

Revista Brasileira de  

**HIPERTENSÃO**  
 Brazilian Journal of Hypertension

**PUBLICAÇÕES DE 2005**

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

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

Número 3 – Julho / Setembro  
**Síndrome metabólica**  
 Heno Ferreira Lopes

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

**PUBLICAÇÕES DE 2004**

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

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

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

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

**EXPEDIENTE****Editor**

Fernando Nobre

**Editores-Assistentes**

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

**Editor Convidado**

Rubens Fazan Júnior

**Secretária Executiva**

Aparecida Luiza Rufato

**Conselho Editorial**

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

## Sociedade Brasileira de Cardiologia



### **Diretoria (Biênio 2004/2005)**

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

### **Conselho Fiscal**

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



### **Diretoria (Biênio 2004/2005)**

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

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

5 **CARTA DO EDITOR**

6 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL**

- 7 The Importance of Tight Blood Pressure Control in Diabetic Hypertensive Patients  
*Ligia J. Dominguez, James R. Sowers, Mario Barbagallo*

13 **EDITORIAL**

*Rubens Fazan Junior*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

- 14 Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo  
*Jorge Pinto Ribeiro, Ruy Silveira Moraes Filho*
- 21 Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva  
*Valdo José Dias da Silva, Elizabete Nogueira Januário*
- 27 Avaliação da complexidade da dinâmica cardiovascular por entropia amostral  
*Koichi Sameshima, Daniel Yasumasa Takahashi, Luiz Antonio Baccalá*
- 33 Variabilidade da pressão arterial e exercício físico  
*Pedro Paulo da Silva Soares, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega*
- 36 Variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca, e sensibilidade do barorreflexo, em animais geneticamente manipulados  
*Luis Fernando Joaquim, Helio Cesar Salgado, Rubens Fazan Júnior*

**COMUNICAÇÕES BREVES**

*Andréa Araújo Brandão*

- 41 Como avaliar o acometimento vascular na hipertensão arterial  
*Luiz Aparecido Bortolotto*
- 44 Uso de drogas que podem aumentar a pressão arterial: abordagem prática  
*Rui Póvoa, Luciane Galvão Santos*

**CURSOS**

**Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial**

*Álvaro Avezum*

- 47 Como buscar e encontrar evidências nos diferentes bancos de dados?  
*Otávio Berwanger, Hélio Penna Guimarães, Fernanda Avezum, Álvaro Avezum, Leopoldo Soares Piegas*

**Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial***Nereida Kílza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior*52 **Álcool e hipertensão arterial: mecanismos fisiopatológicos***Leila Beltrami Moreira, Flávio Danni Fuchs*55 **Álcool: abordagem clínica***João Mazzoncini de Azevedo Marques***LITERATURA ATUAL***Flávio Danni Fuchs*58 **Effects of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: a Randomized Controlled Trial***Comentários: Diego Baldissera, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs*59 **JNC-7 versus Renin-Based Strategies for Optimal Antihypertensive Drug Treatment. Another Look at the Evidence***Comentários: Flávio Danni Fuchs*60 **Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease***Comentários: Mário Wiehe, Felipe C. Fuchs, Flávio Danni Fuchs***CASO CLÍNICO**61 **Hipertensão arterial secundária – feocromocitoma***Leonardo Florêncio Santos, Mauricio Cruz Thomazi, Eduardo Pimenta, Nilton José Carneiro da Silva, Peterson Fabiano Bussadori, Raphael Lanza e Passos, Violeta Gisela Bendezu Garcia, Márcio Gonçalves de Sousa, Oswaldo Passarelli Jr., Flávio A O Borelli, Celso Amodeo, Júlio Pinheiro Lima, Rodrigo Grimberg, Luciana Vidal Armaganijan, Daniel Janczuk, Camilo Leonett Villakuiran*66 **AGENDA 2005**68 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



**E**mbara desde o século 18 tenham sido reconhecidas as variações que a pressão arterial experimenta ao longo do tempo, particularmente nas 24 horas, somente mais recentemente um apelo clínico e prático tem sido considerado nesse sentido.

Isso, possivelmente, se deveu ao emprego da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA) e também à possibilidade de se registrar as variações da pressão a cada ciclo cardíaco por intermédio de equipamentos portáteis e confiáveis.

Assim, tornou-se possível o registro dessas flutuações da pressão arterial e, conseqüentemente, seu detalhado estudo.

Paralelamente, pode-se estabelecer correlações entre a variabilidade da pressão e risco de doenças cardiovasculares.

Está muito claramente estabelecida a correlação, por exemplo, entre maiores valores de variabilidade e lesões em órgãos-alvo, em pacientes com hipertensão ou não.

Embora se saiba que quanto maiores os níveis de pressão arterial tanto maior será a variabilidade não se tem, ainda, conhecimento preciso sobre a ação das várias medicações anti-hipertensivas nesse importante parâmetro do comportamento da pressão arterial. Esse aspecto, entretanto, tem sido, correntemente, motivo de estudo em nossa Unidade de Hipertensão no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

É, portanto, fato certo que se trata de importante conhecimento para todos que trabalham com hipertensão arterial, conceitos relacionados a essa área.

Esse número da **Revista Brasileira de Hipertensão** trata, em sua temática principal, o tema **Variabilidade da Pressão Arterial**.

Aborda conceitos básicos e fundamentais sobre o assunto, escritos por especialistas dessa área com amplo conhecimento formal do tema.

Outros aspectos de extrema relevância clínica e prática são abordados em seções específicas.

Temos convicção plena de que, mais uma vez, a sua leitura atenta resultará em grandes benefícios para a consolidação do conhecimento em hipertensão arterial.

**Fernando Nobre**  
Editor



## Um novo Regimento, uma nova relação

**E**m um trabalho primoroso de meu colega de Diretoria, Dr. Osvaldo Passarelli, assessorado pelo Diretor Financeiro da SBC, Sr. Eduardo Manhães, acaba de ser escrito e aprovado, em primeira instância, pela atual Diretoria do Departamento de Hipertensão da SBC (SBC/DHA), reunida em Campos do Jordão durante o Congresso da SOCESP, o nosso Regimento Interno.

Era um anseio antigo de todos os sócios ao perceberem, com o crescimento das ações desenvolvidas pelo SBC/DHA, a necessidade de algumas normas facilitadoras do caminhar futuro, no sentido de maior produção científica, parcerias éticas e projetos de Educação Permanente.

Houve o cuidado para que fosse realizada uma adequação de nossas normas e finalidades ao Estatuto e Regimento Interno que já regulam a própria SBC, entidade maior e soberana “para dirimir quaisquer controvérsias oriundas da interpretação de nosso Regimento”.

Algumas novidades que nortearão as atividades do SBC/DHA, depois que o Regimento for homologado na Assembléia Geral:

- a) A nova Diretoria a ser escolhida, por eleição direta e secreta (no caso de haver duas chapas), será composta pelo Presidente, Vice-Presidente, Diretor Administrativo, Diretor Financeiro e agora também por um Diretor Científico, que terá em seu domínio a editoria da Revista Brasileira de Hipertensão (podendo para isso escolher outro sócio para cumprir essa finalidade);
- b) Acompanhando a positiva experiência já vivida pela Entidade-Mãe (a SBC), depois de aprovado o novo Regimento já haverá eleições para a escolha de Presidente Futuro, que passará a integrar a Diretoria, acompanhando o desenvolvimento de projetos e, até mesmo, desempenhando funções de assessoria quando solicitado;
- c) A realização de um simpósio nacional (atividade iniciada na gestão da atual Diretoria), ganha forma dentro do novo Regimento já aprovado pela atual Diretoria, e o local de realização deve ser determinado pelo Conselho Consultivo, que será composto pelos quatro últimos Presidentes do SBC/DHA e os quatro últimos Presidentes dos Simpósios Nacionais realizados.

A nossa esperança é que as normas e regulamentações, constantes do documento, sirvam para facilitar a relação entre os membros da Diretoria, entre a esta e os mais de 1.000 sócios existentes, entre o Departamento e entidades públicas e privadas parceiras de projetos e, principalmente, com a própria SBC.

**Marco Antônio Mota Gomes**

Presidente do SBC/DHA (gestão 2004-2005)

# The Importance of Tight Blood Pressure Control in Diabetic Hypertensive Patients

Ligia J. Dominguez<sup>1</sup>, James R. Sowers<sup>2</sup>, Mario Barbagallo<sup>1</sup>

## ABSTRACT

There is a worldwide pandemic of type 2 diabetes mellitus (DM) that is projected to further increase in the next several decades, due in part to aging and increasing obesity. DM and hypertension are chronic conditions that very frequently coexist in older subjects and both conditions are strongly predisposing factors to the development of cardiovascular disease (CVD) and of renal damage with enormous economic and social burden to all countries. Currently, there is clear-cut evidence that the tight control of high blood pressure and associated risk factors such as hyperglycemia and dyslipidemia reduce the burden of CVD and renal disease in patients with DM. In addition, the control of systolic blood pressure, especially in older patients, reduces the risk of stroke and other CVD events. Non-pharmacological treatment with appropriate diet and exercise program is an important component of therapy in persons with established diabetes. However, a non-pharmacological approach is often not enough to achieve desirable blood pressure values goals; in this regard pharmacological strategies that block the renin-angiotensin system (RAS) have special benefits in diabetic hypertensive patients and may prevent the development of clinical diabetes in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. The use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor-blocking agents (ARBs), besides blood pressure control, decrease the rate of development of proteinuria and diabetic nephropathy. Therefore, an

aggressive control of blood pressure to values below 130/80 has an important impact on the complications of type 2 DM.

## KEY WORDS

Diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, stroke, myocardial infarction

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic condition currently in rapid and constant expansion worldwide<sup>1-3</sup> (Table 1). This emergent pandemic is increasing in incidence due to the progressive aging of the world population and to the anthropometric and metabolic modifications characteristic of aging. Over 200 million persons worldwide will soon have DM, which represents a serious burden on health care resources since DM is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD), new blindness, and nontraumatic amputations<sup>1-4</sup>. The increased ESRD incidence implies enormous costs because of the need of dialysis and transplantation. Associated cardiovascular disease (CVD) represents the major cause of mortality in these patients<sup>4-6</sup> (Figure 1), especially for women<sup>7</sup> (Figure 2). Hypertension is a major contributor to the development of both CVD and renal disease in patients with DM<sup>4</sup>.

## HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES

Type 2 DM accounts for about 90% of diabetic patients in the United States, the rest corresponding to type 1 diabetes<sup>1-3</sup>. Patients with type 1 DM may develop renal disease (in about

Recebido: 11/12/2004 Aceito: 18/01/2005

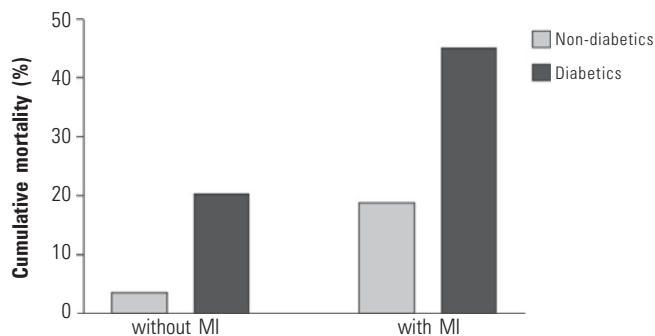
1 Geriatric Unit, Department of Internal Medicine, University of Palermo, Italy

2 Center of Diabetes and Cardiovascular Health, University of Missouri-Columbia, MO, USA

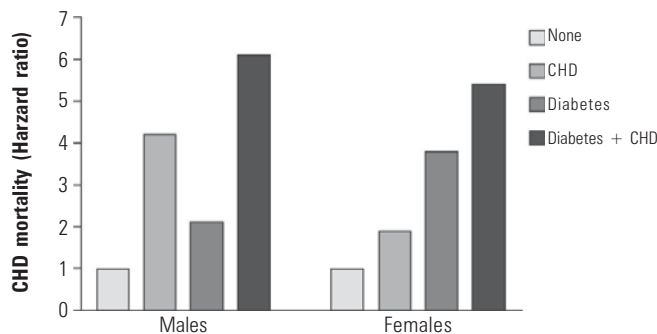
Correspondence to: Ligia J. Dominguez, MD. Viale F. Scaduto 6/c, 90144 Palermo, Italy. Tel: 0039-91-6552885; fax: 0039-91-6552952; e-mail: mabar@unipa.it

**Table 1.** Number of diabetic subjects (in millions) in different regions in the year 2000 and perspectives for the year 2010 (Data from reference 1).

Nation	2000	2010	Increment (%)
North America	14.2	17.5	23
Europe	26.5	32.9	24
Australia	1.0	1.3	33
South America	15.6	22.5	44
Africa	9.4	14.1	50
Russia	84.5	132.3	57
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>221</b>	<b>46</b>



**Figure 1.** Cumulative incidence of morbidity and mortality for myocardial infarction in subjects with and without diabetes mellitus (data from reference 5).



**Figure 2.** Mortality hazard ratio from multivariate analysis of coronary heart disease (CHD) mortality according to the presence of heart disease and/or diabetes (data from reference 7).

35% of cases) before developing hypertension<sup>8,9</sup> but hypertension, once developed, accelerates the course of micro- and macro-vascular disease<sup>8-10</sup>. Based on clinical trials, these patients should receive angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and/or ARBs and other agents to achieve a blood

pressure less than 130/80<sup>8</sup>. In type 2 DM the occurrence of hypertension is 2 to 3 fold greater than in non-diabetic population<sup>1-4</sup>. One of the major contributors to this trend is central/visceral obesity, which is highly prevalent in type 2 diabetes<sup>5,6,10</sup>.

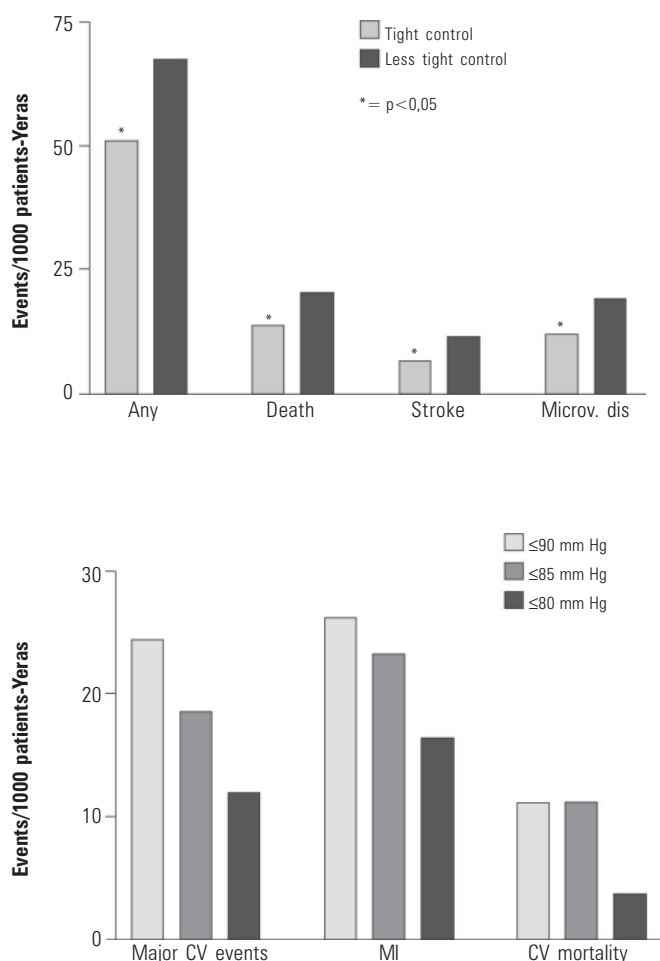
Insulin resistance and other components of the metabolic syndrome are frequently seen in subjects with hypertension<sup>10</sup>, which, in turn, is a known risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus<sup>11,12</sup>. The insulin resistance associated with hypertension is characterized by reduced ability of insulin to stimulate glucose uptake in insulin-sensitive tissues, such as skeletal muscle. This tissue appears to display a specific phenotype in hypertensives including: i) decreased slow-twitch insulin-sensitive muscle fibers and increased fat content; ii) decreased blood flow due to vascular structural changes and vasoconstriction, therefore diminished insulin and glucose delivery; iii) post receptor intracellular signaling abnormalities<sup>10,12,13</sup>. These characteristics are enhanced by aging and sedentary lifestyle<sup>10</sup>.

Insulin intracellular signaling abnormalities may be related to the overexpression of tissue RAS<sup>13</sup> through impaired phosphoinositol-3-kinase/protein kinase C and protein kinase B signaling in skeletal muscle<sup>14</sup> and CV tissue<sup>10,13,15</sup>. This may explain why blocking the RAS with ACE-inhibitors or ARBs may reduce the development of type 2 DM<sup>16</sup>. Conversely, other antihypertensive agents, such as beta-blockers, may increase the tendency of hypertensive subjects to develop type 2 diabetes mellitus<sup>11,12</sup>, perhaps through a decreased skeletal muscle blood flow and body weight gain.

## CVD IN HYPERTENSIVE DIABETIC PATIENTS

The coexistence of hypertension with DM markedly increases the risk of CVD<sup>13</sup>. Systolic blood pressure was a major risk factor for CVD in type 2 DM in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>9</sup>. Indeed, there is increasing evidence that a rigorous blood pressure control markedly reduces CVD and stroke morbidity/mortality as well as development of ESRD in persons with type 2 DM<sup>17,18</sup>. In the UKPDS<sup>17</sup> patients allocated to a tight blood pressure control (144/82 mmHg) had significant reductions in diabetes-related end points and related mortality, in strokes, and in diabetic retinopathy compared to regular control (154/87 mmHg) (Figure 3). Moreover, intensive blood pressure control was more powerful than rigorous glucose control for CVD risk reduction. In the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study<sup>19</sup> CVD events were reduced by 51% in DM patients randomized to a diastolic blood pressure goal lower than 80 mm Hg compared to 90 mm Hg (Figure 3). In the other hand, elderly DM subjects derived more CVD reduction compared with those without DM for systolic hypertension control<sup>20,21</sup>.





**Figure 3.** *Upper panel:* Cardiovascular end point in the UKPDS in patients with and without tight blood pressure control (data from reference 17); any indicates any diabetes-related end point; Deaths indicates diabetes-related deaths. *Lower panel:* cardiovascular events and mortality in patients with diabetes mellitus in relation to tight diastolic pressure control in the HOT trial (data from reference 19). CV indicates cardiovascular; MI, myocardial infarction.

