotensin-II.

KEYWORDS

Endothelium; hypertension; nitric oxide; oxidative stress.

Recebido em 02/05/2015. Aprovado em 30/07/2015.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

²Instituto de Cardiologia e Endocrinologia de São José do Rio Preto (ENDOCOR) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Juan Carlos Yugar-Toledo – Avenida Francisco das Chagas Oliveira 244 – ENDOCOR – CEP: 15091-330 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: yugarjuan@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) por sua alta prevalência e gravidade de suas complicações, constitui o principal fator de risco independente e modificável relacionado à doença cardiovascular. Apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatogenia e da disponibilidade de métodos efetivos para diagnóstico e tratamento, a correta determinação da sua causa ainda representa um enorme desafio.

Nas últimas três décadas, o acúmulo de evidências experimentais e de ensaios clínicos sugerem que a hipertensão arterial primária (95% dos casos) resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos e fatores ambientais como os fatores sociais (globalização, urbanização, longevidade, educação, habitação, renda familiar), os fatores comportamentais (dieta não saudável, consumo excessivo de sal, tabagismo, etilismo, inatividade física) e os fatores metabólicos (obesidade, diabetes e dislipidemia) (Figura 1).¹

Entretanto, independente dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão está claro que HA é uma doença das pequenas artérias de resistência. Sabe-se que na fase inicial há importante comprometimento do tônus vascular arteriolar e diversos trabalhos comprovaram a presença de alterações morfológicas na microcirculação de pacientes hipertensos, caracterizadas por alteração da relação lúmen/espessura parietal. No entanto, discute-se o real papel dessa alteração morfológica que tanto pode ser causa ou consequência da doença hipertensiva e não explica todas as alterações encontradas em pacientes hipertensos. A participação de um mecanismo dinâmico, como alteração do tônus vascular (vasoconstrição) ou a redução da vasodilatação, constitui a hipótese mais provável.

O ENDOTÉLIO

A camada interna de células que reveste o leito vascular denominada "endotélio" constitui um verdadeiro órgão multifuncional essencial para manutenção da homeostase cardiocirculatória. Além disso, é responsável pela preservação da integridade da parede vascular e modulação do tônus em todo o sistema vascular.²⁻⁶

Essa monocamada contínua de células endoteliais, estrategicamente localizada entre a parede dos vasos e o conteúdo intravascular, proporciona uma superfície vascular interna não trombogênica, com capacidade de monitoração, integração e tradução de sinalizações pela expressão dos receptores de superfície (tirosina quinase, proteína G quinase e integrinas) para várias substâncias como as citocinas, interleucinas 1 α e 1 β , (IL-1 α , e IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), interferon γ (IFN γ), fator transformador do crescimento β (TGF β), fator de crescimento fibroblástico (FGF), molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula-1 de adesão vascular (VCAM-1), fator endotelial de crescimento vascular (VGEF), fator de permeabilidade

vascular, e outros, como a insulina e os fatores *Insulina-like*, ou ainda os produtos bacterianos como as endotoxinas e suas proteínas de ligação que regulam importantes respostas teciduais.⁷⁻⁹

A propriedade antitrombótica do endotélio é mediada pela síntese de óxido nítrico, que inibe a agregação, a adesão e a ativação das plaquetas, bem como interage com sistemas fibrinolíticos e substâncias trombogênicas, tais como fatores da coagulação, moléculas de adesão, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e tromboxano A₂ (TxA₂).^{3,10,11}

O endotélio também participa da inibição da proliferação das células da musculatura lisa vascular, impedindo a migração celular por meio de mecanismos, entre eles, a síntese de óxido nítrico, que inibe a proliferação celular, a secreção de fatores de crescimento e de outras citocinas capazes de exercerem controle autócrino e/ou parácrino da multiplicação celular.¹²

Além dessas ações, o endotélio participa da degradação e transformação metabólica de numerosos fármacos endógenos, como norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas E e F, leucotrienos, nucleotídeos de adenina, adenosina e outros.^{13,14}

O mecanismo vasodilatador endotelial é mediado por substâncias vasoativas, principalmente pelo óxido nítrico (NO), mas também pela prostaciclina (PGI₂), bradicinina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), peptídeo natriurético-C, metabólitos das monoxigenases e outras substâncias.¹⁵⁻²⁰ Por outro lado, o mecanismo vasoconstritor é mediado por diversas substâncias, tais como a angiotensina II (formada por ação da enzima conversora da angiotensina presente no endotélio vascular), que,

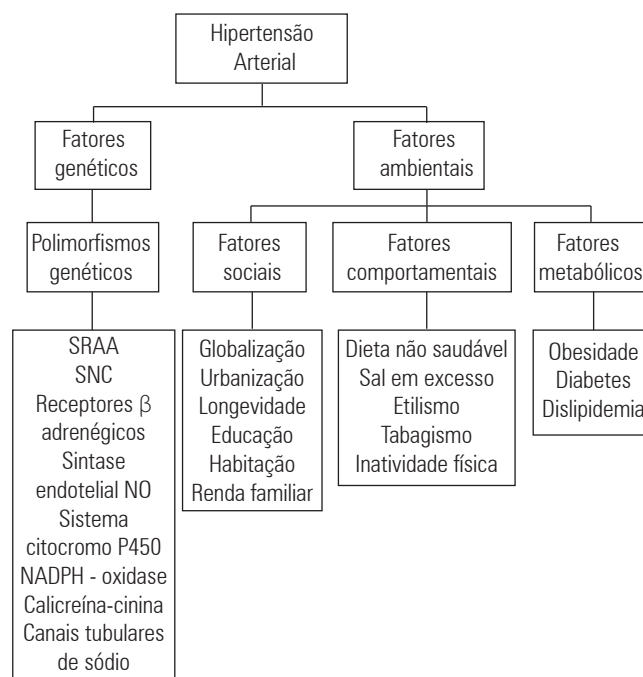


Figura 1. Fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial e suas complicações.

além de exercer atividade de conversão de angiotensina I em angiotensina II, atua também na degradação do peptídeo vasodilatador bradicinina pela cininase II, enzima idêntica à enzima conversora da angiotensina. Por sua vez, a bradicinina é um indutor da liberação endotelial de óxido nítrico, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Finalmente, a enzima conversora da endotelina (ECE), presente na superfície endotelial, produz um potente vasoconstritor, a endotelina-1 (ET-1), por ação catalítica sobre a *big*-endotelina-1.²¹ Outras moléculas vasoconstritoras, como o tromboxano A₂ (TxA₂) e o endoperóxido PGH₂, estão envolvidas na fisiopatologia do controle vasomotor. As principais moléculas sintetizadas pelo endotélio e seus efeitos vasoativos, hemostáticos, de modulação do crescimento celular e de ações inflamatórias são apresentadas na Tabela 1.

A Figura 2 mostra a ativação endotelial mediada por estímulos bioquímicos: e estímulos biomecânicos (pressão hidrostática, estiramento cíclico e “forças de cisalhamento”).

O conceito de regulação do tônus vascular surgiu com os trabalhos de Furchgott e colaboradores, que demonstraram a importância da integridade do endotélio vascular na resposta vascular à acetilcolina e a outros agonistas. A descoberta do principal modulador do tônus vascular, o óxido nítrico (NO), levantou a hipótese da participação da disfunção endotelial como importante mecanismo envolvido na fisiopatogenia da hipertensão arterial.

Os estudos iniciais, realizados na década de 1980, investigaram o comportamento da vasodilatação dependente do endotélio em anéis de aorta de ratos espontaneamente hipertensos e de ratos normais,²² assim como em outros tipos de modelos de hipertensão experimental, como os ratos DOCA sal sensíveis, ratos com hipertensão renovascular (1 clip em artéria renal) e ratos com coarctação de aorta por bandagem cirúrgica, nos quais foi observada redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina.²³ Essa alteração manteve-se inalterada mesmo após a remoção do clip renal ou da bandagem da aorta, levantando a hipótese de que a alteração da função endotelial seria secundária à elevação da pressão arterial.²⁴ Os mesmos resultados foram observados com outros modelos experimentais.^{25,26}

Além disso, trabalhos com indivíduos hipertensos demonstraram alteração da vasodilatação dependente do endotélio em resposta à infusão de acetilcolina e manutenção da resposta não dependente do endotélio após infusão de nitrodilatores em diferentes leitos vasculares, como artéria braquial, artérias coronárias, microcirculação cutânea, etc..²⁷⁻³⁰

Assim, a importância da disfunção endotelial como fenômeno primário ou secundário na hipertensão arterial foi documentada por Taddei et al.³¹ que demonstraram alteração da resposta vasodilatadora à acetilcolina em descendentes de indivíduos hipertensos. Porém, esse efeito não foi observado em filhos de normotensos. Posteriormente, demonstrou-se redução da biodisponibilidade

de óxido nítrico entre descendentes de pacientes hipertensos quando comparados a filhos de normotensos.³² Essas observações reforçaram a participação da disfunção endotelial e da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico na fisiopatogenia da hipertensão arterial. Esses achados tiveram respeitável repercussão após a publicação de estudos que demonstraram a capacidade de anti-hipertensivos em aumentar a biodisponibilidade de NO e restaurar a disfunção endotelial.^{33,34}

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O termo disfunção endotelial (DE) tem sido amplamente utilizado para caracterizar qualquer forma de alteração de atividade normal do endotélio como as alterações da resposta vasomotora, da proliferação celular, da adesão e agregação de plaquetas, da permeabilidade vascular e da interação de leucócitos com a parede vascular. Além disso, representa a primeira alteração funcional detectável na evolução da doença aterosclerótica que apresenta excelente correlação com eventos cardiovasculares.

A DE tem sido documentada em quase todas as condições associadas a aterosclerose e doença cardiovascular. Em humanos, DE tem sido observado em pacientes com hipertensão arterial,^{2,27} em indivíduos normotensos com história familiar de hipertensão,³¹ em sujeitos tabagistas,³⁵⁻³⁷ em tabagistas passivos;³⁸ em portadores de dislipidemia,^{39,40} diabetes,^{41,42} obesidade,⁴³

Tabela 1. Principais propriedades funcionais do endotélio vascular e as moléculas envolvidas nesses processos.

Vasodilatação	Vasoconstrição
Óxido Nítrico (NO)	Endotelina – 1 (ET-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Angiotensina II (A II)
Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Endoperóxido (PGH ₂)
Anti-trombótica	Pró-trombótica
Ativador do plasminogênio tecidual (TPA)	Inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Óxido Nítrico (NO)	
Inibidores do crescimento celular	Estimulantes do crescimento celular
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
Prostaciclina (PGI ₂)	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Angiotensina II (A II)
Anti-inflamatório	Pró-inflamatório
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
	Angiotensina II (A II)

NO: óxido nítrico; ET-1: endotelina-1; PGI₂: prostaciclina; A II: angiotensina II; EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; TxA₂: tromboxano A₂; C-NP: peptídeo Natriurético- C; PGH₂: endoperóxido; TPA: ativador do plasminogênio tecidual; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tecidual PAI-1; TNF alfa: fator de necrose tumoral alfa; O⁻: ânions superóxido.

hiperhomocisteinemia,⁴⁴ assim como, no envelhecimento⁴⁵ e em indivíduos com doenças inflamatórias e infecciosas.^{46,47}

Comumente, DE é apresentada como um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras que afeta diretamente a função vascular. Todavia, a principal manifestação da DE é caracterizada por diminuição da biodisponibilidade de NO secundária a redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) ou aumento da degradação por espécies reativas de oxigênio (ERO).

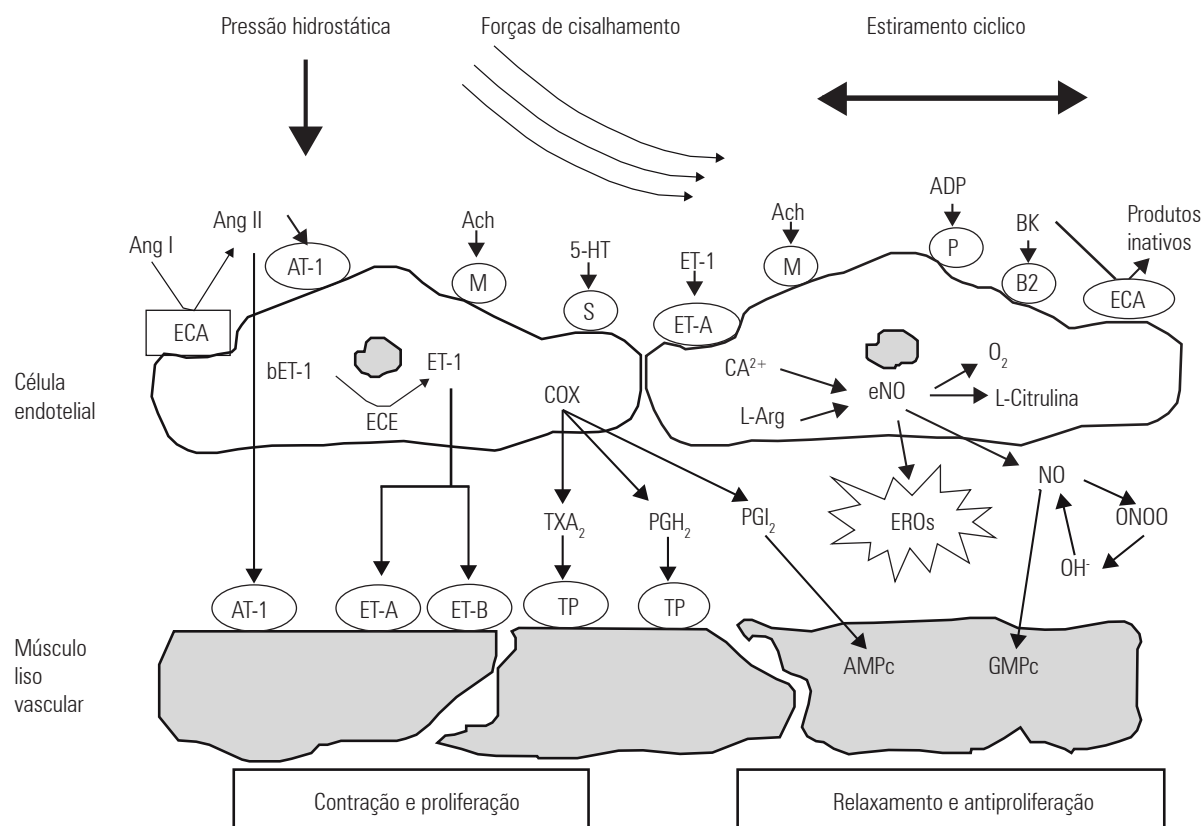
A redução da biodisponibilidade de NO pode ser consequência da diminuição da atividade da eNOS por fatores genéticos, como os polimorfismos dos genes que codificam a eNOS⁴⁸ ou por fatores ambientais, tais como hipóxia, diminuição do fluxo, forças de cisalhamento, redução da biodisponibilidade do substrato L-arginina, deficiência de cofatores como tetra-hidrobiopterina (BH4), alteração dos sinais de tradução da fosforilação enzimática e a própria interação com proteínas como a proteína de choque (HSP90) e da calmodulina que modula a atividade da eNOS, ou por inibição da função da eNOS induzida por inibidores endógenos como a dimetil-arginina assimétrica (ADMA). Concentrações elevadas de

ADMA foram encontradas em pacientes com hipercolesterolemia,⁴⁹ indivíduos com hipertensão arterial⁵⁰⁻⁵² e pacientes com insuficiência renal.⁵³ Além disso, ADMA parece ser um excelente preditor de eventos coronarianos agudos⁵⁴ e mortalidade cardiovascular.⁵⁵

ADMA é degradada seletivamente pela enzima dimetil-arginina dimetil-amino hidrolase (DDAH)⁵⁶ e eliminada via excreção renal. Esta enzima parece ser extremamente sensível ao estresse oxidativo, um efeito que é provavelmente responsável pela elevação de ADMA no plasma em pacientes com hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e outras condições associadas com a doença cardiovascular.