### STROKE IN DIABETIC HYPERTENSIVE SUBJECTS

DM is a well known and growing independent risk factor for stroke, with an incidence among DM up to 3 times that in the general population<sup>1-4,22</sup>. There is an increase short- and long-term mortality in DM patients following stroke and the level of plasma glucose at admission is a predictor of outcomes in these patients<sup>22</sup>. After an 8-year follow up in the UKPDS, increased risk of stroke was strongly associated with systolic hypertension as well as with atrial fibrillation<sup>22</sup>.

Several evidences concur in the notion that rigorous blood pressure control prevents stroke in patients with DM. In the

UKPDS, mean blood pressure of 144/82 mm Hg resulted in 44% relative risk reduction for fatal and nonfatal stroke compared with mean blood pressure of 154/87 mmHg<sup>22</sup>, a greater result compared to the 20% reduction observed the SHEP<sup>21</sup>. In accordance the Syst-Eur trial showed that the excess risk of DM-associated stroke was abolished by antihypertensive treatment in older patients with type 2 DM and isolated hypertension<sup>20</sup>. In a sub-analysis of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study<sup>23</sup> DM patients treated with ramipril showed a combined reduction of myocardial infarction, stroke, and CVD death of 25%, and a stroke reduction of 33%. Recent studies have demonstrated the beneficial effects of an ARB<sup>24</sup> and an ACE/diuretic combination in the reduction of strokes in high-risk patients, including those with DM<sup>25</sup>. Similarly, the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) showed that lowering systolic blood pressure was a very important strategy to reduce stroke incidence in patients with DM<sup>26</sup>. These data support recent guidelines recommending a blood pressure goal of < 130/80 mmHg in patients with DM and hypertension<sup>8-13</sup>, even though large controlled clinical trials to unquestionably demonstrate the benefits of this goal are still needed.

### LIFESTYLE MODIFICATIONS IN DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS

Diabetes development in subjects with impaired glucose tolerance may be prevented by lifestyle modifications emphasizing diet and exercise<sup>27</sup>. Other risk factor such as hyperglycemia and dyslipidemia may as well obtain benefit from a diet with high content of fiber and potassium and lower in refined carbohydrates, fat and salt, associated to moderate exercise. Thus, it is essential to educate the hypertensive DM patients to adopt lifestyle strategies for reducing the risk.

### TREATMENT OF HYPERTENSION IN DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetic nephropathy, which is present in about 35% of diabetics, is a leading cause of ESRD<sup>9,13</sup>. It is characterized by proteinuria, decreased glomerular filtration rate, and high blood pressure. In type 1 DM, nephropathy often precedes or occurs simultaneously with hypertension; therefore it may be a powerful promoter of hypertension in these patients. In type 2 DM, nephropathy occurs in about 20% of subjects affected, but since type 2 DM accounts for 95% of all diabetics, over half of ESRD corresponds to these patients<sup>13</sup>. With the expected rise in the incidence of type 2 DM, it has been estimated that ESRD will double in the next decade<sup>1-2</sup> also because diabetic patients now live longer permitting the development of chronic problems, such as ESRD.

Before the overt development of nephropathy with proteinuria, microalbuminuria (< 30 mg/d; 20  $\mu$ g/min; or 20 mg/g urinary albumin/creatinine ratio on a random sample), predicts the progression of diabetic nephropathy as well as the development of CVD and stroke<sup>13,28,29</sup>. In fact, microalbuminuria has been associated with insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, and the absence of a nocturnal drop in systolic and diastolic blood pressure<sup>13</sup> and is now included as part of the cardiometabolic syndrome<sup>10,13,30</sup> (Table 2). Since microalbuminuria has been related to endothelial dysfunction and increased oxidative stress<sup>13,31</sup> it is reasonable to expect that glomerular damage mirror atherosclerosis in other districts and may predict the occurrence of CVD and stroke<sup>32,33</sup>. In the HOPE trial, the presence of albuminuria doubled the risk for myocardial infarction, stroke, or CVD death and all-cause mortality. The risk of heart failure was 3.7 times greater in diabetics with microalbuminuria compared with those without albuminuria, and all-cause mortality was significantly reduced with the ACE-inhibitor therapy in DM patients with microalbuminuria<sup>33</sup>. Therefore, microalbuminuria measurement is recommended in all newly diagnosed patients with type 2 DM, taking in consideration that diverse factors can affect urinary albumin excretion (fever, poor glycemic control, urinary infections, exercise, and congestive heart failure). Thus, two measurements are needed to confirm the presence of an elevated albumin excretion according to the American Diabetes Association and the National Kidney Foundation recommendations.

**Table 2.** WHO clinical criteria for the cardiometabolic syndrome (Adapted from reference 30).

#### Type 2 diabetes

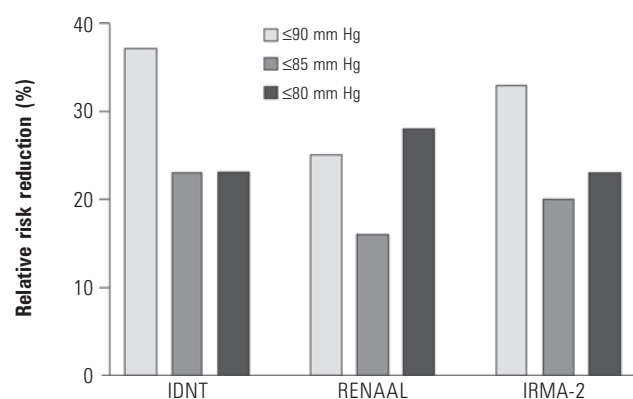
- Impaired fasting glucose
- Impaired glucose tolerance
- or for those with normal fasting glucose levels (<110 mg/dL), glucose uptake below the lowest quartile for background population under investigation, under hyperinsulinemic, euglycemic conditions

#### Plus any 2 of the following:

- Antihypertensive medication and/or high blood pressure ( $\geq$  140 mmHg systolic or  $\geq$  90 mmHg diastolic)
- Plasma triglycerides  $\geq$  150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- HDL cholesterol < 35 mg/dL (0.9 mmol/L) in men or < 39 mg/dL (1.0 mmol/L) in women
- BMI  $>$  30 kg/m<sup>2</sup> or waist: hip ratio  $>$  0.9 in men, 0.85 in women
- Urinary albumin excretion rate  $\geq$  20  $\mu$ g/min or albumin:creatinine ratio  $\geq$  30 mg/g

## RENIN-ANGIOTENSIN SYTEM (RAS) BLOCKADE IN DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS

The benefit of the blockade of the RAS has been demonstrated in several controlled trials. One of the first evidence comes from the Collaborative Study Group which demonstrated that treatment with the ACE inhibitor captopril reduces by half the risk of doubling serum creatinine level and the combined end points of death and ESRD in diabetic patients and this effect was greater than expected from blood pressure control alone<sup>34</sup>. More recent studies have confirmed the renoprotection by means of blockade of the RAS in type 2 DM with ARBs, such as irbesartan<sup>35</sup> with a 20% reduction of combined end point of doubling serum creatinine level, ESRD, or death compared to placebo or amlodipine treatment (Figure 4). The RENAAL study (Reduction in End Points in NIDDM With Angiotensin II Antagonist Losartan) demonstrated that therapy with ARB losartan was associated with a 28% reduction of the risk of ESRD and a 25% reduction in doubling of serum creatinine levels<sup>36</sup> (Figure 4) in DM patients with albumin-creatinine ratio greater than 300 mg/g and a blood pressure goal of < 140/90. In the IRMA-2 study (Irbesartan Microalbuminuria) DM patients with microalbuminuria were followed for two years with a blood pressure goal of < 130/85 mmHg and were assigned to received irbesartan or placebo in addition to other therapies with exception of ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel blockers. In patients receiving irbesartan at high dose (300 mg/d) there was a 70% reduction in the development of proteinuria ( $>$  200  $\mu$ g/min)<sup>37</sup>. Also therapy with the ARB Valsartan (80 mg/d) has been demonstrated to reduce urinary



**Figure 4.** Relative risk reductions of renal damage and ESRD in ARB studies. IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial<sup>35</sup>; RENAAL: Reduction in End Points in NIDDM With the Angiotensin II Antagonist Losartan study<sup>36</sup>; IRMA-2: Irbesartan Microalbuminuria 2 trial<sup>37</sup>.

albumin excretion to a greater extent compared to amlodipine (5 mg/d) with a target blood pressure of < 135/85 mmHg in the presence of equivalent reductions of blood pressure with the two treatments<sup>38</sup>. The combination therapy with an ACE inhibitor and an ARB on diabetic nephropathy has been explored as well<sup>39</sup> demonstrating that after a 12-week combination treatment there is a 50% reduction in urinary albumin/creatinine ratio compared to a lower decrease with either agent alone. There were, though, lower blood pressure values in the combination therapy, which make results interpretation difficult.

## CONCLUSIONS

Hypertension is particularly common among type 2 diabetes patients, augmenting their risk of CVD morbidity and mortality. These patients are as well at high risk of renal damage and ESRD. There is currently sufficient evidence that continuing tight blood pressure control (to a target of < 130/80 mmHg) in patients with type 2 DM is a highly effective strategy for reducing the risk of cardiovascular complications and this goal is now included in international guidelines of hypertension and diabetes management. The use of some antihypertensive drugs is preferred since CV and renal beneficial effects beyond blood pressure control may occur with some agents. In this regard, the blockade of the RAS with ACE inhibitors and ARBs may confer greater cardiovascular benefit among diabetic patients and may prevent the onset of diabetes in hypertensive subjects. Furthermore, these agents exert renal protective effects that retard diabetic nephropathy progression. However, to achieve blood pressure goals in hypertensive patients with DM it is often necessary to add a low-dose diuretic as part of the treatment regimen. Therefore, antihypertensive therapy together with lifestyle modifications concentrated on obesity control and physical inactivity to achieve a rigorous blood pressure control can significantly reduce the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 DM, especially in the growing population of mature diabetics.

## REFERENCES

- Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782-787, 2001.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 23:1278-1283, 2000.
- Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 88:63-88, 2004.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998.
- Grundy SM, Benjamin LJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146, 1999.
- Natarajan S, Liao Y, et al. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 163:1735-1740, 2003.
- Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G. Hypertension in patients with diabetes: strategies for drug therapy to reduce complications. *Postgrad Med* 107:47-54, 2000.
- Perkins BA, Ficociello L, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 348:2285-2293, 2003.
- The Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *N Engl J Med* 348:2294-2303, 2003.
- Griess TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 342:905-912, 2000.
- Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:969-970, 2000.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37:1053-1059, 2001.
- Kim Y-B, Nikonina SE, Ciaraldi TP, Henry RB, Kahn BP. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide-3-kinase, in muscle in type 2 diabetics. *J Clin Invest* 104:733-747, 1999.
- Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H1597-H1602, 2004.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Circulation* 103:163-182, 2001.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340:677-684, 1999.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276:1886-1892, 1996.
- Davis TM, Millems H, Stratten JM, et al. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* 159:1097-1103, 1999.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:1004-1010, 2002.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* .288:2981-2997, 2002.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001.

29. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157:1413-1418, 1997.
30. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 15:539-553, 1998.
31. Bianchi S, Bigazzi R, Quinones GA, et al. Insulin resistance in microalbuminuria hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension* 26:789-795, 1995.
32. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 346:1999-2000, 2002.
33. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al, The HOPE Study Investigators. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 23(suppl 2):B35-B39, 2000.
34. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al, the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
37. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
38. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 106:672-678, 2002.
39. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321:1440-1444, 2000.

## Caros colegas,



O primeiro documento observando a variabilidade cardiovascular é creditado ao reverendo Stephen Hales, que, em 1733, observou uma relação entre o ciclo respiratório, o intervalo entre os batimentos cardíacos e os níveis de pressão arterial. Em 1965, Hon e Lee demonstraram, pela primeira vez, uma aplicação clínica bem definida do estudo da variabilidade da frequência cardíaca na monitorização dos batimentos cardíacos fetais. Entretanto, apenas em 1977, Wolf *et al.* mostraram associação entre menor variabilidade da frequência cardíaca e maior risco de mortalidade em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio. Desde então, muitos progressos foram realizados quanto aos métodos de análise e quanto à interpretação da variabilidade de parâmetros cardiovasculares e respiratórios como pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória. Nos dias atuais, é indiscutível a importância do estudo da variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca, e suas relações recíprocas, como uma janela para a obtenção de informações sobre os mecanismos responsáveis pela regulação do sistema cardiovascular, em diferentes condições fisiológicas e fisiopatológicas.

O uso do computador para registros eletrocardiográficos ou pressóricos permite que seqüências de valores, batimento a batimento, de frequência cardíaca ou pressão arterial sejam facilmente geradas e a variabilidade desses parâmetros possam ser mensurada, por exemplo, por métodos estatísticos como o desvio padrão da média dos valores dessas seqüências. Ainda, o cálculo do espectro da variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca (análise espectral) pode ser facilmente realizado, permitindo a identificação, e quantificação, de ritmos presentes na variabilidade desses parâmetros. Esses ritmos estão intimamente associados à modulação simpática e vagal para o coração e os vasos, fazendo da análise espectral da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca, um método simples e eficiente para a determinação da modulação autonômica cardiovascular.

A importância clínica de avaliar a variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca está bem definida nos dias atuais. Índices de variabilidade desses parâmetros cardiovasculares mantêm estreita relação com prognóstico de doenças cardiovasculares, ou sistêmicas, que cursam com alterações da modulação autonômica cardiovascular, sendo comumente usados para estratificação de risco cardiovascular desses pacientes.

Assim, o propósito deste número da **Revista Brasileira de Hipertensão** é apresentar conceitos fundamentais relativos à importância da variabilidade de parâmetros cardiovasculares como pressão arterial e frequência cardíaca, e também destacar alguns métodos comumente utilizados na sua avaliação. Para isso, contamos com a colaboração de importantes pesquisadores brasileiros que atuam nessa área do conhecimento. Assim, espero que os leitores possam tirar o melhor proveito dos artigos, e que a difusão destes conhecimentos contribua, tanto para aqueles que se dedicam à pesquisa como para os que atuam no âmbito clínico.

**Rubens Fazan Junior**  
Editor Convidado

# Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo

Heart Rate Variability as a Tool for the Investigation of the Autonomic Nervous System

Jorge Pinto Ribeiro<sup>1</sup>, Ruy Silveira Moraes Filho<sup>1</sup>

## RESUMO

A quantificação da variabilidade da frequência cardíaca, estudada por métodos no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não-lineares, tem sido amplamente utilizada como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. Este artigo revisa uma série de estudos desenvolvidos no laboratório do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nos quais índices de variabilidade da frequência cardíaca foram avaliados através de bloqueio farmacológico, sob efeito agudo e crônico do exercício e em condições patológicas. Durante exercício dinâmico, com aumento progressivo de cargas, a influência da atividade simpática na frequência cardíaca não se tornou progressivamente mais importante em intensidades elevadas. Atletas treinados aerobicamente apresentam retardo na condução atrioventricular, o qual pode ser explicado por adaptações intrínsecas do sistema de condução. Índices da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência detectaram atividade parassimpática do repouso, mas não atividade simpática gerada por exercício de moderada intensidade. Em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares frequentes, a administração de amiodarona reduziu índices do domínio do tempo, achado que se associou à presença de arritmia e sua supressão. Índices derivados do mapa de retorno tridimensional, método desenvolvido por estes autores, foram capazes de quantificar modulação simpática e parassimpática ao nó sinusal, identificaram disfunção autonômica em pacientes com diabetes melito e em outras condições fisiológicas e patológicas. Estudos experimentais também sugerem que o mapa de retorno tridi-

mensional pode ser útil na avaliação da variabilidade da pressão arterial. Os resultados destes experimentos indicam que índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, no domínio do tempo e os índices derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do sistema nervoso autônomo em condições fisiológicas e patológicas.

## PALAVRAS-CHAVE

Bloqueio farmacológico, exercício, análise espectral, índices no domínio do tempo, dinâmica não-linear, variabilidade da pressão arterial.

## ABSTRACT

Quantification of heart rate variability by time and frequency domains indices, as well as by non-linear methods has been extensively used as a tool for study of the autonomic nervous system. This review presents a series of studies conducted in our laboratory, where indices of heart rate variability were evaluated under pharmacological blockade, under the effect of acute and chronic exercise, and in pathological conditions. During incremental exercise the sympathetic influence to the heart rate did not increase progressively at higher intensities. Aerobically trained athletes presented delay in atrioventricular conduction associated with intrinsic changes in the conduction system. Time and frequency domain indices of heart rate variability detected resting parasympathetic activity but did not detect sympathetic activity of moderate intensity exercise. In patients with heart failure and frequent ventricular arrhythmias, administration of amiodarone resulted in reduction of time domain indices, a finding that was

Recebido: 14/01/2005 Aceito: 26/02/2005

<sup>1</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência para: Jorge Pinto Ribeiro. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350 – 90035-007 – Porto Alegre – RS. Fone: (51) 2101 8344; fax: (51) 2101 8657; e-mail: jpribeiro@cpovo.net

associated with the presence and suppression of ventricular arrhythmias. Three-dimensional return map-derived indices quantified parasympathetic as well as sympathetic modulation to the sinus node, were capable to detect autonomic dysfunction in diabetic patients and other pathological as well as physiological conditions. Experimental studies also suggest that the three-dimensional return map may be useful in the quantification of blood pressure variability. The results of our experiments indicate that time and frequency domain

indices of heart rate variability and indices derived from the three-dimensional return map may represent different characteristics of the autonomic nervous system in physiological and pathological conditions.

#### KEY WORDS

Pharmacological blockade, exercise, spectral analysis, time domain indices, non-linear dynamics, blood pressure variability.

## INTRODUÇÃO

O conhecimento de que as flutuações da frequência cardíaca, batimento a batimento, refletem a interação do sistema nervoso simpático e parassimpático veio oferecer uma janela para o estudo do sistema nervoso autônomo (SNA) a partir do estudo da variabilidade da frequência cardíaca, com aplicação clínica. Os mecanismos de controle e os métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca têm sido estudados a partir da análise das respostas e adaptações de variáveis a intervenções fisiológicas ou farmacológicas e da observação dos efeitos resultantes de condições patológicas. Nesse contexto, o estudo das respostas ao exercício físico dinâmico é particularmente útil, por permitir uma aplicação de diferentes níveis de estresse, quantificáveis através da carga de trabalho ou das repercussões em respostas metabólicas. O espectro das modificações do SNA a estímulos fisiológicos e patológicos crônicos pode ser exemplificado, de um lado, pelas adaptações ao exercício dinâmico regular e, de outro, pelo envolvimento dos sistemas simpático e parassimpático na insuficiência cardíaca e na neuropatia autonômica do diabetes melito. No estudo de métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca, o bloqueio farmacológico com propranolol e atropina permite isolar a contribuição dos componentes simpático e parassimpático. Neste artigo, apresenta-se uma série de estudos fisiológicos, metodológicos e clínicos que utilizam a análise da variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de avaliação do SNA no ser humano. Além disso, relata resultados iniciais de estudos experimentais sobre variabilidade da pressão arterial.