A inativação do NO ocorre também como consequência da ligação com várias moléculas como a hemoglobina, albumina e, principalmente, sua interação com espécies reativas de oxigênio (ânions superóxido).

O termo "estresse oxidativo" descreve condições que envolvem aumento de espécies reativas de oxigênio, também chamadas radicais livres ou "oxidantes". Essas moléculas são produtos intermediários da reação de oxidação-redução de O_2 e água (H_2O) e compreendem dois grupos principais, radicais livres como anion



Ang I: angiotensina I; Ang II: angiotensina II; ECA: enzima conversora da angiotensina I; AT-1: receptor AT-1 de angiotensina II; ACh: acetilcolina; M: receptor muscarínico de acetilcolina; 5-HT: serotonina; S: receptor de serotonina; ET-1: endotelina-1; ET-A: receptor ET-A de endotelina-1; ADP: adenosina difosfato; P: receptor P de adenosina difosfato; BK: bradicinina; B2: receptor B2 de bradicinina; bET-1: big-endotelina-1; ECE: enzima conversora da endotelina; COX: ciclooxigenase; Ca^{++} : cálcio; L-Arg: L-arginina; eNOS: sintase endotelial do óxido nítrico; O_2^- : ânion superóxido; ET-B: receptor ET-B de endotelina-1; TXA₂: tromboxano A₂; TP: receptores tromboxano/prostanoide; PGH₂: Prostaglandina H₂; PGI₂: Prostaciclina; EROs: espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico; OH $^-$: radical hidroxila; ONOO: peroxinitrito; AMPc: adenosina monofosfato cíclico e GMPc: guanosina monofosfato cíclico.

Figura 2. Esquema representativo da ativação endotelial por estímulos bioquímicos e biomecânicos e a resposta da célula muscular lisa.

superóxido (SO_2^-), radical hidroxila ($\text{OH}^\bullet$) e NO, assim como, derivados não radicais como peróxido de água (H_2O_2) e peroxinitrito (ONOO^-).⁵⁷

Em condições fisiológicas a magnitude da formação de oxidantes é contrabalançada pela ação das enzimas antioxidantes endógenas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutatona peroxidase (GSH), que limitam a interação entre NO e radicais livres. As principais fontes e vias de formação de espécies reativas de oxigênio são apresentadas na Figura 3.

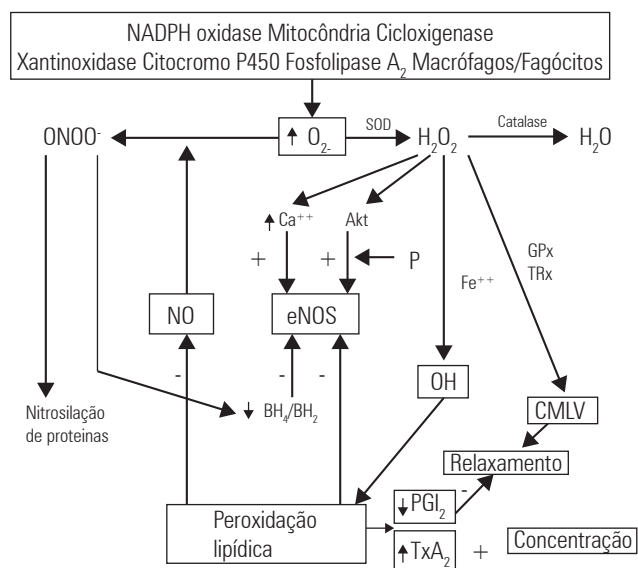
DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Alteração da função vasomotora é uma importante característica do leito vascular em hipertensos. Contudo, em condições de repouso, o leito arterial exibe um estado basal de vasoconstrição denominado tônus vascular modulado por mecanismos de controle centrais (sistema nervoso simpático), periféricos (com participação do sistema renina angiotensina-aldosterona) e um mecanismo local (endotelial), cuja potência é superior à dos anteriores.

Desse modo, o endotélio participa da fisiopatogenia da hipertensão arterial e, a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico é o principal marcador dessa alteração funcional.^{2,58} Entretanto, os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial diferem de acordo com o modelo experimental, o tipo de hipertensão humana e o leito vascular avaliado, micro ou macrocirculação.

Os principais estudos de avaliação da disfunção endotelial em indivíduos hipertensos foram realizados na microcirculação periférica com pletismografia venosa e técnica de perfusão da artéria braquial com infusão local de substâncias vasoativas e

Esquema representativo das principais fontes e vias de formação de espécies reativas de oxigênio



EROs: Espécies reativas de oxigênio; NO: óxido nítrico; ONOO⁻: peroxinitrito; O₂⁻: espécies reativas de oxigênio; SOD: superóxido dismutase; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; Ca⁺⁺: cálcio; Akt: serina/treonina proteína quinase; P: fósforo; Fe⁺⁺: ferro; GPx: glutatona peroxidase; Trx: tioredoxina; NO: óxido nítrico; BH: hidrobiopterina; eNOS: óxido nítrico sintase; OH: radical hidroxila; CMLV: célula muscular lisa vascular; PGI₂: prostaciclina e TxA₂: tromboxano A₂.

Figura 3. Espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico.

observação da resposta vasodilatadora ou vasoconstritora às diferentes substâncias administradas.²⁷ Essa técnica foi responsável pela incontestável demonstração da importante associação entre disfunção endotelial NO mediada e hipertensão arterial.

Assim, a disfunção endotelial no indivíduo hipertenso pode estar relacionada à diminuição da biodisponibilidade de NO por redução da síntese e liberação pela sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) ou aumento da degradação por espécies reativas de oxigênio (EROs). Pode, ainda, estar associada à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio como endoperóxidos, tromboxano A₂, prostaglandina H (PGH₂), ET-1 e Ang II.

Condições que envolvem aumento de espécies reativas de oxigênio (envolvidas na inativação de NO) estão presentes em pacientes com hipertensão arterial primária, hipertensão renovascular, hipertensão maligna e pré-eclâmpsia. Todavia, nessas condições, uma complexa interação entre NO e ET-1 parece contribuir para o estabelecimento da disfunção endotelial e, efetivamente a ET-1 desempenha um importante papel na elevação da pressão arterial e remodelamento vascular em hipertensos de grau moderado a grave, principalmente, nos hipertensos sensíveis a sal e em hipertensos Afro-descendentes.⁵⁹

Ainda, o papel do estresse oxidativo na disfunção endotelial induzida por hipertensão em seres humanos também é sustentada por dados que mostram que a vitamina C restaura a produção de NO e melhora a função endotelial na hipertensão arterial primária.⁶⁰ Assim, o estresse oxidativo é, provavelmente, um dos principais mecanismos para o desenvolvimento de disfunção endotelial, se não o seu principal colaborador.

Essa redução da biodisponibilidade de NO, resultado de aumento do “estresse oxidativo”, pode ser compensada parcialmente pela ativação de vias alternativas, incluindo a produção e liberação de prostaciclina derivada da via das ciclooxigenases (COX) e dos fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio, que contribuem para manutenção da dilatação dependente do endotélio. Entretanto, essa mesma via da COX parece estar envolvida na síntese e liberação de prostanóides vasoconstritores, que atuam de forma independente e não são produzidos em condições basais. Assim, a presença de fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes e o processo de envelhecimento, estimulam a liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do ciclo da COX, como tromboxano A₂ e prostaglandina H₂ (endoperóxido). Essas substâncias ao atuarem sobre receptores tromboxano/prostanóide (TP) da célula muscular lisa promovem vasoconstrição e contribuem para sustentação da disfunção endotelial.⁶¹

Estudos experimentais e em seres humanos demonstraram que a inibição da COX-1 e não da COX-2 está associada à reversão da disfunção endotelial induzida por prostanóides vasoconstritores. Mais ainda, as recentes demonstrações da reversibilidade da

disfunção endotelial com inibidores dos receptores TP e da COX-1 levantam a possibilidade de sua interferência na progressão da doença e/ou no restabelecimento da função endotelial normal, diminuindo o risco de eventos cardiovasculares.^{62,63}

MICROPARTÍCULAS

Vesículas extracelulares constituem uma população heterogênea de pequenos fragmentos de membrana liberadas para circulação a partir de vários tipos celulares em condições normais e, principalmente, patológicas.⁶⁴ De acordo com seu tamanho, conteúdo e mecanismo de formação essas partículas são divididas em três categorias: exossomos (40 – 100 µm de diâmetro), corpos apoptóticos (1 – 5 µm de diâmetro) e micropartículas¹ (0,1 – 1,0 µm de diâmetro). No passado, as MPs eram consideradas detritos inertes. Atualmente, representam uma importante via de trocas e sinalização biológica, com capacidade de transferir informações a partir da célula-mãe para diversas células-alvo por contato direto (célula-célula) ou, alternativamente, por meio da secreção de mediadores solúveis e moléculas efetoras.

Em humanos, as MPs tem origem, principalmente, nas plaquetas e, em menor extensão, a partir de leucócitos e de células endoteliais. Concentrações aumentadas de MPs estão associadas à lesão vascular e inflamação e constituem biomarcadores de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, diabetes, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e síndrome metabólica.

O endotélio é um dos principais alvos das MPs circulantes. A resposta endotelial à elevação de MPs circulantes pode ser aguda, resultando em liberação de vários fatores ou prolongando a alteração da expressão de genes envolvidos na regulação funcional e estrutural da parede vascular. Todavia, em condições normais, atua como auxiliar na regulação dessas funções. Entretanto, em condições patológicas, as MPs sofrem modificações fenotípicas das funções passando a ter ação pró-coagulante, pró-inflamatória e apoptótica, levando à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

MPs com origem em linfócitos T diminuem a produção de NO e aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), com a consequente alteração do tônus vascular. Esses efeitos estão relacionados à redução da atividade da eNOS, que depende de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), quinase reguladora extracelular (ERK 1/2), e do fator nuclear kappa beta (NFkB), os quais sofrem interferência direta das MPs. Elevação da concentração de MPs também promove disfunção endotelial em artérias de condutância e em pequenas artérias de resistência em resposta a agonistas e às forças de cisalhamento, agravando a condição patológica existente.

Estratégias de remoção das MPs podem representar indicação terapêutica preventiva. Nesse sentido, inibidores da

3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (3-HMG-CoA-redutase), por meio do seu efeito anti-inflamatório, promovem redução da liberação de MPs de origem endotelial. Da mesma forma, agonistas do receptor ativados pelo proliferador do peroxissomo (ppar), como a rosiglitazona, inibem a liberação de MPs de origem leucocitária e, assim, reduzem atividade inflamatória e a disfunção vascular mediada por leucócitos e pelo aumento da expressão do fator NFkB.

Os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos melhoraram a função endotelial em parte devido à redução das MPs circulantes. Administração de nifedipina em pacientes com diabetes tipo 2 mostrou significativa redução das concentrações de MPs endoteliais.

MPs circulantes, tanto de origem plaquetária como endotelial, estão aumentadas em pacientes hipertensos com diabetes tipo 2. Administração de um bloqueador do receptor AT2 (losartana) diminui a concentração de MPs circulantes de origem endotelial e plaquetária.

Essas observações apontam para uma série de intervenções farmacológicas com a finalidade de reduzir ou eliminar a produção patológica de MPs e, assim, prevenir ou retardar a progressão da disfunção endotelial e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Portanto, redução de MPs representa um novo alvo com potencial terapêutico no tratamento de doenças com comprometimento do endotélio vascular.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

VASODILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO

O princípio da avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo é bastante simples. As grandes artérias de condutância, como as artérias braquial e radial, são submetidas, inicialmente, à privação temporária do fluxo sanguíneo por oclusão da artéria (usando-se um manguito de pressão arterial insuflado a valores acima da pressão arterial sistólica e, posteriormente, desinsuflado). As artérias normais respondem com hipermia reativa ou vasodilatação mediada pela modificação do padrão de fluxo (alteração do fluxo laminar para fluxo turbilhonado), denominado de vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF). Esse estímulo é suficiente para promover a liberação de NO e/ou de outras substâncias vasodilatadoras a partir do endotélio vascular do segmento avaliado, na presença de endotélio funcionalmente intacto. Celermajer et al.⁶⁶ introduziram essa técnica no arsenal de ferramentas de avaliação da função endotelial.

A variação percentual do diâmetro da artéria braquial ou radial, em resposta às forças de cisalhamento induzidas durante a hipermia reativa, representa a vasodilatação mediada pelo fluxo (resposta dependente do endotélio mediada pela liberação

do NO), que apresenta excelente correlação com a função endotelial coronariana avaliada com técnica invasiva.⁶⁷ No entanto, apesar da técnica ser relativamente simples, são necessários padronização, treinamento e execução adequada do método, obedecendo às diretrizes e protocolos das sociedades amplamente divulgados para validação dos resultados.⁶⁸ Outro exame utilizado para avaliar a função endotelial periférica é a tonometria arterial periférica, um método não invasivo e não dependente do examinador, que apresenta excelente correlação com a função endotelial.

PLETISMOGRAFIA DE OCLUSÃO VENOSA

Essa técnica é limitada pela natureza semi-invasiva do procedimento, exigindo cateterismo da artéria braquial e pletismografia venosa do antebraço. Entretanto, tem a vantagem de permitir infusão de fármacos vasoativos, como acetilcolina (ACh) ou nitroglicerina (NTG) e, dessa maneira, quantificar a vasodilatação dependente e não-dependente do endotélio, respectivamente. Permite também infundir agonistas e antagonistas simultaneamente em baixas doses e comparar a resposta vasomotora no membro examinado com o contralateral mediante pletismografia bilateral, servindo esse membro como controle. Os resultados são expressos como variação de fluxo nos membros avaliados em relação ao estímulo aplicado.⁴⁵ Embora o leito vascular avaliado seja a microcirculação do antebraço, parece que a resposta à ACh tem um valor preditivo independente para futuros eventos cardiovasculares.⁴

AValiação da RIGIDEZ ARTERIAL

Alterações das propriedades estruturais e funcionais da parede vascular modificam as propriedades visco-elásticas do leito arterial, fato que pode conduzir à rigidez vascular. O enrijecimento da parede arterial ocorre devido a uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos, hormonais e exposição a fatores de risco cardiovascular. A modulação fisiopatológica desse equilíbrio é mediada por um balanço entre a produção e degradação de elastina e colágeno influenciados por fatores pró-inflamatórios, ação de metaloproteínas e de fatores reológicos. Nesse contexto, apesar de não ser o único contribuinte, a função endotelial desempenha um papel importante na fisiopatogenia do enrijecimento da parede arterial.

A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada mediante aplicação de métodos não invasivos como a mensuração da velocidade da onda de pulso (VOP), análise do perfil da onda de pulso arterial e avaliação da pressão sistólica central e do índice de incremento (AI).

A VOP arterial, por definição, representa a velocidade de deslocamento da onda de pulso no leito arterial e é

resultante da distância percorrida pela onda de fluxo sanguíneo dividido pelo tempo que leva para percorrer essa distância, expressa em metros por segundo (m/s). Quanto menor a VOP maior a elasticidade e menor a rigidez parietal. Atualmente, esse método é considerado “padrão ouro” na aferição da rigidez arterial. Vários estudos epidemiológicos reforçaram a importância desse método. Dados do estudo de *Framingham* sugeriram forte associação entre rigidez arterial e fatores de risco para doenças cardiovasculares; da mesma forma, resultados do *Copenhagen Heart Study* demonstraram associação entre elevação da VOP e um aumento de 50% no risco de eventos cardiovasculares.