## CONTROLE AUTÔNOMICO DA RESPOSTA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AO EXERCÍCIO

No exercício com aumento progressivo de cargas, a frequência cardíaca aumenta de forma senoidal, com aumento lento inicial, seguido de fase de aumento linear e, em cargas muito

elevadas, pode apresentar uma estabilização<sup>1</sup>. Estudos prévios haviam demonstrado, através de bloqueio farmacológico em humanos, que o sistema nervoso parassimpático apresenta retirada progressiva em teste máximo. Além disso, sugeriram que o estímulo simpático ao nó sinusal também aumentava progressivamente até o esforço máximo. Entretanto, naqueles estudos, o bloqueio simpático não foi completo nas cargas elevadas, persistindo dúvidas sobre o papel do sistema nervoso simpático em cargas elevadas de trabalho.

Para utilizar o exercício físico dinâmico como forma de estressar de maneira controlada o SNA, reavaliou-se a real contribuição dos componentes simpático e parassimpático para o aumento da frequência cardíaca ao exercício com aumento progressivo de cargas<sup>2</sup>. Estes pesquisadores demonstravam particular interesse em avaliar os mecanismos autonômicos relacionados com a quebra da curva da frequência cardíaca em relação à carga de trabalho nas intensidades próximas do esforço máximo<sup>1</sup>. Este estudo, com bloqueio farmacológico, revelou que a despeito de um maior estímulo simpático, sugerido pelos níveis crescentes de concentração sanguínea de catecolaminas<sup>3</sup>, a influência simpática na frequência cardíaca não aumenta em cargas elevadas.

## ADAPTAÇÕES AO EXERCÍCIO FÍSICO DINÂMICO

Além de seu efeito agudo, a prática regular de exercícios é capaz de influenciar o SNA simpático e parassimpático em longo prazo. Atletas condicionados aerobicamente apresentam frequência cardíaca mais baixa em repouso e em cargas submáximas de exercício. Esse fato pode ser atribuído à redução da frequência cardíaca intrínseca, a aumento do tono parassimpático e à diminuição do tono simpático. Entretanto, até recentemente, controvérsias ainda persistiam no que diz respeito à possível contribuição de cada um desses fatores

no controle da frequência cardíaca em atletas. Índices da variabilidade da frequência cardíaca vêm sendo utilizados para representar o balanço simpático-vagal em atletas. A atividade física intensa e continuada, através da prática de exercícios, predominantemente dinâmicos, modifica o equilíbrio da modulação autonômica, pendendo para ação predominantemente vagal da variabilidade da frequência cardíaca de 24 horas. Por outro lado, o efeito destas adaptações autonômicas ao treinamento físico no sistema excito-condutor de atletas não era conhecido.

Utilizando cardioestimulação transesofágica, demonstrou-se que atletas altamente condicionados apresentam atraso na condução atrioventricular, demonstrado pela redução da frequência cardíaca correspondente ao ponto de Wenckebach<sup>4</sup>. Como esse retardo na condução atrioventricular pode ser explicado apenas parcialmente por ação do sistema nervoso parassimpático, levantou-se a hipótese de que o condicionamento físico poderia induzir alterações da condução atrioventricular intrínseca. Essa hipótese foi recentemente confirmada neste laboratório, através de protocolo de estudo eletrofisiológico invasivo, em atletas e sedentários, sob bloqueio farmacológico<sup>5</sup>. Os dados, em conjunto com estudos prévios, sugerem que programas curtos de treinamento aeróbio resultam em diminuição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática ao coração, enquanto o treinamento aeróbio desenvolvido em muitos anos pode acompanhar-se de alterações cardíacas estruturais, resultando no fenômeno conhecido como retro-alimentação eletro-mecânica, que induziria importantes adaptações intrínsecas dos sistema excito-condutor cardíaco<sup>5</sup>.

## MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Nos últimos anos, observa-se interesse crescente no desenvolvimento de métodos que possam descrever o comportamento das oscilações cardiovasculares. Entre os vários métodos disponíveis para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca destacam-se os realizados no domínio da frequência ou no domínio do tempo. Além disso, métodos de abordagem não-linear também têm sido desenvolvidos.

### VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA

Os métodos no domínio da frequência conseguem individualizar e quantificar os diferentes componentes de frequência de uma oscilação complexa. A análise espectral é o método no domínio da frequência mais utilizado, tendo se tornado valioso instrumento na avaliação do sistema cardiovascular. No estudo da variabilidade da frequência cardíaca, usualmente esse método identifica oscilações em três bandas de frequência. Essas oscilações podem ser classificadas como sendo

de alta frequência, entre 0,2 a 0,4 Hz, de média frequência, ao redor de 0,1 Hz, e de baixa frequência, entre 0,02 a 0,07 Hz. As oscilações de alta frequência coincidem com a frequência respiratória. A oscilação da frequência cardíaca secundária à respiração, conhecida como arritmia sinusal respiratória, é um fenômeno mediado pelo vago, através de estímulos diretos dos centros respiratórios cerebrais, mas que depende também de reflexos cardiopulmonares. Os componentes de baixa frequência são influenciados tanto pela modulação simpática como pela modulação vagal. Foi demonstrado que esses componentes aumentam durante algumas intervenções em laboratório, que sabidamente aumentam a atividade simpática. Nessas circunstâncias, o método tem sido empregado com sucesso. As evidências em relação à participação simpática na gênese desses componentes, quando são avaliados durante exercício dinâmico, ainda são controversas.

### VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO DOMÍNIO DO TEMPO

Outra forma de avaliar o comportamento das oscilações cardiovasculares é calcular a dispersão em torno da média da frequência cardíaca analisada por período prolongado. Por levarem em consideração o fator tempo e não o fator frequência, como na análise espectral, os índices derivados desse tipo de abordagem são conhecidos como índices no domínio do tempo. Apesar de traduzirem de forma muito simplificada o complexo comportamento do sistema cardiovascular, esses índices fornecem informações relevantes.

Antes da ampla disponibilidade de microcomputadores potentes, Ewing *et al.*<sup>6</sup> padronizaram um conjunto de testes para avaliar a integridade do SNA, baseados nas respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial a estímulos padronizados. De uma forma geral, os testes que avaliam a variação da frequência cardíaca referem-se à integridade do sistema nervoso parassimpático e os que avaliam a variação da pressão arterial, ao sistema nervoso simpático. Apesar de serem muito usados na prática clínica e em laboratório, ainda há dúvidas quanto à escolha do melhor teste. Além disto, eles apresentam problemas de padronização, a sensibilidade e a reprodutibilidade são baixas, existe a necessidade de cooperação por parte do paciente e fornecem informação exclusivamente sobre um período restrito de tempo.

Após o advento dos microcomputadores potentes, inúmeros índices começaram a ser calculados, utilizando períodos mais longos de tempo. Os diferentes índices são calculados utilizando apenas os intervalos RR normais, desprezando-se os artefatos e as ectopias. Os índices mais popularizados até o momento, com as suas abreviações conhecidas internacionalmente, são os seguintes<sup>7</sup>: desvio padrão de todos intervalos RR normais (SDNN); média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minu-



tos (SDNNi); desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em intervalos de cinco minutos (SDANNi); raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD); percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50).

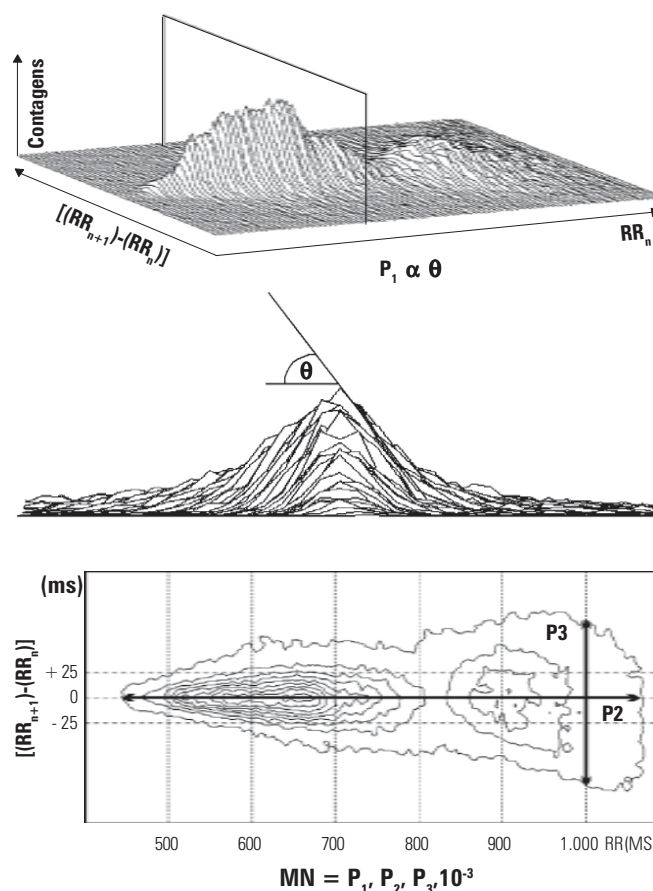
O significado fisiológico desses índices, quando calculados por períodos longos de tempo, tem sido estudado basicamente através da correlação com os achados da análise espectral. De uma forma geral, todos eles correlacionam-se com os componentes de alta frequência, mas não permitem distinguir quando as alterações da variabilidade da frequência cardíaca são devidas a aumento do tônus simpático ou a retirada do tônus vagal. Há poucas informações na literatura sobre a representação simpática e parassimpática nos índices no domínio do tempo analisada com bloqueio farmacológico.

Partindo do pressuposto de que durante o repouso existe um predomínio de ativação parassimpática e a 70% da carga máxima existe predominância de atividade simpática<sup>2</sup>, delineou-se o experimento no qual indivíduos normais permaneceram em repouso por 40 minutos e exercitaram-se a 70% da carga máxima por 20 minutos. Com esta abordagem, pôde-se estudar índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência sob bloqueio farmacológico. Esses experimentos demonstraram claramente a dificuldade destes índices em detectar atividade simpática ou mesmo balanço simpatovagal<sup>8</sup>.

#### MÉTODOS NÃO-LINEARES

Nos últimos anos, o crescente interesse pelo comportamento dos sistemas dinâmicos não-lineares, em diversas áreas da ciência, começou a influenciar também o estudo da regulação cardiovascular. A não-linearidade está presente em todos os sistemas vivos, produzindo comportamentos irregulares, que não são identificados corretamente pelas técnicas estatísticas convencionais. Diversas ferramentas específicas para o estudo dos sistemas dinâmicos não-lineares já foram utilizadas para estudar as oscilações do sistema cardiovascular. Dentre os métodos que facilitam a visualização da estrutura do sistema, o de aplicação mais simples é o mapa de retorno. O mapa de retorno representa a relação de um determinado evento na série temporal representado no eixo x, com o próximo evento, representado no eixo y. Quando o mapa de retorno é empregado para avaliar séries temporais longas, como é o caso dos registros eletrocardiográficos de 24 horas, ocorre grande sobreposição de pontos, impedindo a visualização do comportamento do sistema no interior da distribuição. Outra limitação do método é o fato de a análise ser freqüentemente subjetiva, impedindo a quantificação dos resultados.

Devido ao grande interesse existente em compreender o funcionamento do sistema cardiovascular e à necessidade de contornar as limitações dos métodos já existentes, optou-se por desenvolver um novo método denominado mapa de retorno tridimensional. Este método é uma modificação do mapa de retorno clássico, construído para evitar sobreposição de pontos e permitir quantificação dos padrões de comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Para estudar a frequência cardíaca, o mapa de retorno tridimensional foi construído como  $RR_n$  versus  $[(RR_{n+1})-(RR_n)]$  versus densidade (Figura 1). Para sua adequada aplicação, este método necessitava ser validado sob o efeito de intervenções fisiológicas e farmacológicas.



**Figura 1.** Definição dos índices derivados do mapa de retorno tridimensional. Topo: mapa de retorno tridimensional construído como  $RR_n$  versus  $[(RR_{n+1})-(RR_n)]$  versus contagens; o plano marcado intercepta a distribuição através do ponto de maior densidade; contagens representam o número de vezes que cada evento se repete, gerando sobreposição de pontos. Meio: distribuição apresentada ao longo do eixo  $RR_n$ ;  $P_1$  é inversamente proporcional à inclinação média da distribuição ( $\theta$ ), medida na densidade máxima, ao longo do plano descrito acima. Baixo: curvas de nível;  $P_2$  é a largura máxima e  $P_3$  é o comprimento máximo.  $MN$  é o produto de  $P_1, P_2, P_3 \cdot 10^{-3}$ .

A partir destes estudos prévios<sup>8</sup>, ficou clara a limitação dos índices no domínio do tempo e da frequência para detectar atividade simpática. Isto motivou estes pesquisadores a desenvolver um método de análise não-linear com potencial de detecção de atividade simpática. A contribuição do mapa de retorno tridimensional da frequência cardíaca ao arsenal de métodos já disponíveis parece ser exatamente sua capacidade de avaliar a modulação simpática sobre o nó sinusal. Outros métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca são marcadamente representativos da modulação vagal, como os no domínio do tempo e os componentes de alta frequência da análise espectral. Por outro lado, mesmo durante períodos de definida atividade simpática<sup>2</sup>, esses índices não são capazes de representar a modulação simpática<sup>8</sup>.

Neste estudo de bloqueio farmacológico durante os períodos de exercício moderado, a variabilidade da frequência cardíaca estava muito reduzida, em consequência da grande retirada vagal. Nessas condições, a modulação autonômica da frequência cardíaca aparentemente fica restrita à influência simpática<sup>2</sup>. Apesar disso, a administração de propranolol aumentou a variabilidade da frequência cardíaca, traduzida pelo aumento de  $P_1$  no mapa de retorno tridimensional<sup>9</sup>. Isso não permite afirmar que esse índice represente diretamente a atividade simpática, mas é provável que o comportamento das oscilações da frequência cardíaca, traduzido por  $P_1$ , não acessível pelas abordagens lineares habituais, seja reflexo de mecanismos não-lineares subjacentes, modulados pelo sistema nervoso simpático.

Assim como acontece com a frequência cardíaca, a pressão arterial apresenta oscilações batimento a batimento que podem ser estudadas no domínio do tempo e da frequência, assim como por técnicas não-lineares. Tem-se aplicado a abordagem do mapa de retorno tridimensional na análise da pressão intra-arterial de ratos. Utilizou-se o mapa de retorno tridimensional de pressão arterial para estudar ratos com diabetes melito induzido por estreptozotocina<sup>10</sup>. Os animais foram tratados com insulina, sete, 14, 30 e 120 dias após a administração da estreptozotocina.

Aos sete dias, observou-se diminuição dos índices  $P_1$ ,  $P_2$  e MN nos ratos diabéticos, quando comparados aos controles, sem alteração dos valores de  $P_3$ . Esta menor variabilidade da pressão arterial foi acompanhada de aumento da variabilidade da frequência cardíaca, calculada pelo desvio padrão dos intervalos RR, sugerindo inesperada melhora da modulação autonômica nas fases iniciais da doença.

Finalmente, utilizou-se o mapa de retorno tridimensional para estudar a variabilidade da pressão arterial em ratos submetidos à sobrecarga salina e a bloqueio do óxido nítrico<sup>11</sup>. A sobrecarga salina promoveu aumento na variabilidade da pressão arterial, representado por valores de  $P_1$  e  $P_2$  superiores

aos dos controles. Após bloqueio do óxido nítrico, a variabilidade da pressão arterial retornou aos valores de controle, sugerindo que o aumento na produção do óxido nítrico tem um papel importante na adaptação à sobrecarga salina.

## CONDIÇÕES PATOLÓGICAS QUE AFETAM A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias condições patológicas afetam o SNA, com impacto importante sobre os índices da variabilidade da frequência cardíaca e com reconhecida relevância clínica. Entre essas destacam-se a insuficiência cardíaca e a neuropatia diabética. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, a variabilidade da frequência cardíaca pode estar reduzida. Os pacientes com redução de SDNN apresentaram maior taxa de mortalidade anual, quando comparados aos pacientes com variabilidade da frequência cardíaca normal.

No diabetes melito, o comprometimento autonômico é complicação freqüente, que acomete ambos os ramos do SNA, manifestando-se, entre outras formas, pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, a qual está associada com aumento da mortalidade. Tradicionalmente, o diagnóstico de neuropatia autonômica no diabetes melito é feito através dos testes autonômicos padronizados por Ewing *et al.*<sup>6</sup>, mas os novos métodos computadorizados são cada vez mais empregados, tanto com análise de períodos longos, como em períodos mais curtos de tempo. Os índices no domínio do tempo de 24 horas mais representativos da atividade vagal estão diminuídos nos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica. Entretanto, esses métodos nem sempre permitem detectar fases mais precoces da neuropatia autonômica diabética.

Neste estudo de disfunção autonômica em pacientes diabéticos<sup>9</sup>, os índices do mapa de retorno tridimensional apresentaram melhor acurácia do que os demais índices no domínio do tempo estudados. Entre eles,  $P_1$  apresentou os melhores resultados, apesar de não se correlacionar com nenhum dos índices lineares. É possível que o bom desempenho desse índice e a sua independência em relação aos demais índices lineares utilizados seja decorrente das suas características não-lineares e pelo fato de ele poder estar representando a modulação simpática. Em pacientes chagásicos ainda sem evidência de cardiopatia, observou-se redução isolada de  $P_3$ , sugerindo a presença de comprometimento vagal precoce<sup>12</sup>.

## EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Várias intervenções farmacológicas utilizadas freqüentemente na prática clínica alteram a atividade do SNA e a varia-

bilidade da frequência cardíaca. O efeito de fármacos, com ação cardiovascular na variabilidade da frequência cardíaca, tem sido amplamente estudado em diferentes condições clínicas. Uma vez que a disautonomia está associada a pior prognóstico, pode-se postular que drogas que tenham efeito favorável ao equilíbrio autonômico, além dos esperados efeitos clínicos benéficos, possam ser mais adequadas para o tratamento de cardiopatas.

Como a eficiência da análise da variabilidade da frequência cardíaca é dependente da estacionariedade do sinal analisado e da ausência de artefatos, o efeito de arritmias ou de seu controle com agentes antiarrítmicos sobre índices da variabilidade da frequência cardíaca é de relevância clínica. Demonstrou-se que a supressão parcial de arritmias ventriculares resultantes da administração de amiodarona a pacientes com insuficiência cardíaca reduz índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência sem que isto signifique um efeito do medicamento na função autonômica<sup>13</sup>. Estes achados apontam para a limitação do uso de índices de variabilidade da frequência cardíaca no cenário clínico. Além disso, salientam a importância do conhecimento da ação de medicamentos sobre esses índices.