Outro método, como a tonometria de aplanção, permite analisar a forma da onda de pressão resultante da soma da onda de pulso anterógrada (ejetada pelo VE) e retrógrada (gerada por reflexão na interface entre as artérias de grande calibre e dos vasos de resistência – artérias e arteríolas). Com a aplicação de uma função de transferência integral, a análise da forma de onda permite inferir as pressões centrais e calcular o índice de incremento (*augmentation index*), indicador da rigidez arterial e da função endotelial.

CONCLUSÃO

Essa breve revisão mostrou alguns dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão arterial, especialmente o da disfunção endotelial. (DE) que se caracteriza por qualquer alteração da atividade normal do endotélio e, na hipertensão arterial, está associada à diminuição da biodisponibilidade de NO e à liberação de substâncias vasoconstritoras derivadas do endotélio. Também discutiu meios de avaliação da DE e de seus marcadores, como a rigidez arterial. Abordou assuntos novos, tal como a presença de micropartículas, que podem atuar tanto como reguladores de processos fisiológicos quanto como biomarcadores de doenças cardiovasculares. Por fim, examinou aspectos de tratamento da DE e, consequentemente, da própria hipertensão arterial com anti-hipertensivos capazes de reverter ou minimizar o desequilíbrio do mecanismo de vasoconstrição/vasodilatação presente na disfunção endotelial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al., A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
2. Panza JA. Endothelium-dependent vasodilatation and essential hypertension. *N Engl J Med*. 1994;331(14):951.
3. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol*. 2000;89(3):160-7.
4. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7-17.

5. Aird WC. Endothelium in health and disease. *Pharmacol Rep.* 2008;60(1):139-43.
6. Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13122.
7. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(11):4651-5.
8. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 1995;96(1):60-8.
9. Walpole PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, Langille BL. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(1):2-10.
10. Loscalzo J, Pasche B, Ouimet H, Freedman JE. Platelets and plasminogen activation. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):291-3.
11. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;47:315-31.
12. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91(10):3527-61.
13. Vanhoutte PM. COX-1 and vascular disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(2):212-5.
14. Gryglewski, R.J., Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep.* 2009;86(2):212-5.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989;3(9):2007-18.
17. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun;43(2):109-42.
18. Moncada S. Nitric oxide. *J Hypertens Suppl.* 1994;12(10):S35-9.
19. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev.* 1997 Jun;49(2):137-42.
20. Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. *Circulation.* 1997 Jul 15;96(2):379-82.
21. Khalil RA. Modulators of the vascular endothelin receptor in blood pressure regulation and hypertension. *Curr Mol Pharmacol.* 2011 Nov;4(3):176-86.
22. Konishi M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. *Hypertension.* 1983;5(6):881-6.
23. Lockette W, Otsuka Y, Hirt E. The endothelium and cyclic guanosine monophosphate in hyperthyroid-induced hypertension. *Agents Actions Suppl.* 1987;22:125-32.
24. Lüscher TF, Vanhoutte PM, Raij L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension.* 1987;9(6 Pt 2):III193-7.
25. Miller MJ, Pinto A, Mullane KM. Impaired endothelium-dependent relaxations in rabbits subjected to aortic coarctation hypertension. *Hypertension.* 1987;10(2):164-70.
26. Lüscher TF. The endothelium. Target and promoter of hypertension? *Hypertension.* 1990 May;15(5):482-5.
27. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990;323(1):22-7.
28. Lüscher TF, Dohi Y, Tanner FC, Boulanger C. Endothelium-dependent control of vascular tone: effects of age, hypertension and lipids. *Basic Res Cardiol.* 1991;86 Suppl 2:143-58.
29. Almeida PJ, Bisoli NS, Carvalhinho FB, Cabral AM. Endothelium-dependent and endothelium-independent effects of adenosine diphosphate in renovascular hypertension. *Hypertension.* 1992;19(2 Suppl):II224-30.
30. Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M. Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19 Suppl 5:S34-42.
31. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 12:S193-5.
32. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94(6):1298-303.
33. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-65.
34. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Coppola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 1998;21(4):631-6.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
36. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 1995;92(5):1094-100.
37. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, et al., Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;125(3):823-30.
38. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996;334(3):150-4.
39. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1993;88(6):2541-7.
40. Spieker LE, Sudano I, Hürliemann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 2002;105(12):1399-402.
41. Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1996;94(6):1276-82.
42. Mäkimattila S, Virkamäki A, Malmström R, Utriainen T, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type I diabetes mellitus: a major role for reduced glucose extraction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):707-12.
43. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601-10.
44. Virdis A, Ghiadoni L, Cardinal H, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1106-15.
45. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation.* 1990 Jun;81(6):1762-7.
46. Hürliemann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106(17):2184-7.
47. Flammer AJ, Vo NT, Ledergerber B, et al. Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart.* 2009;95(5):385-90.
48. Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al., Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(1):190-3.
49. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98(18):1842-7.
50. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al., Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33(4):652-8.
51. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atheroscler Suppl.* 2003;4(4):1-3.
52. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(2):R195-200.
53. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):170-6.
54. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358(9299):2127-8.
55. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3042-7.
56. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al., Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol.* 1996;119(8):1533-40.
57. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S170-80.
58. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1610-6.
59. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59(2):367-74.
60. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(22):2222-9.

61. Tang EH, Vanhoutte PM. Prostanoids and reactive oxygen species: team players in endothelium-dependent contractions. *Pharmacol Ther.* 2009;122(2):140-9.
62. Félétou M, Vanhoutte PM, Verbeuren TJ. The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55(4):317-32.
63. Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol.* 2011;164(3):894-912.
64. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin Chem.* 2013;59(8):1166-74.
65. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51.
66. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
67. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235-41.
68. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
69. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension.* 2001;37(3):943-8.
70. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(3):1803-8.
71. Haug C, Voisard R, Baur R, Hannekum A, Hombach V, Gruenert A. Effect of diltiazem and verapamil on endothelin release by cultured human coronary smooth-muscle cells and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31 Suppl 1:S388-91.
72. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):606-9.
73. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41.
74. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.

A imunidade na hipertensão arterial: o papel dos linfócitos e da resposta humoral

Immunity and hypertension: role of lymphocytes and humoral response

Henrique Andrade Rodrigues Fonseca¹, Mariana Tamy Asoo¹, Nelson Carvalho Farias Junior²

RESUMO

A hipertensão arterial é um dos maiores fatores de risco a eventos cérebro e cardiovasculares, com alta prevalência na população mundial. Diversos fatores podem conduzir à elevação da pressão arterial; no entanto, estudos recentes têm demonstrado o papel do sistema imune na modulação da pressão e no surgimento da hipertensão. A infiltração de células imunes nos rins provoca uma inflamação crônica que, por sua vez, altera o sistema de controle da pressão arterial. Além disso, outros estudos revelam que o sistema imune pode provocar mudanças no sistema nervoso central que podem alterar o controle da pressão arterial. Diferentes subtipos de linfócitos estão relacionados à modulação da pressão arterial, bem como à resposta humoral a antígenos que possuem a capacidade de alterar o endotélio. A resposta autoimune também se apresenta como um possível fator causador da hipertensão. Este manuscrito teve por objetivo abordar os mecanismos pelos quais os linfócitos e as respostas humorais contribuem para a modulação da pressão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Anticorpos; imunidade; pressão arterial; hipertensão.

ABSTRACT

Hypertension is a major risk factors to stroke and acute coronary syndromes events with high prevalence in the world population. Several factors can lead to high blood pressure, however recently studies have shown the role of the immune system in the pressure modulation and in the occurrence of hypertension. The infiltration of immune cells in the kidney leads to a chronic inflammation which in turn changes the blood pressure. In addition, other studies have shown that the immune system activity central nervous system with changes in blood pressure control. Subtypes of lymphocytes are related to the modulation of blood pressure and the humoral immune response to antigens which have the capacity to change the endothelium. The autoimmune response also appears as a possible causing factor of hypertension. This manuscript will address mechanisms by which lymphocytes and humoral responses contribute to the modulation of blood pressure.

KEYWORDS

Antibodies; immunology; blood pressure; hypertension.

Recebido em: 23/06/2015. Aprovado em: 30/06/2015.

¹Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) – Dourados (MS), Brasil.

Correspondência para: Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca – Setor de Lipídeos, Aterosclerose e Biologia Vascular, Universidade Federal de São Paulo – Rua Pedro de Toledo, 276 – CEP: 04039-030 – Vila Clementino – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: har.fonseca@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, cerca de um terço da população possui pressão arterial elevada, que é fator de risco para desfechos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, além de acometimento da função renal. Evidências apontam que o sistema nervoso simpático, as glândulas suprarrenais, o sistema cardiovascular e diversos hormônios vasoativos contribuem para a patogênese da hipertensão arterial.¹ No passar da última década observou-se que a infiltração de células T (linfócitos T) nos rins e nas artérias é responsável pelas mudanças nos níveis de pressão arterial,^{2,3} e que a inflamação tem um importante componente na patogênese da hipertensão.⁴

Na década de 1950, análises de biópsias renais foram realizadas durante os procedimentos de simpatectomia lombar para o tratamento da hipertensão arterial e, interessadamente, os resultados revelaram uma substancial elevação de linfócitos nos rins dos pacientes com hipertensão.^{5,6} Interessadamente, um estudo realizado por Hughson et al.⁷ demonstrou que em indivíduos com as funções renais semelhantes e preservadas (taxa de filtração glomerular) o grau de hipertensão estava associado positivamente com a infiltração de macrófagos CD68+ nos rins, corroborando estudos prévios da década de 1950.

A infiltração e o acúmulo de células imunes nos rins, no sistema nervoso central e nas artérias são comumente observados em modelos experimentais de hipertensão arterial. Para tal, modelos de ratos espontaneamente hipertensos (SHRs, sigla da nomenclatura em inglês) apresentam uma infiltração de células imunes que precedem a hipertensão, tendo os animais com maiores infiltrados de macrófagos e linfócitos T CD4 os maiores graus de hipertensão, sugerindo, dessa forma, a relação de causa-efeito para o estabelecimento do processo inflamatório.⁸⁻¹⁰

OS LINFÓCITOS T E HIPERTENSÃO

Com os avanços da imunologia e da tecnologia genética nos últimos anos, o papel das células T na patogênese da hipertensão passou a fazer parte de diferentes frentes de estudos.¹¹ Diversos subtipos de linfócitos T podem influenciar a pressão arterial por meio da ação das citocinas liberadas pelas células T e outras células que podem ser ativadas pelo sistema imune. As células T se originam a partir de células-tronco hematopoieticas na medula óssea e amadurecem no timo antes de migrarem para os tecidos. Com base na expressão de proteínas marcadoras de superfície, os linfócitos T podem ser classificados em diferentes subtipos, apresentando funções distintas com base nas proteínas que serão expressas. Em termos simplificados, as células T CD4+ são reconhecidas como T auxiliar (células Th) e as células T CD8+ são consideradas células T citotóxicas.¹²

Aproximadamente 95% de todas as células T expressam um receptor ligado à membrana, que é capaz de reconhecer

antígenos específicos, apresentados a um complexo principal de histocompatibilidade.¹³ Os linfócitos podem ser reconhecidos como células T polarizadas (Th1, Th2, Th17) ou células T regulatórias (Treg), dependendo também das concentrações de citocinas específicas por elas expressadas.¹⁴

A diferenciação celular no contexto das células T ocorre por citocinas, como para a polarização em Th1 é por meio da IL-12, e a Th2 é induzida por IL-4, no caso da polarização em linfócito T Th17, ocorrendo por meio das citocinas IL-6 e IL-23. As células Treg são caracterizadas por atividade imunossupressora, surgindo em resposta ao TGF- β ,¹⁴ que desencadeia uma resposta imune envolvendo ativação recíproca de células inatas, tais como macrófagos e eosinófilos, assim como células B do sistema adaptativo imunológico contra um determinado agente patogênico.¹⁵

Em contraste com as evidências que sugerem um papel para linfócitos T na hipertensão experimental, a contribuição dessas células para a patogênese da hipertensão em humanos encontra maiores dificuldades de associações diretas, devido à heterogeneidade da hipertensão e aos seus fatores causadores, que também podem modular a resposta imune.¹⁶

Em pacientes hipertensos observa-se a infiltração de linfócitos nos rins, associada com o aumento dos níveis circulantes de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-4 e IFN- γ).¹⁶ Além disso, em condições inflamatórias crônicas, como no lúpus eritematoso ativo, em que ocorre alta atividade linfocítica, observa-se que em pacientes que não apresentam insuficiência renal ocorre maior prevalência de hipertensão arterial, quando comparados aos pacientes com lúpus controlado e aos controles sem lúpus.¹⁷

Outro importante dado neste contexto é verificado em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), condição em que há uma ativação imune crônica, em que os pacientes com menores níveis de linfócitos T CD4 apresentam menor prevalência de hipertensão sistólica, revelando de modo indireto a possível relação entre células T e hipertensão, visto que a introdução da terapia antirretroviral, e subsequente elevação de células CD4, substancialmente eleva os novos casos de pacientes hipertensos.¹⁸ Esses achados sugerem o possível papel de respostas inflamatórias crônicas ao surgimento da hipertensão.

Corroborando os dados observacionais em pacientes com HIV, indivíduos hipertensos com doenças autoimunes que receberam tratamento para suprimir a proliferação dos linfócitos, e neste caso até com terapias anti-CD20 (terapia de redução de linfócitos B), revelam maior controle da pressão arterial, sugerindo um novo achado em relação à participação de diferentes tipos celulares do sistema imunológico na doença hipertensiva. Nesse contexto verificam-se novas especulações acerca de futuras terapias anti-hipertensivas baseadas na supressão imune.^{19,20}

No entanto, a compreensão mecanística da forma que o linfócito T atua na hipertensão é observada em estudos com modelos experimentais, em que a ativação da célula T e sua atividade

fagocítica estão relacionadas aos mecanismos relacionados à vasoconstrição e à resistência vascular.

Estudos recentes demonstram a contribuição do superóxido (O_2^-) produzido pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH-oxidase) na hipertensão arterial; e a ativação desse sistema enzimático pode se dar via angiotensina II.²¹ O superóxido produzido pela NADPH-oxidase pode reagir com o óxido nítrico (NO), abolir sua ação vasodilatadora e, assim, conduzir à vasoconstrição.²² Esse é um mecanismo que pode aumentar a resistência vascular sistêmica e elevar a pressão arterial.²³ Nesse sentido, a contribuição dos linfócitos está na NADPH-oxidase de membrana, assim como em receptores de angiotensina do tipo I e nos receptores de angiotensina tipo II que, ao serem ativados, estimulam sinalização proliferativa das células imunes e fagocíticas, aumentando a produção de O_2^- , porém à custa de redução na viabilidade de NO.^{22,24,25}

Em estudos com modelos experimentais, animais que possuíam menores quantidades de linfócitos T apresentavam maior resistência à elevação da pressão sanguínea por mecanismos hipertensivos (NaCl e ativação adrenérgica), sugerindo que a perda da tolerância a hipertensão é devida à ação de linfócitos T.²⁵ Uma das especulações acerca do sal e do sistema imune se faz na polarização de células Th17, pois o NaCl ativa a via p38/MAPK e regula a atividade da *serum/glucocorticoid regulate kinase 1* (SGK1), promovendo uma cascata de sinalização intracelular para expressão do receptor da IL-23, que favorece a diferenciação do linfócito T para expressão da IL-17 (Th17), o qual atua de modo a manter um estado pró-inflamatório nos rins, além de aumentar a concentração de angiotensina tipo II por células imunes,^{26,27} realizando, dessa forma, um sistema de retroalimentação inflamatória nos rins.