Como os índices de variabilidade da frequência cardíaca fornecem informação prognósticas em algumas doenças em que ocorre comprometimento do SNA, seria desejável utilizar intervenções terapêuticas para melhorar o controle autonômico. Neste contexto, algumas estratégias têm sido testadas. Em indivíduos normais, demonstrou-se que a administração aguda de piridostigmina, um inibidor da colinoesterase, resulta em aumento significativo de índices da variabilidade da frequência cardíaca<sup>14</sup>. Da mesma forma, pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica apresentaram melhora de índices de variabilidade da frequência cardíaca após a administração deste medicamento<sup>15</sup>. Esta melhora autonômica acompanhou-se de diminuição da densidade de arritmias ventriculares em 24 horas, sugerindo que a administração de piridostigmina possa ter eventual benefício clínico para estes pacientes, hipótese que deve ser avaliada por estudos de administração crônica e com avaliação de desfechos clinicamente relevantes.

Estudos prévios sugeriam que o uso de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa poderia melhorar o controle autonômico do coração e que isto teria implicações prognósticas. Recentemente, foi concluído ensaio clínico randomizado, onde se testou os efeitos de dois tipos de reposição hormonal na variabilidade da frequência cardíaca de mulheres pós-menopausa<sup>16</sup>. Este estudo mostrou que os esquemas de reposição hormonal não tiveram efeito significativo na variabilidade da frequência cardíaca, achado que é compatível com a falta de

proteção cardiovascular da reposição hormonal em mulheres pós-menopausa encontrada em grandes ensaios clínicos<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados destes experimentos indicam que índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, no domínio do tempo e os índices derivados do mapa de retorno tridimensional apresentam características distintas do SNA em condições fisiológicas e patológicas. Para que quaisquer desses métodos sejam utilizados amplamente na clínica, são necessários estudos prospectivos demonstrando, não somente que a informação derivada dos métodos é capaz de realizar diagnóstico e estabelecer prognóstico, mas que estas informações poderão ter impacto na conduta clínica.

## AGRADECIMENTOS

Para a realização dos experimentos relatados neste artigo, os membros da equipe receberam bolsas de iniciação científica, aperfeiçoamento, mestrado, doutorado e de pesquisador da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PROPESQ-UFRGS), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES). Além disso, os experimentos foram realizados com verbas do Fundo de Amparo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e do Programa de Incentivo de Núcleos de Excelência (PRONEX).

## REFERÊNCIAS

1. Ribeiro JP, Fielding RA, Hughes V, Black A, Bochesse MA, Knuttgen HG. Heart rate break point may coincide with the anaerobic and not the aerobic threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:220-224.
2. Ribeiro JP, Ibáñez JM, Stein R. Autonomic control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.
3. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB *et al*. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989;80(2):314-23.
4. Stein R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimerman LI, Ribeiro JP. Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-7.
5. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimerman L, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:1033-8.
6. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-98.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
8. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79:69-73.

9. Moraes RS, Ferlin EL, Polanczyk CA, Rohde LEP, Zaslavski L, Gross JL, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Autonomic Neuroscience Basic and Clinical* 2000;83:90-9.
10. Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, Medeiros S, Moraes RS, Ferlin E, Fernandes TG, Ribeiro JP, Schmid H, Irigoyen MC. Time-course of changes in heart rate and blood pressure variability streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin. *Brazilian J Med Biol Res* 1997;30:1081-6.
11. Lacchini S, Ferlin E, Moraes R, Ribeiro JP, Irigoyen MC. Contribution of nitric oxide to arterial pressure and heart rate variability in rats submitted to high-sodium diet. *Hypertension* 2001;38:326-31.
12. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MOC. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;141:260-5.
13. Rohde LEP, Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin EL, Ribeiro JP. Effect of partial arrhythmia suppression with amiodarone on heart rate variability of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:31-6.
14. Nóbrega ACL, Reis AF, Moraes RS, Bastos BG, Ferlin E, Ribeiro JP. Enhancement of heart rate variability by cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *Clinical Autonomic Research* 2001;11:11-7.
15. Behling A, Moraes RS, Rhode LE, Ferlin EL, Nóbrega ACL, Ribeiro JP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *American Heart Journal* 2003;146:494-00.
16. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MCO, Ribeiro JP. Hormone replacement therapy does not affect 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *PACE* 2005;28:S172-77.

# Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva

## Heart Rate and Arterial Pressure Variability in Congestive Heart Failure

Valdo José Dias da Silva<sup>1</sup>, Elizabete Nogueira Januário<sup>1</sup>

### RESUMO

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) constitui atualmente enorme problema de saúde pública em todo o mundo. Vários estudos têm demonstrado na ICC incidência aumentada dos eventos arrítmicos potencialmente fatais, incluindo morte súbita. As possíveis causas da instabilidade elétrica do ventrículo insuficiente decorrem, provavelmente, das alterações relacionadas ao remodelamento miocárdico e à ativação simpática. A análise de variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) pode ser empregada para estimativa indireta de alterações autonômicas no sistema cardiovascular. No contexto da ICC, análise espectral da variabilidade da FC tem revelado, além de redução na variabilidade total, paradoxal redução das oscilações de baixa frequência da FC (marcador de modulação simpática). Tal redução mostrou-se com elevado valor preditor de risco cardiovascular. Embora os mecanismos da redução das oscilações lentas da FC, apesar da grande ativação simpática decorrente da ICC, não sejam totalmente conhecidos, algumas hipóteses são sugeridas: hiporresponsividade beta-adrenérgica periférica, alterações nos osciladores simpáticos centrais, depressão barorreflexa, excitação dos quimiorreceptores etc. A mesma redução também se observa na variabilidade da PA, a qual também depende, ao menos parcialmente, da integridade do arco barorreflexo. Tomados em conjunto, a redução da variabilidade da FC e da PA em baixa frequência, observada em pacientes e modelos experimentais de ICC, pode decorrer, ao menos parcialmente, de uma disfunção barorreceptora. Tais alterações poderiam contribuir para um maior risco de eventos arrítmicos e de morte súbita observado na ICC.

### PALAVRAS-CHAVE

Frequência cardíaca, pressão arterial, insuficiência cardíaca.

### ABSTRACT

Congestive heart failure (CHF) is a major cause of death worldwide, with the prevalence rising with aging. Several reports have demonstrated an increased incidence of life-threatening cardiac arrhythmias and sudden death associated with CHF. The possible causes of electrical instability of dysfunctional ventricle are probably due to myocardial remodeling and neuro-humoral over-activity, mainly sympathetic activation. Analysis of heart rate (HR) and arterial pressure (AP) variability may be performed to indirectly estimate autonomic changes in cardiovascular system. Regarding CHF, spectral analysis of HR variability (HRV) has revealed a reduction of total variance as well as a paradoxical decrease in low frequency oscillations of HRV (a marker of sympathetic modulation) in moderate and severe CHF in humans and experimental animals. This reduction in LF presents a marked cardiovascular risk predictive value in CHF patients. Although the mechanisms of that reduction in slow oscillations, despite of sympathetic over-activity associated to CHF, are not completely understood, some hypothesis are raised: peripheral beta-adrenergic hypo-responsiveness, changes in central sympathetic oscillators, chemoreceptor excitation, baroreceptor sensitivity depression, etc. The same LF component reduction is also observed in AP variability, which also depends at least partially on baroreflex arc integrity. Regarding all of these findings,

Recebido: 18/01/2005 Aceito: 06/02/2005

<sup>1</sup> Disciplina de Fisiologia do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

Correspondência para: Valdo José Dias da Silva. Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Praça Manoel Terra, 330 – 38015-050 – Uberaba – MG; e-mail: anobrega@urbi.com.br

the reduction of total variance and low frequency components of both HR and AP variabilities, observed in patients and experimental animals with CHF, may be, at least in part, due to baroreceptor dysfunction. These changes could contribute to a higher risk of life-

threatening arrhythmic events including sudden death in CHF patients.

#### KEY WORDS

Heart rate, arterial pressure, heart failure.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pela sua incidência e pelo seu impacto na economia e na qualidade de vida dos cidadãos, constitui atualmente enorme problema de saúde pública, que desperta interesse crescente, tanto das autoridades sanitárias, quanto de médicos em particular<sup>1</sup>.

O envelhecimento das populações, que se deve em grande parte aos progressos tecnológicos e científicos alcançados nas últimas décadas, particularmente no campo da medicina, é um dos fatores que determina o aumento crescente da incidência da ICC<sup>1</sup>. De igual modo, a capacidade de aumentar a sobrevida de doentes que sofrem de doença coronária e outras grandes causas de insuficiência cardíaca, é apontada como fator relevante, que contribui para maior incidência de insuficiência cardíaca nos nossos dias<sup>1</sup>.

Até recentemente, o conhecimento dos mecanismos etiopatogênicos da insuficiência cardíaca era limitado. Entretanto, nas últimas décadas grande volume de dados científicos vem acumulando-se e abrindo novas perspectivas e aplicações terapêuticas.

Um dos aspectos que tem sido mais evidenciado nos últimos tempos, no que se refere à fisiopatologia da insuficiência cardíaca, é o papel do sistema nervoso autônomo (SNA)<sup>2,4</sup>.

Na evolução da insuficiência cardíaca, assiste-se a ativação progressiva do simpático, cuja base etiopatogênica ainda não foi definida, porém parece estar associada à disfunção dos barorreceptores e/ou outros aferentes cardiovasculares<sup>5</sup>, à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e ao aumento da secreção da vasopressina<sup>3,4</sup>. Estas alterações fisiopatológicas condicionam o prognóstico da ICC, através da sua ação deletéria sobre o leito vascular e sobre o músculo cardíaco<sup>2,4</sup>.

Vários estudos têm demonstrado na ICC incidência aumentada dos eventos arrítmicos potencialmente fatais, incluindo a morte súbita<sup>6</sup>. As possíveis causas da instabilidade elétrica do ventrículo insuficiente decorrem provavelmente das alterações relacionadas ao remodelamento miocárdico e à ativação de fatores neuro-humorais<sup>7,8</sup>.

Dadas as implicações fisiopatológicas e prognósticas das alterações autonômicas em pacientes com ICC, a avaliação do estado funcional do SNA passa a ser de grande valia, não

só na predição de risco dos pacientes com ICC, bem como na orientação da abordagem terapêutica mais adequada.

Várias são as técnicas disponíveis para a avaliação da função autonômica cardiovascular, dentre as quais pode-se citar a medida de catecolaminas circulantes, respostas a estímulos estressantes, teste da função barorreflexa, registro eletromiográficos de fibras simpáticas vasomotoras e outros. A maioria destas técnicas, embora úteis na estimativa do estado autonômico do paciente com ICC, é em sua grande maioria, invasivas e de difícil execução no contexto clínico ambulatorial<sup>9,10</sup>.

Mais recentemente, para a análise do SNA cardiovascular, métodos computadorizados específicos têm sido desenvolvidos, os quais quantificam a variabilidade natural presente nos valores dos ciclos cardíacos normais, detectadas, por exemplo, através de registro contínuo do eletrocardiograma de longa duração. Reflexos simpáticos e parassimpáticos atuando sobre o nódulo sinusal, produzem modificações constantes dos ciclos cardíacos, expressão dos efeitos modulatórios autonômicos sobre o marcapasso sinusal do coração. Assim, a quantificação das flutuações dos ciclos cardíacos normais permite, de forma indireta, uma avaliação do perfil autonômico cardíaco<sup>2,11</sup>.

Dois métodos são normalmente utilizados para a avaliação da variabilidade cardiovascular. Um explora o domínio de tempo, usando índices estatísticos (tais como, desvio padrão ou variância) extraídos das variações temporais dos ciclos (expressos normalmente em ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos adjacentes<sup>2</sup>. Outro, no domínio da frequência, define e separa, por meio da análise espectral, os diversos componentes oscilatórios em frequências e amplitudes distintas<sup>12-14</sup>.

Três principais componentes espectrais, expressos em termos de áreas que integram determinadas faixas de frequências espectrais, foram descobertos em seres humanos. Em relação à variabilidade da frequência cardíaca (FC), um componente inclui as frequências espectrais muito baixas (*very low frequency*: VLF ou MBF < 0,04 Hz), provavelmente relacionado a termo-regulação, ao sistema renina-angiotensina etc. Um segundo componente reúne as frequências

espectrais baixas (*low frequency*: LF ou BF = 0,04 a 0,15 Hz), relacionado com a modulação autonômica barorreflexa, refletindo predominantemente modulação simpática. Um terceiro componente, que integra as altas frequências espectrais (*high frequency*: HF ou AF = 0,15 a 0,50 Hz), coincide com o ritmo respiratório, o qual expressa exclusivamente a influência parassimpática sobre o nodo sinusal, manifestada pela arritmia sinusal respiratória (Figura 1)<sup>12-15</sup>.

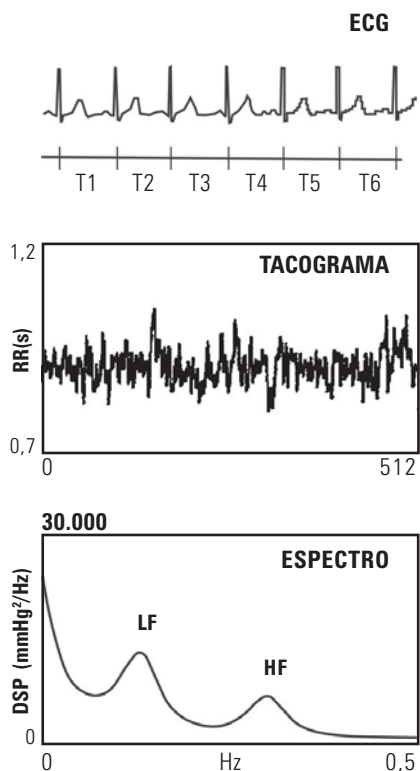
Apesar destes parâmetros espectrais, notadamente os componentes LF e HF, na grande maioria dos casos, comportarem-se de forma esperada quanto à capacidade dos mesmos de estimar o balanço simpatovagal cardíaco, discrepâncias e incoerências têm sido descritas na literatura, principalmente associadas a alguns estados fisiopatológicos, como a ICC<sup>16-23</sup>.

Alguns autores têm descrito uma elevação significativa do componente LF da variabilidade da FC em pacientes portadores de graus leves a moderados de ICC, compatível com o comprovado aumento na atividade e/ou tônus simpático cardíaco<sup>18-20</sup>.

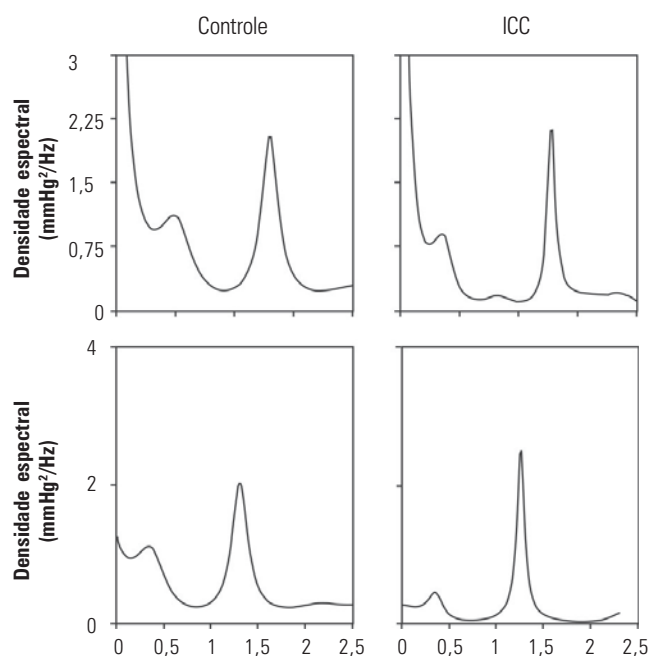
Entretanto, nas formas mais avançadas e mais graves de ICC, onde a atividade e/ou tônus simpático, estimados por dosagens de catecolaminas plasmáticas, *spillover* de

catecolaminas ou por medida direta da atividade nervosa simpática muscular, encontram-se excessivamente elevados, o esperado aumento no componente LF, não tem sido observado. Ao contrário, sensível redução deste componente tem sido descrita nas formas mais avançadas de ICC tanto em seres humanos como em animais experimentais, como o rato (Figura 2)<sup>16-24</sup>. Trabalhos recentes encontraram uma elevada associação entre baixos valores de LF e risco cardiovascular aumentado de eventos arritmicos e de morte súbita em pacientes portadores de ICC<sup>24,25</sup>. Tais resultados implicaram os baixos valores do componente LF da variabilidade da FC como um preditor de risco cardiovascular independente. O uso deste preditor, independente na identificação de pacientes com risco cardiovascular aumentado, poderia ser benéfico na medida em que poderia orientar o clínico a tomar medidas preventivas, entre as quais, o uso de antiarrítmicos, como a amiodarona ou betabloqueadores, ou mesmo a implantação de desfibriladores-cardioversores implantáveis<sup>24</sup>.

Os mecanismos definitivamente implicados como causadores da reduzida potência da banda LF em pacientes com insuficiência cardíaca severa não estão esclarecidos, o que aponta para grande necessidade de estudos adicionais para



**Figura 1.** Perfil espectral (painel painel) de uma série temporal de intervalos RR (painel central) de um ser humano saudável. Note-se os componentes espectrais LF (*low frequency*) e HF (*high frequency*) da variabilidade do intervalo RR. (DE = densidade espectral).



**Figura 2.** Espectro individual da variabilidade do intervalo RR (acima) e da pressão arterial sistólica (abaixo) de animais representativos do grupo-controle e do grupo com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) decorrente de infarto do miocárdio. Note-se a redução do componente LF em ambos os espectros de variabilidade no animal com insuficiência cardíaca.

o real entendimento da gênese do componente LF da variabilidade da FC e de sua redução na ICC moderada a severa.

Além disso, os estudos de variabilidade cardiovascular realizados em modelos experimentais de ICC têm se restringido à análise de variabilidade apenas da FC. Pouco se conhece sobre os efeitos da insuficiência cardíaca sobre a variabilidade da pressão arterial sistêmica<sup>26-28</sup>. Como os barorreceptores são fundamentais no controle da variabilidade da pressão arterial (PA) e a sensibilidade dos barorreceptores encontra-se prejudicada durante a ICC<sup>29,30</sup>, é possível que os componentes espectrais da PA encontrem-se também modificados na ICC.