Estudos em modelos experimentais de hipertensão induzida por sal e por aldosterona revelam que a infusão de células Treg FoxP3⁺ reduz os níveis pressóricos, com diminuição da infiltração de células T nos rins, por meio da expressão de IL-10. Dessa forma, é atribuído o papel anti-hipertensivo às células Treg.^{28,29} Esses estudos auxiliam no entendimento de dados clínicos de pacientes em terapia com Tacrolimo que apresentam reduzida ativação do receptor de TGF- β e FKBP12 e, consequentemente, redução de células CD4/FoxP3⁺ e aumento das células CD4⁺/IL17⁺. Tais alterações fenotípicas celulares estavam acompanhadas de aumentos nos níveis de pressão arterial.³⁰ Esses achados revelam o papel do balanço entre células Th17 e Treg (IL-17/IL10) na modulação da pressão arterial e, por sua vez, da hipertensão.

ANTICORPOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A presença de anticorpos no sangue reflete a resposta contra um determinado antígeno por meio das células B. A resposta pode ser classificada como natural (inata), que é por meio da expressão de

anticorpos IgM com baixa especificidade ao antígeno, e também resposta adaptativa com expressão de IgG, que é uma imunoglobulina específica a um determinado antígeno.³¹

Pacientes em estágios precoces da hipertensão arterial apresentam anticorpos IgG e IgM contra células endoteliais, revelando um possível papel da resposta humoral na patofisiologia da hipertensão.³² As células endoteliais, em seus processos de apoptose, liberam micropartículas que também podem ser reconhecidas pela resposta humoral, e especialmente por anticorpos IgM que têm uma maior afinidade por lipídeos oxidados de membranas que são componentes abundantes nas micropartículas e em células senescentes.³³ O processo de liberação de micropartículas está implicado na elevação crônica da pressão arterial e na senescência das células endoteliais, que são mecanismos importantes para o estabelecimento da hipertensão arterial.³⁴ Dessa forma, os anticorpos naturais realizam o "clearance" do material derivado do processo apoptótico das células endoteliais e seus títulos elevados podem refletir a disfunção endotelial e também o grau da hipertensão arterial.

O processo oxidativo que contribui para o estabelecimento da hipertensão arterial³⁵ também contribui para a oxidação das partículas de LDL, que, adentrando a íntima vascular, recrutarão células imunes, iniciando o processo de aterosclerose.³⁶ O sistema humoral pode reconhecer essas partículas de LDL oxidadas de forma semelhante às células apoptóticas discutidas acima, iniciando uma resposta por anticorpos anti-oxLDL dos tipos IgG e IgM, mais especificamente contra os epítomos formados durante o processo de oxidação.³⁷ Nosso grupo demonstrou que a redução da pressão arterial pode modular a resposta humoral por IgG anti-oxLDL³⁸ e que fatores metabólicos associados à obesidade podem também modificar a resposta imune de pacientes com maior grau de hipertensão.³⁹

Nosso grupo tem demonstrado de forma pioneira que a resposta humoral aos fragmentos peptídicos da ApoB derivados de processos de oxidação da LDL estão associados aos níveis de pressão arterial.⁴⁰ Nesse sentido, observou-se que o tratamento anti-hipertensivo que apresentasse melhora na função endotelial apresentava aumento na resposta humoral natural, demonstrando uma possível relação entre ativação de células endoteliais, resposta imune, processo de oxidação e hipertensão arterial.⁴¹

Interessantemente, a fragmentação da partícula de LDL no processo de oxidação libera fragmentos peptídicos que provocam disfunção endotelial⁴² e esta, por sua vez, conduz à hipertensão arterial. Esses mesmos fragmentos peptídicos são reconhecidos pelo sistema imune humoral;^{43,44} dessa forma, os títulos de anticorpos antifragmentos da ApoB e LDL poderão futuramente ser utilizados como ferramentas de avaliação da integridade vascular.

Outros estudos têm revelado que pacientes com hipertensão podem apresentar uma resposta de autoanticorpos contra os canais de cálcio do tipo-L. Essa resposta autoimune contribui

para um aumento de cálcio intracelular da musculatura lisa das artérias, induzindo à vasoconstrição e ao maior aumento da resistência vascular periférica,^{45,46} estabelecendo a hipertensão arterial. Outros estudos têm apontado para um envolvimento das células Th17 nas respostas autoimunes,^{47,48} podendo especular, em alguns casos, a hipertensão com uma doença de base autoimune, pois fatores epigenéticos poderiam desencadear essa resposta humoral a autoantígenos.

Alguns grupos têm verificado que anticorpos anti-HSPs (*heat shock proteins*) estão mais elevados em hipertensos, quando comparados a controles normotensos,⁴⁹ em especial a HSP70,⁵⁰ que possui um importante papel no recrutamento de células inflamatórias nos rins, no sistema nervoso central e na hipertensão induzida por sal.⁵¹ Interessantemente, os níveis de HSPs apresentam-se aumentados em pacientes com doenças autoimunes e com hipertensão essencial; além de serem mais expressas nos rins de animais hipertensos por sal,⁵² essas chaperonas se mostram como potenciais para alvos futuros de intervenção terapêutica para redução da pressão arterial, como também para doenças de bases autoimunes.

A função das células B e de seus anticorpos na hipertensão arterial ainda é um extenso caminho a ser explorado, visto que os estudos nesse cenário ainda estão em fases iniciais e alguns dados aparecem conflitantes.

Contudo, a resposta humoral pode ser um importante mecanismo relacionado à hipertensão arterial de difícil controle, apresentando um possível nicho a ser explorado, voltado às novas abordagens terapêuticas.

CONCLUSÃO

É notória a participação do sistema imune na fisiopatologia da hipertensão, em especial do sistema imune adaptativo, com os subtipos de linfócitos T e mais recentemente estudos acerca das células B e seus anticorpos produzidos. Muitas evidências apontam a infiltração de células imunes nos rins, antecedendo ou suscetibilizando o processo hipertensivo. Novos estudos sobre os mecanismos imunes na hipertensão serão desenvolvidos, a fim de proporcionar novas abordagens terapêuticas baseadas na modulação da resposta imune para a redução da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

- Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015;116(6):925-36.
- Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):226-30.
- Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:130-38.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
- Gareau RJ, Cartier GE. Histological study of 55 renal biopsies in hypertensive patients. *Union Med Can*. 1955;84(10):1134-42.
- Heptinstall RH. Renal biopsies in hypertension. *Br Heart J*. 1954;16(2):133-41.
- Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, et al. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):18-28.
- Franco M, Tapia E, Bautista R, et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(7):F982-90.
- Franco M, Martínez F, Quiroz Y, et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R251-6.
- Rodríguez-Isturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, et al. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2004;24(6):587-94.
- Chen S, Agrawal DK. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(2):8.
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112:1557-1569.
- Zhang J, Crowley SD. Role of T lymphocytes in hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;21C:14-19.
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
- Nouël A, Pochard P, Simon Q, et al. B-Cells induce regulatory T cells through TGF- β /IDO production in a CTLA-4 dependent manner. *J Autoimmun*. 2015 Mar 6. Epub ahead of print.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015;116(6):1022-33.
- Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, et al. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):93-7.
- Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953-60.
- Mathis KW, Wallace K, Flynn ER, et al. Preventing autoimmunity protects against the development of hypertension and renal injury. *Hypertension*. 2014;64(4):792-800.
- Mathis KW, Venegas-Pont M, Flynn ER, et al. Hypertension in an experimental model of systemic lupus erythematosus occurs independently of the renal nerves. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(7):R711-9.
- Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, et al. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):382-7.
- Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):164-82.
- Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(4):591-610.
- Ellinsworth DC. Arsenic, reactive oxygen, and endothelial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Mar 18. Epub ahead of print.
- 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.
- Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518-22.
- Wu C, Yosef N, Thalhammer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496(7446):513-7.
- 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.
- Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension*. 2012;59(2):324-30.
- Chiaasson VL, Talreja D, Young KJ, et al. FK506 binding protein 12 deficiency in endothelial and hematopoietic cells decreases regulatory T cells and causes hypertension. *Hypertension*. 2011;57(6):1167-75.
- Vinuesa CG, Chang PP. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat Immunol*. 2013;14(2):119-26.
- Frostgård J, Wu R, Gillis-Haegerstrand C, et al. Antibodies to endothelial cells in borderline hypertension. *Circulation*. 1998;98(11):1092-8.
- Tuominen A, Miller YI, Hansen LF, et al. A natural antibody to oxidized cardiolipin binds to oxidized low-density lipoprotein, apoptotic cells, and atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(9):2096-102.
- Huang PH, Huang SS, Chen YH, et al. Increased circulating CD31+/- annexin V+ apoptotic microparticles and decreased circulating endothelial progenitor cell levels in hypertensive patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2010;28(8):1655-65.
- Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med*. 2012;44Suppl 1:S2-16.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
- Wu R, de Faire U, Lemne C, et al. Autoantibodies to OxLDL are decreased in individuals with borderline hypertension. *Hypertension*. 1999;33(1):53-9.

38. Brandão SA, Izar MC, Fischer SM, et al. Early increase in autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein in hypertensive patients after blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2010; 23(2):208-14.
39. Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, et al. Obesity modulates the immune response to oxidized LDL in hypertensive patients. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1451-60.
40. da Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, et al. Inflammatory environment and immune responses to oxidized LDL are linked to systolic and diastolic blood pressure levels in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):131-3.
41. Fonseca HA, Lins LC, Fonseca FA, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity responses in hypertensive patients. *Life Sciences*. 2015. Epub ahead of print.
42. Svensjö E, Boschcov P, Ketelhuth DF, et al. Increased microvascular permeability in the hamster cheek pouch induced by oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and some fragmented apolipoprotein B proteins. *Inflamm Res*. 2003;52(5):215-20.
43. Soares SR, Carvalho-Oliveira R, Ramos-Sanchez E, et al. Air pollution and antibodies against modified lipoproteins are associated with atherosclerosis and vascular remodeling in hyperlipemic mice. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):368-73.
44. Ketelhuth DF, Tonini GC, Carvalho MD, et al. Autoantibody response to chromatographic fractions from oxidized LDL in unstable angina patients and healthy controls. *Scand J Immunol*. 2008;68(4):456-62.
45. Zhou ZH, Wang J, Xiao H, et al. A novel autoantibody in patients with primary hypertension: antibody against L-type Ca^{2+} channel. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(16):1513-7.
46. Bekircan-Kurt CE, DerleÇiftçi E, Kurne AT, et al. Voltage gated calcium channel antibody-related neurological diseases. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):293-300.
47. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72Suppl 2:ii116-23.
48. Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(5):513-21.
49. Pockley AG, De Faire U, Kiessling R, et al. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(9):1815-20.
50. Wu T, Ma J, Chen S, et al. Association of plasma antibodies against the inducible Hsp70 with hypertension and harsh working conditions. *Cell Stress Chaperones*. 200;6(4):394-401.
51. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):56-62.
52. Mathis KW, Broome HJ, Ryan MJ. Autoimmunity: an underlying factor in the pathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(4):424.

Avaliação da pressão central aórtica: metanálise sistemática da avaliação das técnicas

Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques

Om Narayan, Joshua Casan, Martin Szarski, Anthony M. Dart, Ian T. Meredith, James D. Cameron

Comentário: Anderson Wilnes Simas Pereira¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A medição da pressão aórtica central (PAC) é defendida como mais fisiologicamente relevante que a tradicional medição da pressão arterial braquial (PAB); no entanto, esse método não tem conseguido transmitir a redução nos eventos cardiovasculares futuros, enquanto a medida não invasiva da PAB é considerada um fraco substituto da PAC devido ao fenômeno da amplificação da pressão de pulso, rotineira medida invasiva da pressão arterial central impraticável e potencialmente perigosa. Com isso, várias técnicas não invasivas que estimam a PAC têm sido desenvolvidas incluindo tonometria das artérias radiais, braquiais e carótídeas, além de vários cálculos matemáticos. Além disso, apesar de existir alta precisão para a estimativa da PAC não invasiva, há também baixa concordância entre as técnicas e os dispositivos em diversos grupos de pacientes e em doenças específicas.

Uma vasta revisão da literatura foi realizada para identificar estudos que relatassem tanto a pressão arterial sistêmica central (PASc) quanto a pressão arterial sistêmica braquial (PASb) publicados entre 1º de janeiro de 2000 e 30 de setembro de 2012. Foram incluídos todos os estudos com pacientes adultos maiores de 18 anos e publicados em inglês. Estudos que analisaram especificamente o efeito hemodinâmico agudo das drogas ou outras intervenções agudas (tais como exercícios) foram excluídos. Situações clínicas, como gravidez, insuficiência cardíaca aguda, doenças agudas ou que levassem a outras alterações hemodinâmicas, também foram excluídas. PAMb?

Com isso, foram calculadas as diferenças absolutas entre a média da PASc e a média da PASb para cada aparelho.

Dos 667 estudos visitados, após a seleção, segundo os critérios descritos acima, restaram 164 que foram utilizados; entre eles, 15 diferentes metodologias para estimação da PASc. A grande maioria desses estudos empregou o Sphygmocor, que utilizou o método de aplanção radial para avaliação da

PASc. Outro método, a aplanção de carótida com calibração para avaliar de forma não invasiva a pressão arterial média braquial (PAMb) e a pressão arterial diastólica (PAD), foi o segundo mais utilizado (31 estudos). A medida invasiva da PAC foi realizada em 24 estudos, seguida da avaliação pelo Omron HEM 9000 em 10 estudos.

Foram calculadas as diferenças entre PASb e PASc (ou estimativa combinada) para cada técnica/aparelho. Com o Sphygmocor, a diferença entre PASb e PASc foi de 12,77 mmHg. Nos estudos em que foi utilizada aplanção de carótidas com metodologia não invasiva (calibrada para PAM e PAD) essa diferença ficou em 8,83 mmHg; com a arteriografia, foi de -2,57 mmHg (medida da PASb antes ou após o procedimento invasivo); com o Omron HEM 9000, foi de -1,14 mmHg. Essa diferença entre PASb e PASc, segundo estudo aplicado, foi menor com o aumento da idade; no entanto, quando analisada na população masculina, essa diferença tende a aumentar, não sendo observadas modificações com a frequência cardíaca. Nos estudos conduzidos com pacientes hipertensos, a estimativa combinada PASb – PASc para o Sphygmocor foi de 10,85 mmHg, em comparação com 9,63 mmHg da aplanção das carótidas e -1,01 mmHg do Omron HEM 9000. Nos pacientes diabéticos, a estimativa combinada da PASb – PASc foi de 13,23 mmHg para o Sphygmocor, -1,0 mmHg para a técnica de aplanção das carótidas e -2,9 mmHg para a arteriografia.

REFERÊNCIA

1. Narayan O, Casan J, Szarski M, et al. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques. *J Hypertens*. 2014;32(9):1727-40.

COMENTÁRIOS

A análise sistemática das medidas reportadas por meio da diferença PASc – PASb é significativa, considerando aparelho e técnica-dependente. Consequentemente, os resultados obtidos

com uma técnica são improváveis de serem generalizados para outra técnica¹. Reciprocamente, a diferença na relação PASb – PASc obtida com as duas técnicas mais utilizadas (SphygmoCor e aplanção das carótidas) permaneceu desigual nesta coorte de pacientes.

Com isso, a estimativa combinada (PASb – PASc) foi positiva em 11 das 14 técnicas utilizadas (principalmente o SphygmoCor, com média de 12 mmHg) e negativa em 3 aparelhos (Novacor, arteriografia e Omron HEM 9000). É fato que a PASb tende a ser subestimada pelas técnicas oscilométricas convencionais. Portanto, qualquer ajuste para cima na PASb eliminaria qualquer diferença entre PASb e PASc, como está aparente nos resultados dos equipamentos da Omron. Não obstante, embora esse (ou similar) ajuste possa ser apropriado na teoria, nossos dados epidemiológicos e as classificações de hipertensão arterial são baseados nos dados correntes da PAb e obtidos sem nenhum ajuste.