As possíveis razões para o comportamento aparentemente paradoxal da variabilidade LF do intervalo RR na insuficiência cardíaca moderada a severa não são muito bem conhecidas. Uma possível explicação seria a reduzida responsividade do nó sinusal ao estímulo simpático<sup>20,31</sup>. Isto poderia ser decorrente, talvez, da redução no número de receptores beta-adrenérgicos cardíacos, conseqüente a um tono simpático cardíaco persistentemente alto<sup>32,33</sup>.

Uma segunda explicação, para a redução do componente LF do intervalo RR na insuficiência cardíaca, poderia estar relacionada à perda do comportamento oscilatório da atividade nervosa simpática no estado de hiperatividade simpática vigente na insuficiência cardíaca severa, provavelmente decorrente da saturação de potenciais de ação conduzidos pelas fibras simpáticas ou por uma saturação sináptica no nível do nó sinusal, o qual perderia a capacidade de manter uma modulação rítmica na faixa de frequência de LF<sup>31,34</sup>.

Mais recentemente, Van de Borne *et al.*<sup>21</sup> e Notarius *et al.*<sup>22</sup> registraram, em pacientes com ICC moderada a severa o intervalo RR e, simultaneamente, a atividade nervosa simpática muscular. Em ambos os trabalhos, a análise espectral das medidas de intervalo RR, bem como da atividade nervosa simpática muscular, mostraram que componente LF reduzido caracteriza ambas as variabilidades do intervalo RR e da atividade simpática dirigida aos vasos sanguíneos musculares em pacientes com ICC pós-infarto do miocárdio<sup>21</sup>. Assim, estas anormalidades oscilatórias afetam a saída central do SNA em pacientes com insuficiência cardíaca e podem indicar que a ausência de componente LF na variabilidade do intervalo RR não é exclusivamente uma conseqüência de alterações periféricas na responsividade de órgãos-alvo ao estímulo autonômico<sup>21</sup>.

Outro possível mecanismo, poderia ser o efeito central da excitação neuro-humoral aumentada na insuficiência cardíaca, onde níveis circulantes excessivamente altos de catecolaminas, angiotensina II e vasopressina poderiam comprometer as funções regulatórias autonômicas em um nível central<sup>9</sup>.

Além disso, um prejuízo na regulação circulatória barorreflexa, bem documentado na insuficiência cardíaca<sup>35-38</sup>, poderia,

assim, ser uma possível explicação para a redução de LF na variabilidade do intervalo RR. A variabilidade da FC na banda LF é mediada em parte pelo parassimpático vagal. Assim, a redução do componente LF poderia estar relacionada à retirada parassimpática vagal, possivelmente devido à sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca deprimida. Significativa relação inversa entre os valores absoluto e normalizado do componente LF, bem como da razão LF/HF, e a sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca, foi observada em animais enfardados com insuficiência cardíaca<sup>39</sup>. Isto indica que o barorreflexo atenuado deve estar contribuindo significativamente para a redução do componente LF do intervalo RR no modelo de insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio. Como a resposta barorreflexa a fenilefrina é mediada principalmente pelo parassimpático vagal, é possível que a atenuação da variabilidade LF do intervalo RR seja, principalmente, conseqüente à perda da modulação LF da atividade nervosa vagal. Embora poucos sejam os relatos de análise espectral da atividade nervosa vagal, componente LF está presente na atividade nervosa vagal e sofre modificações dependentes do barorreflexo à semelhança do sistema nervoso simpático<sup>13</sup>.

Por fim, outra possibilidade a ser considerada é o papel da estimulação quimiorreceptora no contexto da ICC. Sabe-se que os quimiorreceptores periféricos são estimulados durante a insuficiência cardíaca moderada a grave<sup>40</sup>. Ao mesmo tempo, é muito bem descrita a interação inibitória existente entre as vias quimiorreceptoras e barorreceptoras, provavelmente situada na primeira estação sináptica em nível bulbar, o núcleo do trato solitário<sup>41</sup>. Durante a hiper-excitação quimiorreceptora provocada por hipoxemia e/ou queda na perfusão dos corpos aórticos ou carotídeos, além de resposta de hiperventilação e estimulação simpática vasomotora, observa-se também redução sensível na resposta barorreflexa cardíaca e arterial<sup>41</sup>. Como na insuficiência cardíaca, por provável má perfusão dos quimiorreceptores, excitação aumentada dos mesmos se verifica, é possível que a depressão barorreflexa possa ser ao menos parcialmente dependente da ação dos quimiorreceptores.

Em seres humanos, bem como em modelos experimentais de insuficiência cardíaca, o componente HF da variabilidade do intervalo RR pode não sofrer modificações significativas quando expresso em unidades absolutas. Em conseqüência à redução da variabilidade LF, o componente HF expresso em unidades normalizadas sofre, em geral, significativa elevação, indicando certa preponderância do mesmo sobre o componente LF durante a insuficiência cardíaca. Assim, parece haver certa preservação da modulação respiratória do intervalo RR na insuficiência cardíaca, em concordância com achados prévios da literatura em seres humanos e em animais experimentais<sup>11,13,16,36,41</sup>.



A análise da variabilidade da PA, no contexto da insuficiência cardíaca, tem revelado redução na variabilidade total (variância) e no componente oscilatório LF. O componente LF da variabilidade da PA coincide com as ondas lentas da PA, as ondas de Mayer, e tem sido postulado como marcador indireto da atividade simpática vasomotora periférica modulada pela alça barorreflexa arterial<sup>47</sup>. A redução na atividade simpática vasomotora, a redução na resposta vascular periférica ao neurotransmissor do simpático, a saturação nas descargas do nervo simpático periférico com perda de ação modulatória ou a perda da oscilação LF na atividade simpática, conseqüente à redução na sensibilidade barorreflexa, poderia estar implicada na redução das flutuações LF observadas na PA sistêmica. Como redução perceptível na sensibilidade barorreflexa cardíaca é observada tanto em modelos experimentais como em pacientes com ICC, é possível que esta mesma redução seja observada para o controle barorreflexo simpático vasomotor, assim explicando, ao menos parcialmente, a redução do componente LF da variabilidade da PA. Este comportamento das oscilações LF da PA é muito semelhante ao comportamento destas mesmas oscilações em animais submetidos à desnervação sino-aórtica crônica<sup>47</sup> e indicam que o barorreflexo arterial pode estar implicado na gênese das oscilações LF ou ondas de Mayer da PA<sup>42</sup>. Curiosamente, ao contrário do observado em animais com desnervação sino-aórtica, a variância ou variabilidade total também sofre marcada redução. Em situação de depressão da atividade barorreceptora, como a observada durante a desnervação sino-aórtica experimental, o esperado seria o grande aumento na variabilidade total da PA, uma vez que, importante mecanismo atenuador de oscilações da PA encontra-se deprimido. A redução de variabilidade total (variância) da PA em ratos com insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio, assim, aparentemente, contraria os achados habituais esperados durante marcada redução da sensibilidade barorreflexa. Estes resultados são concordantes com achados da literatura obtidos de pacientes com ICC, nos quais a variabilidade total da PA medida em curto ou em longo prazo (24 horas) encontra-se reduzida<sup>20,26,28</sup>.

Teerlink e Clozel<sup>45</sup> ao avaliarem, por telemetria, a variabilidade circadiana da PA, quantificando o desvio padrão (raiz quadrada da variância), também encontraram resultados parecidos em ratos com insuficiência cardíaca devido ao infarto do miocárdio.

As razões pelas quais esta redução de variabilidade total estaria acontecendo são desconhecidas. É possível que a hiper-ativação mantida do sistema renina-angiotensina e/ou da vasopressina, os quais parecem estar implicados na gênese de oscilações de muito baixa frequência, possa contribuir para a reduzida variabilidade da PA na ICC<sup>28</sup>. Entretanto, no que se refere à patogenia da

variabilidade total reduzida da PA na insuficiência cardíaca, estudos adicionais fazem-se necessários para melhor esclarecer a questão.

## CONCLUSÃO

A avaliação da modulação autonômica cardiovascular, por meio de análise de variabilidade da FC e da PA em modelos experimentais e em pacientes com insuficiência cardíaca, mostra que a modulação de baixa frequência da variabilidade do intervalo RR e da PA encontra-se bastante atenuada. Esta redução encontra-se significativamente associada à diminuição da sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca, sugerindo que esta redução do componente LF é, ao menos em parte, dependente da modulação barorreflexa vagal cardíaca oscilando na faixa de frequência LF. Tais alterações são verificadas principalmente em animais ou pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave e correlacionam-se significativamente com elevada incidência de arritmias cardíacas e morte súbita.

Estudos mais aprofundados são ainda necessários para explicar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e nas conseqüências da redução da variabilidade cardiovascular, no contexto da ICC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, *et al.* Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
2. Kleiger, RE, Miller, JP, Bigger Jr JT, Moss, AJ, Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
3. Schrier RW, Abraham WT. Mechanisms of Disease: Hormones and Hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med* 1999;341:577-85.
4. Jessup M, Brozena S. Medical Progress: Heart failure. *N Engl J Méd* 2003;348:2007-18.
5. Mircoli L, Fedele L, Benetti M, Bolla GB, Radaelli A, Perlini S, Ferrari AU. Preservation of the baroreceptor heart rate reflex by chemical sympathectomy in experimental heart failure. *Circulation* 2002;106:866-72.
6. Bigger Jr JT, Dresdale RJ, Heissenbuttel RH, Weld FM, Wit AL. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. *Pro. Card Dis* 1977;19:255-300.
7. Zehender M, Utzolino S, Furtwangler A, Kasper W, Meinertz T, Just H. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68(11):1138-42.
8. Wit AL, Janse MJ. Ventricular arrhythmias in the acute phase of myocardial ischemia and infarction. *In: The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction: electrophysiological mechanisms.* New York: Futura Publishing 1993:174-260.
9. Castro CLB de, Nóbrega ACL de, Araújo CGS de. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica: parte I. *Arq Bras Cardiol* 1992a;59(1):75-85.
10. Castro CLB de, Nóbrega ACL de, Araújo CGS de. Testes autonômicos cardiovasculares: uma revisão crítica: parte II. *Arq Bras Cardiol* 1992b;59(2):151-8.
11. Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF, Mohanty PK. Autonomic pathophysiology in heart failure patients: sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest* 1990;85:1362-71.
12. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-3.

13. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
14. Task Force of the European Society of Cardiology; the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Guidelines: Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
15. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
16. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988;61:1292-9.
17. Adamopoulos S, Piepoli M, McCance A, et al. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70:1576-82.
18. Guzzetti S, et al. Heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosc* 2001;90:102-5 Review.
19. Guzzetti S, et al. Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction. *Basic Res Cardio*. 2002;97:97-104.
20. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1100-7.
21. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95(6): 1449-54.
22. Notarius CF, Butler GC, Ando SI, Pollard MJ, Senn BL, Floras JS. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci* 1999; 96: 557-65.
23. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475-82.
24. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
25. Szabo BM, Van Veldhuisen D, Van Der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-80.
26. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PM, Altman DG, Raftery EB. Effects of chronic congestive heart failure secondary to coronary arterial disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am J Cardiol* 1998;62(10):755-9.
27. Butler GC, Ando S, Floras JS. Fractal component of variability of heart rate and systolic blood pressure in congestive heart failure. *Clin Sci* 1997;92:543-50.
28. Giles TD, Kerut EK, Roffidal LE, Jones R, Given MB, Hutchinson H, Tresznewsky. The influence of dose of angiotensin I-converting enzyme inhibitor on systolic blood pressure variability in heart failure: a substudy of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival in heart failure (ATLAS) trial. *Blood Press Monit* 2001;6:81-4.
29. Chen JS, Wang W, Cornish KG, Zucker IH. Baro and ventricular reflexes in conscious dogs subjected to chronic tachycardia. *Am J Physiol* 1992;263:H1084-9.
30. Thames MD, Kinugawa T, Smith ML, Dibner-dunlap ME. Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:56A-60.
31. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-22.
32. Nielson CP, Vestal RE.  $\alpha$ -Adrenoreceptors and aging. In: Amery A, Staessen J. (ed.). *Handbook of Hypertension*, New York: Elsevier 1989;12:51-62.
33. Bristow MR, Andreson FL, Port DJ, Sker IL, Hershberger RE. Differences in beta-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:1024-39.
34. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, Ceconi C. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *B Heart J* 1994;71:422-30.
35. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995; 88: 103-9.
36. Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* 1984;69:451-60.
37. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992;69:523-31.
38. Casadei B, Conway J, Forfar C, Sleight P. Effect of low doses of scopolamine on RR interval variability, baroreflex sensitivity, and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1996;75:274-80.
39. Janeiro EN. Modulação Autonômica Cardiovascular em Ratos com Insuficiência Cardíaca após Infarto do Miocárdio. Dissertação (Mestrado em Patologia). Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2003.
40. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 2003;177:377-84.
41. Boscan P, Pickering AE, Paton JF. The nucleus of the solitary tract: an integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents. *Exp Physiol* 2002;87:259-66.
42. Eckberg DL, Nerhed C, Vallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol Lond* 1985; 365:181-96.
43. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res* 1990;167:130-41.
44. Cerutti C, Barres C, Paultre C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities rats: assesment by spectral analysis. *Am J Physiol* 1994;266(5):H1993-2000.
45. Teerlink JR, Clozel JP. Hemodynamic variability and circadian rhythm in rats with heart failure: role of locomotor activity. *Am J Physiol* 1993;264(6):H2111-8.

# Avaliação da complexidade da dinâmica cardiovascular por entropia amostral

## Evaluating cardiovascular dynamic complexity using sample entropy

Koichi Sameshima<sup>1</sup>, Daniel Yasumasa Takahashi<sup>1</sup>, Luiz Antonio Baccalá<sup>2</sup>

### RESUMO

Até os anos 1990 acreditava-se que para manter uma homeostase adequada era preciso que o sistema cardiovascular obedecesse a um ritmo regular, ou seja, um "bom coração" seria aquele capaz de manter um ritmo regular de pouca variabilidade. Contudo, novas abordagens oriundas do estudo de sistemas dinâmicos não-lineares trouxeram evidências teóricas e experimentais mostrando exatamente o contrário: maior adaptabilidade homeostática relaciona-se com uma maior capacidade do sistema cardiovascular em gerar padrões de ritmicidade mais erráticos, de maior complexidade. Assim conjectura-se que um sistema cardiovascular avaliado em repouso, com um padrão dinâmico mais complexo e menos regular, disponha de uma faixa dinâmica mais ampla de adaptação permitindo melhor regulação homeostática. Neste trabalho, demonstra-se a utilidade de medida estatística simples para estimar o grau de complexidade do padrão temporal de ritmicidade cardíaca, denominada entropia amostral, aplicada a dados do repositório *PhysioBank*, disponíveis na Internet. Mostra-se que ela declina com a idade e que é menor em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Por ser facilmente acessível aos clínicos perante a disponibilidade universal de sistemas digitais de monitoração, sugere-se o uso de entropia amostral em protocolos clínicos de hipertensão arterial para, por exemplo, avaliar os efeitos de diversos medicamentos anti-hipertensivos ou de exercícios físicos sobre o padrão de complexidade da dinâmica cardiovascular, analisado em diversas escalas de tempo.

### PALAVRAS-CHAVE

Ritmo cardíaco, complexidade, adaptabilidade.

### ABSTRACT

Before the 1990's the regular cardiac rhythm was presumed a necessary condition for proper maintenance of cardiovascular homeostasis. However, new tools derived from nonlinear dynamic systems revealed exactly the opposite, i.e. higher homeostatic capability is correlated with cardiovascular system state being able to generate more erratic heart beating rhythm, i.e. with higher complexity when at rest. Thus one may conjecture that a cardiovascular system with higher complexity is able to adapt more easily to a larger dynamic range, allowing better homeostatic control. In this work the usefulness of a simple statistics for measuring complexity in temporal patterns known as sample entropy is reviewed and applied to a collection of data from the electronic free access *PhysioBank* archive. The analyses confirmed that sample entropy declines with age and that it is also significantly diminished in patients with congestive heart failure. Because sample entropy is easily computed using widely available digital monitoring systems, it is possible to suggest its utility in a large range of clinical protocols, such as testing high blood pressure patients for the effect of antihypertensive drugs or physical exercise at multitude of time scales.

### KEY WORDS

Cardiac rhythm, complexity, adaptability.

Recebido: 09/01/2005 Aceito: 18/02/2005

1 Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Correspondência para: Prof. Dr. Koichi Sameshima. Laboratório de Neurociência Cognitiva e Processamento de Informação Neural, Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo 455 sala 4301 – 01246-903 – São Paulo – SP. Tel. (11) 3066-7155; Fax: (11) 3066-7382; e-mail: ksameshi@usp.br

## INTRODUÇÃO

A monitoração eletrocardiográfica contínua mostra que o ritmo de batimento cardíaco instantâneo de uma pessoa saudável, ainda que em completo repouso, apresenta rápidas flutuações. Antes da década de 1990 acreditava-se que a adequada manutenção da homeostase do organismo requeria que o sistema cardiovascular mantivesse um ritmo regular descrito como “ritmo cardíaco sinusal e regular” por cardiologistas em sua rotina de avaliação clínica. Neste conceito clínico clássico, implicitamente um “bom coração” é aquele capaz de manter um ritmo regular de pouca variabilidade em lapsos curtos e médios de observação. No entanto, com os avanços proporcionados pelas abordagens de sistemas dinâmicos não-lineares e métodos de análise de séries temporais associados a esses conceitos, acumulam-se evidências experimentais indicando exatamente o contrário. Maior e mais rápida adaptabilidade do sistema cardiovascular de um indivíduo mais saudável se relacionam à geração de padrões de ritmicidade cardíaca mais erráticos, mais irregulares e de maior complexidade em repouso. Uma confirmação indireta vem da observação de que o coração de idosos ou de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que apenas se adaptam adequadamente dentro de uma faixa dinâmica restrita, caracteriza-se justamente por apresentar um padrão de batimentos mais homogêneos, mais regular, de variabilidade mais previsível, ou seja, de menor complexidade quando em repouso.

Assim pode-se conjecturar que um sistema cardiovascular avaliado em repouso, com padrão dinâmico mais complexo e menos regular disponha de faixa dinâmica mais ampla de adaptação permitindo melhor regulação homeostática. Dentro desta linha de raciocínio, uma medida estatística de complexidade por meio de um índice simples poderia ser útil e interessante como indicador na avaliação clínica ou na monitoração em unidades de tratamento intensivo de pacientes com algum problema cardiovascular, por exemplo, ICC, isquemia ou arritmias cardíacas. Há também algumas evidências de que a complexidade da dinâmica cardiovascular declina com o envelhecimento<sup>1</sup>.