A metanálise não pode e não tenta esclarecer a acurácia dos vários métodos/aparelhos em estimar a PASc (isso necessitaria de simultânea medida invasiva) e procedimentos invasivos não podem ser eticamente realizados em grupos de pacientes sem uma indicação clínica². Consequentemente, existem poucos estudos, e em certos grupos de pacientes, comparando PASc invasiva com não invasiva.

Enquanto se estabelece a acurácia desses aparelhos contra um “gold standard”, é muito improvável que essa validação seja feita contra um “standard invasivo” em todas as coortes de pacientes, como, por exemplo, pacientes portadores de hipertensão sistólica isolada não complicada.

REFERÊNCIAS

1. Kips JG, Schutte AE, Vermeersch SJ, et al. Comparison of central pressure estimates obtained from SphygmoCor, Omron HEM-9000AI and carotid applanation tonometry. J Hypertens. 2011;29(6):1115-20.
2. Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, et al. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;167(5):1867-76.

Prevalência de hipertensão arterial e fatores de risco em remanescentes de quilombos, Mato Grosso, Brasil

Prevalence of arterial hypertension and risk factors in quilombos remnants in the State of Mato Grosso, Brazil

Ediálida Costa Santos¹, Luiz Cesar Nazário Scala^{1,2}, Ageo Cândido da Silva¹

RESUMO

A hipertensão arterial, importante problema de saúde pública, apresenta elevada prevalência e gravidade em negros, sendo escassos os estudos brasileiros sob o tema. O objetivo do estudo foi analisar a prevalência de hipertensão e fatores associados em uma população rural de remanescentes de quilombos no estado de Mato Grosso, Brasil. Estudo observacional, de corte transversal, realizado em 2012, abrangendo todos os adultos ≥ 18 anos residentes no quilombo rural de Mata Cavalo, município de Nossa Senhora do Livramento. Foram obtidos dados demográficos, socioeconômicos, de hábitos de vida, medidas antropométricas e da pressão arterial. A hipertensão foi definida pelo critério $\geq 140/90$ mmHg, ou uso de medicação anti-hipertensiva. A relação entre variáveis independentes e hipertensão foi avaliada pela razão de prevalência com respectivos intervalos de confiança de 95% e nível de significância de $p \leq 0,05$. A análise de 81,5% da população de estudo, 49% do sexo feminino, média de idade de 51,8 ($\pm 17,7$) anos revelou baixos índices de renda e escolaridade. A prevalência de hipertensão arterial foi de 52,5%, com discreto e não significativo predomínio em mulheres. Observou-se associação significativa entre hipertensão e idade, sedentarismo no trabalho, presença de história familiar para hipertensão, circunferência da cintura aumentada e relação cintura-quadril em faixa de risco. Em face da elevada prevalência de hipertensão observada em comunidade quilombola de Mato Grosso, Brasil, associada a fatores de risco bem conhecidos, o presente estudo chama a atenção para a necessidade da execução de políticas de saúde pública mais abrangentes, com o objetivo de atingir segmentos sociais específicos.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; prevalência; fatores de risco; população rural; distribuição por raça ou etnia.

ABSTRACT

The hypertension, an important public health problem, presents a high prevalence and severity in blacks, being scarce Brazilian studies on the subject. The objective of the study was to analyze the prevalence of hypertension and associated factors in a rural population of remnants of the quilombos in the State of Mato Grosso, Brazil. This is an observational study, cross-sectional, conducted in 2012, covering all adults ≥ 18 years residing in rural quilombo Mata Cavalo, municipality of Nossa Senhora do Livramento. Were obtained demographic and socioeconomic data, lifestyle habits, anthropometric measurements and blood pressure. Hypertension was defined by criterion $\geq 140/90$ mmHg, or use of antihypertensive medication. The relationship between independent variables and hypertension was presented by prevalence ratio with their respective 95% confidence intervals and significance level of $p \leq 0.05$. The analysis of 81.5% of the study population, 49% female, mean age of 51.8 (± 17.7) years revealed low levels of income and education. The prevalence of hypertension was 52.5%, with a slight but not significant predominance in women. There was a significant association between hypertension and age, sedentary at work, presence of family history of hypertension, waist circumference increased and waist-hip ratio in risk range. In view of the high prevalence of hypertension observed in the quilombola community of Mato Grosso, Brazil, associated with the well-known risk factors, the present study draws attention to the need for the implementation of more comprehensive public health policies, with the objective of achieving specific social segments.

KEYWORDS

Hypertension; prevalence; risk factors; rural population; race or ethnic group distribution.

Recebido em 06/09/2015. Aprovado em 29/09/2015.

¹Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Cuiabá (MT), Brasil.

²Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMT – Cuiabá (MT); Unidade de Hipertensão Arterial, Hospital Universitário Júlio Müller, UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

Correspondência para: Ediálida Costa Santos – Avenida Salomé José Rodrigues, 1405 – Centro – CEP: 78600-000 – Barra do Garças (MT), Brasil – E-mail: enf.edialida@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é responsável por 7,5 milhões de mortes no mundo, o que representa, aproximadamente, 12,8% do total de óbitos anuais.^{1,2} Com elevada prevalência e baixas taxas de controle, a HAS é um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares e um dos mais importantes problemas de saúde pública.³

Numerosas publicações internacionais relatam prevalências mais elevadas de HAS entre negros, comparadas a populações de brancos, por razões ainda não completamente esclarecidas.⁴ Além da elevada frequência, a hipertensão tende a surgir precocemente e com maior gravidade entre os indivíduos de raça/cor negra.^{5,6}

No Brasil, a existência de maior prevalência de HAS em homens de raça/cor preta foi confirmada em estudo que avaliou as diferenças dos fatores de risco para doenças crônicas sob a perspectiva de raça/cor.⁷ A relação entre hipertensão e variáveis socioeconômicas desfavoráveis é apontada como uma das causas da maior mortalidade por doenças cerebrovasculares entre negros brasileiros de ambos os sexos.⁸

Existe um conjunto de causas potencialmente determinantes para a ocorrência da HAS, no qual se destacam a idade, a obesidade, os hábitos alimentares inadequados, o tabagismo, a inatividade física e os fatores genéticos, entre outros.^{9,10} Na etiologia dessa doença, sabe-se que a influência familiar possui uma forte contribuição na manifestação final dos valores da pressão arterial (PA).¹¹ Assim, a HAS é classificada como uma doença genética complexa e que na maioria dos casos é o resultado final da interação entre fatores genéticos, ambientais e demográficos.¹¹ Alguns estudos realizados em famílias evidenciaram que os fatores genéticos podem ser responsáveis por até 68%¹² dos valores da PA sistólica (PAS) e 62%¹³ da PA diastólica (PAD).

No Brasil, poucos estudos epidemiológicos caracterizaram a situação de saúde das populações quilombolas. Contudo, estudos de recorte étnico-racial são relevantes, pois permitem ampliar a compreensão do processo saúde-doença, além de identificar os contingentes populacionais mais suscetíveis a agravos à saúde, como a hipertensão.¹⁴

Consideram-se remanescentes de quilombos os grupos étnico-raciais com trajetória histórica própria e presunção de ancestralidade negra relacionadas com a resistência à opressão histórica sofrida.¹⁵ Dados da Fundação Cultural Palmares, instituição pública vinculada ao Ministério da Cultura, revelam que, até fevereiro de 2015, foram certificadas 119 comunidades quilombolas na região centro-oeste, 67 localizadas em Mato Grosso.¹⁶

A literatura não registra a existência de estudos epidemiológicos sobre a situação de saúde de quilombolas de Mato Grosso. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar a prevalência de HAS e fatores associados entre os residentes da

comunidade rural de remanescentes de quilombos de Mata Cavalo, em Mato Grosso. Essa comunidade foi selecionada por representar um quilombo rural com considerável concentração populacional, possuir grande relevância e reconhecimento estadual, concentrar um significativo número de produções acadêmicas com abordagem de aspectos históricos, culturais e ambientais, e já dispor de laudos histórico-antropológicos encomendados pelo Governo do Estado e pela Fundação Cultural Palmares.¹⁶

MÉTODOS

Estudo observacional, de corte transversal, realizado em 2012, na área da comunidade de remanescentes de quilombos denominada Mata Cavalo, localizada na zona rural do município de Nossa Senhora do Livramento, região centro-sul de Mato Grosso, distante 42 km da capital Cuiabá. A população fonte ($n = 342$) foi constituída por todos os adultos ≥ 18 anos de ambos os sexos registrados no programa Estratégia de Saúde da Família (ESF), que abrangia a totalidade da área estudada (100% de cobertura). Foram considerados não elegíveis 22 moradores (6,4%) por não preencherem os critérios de inclusão (9 gestantes/lactantes; 8 com saúde debilitada ou limitações cirúrgicas; 4 deficientes físicos/mentais; 1 entrevistador residente na área).

Os elegíveis que concordaram em participar do estudo foram individualmente entrevistados e avaliados por examinadores treinados, por meio de inquéritos e procedimentos padronizados utilizados em outros estudos similares pelo mesmo grupo de autores.^{17,18}

Para a aferição da PA foi utilizado o esfigmomanômetro automático, oscilométrico (OMRON-HEM 705 CP®), previamente calibrado, segundo os critérios estabelecidos pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.³ Foram realizadas três medidas da PA, no início, meio e no final da entrevista, que durava em média 30 minutos. Foi considerado como valor pressórico final o resultante da média das duas últimas medidas. Entre outros critérios bem estabelecidos pelas VI Diretrizes Brasileiras, a PA foi medida na posição sentada, com manguito adequado à circunferência do braço, após 5 minutos de repouso, ou após 30 minutos caso o participante tivesse consumido café ou fumado. Foram considerados hipertensos os indivíduos com PAS/PAD $\geq 140/90$ mmHg ou aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva, independentemente dos níveis da PA.³

Os indivíduos foram pesados em posição ortostática, descalços, pés unidos, braços estendidos ao longo do corpo, olhando para a frente e com roupas leves. O peso, registrado em kg, foi obtido utilizando balança digital (TANITA® modelo UM080), portátil, com capacidade para 150 kg e variação máxima de 0,1 kg. A estatura foi medida utilizando um estadiômetro portátil marca SECCA BODYMETER 208®.¹⁷ O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso do indivíduo pela altura ao quadrado (kg/m^2), assim classificados: IMC $< 24,9 \text{ kg/m}^2$ (baixo peso/eutrófico), IMC de 25 a 29,9 kg/m^2 (sobrepeso), e IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade).¹⁹

As medidas das circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ) foram obtidas utilizando uma fita flexível e inextensível (CARDIOMED®), com precisão de 0,1 cm, com o indivíduo em pé, braços estendidos ao longo do corpo, no plano horizontal. A leitura foi feita no centímetro mais próximo, onde a fita cruzava o ponto zero. Foi medida a CC ao nível da cintura natural, na parte mais estreita entre a crista ilíaca e a última costela.²⁰ Esse ponto foi escolhido por ser considerado o sítio que reflete com mais acurácia o tecido adiposo visceral.²¹ Foi considerada normal a CC com valores < 94 cm em homens e < 80 cm em mulheres, e aumentada quando CC ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres.¹⁹ A medida da CQ foi realizada na altura da extensão máxima das nádegas.²⁰ A relação cintura-quadril (RCQ) foi calculada dividindo-se a circunferência da cintura pela do quadril, sendo considerada normal (< 0,89 em homens e < 0,84 mulheres) ou de risco (> 0,90 em homens e > 0,85 em mulheres).¹⁹

Por meio de um questionário estruturado, padronizado e testado em estudo piloto, foram analisadas as seguintes variáveis sociodemográficas e econômicas:

1. indivíduos de ambos os sexos;
2. idades expressas em anos completos, categorizadas em faixas de 18 a 39 anos, 40 a 59 anos, e 60 anos ou mais;
3. alfabetização (sim/não);
4. número de moradores por domicílio, categorizados em até três moradores, quatro ou mais;
5. renda familiar mensal per capita em salários mínimos vigentes em 2012 (R\$ 622,00).

Alguns hábitos alimentares foram avaliados em categorias dicotômicas (sim/não):

1. Consumo de gordura visível na carne;
2. Adição de sal à mesa;
3. Uso do adoçante;
4. Uso de café.

Outros hábitos de vida avaliados foram:

1. atividade física no lazer e no trabalho (sedentário ou ativo);
2. consumo de bebida alcoólica (sim/não, independente da quantidade e frequência);
3. ingestão de refeições enquanto assiste televisão (sim/não);
4. história familiar de hipertensão arterial (sim, não, desconhece);
5. tabagismo, categorizado em três grupos: os que nunca fumaram, os ex-fumantes (aqueles que pararam de fumar há pelo menos seis meses anteriores ao estudo) e os fumantes (aqueles que se autodeclararam fumantes no momento da entrevista), independente do número de cigarros/dia.

O controle de qualidade da coleta de dados foi realizado por meio do acompanhamento e verificação das informações obtidas nos domicílios. Os questionários em branco, sequencialmente

numerados, eram entregues semanalmente aos entrevistadores e regularmente revisados por uma supervisora. Aproximadamente 10% dos domicílios foram revisados ou contatados por telefone.

Os dados, digitados em duplicata, foram comparados no programa Epi Info 6.04, utilizando o recurso Data Compare para a correção de eventuais inconsistências. O teste do χ^2 de Pearson, com nível de significância de 95%, foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis independentes e desfecho. Para os casos com frequências menores do que 5% foi aplicado o teste exato de Fisher.

Considerando que o estudo abrangeu a totalidade da população quilombola de Mato Cavallo, não foi necessária a utilização de técnicas de análise de regressão multivariada. Tais técnicas são indicadas para análises de amostras de uma população, e não em um censo, pois nesse caso, qualquer diferença ou relacionamento, mesmo que pequeno, é verdadeiro e existe.²²

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os não alfabetizados registraram suas impressões digitais com o polegar direito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso (Parecer nº 19.564), segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram avaliados 261 indivíduos residentes na comunidade quilombola de Mata Cavallo, correspondente a 81,6% da população elegível ($n = 320$). Em relação às perdas, 2,5% ocorreram por recusa em participar; 1,2% por questionários incompletos; e 14,7% por indivíduos não localizados após 3 visitas ao domicílio, sendo, entre estes, 63,8% ($n = 47$) do sexo masculino e 53,2% na faixa de 18 a 39 anos.

Dados sociodemográficos dos participantes: média de idade de 51,8 ($\pm 17,7$) anos; 49% do sexo feminino; 94,8% se declararam negros ou pardos; 39,8% não alfabetizados; 21,1% possuíam de 1 a 4 anos de estudo; 41% com renda inferior a meio salário mínimo.

A prevalência geral de hipertensão arterial na população estudada foi de 52,5%, com predomínio não significativo entre as mulheres (57%) e prevalência significativamente maior na faixa etária de 40 a 59 anos e de 60 anos ou mais. Foi observada significativa associação entre hipertensão e morar em domicílio com quatro ou mais indivíduos e renda familiar per capita < 1 salário mínimo (R\$ 622,00), com razões de prevalência respectivamente de 0,66 e 0,72 (Tabela 1).

Quanto aos hábitos alimentares, foram observadas prevalências significativamente menores de hipertensão entre os que retiraram a gordura visível da carne, e maiores entre aqueles que faziam uso de sal adicional à mesa e consumiam café e bebidas alcoólicas (Tabela 2).

Prevalências de hipertensão mais elevadas foram verificadas entre os sedentários nos períodos de lazer e trabalho, com história familiar de hipertensão, com razão de prevalência (RP) 1,79

Tabela 1. Prevalência de hipertensão arterial, segundo variáveis sociais e demográficas, em população quilombola de Mata Cavalo, zona rural de Nossa Senhora do Livramento, 2012.

Variável	n/N	%	RP bruto (IC95%)	Valor p
Sexo				
Feminino	73/128	57,0	1,00	
Masculino	64/133	48,1	0,84 (0,67 – 1,06)	0,150
Idade (anos)*				
19 – 39	19/68	27,9	1,00	
40 – 59	62/108	57,4	2,05 (1,36 – 3,11)	< 0,001
60 ou +	56/85	65,9	2,36 (1,56 – 3,56)	< 0,001
Alfabetização				
Alfabetizados	73/154	47,4	1,00	
Não alfabetizados	62/104	59,6	1,25 (0,99 – 1,58)	0,055
Moradores no domicílio				
Até 3	105/179	58,7	1,00	
Quatro ou mais	32/82	39,0	0,66 (0,49 – 0,89)	0,003
Renda per capita				
≥ um salário mínimo	45/68	66,2	1,00	
< um salário mínimo	87/183	47,5	0,72 (0,57 – 0,90)	0,009

n: número de casos; N: total avaliado; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%; *teste do χ^2 para tendência (p < 0,001).

(p = 0,004), e os indivíduos com CC aumentada (RP = 1,35; p = 0,012) e RCQ de risco aumentado (RP = 1,46; p = 0,005) (Tabelas 2 e 3).

Quanto às diferenças entre os sexos, foi observado que as mulheres apresentaram predomínio de sedentarismo no lazer (37,5 *versus* 12,0%) e no trabalho (91,4 *versus* 75,9%), além de frequências maiores de sobrepeso (29,7 *versus* 25,6%), obesidade (30,4 *versus* 13,6%), CC aumentada (79,0 *versus* 25,5%) e RCQ de risco aumentado (74,2 *versus* 67,4%).

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou os dados de 81,6% da população elegível de moradores da comunidade quilombola de Mata Cavalo, Mato Grosso. Entre os moradores não localizados (14,6%), a maioria foi de adultos jovens do sexo masculino que, por necessidade econômica, migraram para centros urbanos. Essa migração por melhores condições de vida já foi relatada em estudo anterior realizado na comunidade de Mata Cavalo²³ e em outra área rural do país.²⁴

Em relação à elevada prevalência de HAS em 52,5% da população quilombola de Mata Cavalo, deve ser considerada a influência da média de idade dos homens e das mulheres, respectivamente, 52 ± 17,5 e 51,5 ± 17,9 anos. Estudos em remanescentes de quilombos descreveram prevalências mais baixas, 45,4% em Vitória da Conquista, Bahia,¹⁴ 42,0% no Vale do Ribeira, São Paulo²⁵ e apenas 6,28% na comunidade isolada Kalunga, Goiás.²⁶

Os estudos de prevalência de HAS em comunidades quilombolas observaram prevalências que variaram de 6,28²⁶ a 45,4%.^{14,25,26} Contudo, tais prevalências não são comparáveis entre

Tabela 2. Prevalência de hipertensão arterial, segundo variáveis relacionadas aos hábitos alimentares, estilo de vida e história familiar de hipertensão, em população quilombola de Mata Cavalo, zona rural de Nossa Senhora do Livramento, 2012.

Variável	n/N	%	RP bruto (IC95%)	Valor p
Consome gordura visível da carne				
Não	98/172	57,0	1,00	
Sim	38/88	43,2	0,76 (0,58 – 0,99)	0,035
Adição de sal à mesa				
Não	121/220	55,0	1,00	
Sim	15/40	37,5	0,68 (0,45 – 1,03)	0,042
Uso de adoçante				
Não	121/240	50,4	1,00	
Sim	15/18	83,3	1,65 (1,29 – 2,10)	0,007
Consumo de café				
Não	37/56	66,1	1,00	
Sim	100/205	48,8	0,74 (0,58 – 0,93)	0,022
Faz refeições assistindo TV				
Não	87/148	58,8	1,00	
Sim	49/109	45,0	0,76 (0,60 – 0,98)	0,029
Atividade física no lazer				
Ativo	16/43	37,2	1,00	
Sedentário	121/218	55,5	1,49 (0,99 – 2,24)	0,028
Atividade física no trabalho				
Ativo	96/197	48,7	1,00	
Sedentário	41/64	64,1	1,31 (1,04 – 1,66)	0,033
Tabagismo				
Não	76/139	54,7	1,00	
Sim	36/79	45,6	0,83 (0,62 – 1,11)	0,197
Ex-tabagista	25/43	58,1	1,06 (0,79 – 1,43)	0,690
Consumo de bebida alcoólica				
Não	101/165	61,2	1,00	
Sim	36/96	37,5	0,61 (0,46 – 0,81)	0,0002
História familiar de HAS				
Não	13/41	31,7	1,00	
Desconhece	27/49	55,1	1,74 (1,04 – 2,91)	0,027
Sim	97/171	56,7	1,79 (1,12 – 2,86)	0,004

n: número de casos; N: total avaliado; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 3. Prevalência de hipertensão arterial, segundo variáveis antropométricas, em população quilombola de Mata Cavalo, zona rural de Nossa Senhora do Livramento, 2012.

Variável	n/N	%	RP bruto (IC95%)	Valor p
Índice de Massa Corporal				
Baixo peso/normal	67/132	50,8	1,00	
Sobrepeso	40/72	55,6	1,09 (0,84 – 1,43)	0,513
Obesidade	30/57	52,6	1,04 (0,77 – 1,40)	0,814
Circunferência da cintura				
Normal	56/126	44,4	1,00	
Aumentada	81/135	60,0	1,35 (1,06 – 1,71)	0,012
Relação cintura-quadril				
Normal	34/85	40,0	1,00	
Risco	103/176	58,5	1,46 (1,09 – 1,95)	0,005

n: número de caso s; N: total avaliado; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

si, considerando a grande diversidade dos métodos utilizados, em especial quanto à amostragem populacional.¹⁴ Por essa razão, e por tratar-se de população brasileira quilombola, predominantemente negra/parda e rural, os achados serão comparados aos de estudos similares de populações específicas, com as devidas restrições.

Em outras áreas rurais foram descritos valores mais baixos de hipertensão, como em Virgem das Graças, Minas Gerais, 47,0%,²⁴ em Cavunge, Bahia, 36,5%,²⁷ considerando que a média da prevalência de hipertensão em populações urbanas adultas de cidades brasileiras é de 32,5%.³ Os estudos epidemiológicos de HAS em adultos, ainda insuficientes, apresentam prevalências muito variáveis (22,3 a 43,9%)³ e não são representativos da população brasileira como um todo, pois são restritos a determinadas cidades ou grupos populacionais, com exclusão, em sua maioria, do meio rural.²⁸

Em relação ao gênero, foi observado predomínio não significativo de hipertensão entre as mulheres (57 versus 48,1%), em concordância com estudos de outras comunidades quilombolas^{14,25,26} e da comunidade rural de Virgem das Graças, Minas Gerais.²⁴ Contudo, a maioria dos estudos urbanos realizados em cidades brasileiras mostra prevalências maiores de hipertensão entre os homens na faixa etária de 50 anos e entre as mulheres na faixa acima de 60 anos.^{3,28}

Quanto à faixa etária, os resultados deste estudo coincidem com os do quilombo do Vale do Ribeira, São Paulo, e de Vitória da Conquista, Bahia, que mostraram aumento da prevalência de hipertensão com o incremento da idade,^{14,25} diferentemente da comunidade quilombola Kalunga, Goiás, então isolada, onde não foi observada associação com a idade.²⁶ Associação entre HAS e idade foi também relatada na população rural de Virgem das Graças, Minas Gerais²⁴ e em áreas urbanas de Salvador, Bahia,²⁹ Formiga, Minas Gerais³⁰ e em São Luís, Maranhão, com significativo aumento a partir dos 30 anos.³¹ Em populações urbanas da região centro-oeste como Goiânia, Goiás,³² Firminópolis, Goiás³³ e em Nobres, Mato Grosso, essa significância ocorreu a partir dos 40 anos.¹⁷

Quanto aos aspectos socioeconômicos, em Mato Cavalo foi observada associação significativa entre hipertensão e analfabetismo, em coincidência com comunidade quilombola da Bahia,¹⁴ e com estudo realizado no interior do estado de Mato Grosso.¹⁷ Considerando a significativa relação entre gradiente social e prevalência de HAS, esta tende a crescer nos segmentos socialmente desfavorecidos.³⁴ A relação entre raça/cor, vulnerabilidade social e baixos níveis de renda e escolaridade observadas em quilombolas contribuíram para a elevada prevalência de hipertensão na comunidade quilombola de Vitória da Conquista, Bahia.¹⁴

Deve-se ressaltar que, entre os quilombolas, a prevalência de HAS foi menor no grupo com renda per capita inferior a meio

salário mínimo. Nessas comunidades a renda da população adulta é obtida predominantemente por meio de trabalhos rurais e culturas de subsistência, a dos idosos por aposentadorias, além da participação de programas de transferência de renda, como o Bolsa Família.³⁴ É possível admitir que a prevalência mais baixa de hipertensão tenha ocorrido entre os indivíduos com renda per capita menor do que um salário mínimo por tratar-se de trabalhadores adultos que não recebem aposentadoria e residem com filhos em idade escolar.

Um aspecto que merece destaque é o papel de famílias com grande número de integrantes, condição essa que seria um “fator de proteção” à hipertensão, fato observado no presente estudo e em outras populações pauperizadas, mas insuficiente explicado.³⁵ Entre os quilombolas de Mata Cavalo foi observado que os adultos jovens, com filhos em idade escolar, geralmente residiam em domicílios com um número maior de familiares.

A prevalência de HAS significativamente menor entre os que adicionavam sal à mesa, consumiam café e bebida alcoólica pode ser atribuída à “causalidade reversa”, comum em estudos transversais e que pode mascarar algumas efetivas associações.¹⁸ O acesso a mais informações e a presença do Programa Estratégia de Saúde da Família são passíveis de mudar os seus hábitos de vida, com obtenção de mais fatores de proteção.^{17,18}

Observou-se associação entre hipertensão, CC e RCQ em concordância com outros estudos em comunidades quilombolas de Vitória da Conquista, Bahia¹⁴ e no Vale do Ribeira, São Paulo.²⁵ A maioria dos estudos coincidem quanto à associação entre HAS, excesso de peso e adiposidade visceral abdominal. Contudo, os valores podem não refletir o mesmo risco em diferentes populações, considerando que a hipertensão se apresenta como uma grande multiplicidade de fenótipos intermediários, resultantes da interação de fatores genéticos (monogênicos e poligênicos) e ambientais (ingestão calórica, sal, álcool, atividade física, estresse, obesidade, diabetes melito, etc.).¹⁸

Em algumas populações, os níveis de sedentarismo e obesidade são também influenciados pelas relações culturais e de trabalho. O fato da maioria das mulheres quilombolas se dedicarem principalmente aos afazeres domésticos, com escassa participação na lavoura, podem explicar os níveis de sobrepeso/obesidade mais elevados.²⁵ Na comunidade rural de Cavunge, Bahia, entre os homens fisicamente ativos, com alto gasto calórico, foram observados níveis mais baixos de obesidade abdominal e mais elevados de peso normal.²⁷ Entre mulheres moradoras de área rural com atividades de baixo gasto calórico, foram observadas frequências mais altas de obesidade abdominal, colesterol elevado, com aumento adicional do risco cardiovascular associado à menopausa.³⁶

Foi observada associação entre hipertensão e história familiar da doença, aspectos não relatados em estudos de hipertensão em populações quilombolas, mas amplamente comprovados pela literatura.¹¹

No entanto, tais associações foram observadas em estudos de regiões urbanas brasileiras, como Catanduva, São Paulo,³⁷ em indivíduos com idade ≥ 50 anos, São José do Rio Preto, São Paulo,³⁸ e nos indivíduos com história materna e/ou paterna de hipertensão de Pelotas, Rio Grande do Sul.^{39,40} Em Cuiabá, Mato Grosso, Franco et al.⁴¹ relataram associação entre hipertensão e história familiar da doença em hipertensos portadores de síndrome metabólica.

Em relação às associações entre a variável desfecho (hipertensão) e as independentes observadas no presente trabalho, por terem sido obtidas em um único momento (estudo de delineamento transversal), não é possível estabelecer uma relação de causalidade entre si.

Os resultados do presente estudo, caracterizados pela elevada prevalência de hipertensão em comunidade quilombola de Mato Grosso, associada a fatores de risco bem conhecidos, chamam a atenção para a necessidade da execução de políticas de saúde pública mais abrangentes, com o objetivo de atingir o maior número de segmentos da população brasileira.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95:1-51.
- Fuchs FD. Why do the black Americans have higher prevalence of hypertension? An enigma still unsolved. Hypertension. 2011;57(3):379-80.
- Lessa I. Hipertensão arterial. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. p. 43-53.
- Oliveira F. Saúde da população negra: Brasil ano 2001. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003.
- Malta DC, Moura L, Bernal RTI. Diferenciais dos fatores de risco de doenças crônicas não transmissíveis na perspectiva de raça/cor. Ciênc Saúde Coletiva. 2015;20(3):713-25.
- Lotufo PA, Bensenor IJM. Raça e mortalidade cerebrovascular no Brasil. Rev Saúde Pública. 2013;47(6):1201-4.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. American heart association statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008;117(4):25-146.
- Gonçalves LM. Genetic markers of hypertension: what will the future bring? Rev Port Cardiol. 2002;21(1):39-43.
- Gu C, Borecki I, Gagnon J, et al. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study. Hum Biol. 1998;70(1):77-90.
- Li JK, Ng MC, So WY, et al. Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(1):46-52.
- Bezerra VM, Andrade ACS, César CC, Caiaffa WT. Comunidades quilombolas de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil: hipertensão arterial e fatores associados. Cad Saúde Pública. 2013;29(9):1889-902.
- Brasil. Decreto nº 4.887/2003, de 20 de novembro de 2003. Regulamenta o procedimento para identificação, reconhecimento, delimitação, demarcação e titulação das terras ocupadas por remanescentes das comunidades dos quilombos de que trata o art. 68 do Ato das Disposições Constitucionais Transitórias. Brasília: Diário Oficial da União; 2003.
- Brasil. Ministério da Cultura. Fundação Cultural Palmares [Internet]. Comunidades Quilombolas [cited 2015 Jun 10]. Available from: <http://www.palmares.gov.br/wp-content/uploads/crqs/lista-das-crqs-certificadas-ate-23-02-2015.pdf>
- Rosário TM, Scala LCN, França GVA, Pereira MR, Jardim PCBV. Fatores associados à hipertensão arterial sistêmica em Nobres-MT. Rev Bras Epidemiol. 2009;12(2):248-57.
- Barbosa LS, Scala LCN, Ferreira MG. Associação entre marcadores antropométricos de adiposidade corporal e hipertensão arterial na população adulta de Cuiabá, Mato Grosso. Rev Bras Epidemiol. 2009;12(2):237-47.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988. p. 39-54.
- Wang J, Thornton JC, Bari S, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. Am J Clin Nutr. 2003;77(2):379-84.
- Hair JF, Black WC, Babin BJ, et al. Análise multivariada de dados. Tradução de Adonai Schlup Sant'Anna. 6 ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.
- Barcelos SP. O Quilombo Mata Cavalo: territorialidade negra no mundo globalizado. Revista África e Africanidades. 2010;3(9):1-13.
- Pimenta AM, Kac G, Gazzinelli A, Corrêa-Oliveira R, Velásquez-Meléndez G. Association between central obesity, triglycerides and hypertension in a rural area in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2008;90(6):419-425.
- Mingroni Neto RC. Doenças modernas nos antigos quilombos: a obesidade e a hipertensão no Vale do Ribeira-SP. In: Volochko A, Batista LE, organizadores. Saúde nos Quilombos. São Paulo: Instituto de Saúde; 2009. p. 179-91.
- Jardim PCBV, Carneiro O, Carneiro SB, Baiocchi MN. Pressão arterial em comunidade negra isolada remanescente de quilombo - norte de Goiás - Kalunga. Arq Bras Cardiol. 1992;58(4):289-93.
- Matos AC, Ladeia AM. Assessment of cardiovascular risk factors in a rural community in the Brazilian state of Bahia. Arq Bras Cardiol. 2003;81(3):297-302.
- Scala LCN, Magalhães LBNC, Machado CA. Epidemiologia e prevenção primária da hipertensão arterial. In: Paola AAV, Barbosa MM, Guimarães JI. Cardiologia: Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri: Manole; 2011. p. 584-90.
- Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, Almeida Filho N, Aquino E, Oliveira MMC. Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA), Brazil. Arq Bras Cardiol. 2006;87(6):747-56.
- Castro RA, Moncau JE, Marcopito LF. Hypertension prevalence in the city of Formiga, MG, Brazil. Arq Bras Cardiol. 2007;88(3):334-39.
- Barbosa JB, Silva AA, Santos AM, et al. Prevalence of arterial hypertension and associated factors in adults in São Luís, state of Maranhão. Arq Bras Cardiol. 2008;91(4):236-42.
- Jardim PC, Peixoto MR, Monego E, et al. High blood pressure and some risk factors in a Brazilian capital. Arq Bras Cardiol. 2007;88(4):452-7.
- Nascente FM, Jardim PC, Peixoto MR, et al. Arterial hypertension and its correlation with some risk factors in a small Brazilian town. Arq Bras Cardiol. 2010;95(4):502-8.
- Freitas DA, Caballero AD, Marques AS, Hernández CIV, Antunes SLNO. Saúde e comunidades quilombolas: uma revisão da literatura. Rev CEFAC. 2011;13(5):937-43.
- Martins IS, Oliveira DC, Marinho SP, Araújo EAC de. Hipertensão em segmentos sociais pauperizados da região do Vale do Paraíba, São Paulo. Ciênc Saúde Coletiva. 2008;13(2):477-86.
- Bicalho PG, Hallal PC, Gazzinelli A, Knuth AG, Velásquez-Meléndez G. Adult physical activity levels and associated factors in rural communities of Minas Gerais State, Brazil. Rev Saúde Pública. 2010;44(5):884-93.
- Freitas OC, Resende de Carvalho F, Marques Neves J, et al. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of São Paulo, Brazil. Arq Bras Cardiol. 2001;77(1):9-21.
- 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.
- Piccini RX, Victora CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. Rev Saúde Pública. 1994;28(4):261-7.
- Costa JSD, Barcellos FC, Sclowitz 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.
- Franco GPP, Scala LCN, Alves CJ, França GVA, Cassanelli T, Jardim PCBV. Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá - MT: prevalência e fatores associados. Arq Bras Cardiol. 2009;92(6):472-8.