Neste contexto, cabem diversos questionamentos do ponto de vista de correlacionar estados cardíacos mais saudáveis com diversos tipos de práticas esportivas, investigando, por exemplo, quais seriam o tipo e grau de exercício físico mais adequados para preservar, ou mesmo aumentar, a complexidade dinâmica do sistema cardiovascular e, por conseguinte, a saúde cardiovascular na senescência. Hoje, esta questão poderia ser respondida por meio de estudos epidemiológicos de difícil avaliação devido à influência de múltiplos fatores sobre os quais não se tem controle experimental adequado. Do ponto de vista clínico, um protocolo experimental mais atraente seria

aquele em que cada indivíduo fosse seu próprio controle, pois isto facilitaria a avaliação separada de cada um dos fatores.

O presente trabalho tem o intuito de mostrar a viabilidade e utilidade de uma medida estatística simples ao alcance de clínicos ou fisiologistas, pela disponibilidade de medidas contínuas e automatizadas de diversas variáveis fisiológicas feitas por meio de sistemas de aquisição digital de sinais, bastante disseminados em laboratórios de pesquisa e em ambientes hospitalares.

Para se determinar o grau de complexidade ou irregularidade do padrão temporal de ritmicidade cardíaca, aplicou-se o conceito de entropia proveniente da termodinâmica e teoria da informação. Embora haja diversas maneiras de defini-la operacionalmente, empregou-se aqui uma medida estatística relacionada com a entropia de Kolmogorov conhecida como entropia amostral<sup>2</sup>. A entropia amostral deriva da entropia aproximada<sup>3</sup> em que se introduziu aperfeiçoamento para análise de amostras finitas<sup>2,4</sup>.

## MÉTODO

### ROTINA COMPUTACIONAL

A entropia amostral é uma família infinita de estatística cujo valor depende da escolha de valores de seus parâmetros  $m$ ,  $r$  e  $N$ , explicados a seguir. Qualitativamente a entropia amostral é um método que avalia a similaridade temporal de uma série de  $N$  pontos. Assim, quanto maior a similaridade dentro da série temporal entre seqüências de comprimento  $m$ , menor será o valor de entropia amostral. O parâmetro  $r$  corresponde à fração do desvio padrão ( $dp$ ) do segmento da série temporal em análise que será usado como medida de similaridade, isto é, se a diferença máxima entre cada um dos  $m$  elementos de pares de seqüências em comparação for menor que  $r$  versus  $dp$ , consideram-se as duas seqüências similares. Por fim, “EnAm ( $m$ ,  $r$ ,  $N$ )” é o negativo do logaritmo natural da probabilidade condicional que duas seqüências similares por  $m$  pontos permaneçam similares no ponto seguinte, em que a autocomparação não é incluída no cálculo da probabilidade<sup>2</sup>. A rotina de cálculo computacional da entropia amostral, EnAm, foi implementada em MATLAB (Mathworks Inc., EUA) e pode ser apreciada no Apêndice.

Fruto de experiências prévias dos autores e de relatos na literatura, neste trabalho adotaram-se  $m = 2$  e  $r = 0,15$ <sup>2,3,5,6</sup>. Na escolha do tamanho de segmento,  $N$ , consideraram-se dois aspectos: primeiro, tomar o menor segmento possível que permitisse monitorar a flutuação da complexidade em escala de tempo pequena; e, em segundo lugar, ter um segmento suficientemente longo para obter uma estimativa consistente<sup>3,7,8</sup>. A prática demonstra que a escolha de  $N > 128$  conduz a estimativas consistentes da entropia amostral.

Assim a estatística particular adotada foi EnAm ( $m = 2$ ,  $r = 0,15$ ,  $N = 180$ )<sup>2,5,6</sup>.

Utilizou-se SPSS versão 10 para análises estatísticas.

#### DADOS UTILIZADOS

Para exemplificar a utilidade da medida de complexidade pelo cálculo da entropia amostral, usaram-se dados de intervalo RR obtidos de registros de eletrocardiograma por "Holter", publicamente disponibilizados na rede mundial, de 20 indivíduos normais e de 29 pacientes com ICC<sup>1,9</sup>.

Os registros de aproximadamente 24 horas de duração de 20 indivíduos normais do grupo-controle (sete do sexo masculino, na faixa etária de 26 a 67 anos, e 13 do sexo feminino, de 20 a 50 anos) foram obtidos do banco de dados *MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database*.

Os registros de ICC, com duração idêntica são do *Congestive Heart Failure RR Interval Database* perfazendo oito homens com idades de 39 a 68 anos e duas mulheres com 38 e 59 anos, além de 19 registros de indivíduos com gênero não documentado. Os pacientes estão considerados segundo as classes funcionais da *New York Heart Association* em grau I (quatro indivíduos), grau II (oito indivíduos) e grau III (17 indivíduos)<sup>1</sup>, mas para a presente análise todos foram alocados em um único grupo ICC.

Segundo as informações do repositório *PhysioBank*, o tempo de batimento cardíaco nos registros de ambos os bancos de dados foi inicialmente obtido por procedimento automatizado e posteriormente corrigido manualmente para se determinar o intervalo RR de batimento cardíaco.

Todos os arquivos utilizados aqui, listados na tabela 1, podem ser obtidos no repositório *PhysioBank*<sup>1</sup>.

As médias de idade entre os dois grupos são estatisticamente diferentes,  $p < 0,001$ , pelo teste  $t$  para amostras independentes (Tabela 2).

#### ANÁLISE DOS DADOS

A entropia amostral foi calculada a cada 180 intervalos RR, que em um indivíduo com frequência cardíaca média de 80 bpm corresponde a um segmento de 135 segundos, resultando em aproximadamente 640 valores de entropia amostral para cada indivíduo. Para os mesmos segmentos, determinaram-se a frequência cardíaca média e o desvio padrão da frequência cardíaca (para fins de comparação com a entropia amostral).

**Tabela 1.** Lista de arquivos do *PhysioBank* utilizados.

Controle		ICC	
16265	19090	chf201	chf216
16272	19093	chf202	chf217
16273	19094	chf203	chf218
16420	19140	chf204	chf219
16483	19830	chf205	chf220
16539		chf206	chf221
16773		chf207	chf222
16786		chf208	chf223
16795		chf209	chf224
17052		chf210	chf225
17453		chf211	chf226
17693		chf212	chf227
18177		chf213	chf228
18184		chf214	chf229
19088		chf215	

Controle - banco de dados MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database; ICC - banco de dados Congestive Heart Failure RR Interval Database, ambos do repositório PhysioBank - <http://physionet.incor.usp.br/physiobank/database/>.

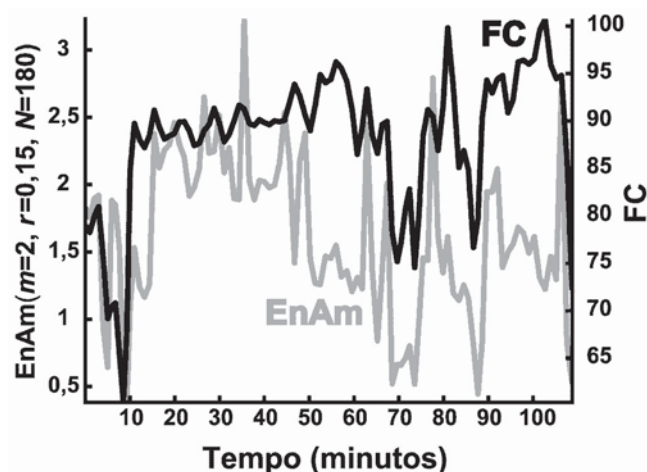
Utilizando os mesmos conjuntos de dados determinou-se também a diferença entre intervalos RR consecutivos. Tal medida pode ser interpretada como aceleração cardíaca instantânea. Este procedimento de pré-processamento é comumente utilizado para subtrair tendências de variações lentas de séries temporais, e serve para restringir a análise dos sinais ao seu caráter de flutuação rápida, sem destruir o padrão de complexidade da seqüência original do batimento cardíaco.

A figura 1 mostra um resultado típico de análise de um trecho de registro de aproximadamente 110 minutos, em que segmentos de 180 batimentos consecutivos, sem sobreposição, foram utilizados para cálculos da frequência cardíaca média e da entropia amostral.

Para cada indivíduo, calcularam-se a entropia amostral, a média da frequência cardíaca e a aceleração cardíaca de cada segmento de 180 batimentos cardíacos, bem como a frequência cardíaca e o desvio padrão dos batimentos cardíacos. As comparações das médias entre os grupos dos valores das entropias amostrais, frequência cardíaca e seu desvio padrão

**Tabela 2.** Comparação da média das idades entre os dois grupos.

	Média	desvio padrão	P
Controle (N=20)	55,20	11,60	< 0,001
ICC (N=29)	36,80	11,32	



**Figura 1.** Evoluções temporais da entropia amostral da frequência cardíaca instantânea (linha cinza), EnAm ( $m = 2, r = 0,15, N = 180$ ), e da frequência cardíaca média de segmentos de 180 batimentos (linha preta) de um indivíduo do grupo-controle (arquivo "16265.atr"). Note-se que a entropia amostral não varia conjuntamente com a frequência cardíaca.

foram realizadas por meio do teste  $t$  para amostras independentes. Calcularam-se também os coeficientes de correlação de Pearson entre todas essas variáveis, mais a idade.

## RESULTADOS

As comparações das médias entre os grupos estão sumarizadas na tabela 3. Mostrou-se que há diferença significativa entre os valores das entropias amostrais da frequência e da aceleração cardíacas, mas não foi possível rejeitar a hipótese nula de que a frequência cardíaca e o seu desvio padrão sejam iguais para os dois grupos considerados.

A análise de correlação de Pearson (Tabela 4) mostrou que há correlações negativas significativas entre idade e os valores das entropias amostrais, o que também é mostrado no gráfico de dispersão da figura 2. Portanto, para esta amostra de registros analisados, a complexidade da dinâmica cardiovascular decai significativamente com o envelhecimento. Observa-se também forte correlação positiva entre as entropias amostrais da frequência cardíaca e da aceleração cardíaca, mas não entre a frequência cardíaca ou seu desvio padrão com a idade. Não se constatou presença de correlação significativa entre a frequência cardíaca e as entropias amostrais, demonstrando que as entropias amostrais não estão correlacionadas com a frequência cardíaca, confirmando os resultados mostrados na figura 1. Em outras palavras, o nível de complexidade cardiovascular não está correlacionado com a frequência cardíaca média.

A seguir, ajustou-se o modelo de regressão logística utilizando como variáveis independentes a idade, as entropias amostrais da frequência e aceleração cardíacas, frequência

**Tabela 3.** Comparações de diversas variáveis entre grupos Controle e ICC.

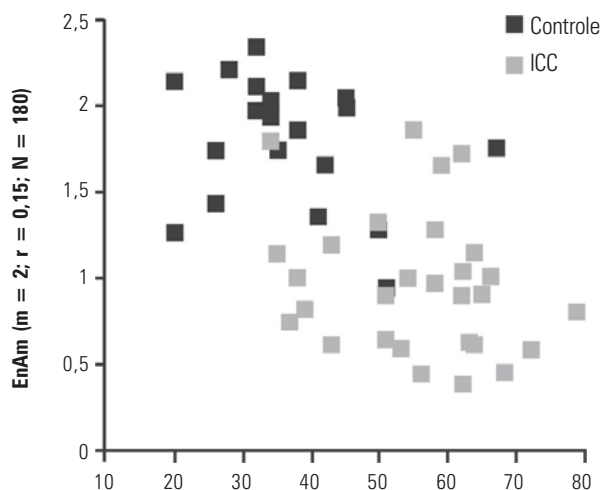
	Controle	ICC	P
EnAm FC	1,5340	1,0459	<0,001
EnAm dFC	1,7993	0,9713	<0,001
FC	91,79	88,01	0,264
dp FC	1,80	0,97	0,367

Controle – grupo de pacientes normais saudáveis; ICC – grupo de pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva; EnAm FC – entropia amostral da frequência cardíaca; EnAm dFC – entropia amostral da aceleração cardíaca; FC – frequência cardíaca; dp FC desvio padrão da frequência cardíaca; p – níveis de significância da comparação entre grupos-controle e ICC pelo teste  $t$  de duas amostras.

**Tabela 4.** Coeficientes de correlação de Pearson ( $r_p$ ) entre idade, medidas de entropia amostral e de frequência cardíaca.

	Idade	EnAm FC	EnAm dFC	FC
EnAm FC	- 0,486**			
EnAm dFC	- 0,584**	0,956**		
FC	0,001	0,243	0,270	
ep FC	0,109	0,015	-0,003	0,422**

EnAm FC – entropia amostral da frequência cardíaca; EnAm dFC – entropia amostral da aceleração cardíaca; FC – frequência cardíaca; ep FC – erro padrão da frequência cardíaca; \*\*correlação significativa com  $p < 0,01$ .



**Figura 2.** Gráfico de dispersão mostrando a presença de correlação linear negativa (coeficiente de correlação de Pearson  $r_p = 0,584$ ) entre a entropia amostral da aceleração cardíaca e a idade dos indivíduos normais, do grupo-controle, (■) e pacientes com ICC (■). Note-se que os indivíduos do grupo normal são mais jovens que os indivíduos do grupo ICC.

cardíaca e seu erro padrão, e como variável dependente o diagnóstico dos indivíduos (correspondente ao grupo-controle ou com ICC). Utilizaram-se os algoritmos *backward stepwise* e *forward stepwise* para ajuste, obtendo-se o mesmo modelo em ambos os casos. O modelo final ajustado com regressão logística apresentou como variáveis explicativas apenas a idade e a entropia amostral da aceleração cardíaca. O teste de ajuste do modelo de Hosmer-Lemeshow indicou que o modelo alcançou um ajuste adequado para os dados considerados. Este modelo de predição apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 80% (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Apesar da aparente simplicidade dos procedimentos de análise, e da própria rotina computacional de cálculo de complexi-

dade preconizados neste trabalho, a experiência dos autores mostra que a complexidade estimada pela entropia amostral/aproximada está consistentemente correlacionada com estados fisiológicos, quer seja em análise de variáveis cardiovasculares, quer em análise de eletroencefalogramas<sup>5,10,11</sup>. Recomenda-se o uso da entropia amostral, pois a entropia aproximada requer cuidado na escolha do parâmetro  $r^2$ .

Quando se analisam dados gerados a partir de modelos matemáticos em que se pode manipular a complexidade das séries temporais geradas, a estimativa da entropia amostral correlaciona-se consistentemente com a irregularidade ou imprevisibilidade da série, mas não a entropia aproximada<sup>2,3,5,8,9</sup>.

A vantagem principal da entropia amostral é fornecer estimativas consistentes a partir de segmentos curtos de séries temporais associadas a estados fisiológicos bem definidos. Isto torna esta medida útil para detectar rápidas alterações de complexidade em avaliações intra-indivíduos, por exemplo, em ambiente de UTI ou na resposta dinâmica do sistema cardiovascular sob estresse de esforço numa esteira rolante.

Embora esperada, a significativa correlação negativa entre a idade e a entropia amostral da frequência cardíaca instântânea com os dados de um banco de dados disponível reforça a utilidade dessa abordagem no estudo do sistema cardiovascular. Ainda maior correlação foi constatada quando se correlacionou a idade com a entropia amostral calculada sobre os dados de aceleração da frequência cardíaca. É necessária cautela ao analisar os resultados obtidos deste conjunto de dados, pois se juntaram dados de dois grupos heterogêneos, Controle e com ICC; e há viés de distribuição de idade nos dois grupos. Apesar disso, a modelagem estatística por regressão logística demonstrou que idade e entropia amostral da aceleração da frequência cardíaca são importantes fatores para se discriminar os grupos estudados. Resta, assim, convidar a comunidade clínica a realizar estudos, não somente correlacionando entropia amostral de variáveis cardiovasculares com a idade em indivíduos saudáveis, mas também em pacientes com histórico de hipertensão arterial, controlada ou não, sob o efeito de medicamentos utilizados e de prática de exercícios físicos.

A medida da complexidade determinada pela entropia amostral aplica-se a quaisquer séries temporais de variáveis biofísicas. Além da frequência cardíaca, outras variáveis do sistema cardiovascular, da atividade elétrica cerebral, do eletromiograma etc. também podem ser objeto de análise. A medida de entropia amostral e outros métodos de análise de sistemas dinâmicos não-lineares permitem explorar uma infinidade de possíveis marcadores do estado clínico de pacientes representados pelo nível de complexidade dos sinais que apresentam<sup>8,9,12,13</sup>.

**Tabela 5.** Relação entre o número de indivíduos previstos como controle e ICC pelo modelo de regressão logística em relação ao diagnóstico clínico.

	Predito pelo modelo	
	Controle	ICC
Controle	16	4
ICC	2	27

Controle – grupo-controle; ICC – grupo insuficiência cardíaca congestiva.

## Apêndice

**Código MATLAB (www.mathworks.com) para cálculo de entropia amostral segundo o algoritmo descrito por Richman e Moorman (2000). Neste código, a normalização da série temporal é feita na primeira linha de comando.**

```
function s=EnAm(X,r,m);
%/*
% * EnAm
% * Entropia amostral, como descrito em Richman e Moorman (2000)
% * Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 278:H2039-H2049.
% * A sintaxe é s = ENAM(X,r,m), em que X é a série temporal,
% * r, a lista de resolução em fração do desvio padrão e
% * m, o comprimento das seqüências a serem comparadas.
% */

X=(X-mean(X))/std(X);           % Normalização de dados para N(0,1)
N=length(X);                   % Número de elementos da série temporal X.
Nr=length(r);
Bm=zeros(1,length(Nr));       % Iniciando contadores Bm e Am.
Am=zeros(1,length(Nr));
for i=1:(N-m),
    Xmi(1:m) = X(i:i+m-1);
    Xmmi(1:m+1) = X(i:i+m);
    for j=[1:i-1 i+1:(N-m)],    % X(j=i) não é considerado. (*)
        Xmj(1:m) = X(j:j+m-1);
        Xmmj(1:m+1) = X(j:j+m);
        dmaxm=max(abs(Xmi-Xmj));
        dmaxmm=max(abs(Xmmi-Xmmj));
        Bm=Bm+(r>dmaxm);
        Am=Am+(r>dmaxmm);
    end;
end;
s=-log(Am./Bm);               % Entropia amostral, log = logaritmo natural.
```

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goldberger A, Amaral L, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000;101:E215-20.
- Richman J, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol*. 2000;278:H2039-49.
- Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-301.
- Grassberger P. Finite sample corrections to entropy and dimension estimates. *Phys Lett A* 1988;128:369-73.
- Sameshima K. *Sistematização da análise correlativa computacional dos eletroscilogramas neurais do rato em sono e vigília* [Tese de doutoramento apresentado ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 1992.
- Pincus SM, Viscarello RR. Approximate entropy: A regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:249-55.
- Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit* 1991;7:335-45.
- Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: What does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994;266:H1643-H56.
- Seely A, Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care* 2004;8:R367-R84.
- Griffin M, O'Shea T, Bissonette EA, Harrell Jr FE, Lake DE, Moorman JR. Abnormal heart rate characteristics preceding neonatal sepsis and sepsis-like illness. *Pediatr Res* 2003;53:920-6.
- Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate variability and post-exercise recovery. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:991-1000.
- Kaplan DT, Glass L. Direct test for determinism in a time series. *Phys Rev Lett* 1992;68:427-30.
- Sugihara G, May RM. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature* 1990;344:734-41.