Análise dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença de chagas aguda

Analysis of cardiovascular risk factors in patients with acute chagas disease

Dilma do Socorro Moraes de Souza¹, Joelma Flórence Lobo da Costa¹, Amanda Soares Peixoto¹, Helen Silva Moura¹, Isaías Dias Oliveira¹, José dos Reis Vieira Netto¹

RESUMO

Na avaliação inicial dos pacientes com doença de Chagas não se pode ignorar a identificação dos fatores de risco cardiovascular, principalmente na fase aguda da doença. O objetivo foi analisar os fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença de chagas aguda. Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal, de fontes secundárias, em que foram revisados 160 prontuários de pacientes atendidos em dois hospitais públicos de ensino e pesquisa no período de 2009 a 2011. Dentre os 160 pacientes, 89 (55,63%) eram homens, a média de idade foi de $41,59 \pm 13,17$ anos. Os fatores de risco identificados como mais frequentes foram: dislipidemia 80,0%, hereditariedade 70,0%, hipertensão arterial 46,8%, IMC elevado 45,0%, diabetes 40,6%, tabagismo 45,0% e etilismo 62,5%. O principal fator de risco para doença cardiovascular foi a dislipidemia, associada com a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade e sedentarismo. Os autores concluem que os pacientes com doença de Chagas aguda compartilham os mesmos fatores de risco observados na população geral.

PALAVRAS-CHAVE

Dislipidemias; cardiomiopatia chagásica; hipertensão arterial.

ABSTRACT

In the initial evaluation of patients with Chagas' disease can not ignore the identification of cardiovascular risk factors, especially in the acute phase of the disease. The objective was to analyze the cardiovascular risk factors in patients with acute Chagas disease. This is a retrospective, observational, cross-sectional study of secondary sources, which were reviewed 160 medical records of patients treated at two hospitals for teaching and research from 2009 to 2011. Among the 160 patients, 89 (55.63%) were men, the average age was 41.59 ± 13.17 years. The risk factors identified as most frequent were: dyslipidemia 80.0%, 70.0% heredity, high blood pressure 46.8%, high BMI 45.0%, 40.6% diabetes, smoking and alcohol consumption 45.0% 62.5%. The main risk factor for cardiovascular disease was the dyslipidemia associated with hypertension, diabetes mellitus, obesity and sedentary lifestyle. The authors conclude that patients with acute Chagas disease share the same risk factors observed in the general population.

KEYWORDS

Dyslipidemias; chagas cardiomyopathy; hypertension.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) apresenta significativa relação com um conjunto de fatores de risco. Trata-se de uma variedade expressiva de circunstâncias que ao serem identificadas nos indivíduos aumenta a suscetibilidade de desenvolver DCV. Os fatores de risco clássicos para DCV classificam-se em modificáveis e não modificáveis. A associação de fatores não modificáveis (idade, gênero, antecedente familiar) e fatores modificáveis (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, sobrepeso, obesidade abdominal, dislipidemias, sedentarismo, tabagismo, etilismo, e estresse) são determinantes para ocorrência de DCV ou em conjunto podem levar o agravamento de patologias já existentes nos indivíduos.^{1,2}

Entre os fatores modificáveis, destaca-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) que é uma condição clínica caracterizada por elevados e constantes níveis de pressão arterial (Pressão Arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg). Frequentemente, é associada à alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e às alterações metabólicas, com aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.³ Quanto a sua prevalência, no Brasil, varia entre 22 e 44% para adultos (32% em média), chegando a mais de 50% para indivíduos com 60 a 69 anos e 75% em indivíduos com mais de 70 anos.⁴

No que diz respeito ao Diabetes Mellitus (DM), é uma doença que tem aumentando com o passar dos anos; em 1995, haviam

135 milhões de diabéticos adultos no mundo. Esse número aumentou para 173 milhões em 2002, e possui projeções de chegar a 300 milhões em 2030.⁵ Os indivíduos portadores de Diabetes Mellitus possuem importantes causas de morte em suas populações devido a complicações cardiovasculares, como a doença cardiovascular (DCV), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial coronariana (DAC), e doença arterial periférica (DAP). É comprovado que os diabéticos apresentam risco aumentado de 3 a 4 vezes de sofrerem evento cardiovascular e quando comparados à população geral, o risco de morte por este evento pode duplicar.⁶

As dislipidemias configuram relevantes fatores de risco cardiovascular e encontram-se associados com a formação da placa de ateroma na parede dos vasos sanguíneos, bem como com o infarto do miocárdio e com o acidente vascular cerebral. A dislipidemia é caracterizada por alterações na corrente sanguínea dos níveis dos lipídeos ou lipoproteínas como: triglicérides, colesterol, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). No Brasil, estudo realizado em nove capitais, foi demonstrado que 38% dos homens e 42% das mulheres possuem colesterol total sérico > 200 mg/dL. Neste estudo, notou-se que a taxa de colesterol total foi maior nas mulheres e predominante nas faixas etárias mais elevadas.⁷

Outro fator agravante é a forma de armazenamento de gorduras. Se a obesidade for localizada na região abdominal, os riscos de desenvolvimento de Diabetes Mellitus em até dez vezes e também favorece o aparecimento de outras doenças cardiovasculares.⁸ O quadro de obesidade possui correlação com o sedentarismo, o qual é definido como a diminuição ou a falta de exercícios físicos um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, estando também relacionado com o agravamento da grande maioria de doenças.⁹

Destaca-se que o tabagismo, como fator de risco para diversas patologias, sendo considerado um problema de saúde pública, em razão da alta da mortalidade decorrente das doenças relacionadas ao tabaco, sendo as do sistema cardiovascular exemplificadas por aterosclerose, arterial coronariana, acidente vascular cerebral, aneurisma, tromboangite obliterante, associação tabaco-anovulatório. No Brasil, em 2013, a população fumante correspondeu 12% da população brasileira total, enquanto que em 2006 o índice era de 15%.⁴

Outra prática que se torna um fator de risco cardiovascular é o uso excessivo de bebida alcoólica, cuja frequência do consumo abusivo em uma população adulta de 27 cidades estudadas, foi de 18,4%, aproximadamente três vezes maior em homens (27,9%) do que em mulheres (10,3%).⁴

A bebida alcoólica altera os mecanismos de regulação da pressão sanguínea, haja vista que a quantidade de álcool ingerida e o aumento da pressão sanguínea são diretamente proporcionais; o consumo

exagerado também aumenta o risco de anemia, além de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, miocardite, e outras doenças, como cirrose, polineuropatia, certos tipos de cânceres. O alto consumo de álcool está ainda relacionado com arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca.^{10,11}

A hereditariedade é outro fator de risco que tem muita influência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este é um dos fatores de riscos não modificáveis, assim com a idade, etnia e sexo, o que impede que esses fatores não possam ser “tratados” diretamente. Por isto, é de extrema importância o levantamento do histórico familiar de doenças cardiovasculares, pois caso haja, a prevenção e os cuidados deverão ser intensificados nos fatores modificáveis.⁴

Dados epidemiológicos do Ministério da Saúde do Brasil para a região Norte, especificamente o município de Belém, no Pará, revelaram que a mortalidade por doenças cardiovasculares constitui-se a principal causa de morte (50%).¹² Diante dessa questão, estudo de prevalência realizado no município de Belém apontou que os fatores de risco cardiovascular mais frequentes foram: hipertensão arterial sistêmica (53%), dislipidemia (50%) e diabetes Mellitus (42%).¹³

Assim, torna-se primordial estudá-los no contexto dos pacientes de doença de Chagas, quando a infecção se encontra na fase inicial visto que é uma das cardiomiopatias causadora de insuficiência cardíaca. A doença de Chagas é uma antroponose, causada por um protozoário flagelado denominado *Trypanosoma cruzi*, apresenta uma fase aguda que pode ser identificada ou não e tendência à evolução para a forma crônica, caso não seja tratada precocemente.¹⁴

Destaca-se ainda que, muito embora o Brasil tenha reduzido os números de contágio nas últimas décadas, entre 150 e 200 novos casos ainda são registrados anualmente. Mais de 95% dos casos ocorrem em apenas dois Estados: Pará e Amapá, sendo o processamento de açai e outros alimentos o principal foco de contágio.¹⁵ Nesse contexto, estudos apontam que os pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica têm pior prognóstico em relação aos não chagásicos,¹⁶ reforçando a importância da análise prévia dos fatores de risco cardiovascular nos portadores de doença de Chagas ainda na fase aguda.

O Objetivo do estudo foi analisar os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes em pacientes com doença de chagas aguda, bem como descrever os aspectos demográficos e as características bioquímicas da população em estudo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal e de fontes secundárias dos pacientes na fase aguda da doença de Chagas, atendidos em dois hospitais públicos de ensino e pesquisa no período de 2009 a 2011.

Para o recrutamento dos sujeitos da pesquisa, foram revisados 160 prontuários, sendo os registros obtidos através de uma ficha clínica contendo os dados demográficos, exames bioquímicos e exame parasitológico e sorológico para doença de Chagas. A população definida para a pesquisa foram pacientes de ambos os sexos e faixa etária delimitada entre 18 e 96 anos. O diagnóstico de infecção aguda por *Trypanosoma cruzi* consistiu de exame parasitológico direto e sorologia positiva para IGM anti-*T. cruzi*.

Considerou-se dislipidemia, valores preconizados pela diretriz Brasileira de dislipidemia,⁶ a qual estabelece que a dislipidemia é dividida em quatro grupos: hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dL); hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dL); hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL); HDL-C baixo: redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG. O índice de massa corpórea (IMC) de mulheres e homens foi analisado com base nas seguintes categorias: $\leq 24,9$ kg/m² indivíduo eutrófico, 25,0 a 29,9 kg/m² indivíduo com sobrepeso e obesidade com IMC > 30 kg/m².

Foram excluídos pacientes com exames parasitológicos e/ou sorológicos IGM anti-*T. cruzi* negativos; prontuários incompletos; pacientes que não aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); pacientes que apresentaram nos prontuários infecção para *T. cruzi*, não autóctones do Estado do Pará.

A análise dos dados foi realizada através do programa EPI-INFO 6.0. Considerando $p < 0,05$ como significância estatística.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa de um dos hospitais de referência, sendo que todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na presença de uma testemunha.

RESULTADOS

Entre os 160 prontuários analisados dos pacientes com doença de Chagas na fase aguda, 71 (44,37%) eram do gênero feminino e 89 (55,63%) masculino. A idade média foi de $41,59 \pm 13,17$, sendo que 88,75% tinham menos de 60 anos. A Tabela 1 demonstra que maioria era procedente da zona urbana do município de Belém (39,38%), ao passo que 18,75% eram de Abaetetuba, 13,75% de Cametá, 10% de Ananindeua e os demais provenientes dos municípios de Barcarena, Bragança, Igarapé-Mirin, Irituia, Marajó e Muaná.

Em relação às características do estilo de vida, 110 (68,8%) pacientes eram sedentários, 100 (62,5%) eram etilistas e 72 (45%) eram fumantes (Tabela 2).

Quanto aos antecedentes pessoais, 60 (37,5%) eram portadores de HAS e DM concomitantemente, e 15 (9,38%) apresentavam hipertensão arterial sem outros fatores de risco. A associação entre HAS e DM foi considerada significativa ($p < 0,0001$). Os pacientes hipertensos com doença de Chagas foi frequente

na amostra que tinha 60 anos ou mais ($p < 0,0001$) e tendência a ter os maiores valores de IMC ($p = 0,02$).

Na população estudada, a partir da análise do índice de massa corpórea (IMC), verificou-se que 56 (35%) pacientes apresentavam sobrepeso e 16 (10%) eram obesos (14 no grau I e 2 no grau II), os demais (55%) possuíam IMC normal. O grupo masculino, composto de 89 indivíduos, apresentou percentual mais elevado de sobrepeso (40,3%) e obesidade (11,5%) em relação ao feminino ($p = 0,01$). Dos 160 prontuários analisados, 112 (70%) pacientes informaram que havia antecedentes mórbidos familiares para doenças cardiovasculares.

Quanto à análise do perfil lipídico, havia apenas 2 (1,25%) casos de hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada representada por 55 (34,4%), HDLc baixo verificado em 61 (38,1%) pacientes e 10 (6,3%) hiperlipidemia mista. Totalizando 128 (80%) casos de pacientes classificados em algum grupo de dislipidemia. Neste contexto, não foi observado associação de dislipidemia com o gênero ($p = 0,16$), mas houve associação significativa entre hipertensão arterial, diabetes e sobrepeso. Quanto a glicemia em jejum, (maior que 110 mg/dL) observou-se elevação em 65 (40,6%) exames. A Tabela 3 demonstra a frequência dos fatores de risco cardiovascular nos pacientes chagásicos.

Tabela 1. Procedência dos pacientes com doença de Chagas, atendidos no período de 2009-2011.

Municípios	n	%
Abaetetuba	30	18,75
Ananindeua	16	10,00
Barcarena	5	3,13
Bragança	3	1,87
Belém	63	39,38
Cametá	22	13,75
Igarapé-Miri	7	4,37
Irituia	2	1,25
Marajó	2	1,25
Muaná	10	6,25

Tabela 2. Distribuição dos pacientes de doença de Chagas na fase aguda, segundo o estilo de vida e gênero.

Variável	Masculino (%)	Feminino (%)	T (%)	valor p
Sedentarismo				
Presente	40,00	28,80	68,80	0,00
Ausente	16,00	15,20	31,20	
Tabagismo				
Presente	24,40	20,60	45,00	0,236
Ausente	31,20	23,80	55,00	
Etilismo				
Presente	31,90	30,60	62,50	0,00
Ausente	23,70	13,80	37,50	

T: Total

DISCUSSÃO

Analisando os resultados, percebe-se a frequência de 46,8% de hipertensão arterial em pacientes chagásicos, contudo, pesquisas enfatizam que ainda há certas divergências em relação a prevalência entre as duas enfermidades, quando confrontadas com a população geral.⁷ Além disso, destaca-se que a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* acomete as terminações nervosas parassimpáticas, sendo que atinge, em menor grau, os neurônios do sistema nervoso simpático. Assim, surgem estudos em que se debate a possibilidade de fatores etiopatogênicos implicados na moléstia de Chagas que possam contribuir para a elevação pressórica.⁸

Entende-se que houve correlação significativa entre os hipertensos e a idade avançada, semelhante aos resultados obtidos em outro estudo, o qual refere que é fundamental diagnosticar e avaliar a influência da hipertensão arterial, principalmente nos chagásicos em idade mais avançada, tendo em vista que tal condição mórbida aumenta o risco de ter o acometimento do sistema cardiovascular, o que pode acarretar uma repercussão bastante negativa na qualidade de vida dos portadores da doença de Chagas.⁷

A dislipidemia destacou-se pela presença em 80,0% dos casos. Estudos enfatizam que as prevalências de dislipidemias depende dos hábitos alimentares e culturais, estilo de vida e de comportamento, portanto, elas podem variar muito dentre as diferentes populações.⁴ Na população brasileira, nota-se uma taxa de dislipidemia elevada. Nesse contexto, o estudo demonstrou que houve a associação entre hipertensão, diabetes e sobrepeso, sendo um achado que está em consonância com a literatura, tendo

em vista que em conjunto representam múltiplos fatores que propiciam a um dano cardiovascular.⁷ Apesar da associação desses fatores na análise dos 160 pacientes, uma revisão bibliográfica enfatiza que vários estudos demonstraram que tanto a hipertensão arterial quanto o diabetes e a dislipidemia foram pouco prevalentes entre os chagásicos quando comparados à população geral.¹⁰

Em relação aos antecedentes mórbidos familiares para doenças cardiovasculares, houve a frequência de 70,0% de relato nos prontuários revisados, podendo correlacionar tal resultado como um fator de risco que sofre influência da hereditariedade para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A hereditariedade é um dos fatores de risco não modificáveis,¹¹ por isso, é de extrema importância o levantamento do histórico familiar de doenças cardiovasculares, na fase inicial da doença de chagas, pois caso haja tal achado de antecedentes mórbidos familiares, a prevenção e os cuidados deverão ser intensificados nos fatores modificáveis.

O sedentarismo encontra-se correlacionado com a hipertensão, dislipidemias e diabetes, tendo em vista que contribui para o aumento do IMC, ou seja, o sedentarismo está também relacionado com o agravamento da grande maioria de doenças. Esse fator vem, frequentemente, associado à obesidade, tornando-se grandes ameaças à saúde pública e pode ser entendido globalmente como uma epidemia, tanto em países desenvolvidos, quanto naqueles que estão em desenvolvimento.¹²

Quanto a frequência do tabagismo (45%), sobretudo, verificada nos pacientes acima de 40 anos, justifica-se pelo fato que a parcela da população brasileira acima de 18 anos que fuma caiu 20% nos últimos seis anos, de acordo com dados inéditos do Ministério da Saúde.¹³

Quanto ao etilismo não demonstrou diferença significativa entre os gêneros, divergindo de um estudo que analisou a frequência do consumo de bebidas alcoólicas nos últimos 3 anos, da população adulta das 27 cidades estudadas, em que foi de 18,4%, aproximadamente três vezes maior em homens (27,9%) do que em mulheres (10,3%).¹⁵

O principal fator de risco para doenças cardiovasculares identificado na população com doença de Chagas aguda foi a dislipidemia; contudo, constatou-se a associação com os demais fatores (HAS, DM, obesidade e sedentarismo) e, além disso, as respectivas alterações bioquímicas que apontaram a dislipidemia. Não havia, desse modo, a avaliação isolada dos fatores, o que aumenta a probabilidade da ocorrência do dano cardiovascular, sendo uma consequência que deve ser evitada, sobretudo nos casos da doença de Chagas, que torna-se crônica e que os portadores neste caso poderão evoluir para insuficiência cardíaca.¹⁷⁻¹⁹

Tabela 3. Características geral da população.

Características	Todos (n=160)	Homens (n=89)	Mulheres (n=71)
	Média ± DP (mediana)	Média ± DP (mediana)	Média ± DP (mediana)
Idade (anos)	41,58 ± 13,16 (42)	42,34 ± 17,67 (43)	40,63 ± 5,65 (39)
IMC (kg/m ²)	24,85 ± 3,53 (24)	25,01 ± 3,51 (25)	25 ± 3,05 (24)
CT (mg/dL)	189,89 ± 64,55 (180)	187,69 ± 1,41 (177)	192 ± 21,21 (197)
HDL-c (mg/dL)	50,28 ± 16,07 (47)	48,52 ± 37,65 (45)	52,47 ± 4,24 (53)
LDL-c (mg/dL)	102,56 ± 45,43 (94)	98,58 ± 28,99 (90)	107,56 ± 1,41 (103)
TG (mg/dL)	189 ± 121,41 (156)	191,95 ± 22,62 (150)	185,43 ± 103,94 (197)
Glicemia (mg/dL)	111,57 ± 31,70 (98)	110,30 ± 26,87 (92)	113 ± 27,57 (123)

IMC: índice de massa corpórea; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos.

CONCLUSÃO

Os dados demográficos revelaram que a maioria dos pacientes eram da zona urbana do município de Belém, o que demonstra que a doença de Chagas já não se restringe a área rural, e a possível hipótese de tal resultado é a correlação da via de transmissão, como a via oral, por meio de alimentos contaminados com o agente etiológico da doença.

Os autores concluem que os pacientes agudamente infectados com doença de Chagas compartilham dos mesmos fatores de risco comuns aos da população em geral. Chama atenção a concomitância de hipertensão arterial e doença de Chagas na fase aguda em frequência significativa, sendo necessários estudos de coorte para acompanhamento de pacientes e melhor definição a esta lacuna que precisa ser preenchida, pois sabe-se que na fase aguda da doença de Chagas há comprometimento do sistema nervoso autônomo, envolvido no controle da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Luna RL. Hipertensão arterial: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2009.
2. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007;88(supl. i):2-19.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2006;1-48.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 3. ed. Itapevi. São Paulo: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.
6. Siqueira AF, Almeida-Pititto Bd, Ferreira SR. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(2):257-67.
7. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88 Suppl 1:2-19.
8. Naghettini AV1, Belem JM, Salgado CM, et al. Avaliação dos fatores de risco e proteção associados à elevação da pressão arterial em crianças. Arq Bras Cardiol. 2010 Apr;94(4):486-91.
9. Olbrich SR, Nitsche MJT, Olbrich Neto J, Mori NL. Sedentarismo: prevalência e associação de fatores de risco cardiovascular. Revista Ciência em Extensão. 2009;5(2):30-41.
10. Rhem J, Gmel G, Sempos ST, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. Alcohol Res Health. 2003;27(1):39-51.
11. World Health Organizationn (WHO). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: WHO, 2000.
12. Aguilar HM, Abad-Franch F, Dias JC, Junqueira AC, Coura JR. Chagas disease in the Amazon Region. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102 Suppl 1:47-56.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Aspectos epidemiológicos: casos de doença de chagas aguda de 2000 a 2010. [cited 2011 Jun 24]. Available from: http://www.zoonoses.org.br/absoluto/midia/imagens/zoonoses/arquivos_1330097147/6197_doenca_de_chagas.pdf.
14. Almeida DR. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004;3:21-8.
15. Bertanha L, Guariento ME, Magna LA, Almeida EA. Caracterização clínico laboratorial de chagásicos hipertensos sem insuficiência cardíaca manifesta. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(2):163-8.
16. Guariento ME, Alegre SM, Souza LRMF. Evolução clínica de pacientes chagásicos acompanhados em um serviço de referência. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2012;35(supl III):41-9.
17. Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LAS, Godoy MRP, Cação JC, Loureiro AACL, et al. Prevalência e fatores de risco para hipertensão em uma população urbana brasileira. Arq Bras Cardiol. 2010;94(4):42-8.
18. Lugones HS. Enfermedad de chagas: diagnóstico de su faz aguda. Rev Universidad Católica de Santiago Del Estero. 2001;20:10-8.
19. Xavier SS, Sousa AS, Viñas PA, Junqueira ACV, Bóia MN, Coura JR. Cardiopatia chagásica crônica no Rio Negro, Estado do Amazonas: relato de três novos casos autóctones, comprovados por exames sorológicos, clínicos, radiográficos de tórax, eletro e ecocardiográficos. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):211-16.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação trimestral do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados Bireme-Lilacs. Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que 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 Convocado, 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



NEBLOCK[®]

nebivolol

O betabloqueador seletivo que proporciona
vários benefícios aos pacientes.^{1,2}



O NEBIVOLOL MAIS ACESSÍVEL DO MERCADO⁶

- Pode ser considerada a 1ª opção no tratamento da Hipertensão Arterial.³
- Eficácia e segurança no tratamento da Insuficiência Cardíaca.^{2,4,5}

ADEQUADO PARA FRACIONAMENTO DE DOSE⁷

Apresentação: 5 mg - Caixa com 30 E 60 COMPRIMIDOS sulcados em cruz



Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula. **Interação medicamentosa:** antiarrítmicos de Classe I.

NEBLOCK[®] (cloridrato de nebivolol). Reg. MS nº 1.0525.0056. USO ORAL. USO ADULTO. **Composições, Formas farmacêuticas e Apresentações:** NEBLOCK[®] 5 mg: cada comprimido contém 5,45 mg de cloridrato de nebivolol; embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, sulcados em cruz em um dos lados e liso do outro lado. Os comprimidos podem ser partidos em quatro partes iguais. **Indicações:** Hipertensão arterial e Insuficiência cardíaca (IC): tratamento da IC deve ser feito em associação com as terapêuticas padronizadas em pacientes adultos e idosos com idade ≥ 70 anos. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação de insuficiência cardíaca a requerer terapêutica inotrópica por via i.v., doença do nódulo sinusal, incluindo o bloqueio sinoauricular; bloqueio cardíaco de 2º e 3º grau (sem marcapasso), história de broncoespasmo e asma brônquica; feocromocitoma não tratado; acidose metabólica; bradicardia (FC < 60 b.p.m.), hipotensão arterial, distúrbios circulatórios periféricos graves. Contraindicado para crianças e adolescentes. **Precauções e advertências:** precauções no uso de certos anestésicos que causem depressão do miocárdio. Não deve ser administrado a pacientes com ICC não tratada. Nos pacientes com doença cardíaca isquêmica, o tratamento deve ser interrompido gradualmente. Se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 bpm em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida. Perturbações circulatórias periféricas, bloqueio cardíaco de 1º grau, angina de Prinzmetal. A associação de nebivolol com antagonistas dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem, com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos anti-hipertensores de ação central não é geralmente recomendada. Em pacientes com DPOC. Gravidez: não deve ser utilizado sem orientação médica. Lactação: a amamentação não é recomendada. Não se recomenda em crianças e adolescentes. Pode ser necessário o ajuste da dose em idosos e em pacientes com Insuficiência renal. **Interações medicamentosas:** antiarrítmicos de classe I, antagonistas dos canais de cálcio tipo verapamil/diltiazem e anti-hipertensivos de ação central. Sildenafil também deve ser evitado. Antiarrítmicos de classe III, anestésicos halogenados voláteis, fentanil, insulina e antidiabéticos orais. Glicosídeos digitálicos antagonistas de cálcio do tipo diidropiridina, antipsicóticos, antidepressivos e AINEs. Paroxetina, fluoxetina, tioridazina, quinidina, cimetidina e nifedipino. **Posologia:** Os comprimidos podem ser tomados junto com as refeições. Podem ser partidos em 4 partes iguais. **Hipertensão:** Adultos – recomenda-se 5 mg/dia. **Insuficiência renal:** a dose inicial recomendada é 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/dia. **Insuficiência hepática:** nestes doentes está contraindicado. **Idosos:** com mais de 65 anos, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/dia, podendo ser aumentada para 5 mg/dia; com idade superior a 75 anos, deve-se proceder uma monitorização rigorosa destes pacientes. **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o seu uso. **Insuficiência cardíaca (IC):** O tratamento tem que ser iniciado com um ajuste posológico gradual até que a dose ótima individual de manutenção seja alcançada. Os pacientes devem ter insuficiência cardíaca estabelecida sem manifestação de insuficiência cardíaca aguda nas últimas 6 semanas. Para os pacientes já medicados com terapêutica cardiovascular, a dose destes fármacos deve ser estabilizada duas semanas antes de se iniciar o tratamento. O ajuste posológico inicial deve ser estabelecido por fases, de acordo com a tolerabilidade do paciente: 1,25 mg, 1 vez/dia, aumentando para 2,5 mg, 1 vez/dia, depois para 5 mg, 1 vez/dia e posteriormente para 10 mg, 1 vez/dia. A dose máxima recomendada é de 10 mg, 1 vez/dia. Não é recomendável suspender abruptamente o tratamento, pois pode originar agravamento da IC. No caso de ser aconselhável a descontinuação do tratamento, a dose deve ser gradualmente diminuída para metade, semana a semana. **Insuficiência renal:** não é necessário ajuste posológico com insuficiência renal leve a moderada. Não se recomenda com insuficiência renal grave. **Insuficiência hepática:** nestes pacientes está contraindicado. **Idosos:** não é necessário ajuste posológico. **Crianças e adolescentes:** não se recomenda o uso. **Reações adversas:** na maioria são de intensidade ligeira a moderada e as mais frequentes são: cefaleia, fadiga, tontura, parestesia, dispneia, obstipação, náusea, diarreia, fadiga, edema, bradicardia, hipotensão, tonturas e hipotensão postural. **(Fev 15) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Referências: 1. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. Blood Press Suppl. 2004; 1: 17-32. 2. Moen MD, et al. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 2006; 66 (10): 1389-409. 3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. "VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão." Arq Bras Cardiol 2010; 95 (1 supl. 1): 1-51. 4. Marazzi G, et al. Comparative Long Term Effects of Nebivolol and Carvedilol in Hypertensive Heart Failure Patients. J Cardiac Fail 2011; 17:703-709. 5. Pereira Barretto AC. Nebivolol na Insuficiência Cardíaca de Pacientes Não Idosos. RBM Mar 12 V 69 N 3. 6. Revista ABC Farm, Junho 2015. 7. Neblock[®] - bula do produto.