# Variabilidade da pressão arterial e exercício físico

## Blood pressure variability and physical exercise

Pedro Paulo da Silva Soares<sup>1,2</sup>, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega<sup>2,3</sup>

### RESUMO

O emprego da análise espectral a sinais biológicos tem permitido inferir quanto aos mecanismos fisiológicos moduladores das oscilações hemodinâmicas e as alterações fisiopatológicas encontradas nas doenças cardiovasculares. Evidências experimentais sugerem que o componente oscilatório de baixa frequência da pressão arterial ( $LF_{PAS}$ ) é modulado pela atividade simpática e que uma variabilidade da PA (VPA) aumentada representa uma perturbação do controle da PA e costuma estar associada à hipertensão arterial. O exercício físico provoca respostas fisiológicas agudas e subagudas, além de adaptações cardiovasculares que são dependentes do volume de treinamento. O exercício físico na fase aguda promove aumento da variabilidade da PA e do componente  $LF_{PAS}$  que também é observado na fase subaguda por até 60 minutos após uma sessão de exercício de máxima intensidade. Este fenômeno no pós-esforço está relacionado a uma maior reatividade vasodilatadora, redução da sensibilidade do barorreflexo arterial e hipotensão arterial. Cronicamente, o exercício físico de intensidade moderada promove, em indivíduos hipertensos, melhoras no controle cardiovascular caracterizadas por redução da PA média, da VPA total e do componente  $LF_{PAS}$ .

### PALAVRAS-CHAVE

Variabilidade da pressão arterial, exercício, análise espectral.

### ABSTRACT

Spectral analysis applied to biological signals has been used to infer on physiological mechanisms that modulate hemodynamic oscillations and pathophysiological modifications found in cardiovascular diseases. Evidences from experimental data suggest that the blood pressure (BP) low frequency component ( $LF_{PAS}$ ) is modulated by sympathetic activity and that an increased BP variability (BPV) represents disturbance in BP control and is usually associated to arterial hypertension. Physical exercise provokes acute and sub-acute physiological responses and cardiovascular adaptations dependent on training volume. In the acute phase, physical exercise induces BPV and  $LF_{PAS}$  increases which are also observed during the sub-acute phase, up to 60 minutes after a maximal bout of exercise. This post-exercise phenomenon is correlated to an increased vascular reactivity, baroreflex sensitivity reduction and hypotension. Chronically, moderate physical exercise promotes, in hypertensive subjects, improvements on cardiovascular control characterized by reduced mean BP, BPV and the  $LF_{PAS}$  component.

### KEY WORDS

Blood pressure variability, exercise, spectral analysis.

A manutenção da pressão arterial (PA) dentro de limites relativamente estreitos depende de ajustes batimento a batimento da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco e que interagem

com flutuações do tônus vasomotor. O barorreflexo arterial é o principal mecanismo autonômico diretamente envolvido nesta resposta reflexa. Dessa forma, o conceito, universalmente aceito,

Recebido: 23/01/2005 Aceito: 25/02/2005

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói, RJ.

2 Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

3 Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Antonio Claudio Lucas da Nóbrega. Instituto Biomédico, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, Rua Prof. Hernani Pires de Melo, 101, São Domingos – 24210-130 – Niterói – RJ; e-mail: valdo@mednet.com.br

é de que o aumento da variabilidade da PA (VPA) representa uma perturbação deste mecanismo reflexo de controle.

O estudo do comportamento oscilatório da FC e da PA através da análise espectral tem permitido quantificar o comportamento dinâmico destas variáveis, tanto no repouso quanto no exercício, de forma a inferir quanto aos mecanismos autonômicos de controle envolvidos na homeostase cardiovascular. As evidências experimentais sugerem que o componente oscilatório da PA na banda de baixa frequência ( $LF_{PAS}$ ) seja modulado pela atividade simpática<sup>1</sup>.

O exercício físico é capaz de provocar importantes modificações no controle do sistema cardiovascular, aumentando a FC, a PA e o débito cardíaco, entre outros parâmetros hemodinâmicos primariamente dependentes de ativação simpática e inibição vagal<sup>2</sup>. Essas respostas são provocadas por complexos mecanismos ativadores neurais que envolvem núcleos superiores no encéfalo e sinais aferentes musculares<sup>3</sup>, que por sua vez modificam os mecanismos moduladores cardiovasculares, notadamente, o barorreflexo arterial. Uma expressão da modificação deste reflexo é o aumento concomitante da PA média e da FC durante o exercício, sugerindo uma diminuição da sensibilidade e/ou do ponto de ajuste (*set-point*) do barorreflexo. Muitas das respostas fisiológicas provocadas pelo estresse físico, que caracteriza o exercício, não desaparecem imediatamente quando da sua interrupção, enquanto que outras se expressam somente no período pós-esforço. Estes efeitos, que podem ser chamados de subagudos<sup>4</sup>, devem ser considerados no entendimento do impacto do exercício físico sobre o sistema cardiovascular. Quando o organismo é exposto regularmente ao exercício ocorrem adaptações morfológicas e funcionais, as quais tendem a torná-lo mais eficiente para realizar o esforço. A magnitude e as características dessas adaptações, chamadas de efeitos crônicos, dependem fundamentalmente do volume de treinamento (intensidade, duração e frequência). Dessa forma, o treinamento físico tem sido empregado como um tratamento não-farmacológico de doenças cardiovasculares e o entendimento do comportamento dinâmico da PA durante e após uma sessão de exercício, assim como ao longo do treinamento físico são de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos envolvidos nessas respostas e adaptações fisiológicas.

## EXERCÍCIO AGUDO

Durante uma sessão de exercício submáximo, tanto a variabilidade total da PA quanto o componente  $LF_{PAS}$  aumentam progressivamente com o incremento da intensidade do exercício em indivíduos normotensos jovens ou idosos<sup>5</sup>, e em hipertensos<sup>6</sup>. Essa resposta corrobora o conceito de que a modulação simpática

aumenta com o exercício físico. Um possível mecanismo responsável por esse efeito é a redução da sensibilidade do barorreflexo (SBR) espontâneo que parece ser proporcional, e diretamente relacionado, à intensidade de esforço<sup>5</sup>.

## EXERCÍCIO SUBAGUDO

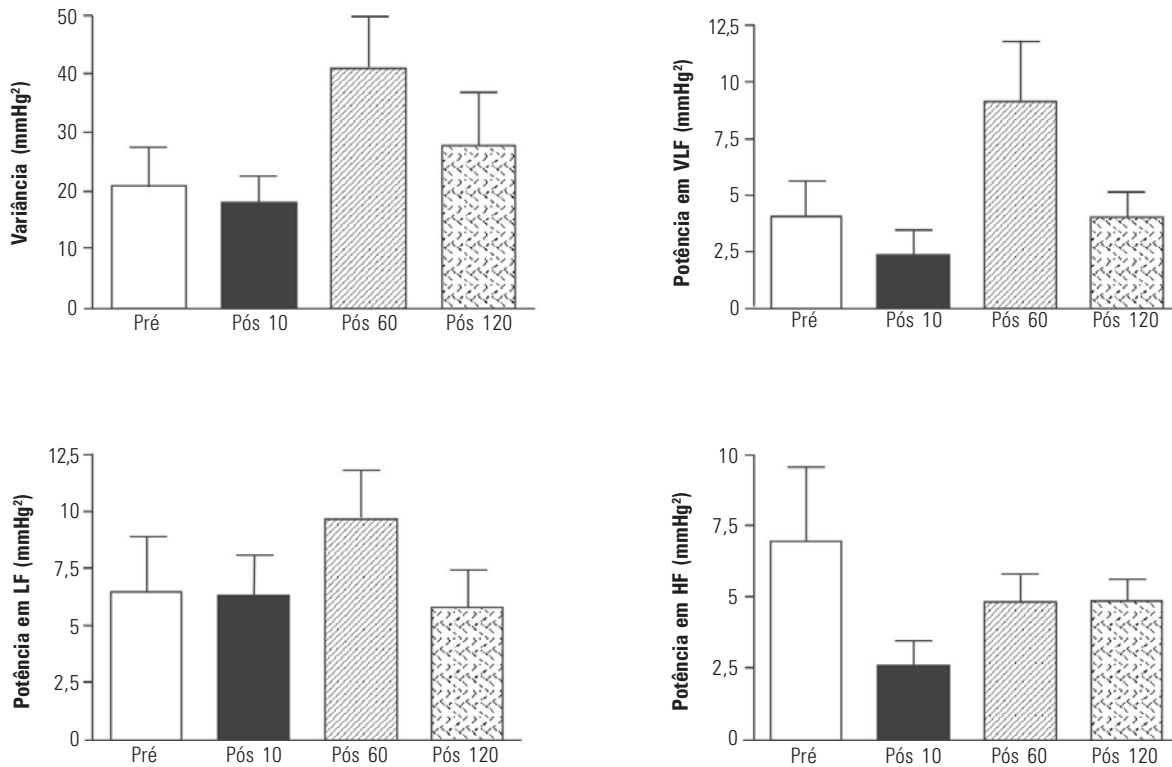
A fase posterior a uma sessão de exercício apresenta comportamento transiente dos parâmetros hemodinâmicos correspondendo a um desafio fisiológico para os sistemas de controle cardiovascular. Em indivíduos normotensos uma sessão de exercício de máxima intensidade provoca, no período pós-exercício (60 min), hipotensão, redução da SBR e da variabilidade da FC e aumento do componente  $LF_{PAS}$  da PA<sup>7</sup>. Legramante *et al.*<sup>8</sup> observaram que, também em indivíduos moderadamente hipertensos, a hipotensão após esforço máximo era acompanhada de um aumento do  $LF_{PAS}$ . Estes efeitos provavelmente representam uma combinação de modulação adrenérgica, ainda aumentada como efeito residual do que ocorre durante o esforço, e um efeito metabólico muscular e sistêmico que provoca uma reatividade vascular aumentada<sup>9</sup>.

Os autores deste artigo têm investigado os efeitos subagudos do exercício em jovens sadios observando uma tendência de aumento da variabilidade total da PA e principalmente do componente  $LF_{PAS}$  simultaneamente a uma redução transiente da SBR que perdura até duas horas após a sessão de exercício (Figura 1).

## EXERCÍCIO CRÔNICO

Uma maior atividade simpática, e uma reduzida atividade vagal, tem sido associadas à hipertensão arterial<sup>10</sup>. Quando comparados a indivíduos normotensos, hipertensos não-tratados apresentam maior variabilidade da PA medida pela variância<sup>6</sup> e valores mais elevados de  $LF_{PAS}$ <sup>11</sup>. O treinamento físico de intensidade moderada (50% do consumo máximo de oxigênio,  $VO_{2máx}$ ) parece promover efeitos benéficos em indivíduos hipertensos não-tratados, apresentando melhora do controle da PA com redução do componente  $LF_{PAS}$  no repouso para valores semelhantes aos de indivíduos normotensos<sup>11</sup>. Hipertensos submetidos a treinamento físico de intensidade moderada apresentaram redução do  $LF_{PAS}$  e aumento da SBR<sup>6</sup>. As implicações práticas destas informações estão relacionadas ao fato de que a variabilidade aumentada da PA correlaciona-se com maior risco de lesão de órgão-alvo e, portanto, ao desencadear adaptações autonômicas que levam a melhor controle da PA, o treinamento físico pode diminuir diretamente o risco de comprometimento cardíaco, renal e vascular cerebral.

Muito embora, os efeitos benéficos do exercício crônico sejam amplamente reconhecidos, é importante considerar que as adaptações fisiológicas possuem relação direta com



**Figura 1.** Índices de variabilidade da PA no domínio da freqüência antes (Pré), 10 (Pós 10), 60 (Pós 60) e 120 (Pós 120) minutos após uma sessão de exercício de máxima intensidade (dados não publicados). São apresentadas a variância (painel superior a esquerda), o componente muito lento (VLF, painel superior a direita), o LF<sub>PAS</sub> (painel inferior a esquerda) e o componente de alta freqüência HF (painel inferior a direita).

o volume de treinamento, mais especificamente, a intensidade do exercício. Em indivíduos adultos e sedentários, o exercício moderado parece ser suficiente para promover reduções da PA e no ganho da SBR<sup>12</sup>. Exercícios mais intensos parecem não produzir efeitos adicionais ou mesmo podem reverter as melhorias no controle da PA e FC, sugerindo que, assim como para outras variáveis fisiológicas, parece haver uma faixa ótima para obtenção dos benefícios do treinamento físico sobre a PA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Montano N, Cogliati C, Dias da Silva VJ, Gnechi-Ruscone T, Malliani A. Sympathetic rhythms and cardiovascular oscillations. *Auton Neurosci* 2001;90(1-2):29-34.
- Araujo CGS, Nobrega ACL, Castro CLB. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade. *Clin Auton Res* 1992;2:35-40.
- Nobrega AC. Controle neural cardiovascular no exercício. *Fisiopatologia em medicina cardiovascular*. Ed. Tibiriçá E. Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter Ltda 2001: 53-85.
- Nobrega AC. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Ver* 2005 no prelo.
- Lucini D, Cerchiello M, Pagani M. Selective reductions of cardiac autonomic responses to light bicycle exercise with aging in healthy humans. *Auton Neurosci* 2004;110(1):55-63.
- Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988;12(6):600-10.
- Piepoli M, Coats AJ, Adamopoulos S, et al. Persistent peripheral vasodilation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol* 1993;75(4):1807-14.
- Legramante JM, Galante A, Massaro M, et al. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(4):R1037-43.
- Bousquet-Santos, K, Soares PP, Nobrega AC. Sub-acute effects of exercise on peripheral blood flow and vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res* 2005; no prelo.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6(9):711-7.
- Izdebska E, Cybulska I, Izdebskir J, Makowiecka-Ciesla M, Trzebski A. Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(4):713-24.
- Iwasaki K, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD. Dose-response relationship of the cardiovascular adaptation to endurance training in healthy adults: how much training for what benefit? *J Appl Physiol* 2003;95(4):1575-83.

# Variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca, e sensibilidade do barorreflexo, em animais geneticamente manipulados

Arterial Pressure and Heart Rate Variability, and Baroreflex Sensitivity, in Genetically Manipulated Animals

*Luis Fernando Joaquim<sup>1</sup>, Helio Cesar Salgado<sup>1</sup>, Rubens Fazan Júnior<sup>1</sup>*

## RESUMO

As doenças cardiovasculares estão entre as mais prevalentes e incidentes nos países industrializados. Entre elas, hipertensão arterial sistêmica, coronariopatias, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral são as afecções mais comuns, apresentando causas multifatoriais, incluindo uma base genética peculiar. Sabe-se que tais afecções cursam com diversos acometimentos cardiovasculares, sendo que o comprometimento do controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC), e também da variabilidade da FC e da pressão arterial (PA), é comumente observado. Recentemente, diversos modelos experimentais, envolvendo camundongos geneticamente modificados, foram gerados com a expectativa de oferecer melhor compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos na fisiopatologia de doenças cardiovasculares. Alguns dos modelos mais estudados envolvem o sistema renina-angiotensina, o simpático, e outros mecanismos neuro-humorais que participam da regulação cardiocirculatória. Em todos estes casos, priorizou-se o estudo fenotípico dos animais, observando-se o desenvolvimento e o acometimento de órgãos e sistemas conforme a manipulação genética realizada, a qual poderia ser tanto a superexpressão como a exclusão de um ou mais genes. A proposta do presente artigo é revisar aspectos importantes da fisiologia cardiovascular, observados em alguns dos modelos mais utilizados de manipulação genética, com enfoque nos estudos da variabilidade da FC e da PA, e no controle barorreflexo da FC.

## PALAVRAS CHAVE

Pressão arterial, frequência cardíaca, animais geneticamente manipulados, variabilidade.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are among the most prevalent and incident diseases observed in industrialized countries. In fact, systemic hypertension, coronarian diseases, congestive heart failure, and stroke are the most common affections of the cardiovascular system showing multifactorial causes and a peculiar genetic basis. It is well known that such chronic diseases elicit several disorders in the cardiovascular system, such as an impairment of the baroreflex control of heart rate (HR) and also of the impairment of HR and arterial pressure (AP) variability. Recently, several experimental models, involving genetically modified mice, were created in order to provide a better understanding of the genetic mechanisms involved in the pathophysiology of cardiovascular diseases. Accordingly, physiological studies were performed in animals with the renin-angiotensin system, the sympathetic nervous system, as well as many others, genetically manipulated animals. The goal of these studies was to provide information about the phenotype of the animals by observing the development of organs and tissues injuries. Such procedure, as a matter of fact, could involve either an over expression (transgenic) or a deletion (knockout) of one or more genes. The present article aims to review the main findings of several studies involving genetically

Recebido: 06/12/2004 Aceito: 18/02/2005

<sup>1</sup> Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.  
Correspondência para: Luis Fernando Joaquim. Departamento de Fisiologia – FMRP – USP, Avenida dos Bandeirantes, 3900, 14049-900 – Ribeirão Preto – SP. Fax: (16) 633-0017; e-mail: ljoaquim@rfi.fmrp.usp.br

modified mice regarding cardiovascular physiology, with special attention to the baroreflex control of HR and the variability of HR and AP.

## KEY WORDS

Arterial pressure, heart rate, genetic manipulated animals, variability.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares estão entre as mais prevalentes no mundo, envolvendo ambos os sexos e também as mais diversas etnias, sendo responsáveis por inúmeros casos de hospitalização e morte em países industrializados<sup>1,2</sup>. Entre elas, a hipertensão arterial sistêmica, que cronicamente pode cursar com hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca, coronariopatias, doenças vasculares periféricas, insuficiência renal e acidente vascular cerebral, é considerada uma das doenças de maior prevalência e incidência da atualidade<sup>2</sup>. Apesar dos recentes avanços em métodos preventivos, diagnósticos e terapêuticos dos distúrbios cardiovasculares, estes têm se limitado apenas a controlar os sintomas e aliviar temporariamente os fatores causais, enquanto que o tratamento definitivo desses distúrbios permanece, ainda, como desafio aos profissionais da área médica e de pesquisa<sup>1,2</sup>. Entretanto, métodos recentes, como a manipulação e a terapia genética, têm adquirido destaque no âmbito científico, surgindo como promessas para uma terapêutica eficiente e definitiva<sup>1-3</sup>.

As últimas décadas foram marcadas por avanços tecnológicos que permitiram maior conhecimento do genoma humano e de outras espécies animais, gerando a expectativa de que a manipulação individual de genes seria um passo decisivo para a solução de diversas doenças<sup>1,2,4,5</sup>. Entretanto, como a manipulação de genes e de proteínas reguladoras da expressão gênica envolve riscos ainda desconhecidos, modelos experimentais foram desenvolvidos para o estudo *in vivo* das características fenotípicas conseqüentes à manipulação no genótipo<sup>1</sup>. Entre todas as espécies animais, o camundongo foi o que apresentou maior susceptibilidade à manipulação genética, tornando-se referência em estudos dos fatores moleculares e genéticos envolvidos na regulação de funções fisiológicas e na fisiopatogenia de doenças, incluindo as do sistema cardiovascular<sup>6</sup>.

A manipulação genética em camundongos constitui-se, essencialmente, na superexpressão ou na exclusão de um ou mais genes, cujo funcionamento causa uma determinada função no organismo do animal<sup>1,2,4,5</sup>. A indução da superexpressão de um gene determina a criação de um animal transgênico, e permite estudar os padrões de expressão do gene dentro de uma célula ou tecido. Dessa forma, as características

fenotípicas desenvolvidas pelo animal podem ser associadas ao hiperfuncionamento do gene em questão<sup>1,5</sup>. Por outro lado, a eliminação de um gene produz um animal *knockout*, e constitui técnica elegante e elaborada de avaliação da importância que o material genético excluído tem para uma determinada função fisiológica, ou mesmo fisiopatológica, no organismo<sup>1,5</sup>.

Ambos os métodos têm sido aplicados em estudos dos mecanismos de regulação cardiovascular e de distúrbios crônicos desse sistema. Dessa forma, modelos experimentais envolvendo a exclusão ou a superexpressão gênica para a síntese de componentes dos sistemas renina-angiotensina (SAR), noradrenérgico, colinérgico, cininérgico, entre outros, foram desenvolvidos e podem fornecer inúmeras informações a respeito da fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica, e de outras doenças que envolvem o comprometimento do sistema cardiovascular<sup>4</sup>.

Este artigo tem por objetivo trazer as mais recentes informações quanto aos estudos fisiológicos realizados nos diversos modelos de camundongos geneticamente modificados, enfocando importantes aspectos da regulação cardiovascular como barorreflexo e variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA).

### BARORREFLEXO E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL

O miocárdio, especialmente o sistema gerador e condutor de estímulos, e os vasos sangüíneos são modulados pelo sistema nervoso autônomo, permitindo que o sistema cardiovascular seja capaz de se ajustar a estímulos multifatoriais. Várias são as doenças cardiovasculares ou sistêmicas que acompanham maior ou menor grau de deficiência no controle autonômico cardiovascular.

A variabilidade natural de parâmetros cardiovasculares, como PA ou FC, pode ser facilmente mensurada por métodos estatísticos, como o desvio padrão de séries de valores da PA ou da FC. Essa variabilidade reflete a interação de diversos fatores que, em sua maioria, envolvem uma influência do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o aparelho cardiovascular. Entretanto, as diferenças funcionais entre os dois componentes autonômicos (simpático e parassimpático) induzem diferentes padrões de variabilidade da PA e da FC,

que somente são evidenciadas quando essas variabilidades são estudadas no chamado "domínio da frequência" (análise do espectro de variação). Um grande número de estudos tem mostrado que as influências simpáticas e parassimpáticas, sobre o coração e os vasos, levam a padrões de variabilidade rítmica de baixa e alta frequência, respectivamente<sup>7,8</sup>. Em indivíduos normais, a análise espectral mostra três ritmos básicos de oscilação da PA e da FC. Mais especificamente: um ritmo de muito baixa frequência (MBF: < 0,03 Hz), um de baixa frequência (BF: 0,03 a 0,15 Hz) e um de alta frequência (AF: ~ 0,20 Hz). Fatores humorais, como óxido nítrico, fator natriurético atrial, catecolaminas da adrenal e, sobretudo, o SRA, participam da gênese dos ritmos muito lentos da PA e da FC. Já os ritmos lentos (baixa frequência), encontrados na PA e FC, são usualmente considerados como expressão da modulação simpática sobre os vasos e o coração. O ritmo de alta frequência da FC está fortemente associado à respiração. Há muito se conhece que um índice da modulação parassimpática sobre o coração é a oscilação da FC que ocorre com a respiração (conhecida como arritmia sinusal respiratória). Assim, essas oscilações da FC são consideradas como índice para avaliação da modulação vagal cardíaca<sup>7,8</sup>.

Embora os modelos experimentais apresentem oscilações na PA e FC que ocorrem em frequências distintas daquelas observadas em humanos, os padrões de ritmos lentos e rápidos são basicamente os mesmos, com algumas poucas diferenças.

#### MODELOS EXPERIMENTAIS GENETICAMENTE MANIPULADOS

Camundongos transgênicos ou *knockouts* para neurotransmissores ou receptores autonômicos, SRA, vasopressina ou cininas vasoativas, são muito utilizados para entender as bases da hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia cardíaca e complicações associadas a estas doenças<sup>1,4,5</sup>. Manipulações genéticas envolvendo endotelina, peptídeo natriurético atrial, vias de sinalização intracelular de cálcio, transportadores e canais de sódio, apolipoproteínas, citocinas e vias produtoras de óxido nítrico também têm sido muito usadas em estudos de fisiologia e fisiopatologia cardiovascular<sup>4,13</sup>. Entretanto, como a literatura sobre o assunto é muito vasta, esta revisão se restringirá aos modelos geneticamente manipulados mais estudados até o presente momento.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O SRA tem grande importância no controle da PA e tem sido um dos mais estudados por meio de modelos genéticos. A angiotensina II (Ang-II) é um potente vasoconstrictor envolvido na regulação da PA, também exercendo influência positiva sobre o trofismo cardíaco e a reabsorção tubular renal de sódio, e atuando no controle central da sede<sup>4,5</sup>. Além disso, a

Ang-II sinaliza para a síntese e liberação de aldosterona, a qual atua no controle da excreção renal de sódio<sup>4,5</sup>.

A manipulação genética do SRA produz efeitos sistêmicos já esperados e que se caracterizaram por hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca em casos de superexpressão, e por hipotensão em casos de exclusão de seus componentes<sup>4,14</sup>. Entretanto, o emprego de tais métodos propiciou a descoberta de algumas particularidades interessantes do SRA. Por exemplo, modelos transgênicos que se caracterizam pelo aumento específico da síntese hepática de angiotensinogênio demonstraram uma elevação linear da PA conforme se aumentava o número de cópias do gene<sup>4,14</sup>. Enquanto isso, animais gerados com a eliminação do gene para angiotensinogênio apresentavam sobrevida muito curta<sup>14</sup>.

Outros animais geneticamente manipulados foram gerados em que se obteve um aumento local do conteúdo de angiotensinogênio e/ou Ang-II em tecidos como cérebro, coração e rins<sup>15-18</sup>. Animais transgênicos para o SRA cerebral apresentaram hipertensão arterial, sugerindo participação importante do SRA localmente na etiologia dessa doença<sup>15,17</sup>. Curiosamente, animais que hiperexpressam receptores para Ang-II no cérebro são normotensos<sup>16</sup>.

Embora muitos estudos tenham descrito os valores basais dos parâmetros cardiovasculares em animais transgênicos ou *knockouts* para o SRA, poucos avaliaram a variabilidade da FC e PA, e também a função barorreflexa, nesses animais<sup>12,19,20</sup>. Por exemplo, animais *knockouts* para receptores de Ang-II do subtipo AT1a apresentaram PA reduzida em aproximadamente 20 mmHg<sup>12,21</sup>, além da variabilidade de baixa frequência da PA e da FC intensamente diminuídas<sup>12</sup>. Chen *et al.*<sup>12</sup> observaram, também, que animais *knockouts* para estes receptores de Ang-II apresentam uma resposta ao antagonista  $\alpha$ -adrenérgico e ao bloqueador ganglionar muito mais intensa do que aquela de animais normais, sugerindo que estes animais têm hiperatividade simpática basal, compensando a falta da Ang-II. Apesar destas alterações, a sensibilidade do barorreflexo de camundongos *knockouts* para receptores AT1a de Ang-II encontra-se sem alterações<sup>12</sup>. Enquanto isso, Gross *et al.*<sup>20</sup> observaram que a ausência de receptores do tipo AT2 para Ang-II causam significativa redução da sensibilidade barorreflexa em camundongos, sugerindo um efeito inibitório central do barorreflexo determinado pela ação da Ang-II sobre receptores tipo AT2.

#### SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

Alguns modelos de animais geneticamente modificados foram criados com a finalidade de se avaliar a importância das funções cardiovasculares pelo SNA<sup>22</sup>. A maioria desses estudos enfocou a participação de cada componente das vias simpática e parassimpática na modulação da FC e da PA, por meio de seus respectivos padrões de variabilidade<sup>23-29</sup>. Por

exemplo, Mansier *et al.*<sup>23</sup> utilizaram um modelo de camundongos transgênicos para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico para avaliar a importância do simpático na variabilidade da FC. Embora estes autores tenham observado que a FC basal não está alterada, a variabilidade da FC desses animais está diminuída, corroborando outros estudos que demonstraram que uma atividade simpática muito aumentada determina uma queda importante da variabilidade da FC. Curiosamente, camundongos *knockouts* para receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos cardíacos não demonstraram qualquer alteração na FC basal ou na sensibilidade do barorreflexo<sup>24</sup>.

Os achados de Mansier *et al.* estimularam a avaliação da variabilidade da FC em um modelo transgênico que se caracteriza pela superexpressão de um componente da proteína G específico para o coração, denominado  $G_{\text{sox}}$ , o qual é ativado pelas catecolaminas das terminações simpáticas cardíacas<sup>25</sup>. Nestes animais, a superexpressão deste componente determina uma resposta semelhante à hiperativação do simpático cardíaco, promovendo uma alteração do controle autônomo da FC<sup>25</sup>. Os autores deste estudo descreveram que animais transgênicos para  $G_{\text{sox}}$  tinham FC basal e resposta da FC a agonistas  $\beta$ -adrenérgicos aumentadas, enquanto que a variabilidade da FC e a função barorreflexa estavam intensamente diminuídas.<sup>25</sup>

Camundongos com a superexpressão de adenilil ciclase, uma enzima que determina um aumento nos níveis intracelulares de AMP cíclico quando ativada, foram estudados por Roth *et al.*<sup>29</sup>. Estes autores não encontraram qualquer alteração nos níveis basais de FC ou de frequência intrínseca de marca-passo cardíaco, e também verificaram que a variabilidade da FC estava preservada<sup>29</sup>. Uma explicação para estes achados pode ser o fato de haver mais de uma isoforma desta enzima nos miócitos<sup>23</sup>.

Outro grupo de pesquisadores estudou a FC e seus padrões de variabilidade, assim como o controle barorreflexo, em animais *knockouts* para as monoamina-oxidases A e B em dois trabalhos recentes<sup>27,28</sup>. Estes modelos *knockouts* foram descritos como determinantes de elevados níveis teciduais de noradrenalina, serotonina, dopamina e feniletilamina, sendo que ambos os mutantes apresentaram uma elevação nas oscilações da FC, particularmente aquelas de alta frequência (arritmia sinusal respiratória), assim como grandes reduções na sensibilidade do controle barorreflexo da FC, sugerindo que estes animais tenham um acentuado tônus vagal cardíaco<sup>27,28</sup>.

O parassimpático, comparado ao simpático, tem sido pouco avaliado em modelos geneticamente modificados. Gehrmann *et al.*<sup>26</sup>, por meio de complexas interações entre subunidades de proteína G, obtiveram um animal transgênico que apresentava uma quantidade reduzida de subunidades  $\beta\gamma$  de uma

proteína G, a qual interage regularmente com canais de potássio dependentes de acetilcolina ( $K_{\text{ach}}$ ). Os autores descrevem que, neste modelo, a deficiência nos dímeros  $G_{\beta\gamma}$  leva à disfunção na abertura de canais  $K_{\text{ach}}$  dependentes de receptores muscarínicos, o que significa, em última análise, uma redução da influência parassimpática sobre a FC. Os achados incluem menor variabilidade de baixa frequência da FC e menor sensibilidade barorreflexa em condições de repouso, e atenuação da resposta de aumento da variabilidade da FC após carbacol, um agonista muscarínico<sup>26</sup>.

#### ÓXIDO NÍTRICO

A participação do óxido nítrico (NO) na modulação das flutuações da PA foi classicamente avaliada por meio do bloqueio inespecífico das enzimas NO sintases com N<sup>g</sup>-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME). Sabe-se que o bloqueio da síntese de NO com L-NAME causa hipertensão e, também, aumento significativo nas oscilações lentas da PA<sup>9,31,32</sup>. Alguns estudos, entretanto, foram realizados no sentido de descobrir qual das isoformas da NO sintase era a responsável pelo efeito fisiológico de tamponamento das flutuações na PA realizado pelo NO. Por exemplo, demonstrou-se que camundongos *knockouts* para a NO sintase endotelial (eNOS) apresentavam níveis pressóricos elevados, ao mesmo tempo em que a variabilidade da PA se encontrava significativamente aumentada, às custas de oscilações lentas<sup>31,32</sup>, resultados que se assemelharam àqueles obtidos com o L-NAME.

Com relação à participação do NO na modulação da FC, estudo realizado em camundongos *knockouts* para a NO sintase neuronal (nNOS) demonstrou que estes animais apresentavam menor resposta bradicárdica à estimulação do nervo vago cardíaco<sup>33</sup>. A resposta-controle foi obtida somente após a infusão de nitroprussiato de sódio, um doador de NO, sugerindo que a nNOS tenha, de fato, uma participação importante na facilitação da bradicardia induzida pela atividade vagal<sup>33</sup>.

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Modelos de animais geneticamente manipulados são considerados, atualmente, um dos caminhos para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos de todo o conjunto de doenças que afetam o ser humano, inclusive as de origem no sistema cardiovascular. Em virtude da maioria das doenças ser derivada de problemas locais, a manipulação genética possivelmente permitirá que tratamentos cada vez mais localizados sejam descobertos e aprimorados, correspondendo a enorme avanço quando comparadas às terapias sistêmicas que são aplicadas em síndromes clínicas terapêuticamente resistentes como, por exemplo, alguns casos de hipertensão arterial sistêmica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dalloz F, Osinska H, Robbins J. Modelos animais geneticamente modificados em investigação cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:764-89.
- Francis SC, Raizada MK, Mangi AA *et al*. Genetic targeting for cardiovascular therapeutics: are we near the summit or just beginning the climb? *Physiol Genomics* 2001;7:79-94.
- Finkel T. Thinking globally, acting locally: the promise of cardiovascular gene therapy. *Circ Res* 1999;84:1471-2.
- Bader M, Bohne-meier H, Zollmann FS, Lockley-Jones OE, Ganten D. Transgenic animals in cardiovascular disease research. *Exp Physiol* 2000;85(6):713-31.
- Cvetkovic B, Sigmund CD. Understanding hypertension through genetic manipulation in mice. *Kidney Int* 2000;57:863-74.
- Ma X, Abboud FM, Chappelle MW. Neurocardiovascular regulation in mice: experimental approaches and novel findings. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:885-93.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F and Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Janssen BJA, Leenders PJ, Smits JF. Short-term and long-term blood pressure and heart rate variability in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R215-25.
- Just A, Faulhaber J, Ehmke H. Autonomic cardiovascular control in conscious mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R2214-21.
- Gehrmann J, Hammer PE, Maguire CT, Wakimoto H, Friedman JK, Berul CI. Phenotypic screening for heart rate variability in the mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(2):H733-40.
- Chen Y, Joaquim LF, Farah VM *et al*. Cardiovascular autonomic control in mice lacking angiotensin AT1a receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(4):R1071-7.
- Michelini LC, Marcelo MC, Amico J, Morris M. Oxytocinergic regulation of cardiovascular function: studies in oxytocin-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(6):H2269-76.
- Stec DE, Sigmund CD. Physiological insights from genetic manipulation of the renin-angiotensin system. *News Physiol Sci* 2001;16:80-4.
- Davisson RL, Ding Y, Stec DE, Catterall JF, Sigmund CD. Novel mechanism of hypertension revealed by cell-specific targeting of human angiotensinogen in transgenic mice. *Physiol Genomics* 1999;1:3-9.
- Lazartigues E, Dunlay SM, Loihl AK *et al*. Brain-selective overexpression of angiotensin (AT<sub>1</sub>) receptors causes enhanced cardiovascular sensitivity in transgenic mice. *Circ Res* 2002;90(5):617-24.
- Morimoto S, Sigmund CD. Angiotensin mutant mice: a focus on the brain renin-angiotensin system. *Neuropeptides* 2002;36:194-200.
- Cole JM, Xiao H, Adams JW, Disher KM, Zhao H, Bernstein KE. New approaches to genetic manipulation of mice: tissue-specific expression of ACE. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F599-607.
- Walther T, Wessel N, Kang N *et al*. Altered heart rate and blood pressure variability in mice lacking the Mas protooncogene. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1-9.
- Gross V, Plehm R, Tank J *et al*. Heart rate variability and baroreflex function in AT<sub>2</sub> receptor-disrupted mice. *Hypertension* 2002;40:207-13.
- Ito M, Oliverio MI, Mannon PJ *et al*. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3521-5.
- Eckhart AD, Koch WJ. Transgenic studies of cardiac adrenergic receptor regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299(1):1-5.
- Mansier P, Médigue C, Charlotte N *et al*. Decreased heart rate variability in transgenic mice overexpressing atrial b<sub>1</sub>-adrenoceptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;271(4):H1465-72.
- Rohrer DK, Schauble EH, Desai KH, Kobilka BK, Bernstein D. Alterations in dynamic heart rate control in the b<sub>1</sub>-adrenergic receptor knockout mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;274(4):H1184-93.
- Uechi M, Asai K, Osaka M *et al*. Depressed heart rate variability and arterial baroreflex in conscious transgenic mice with overexpression of Cardiac Gs". *Circ Res* 1998;82:416-23.
- Gehrmann J, Meister M, Maguire CT *et al*. Impaired parasympathetic heart rate control in mice with a reduction of functional G protein bg-subunits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):H445-56.
- Holschneider DP, Scremin OU, Roos KP, Chialvo DR, Chen K, Shih JC. Increased baroreceptor response in mice deficient in monoamine oxidase A and B. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(3):H964-72.
- Holschneider DP, Scremin OU, Chialvo DR, Chen K, Shih JC. Heart rate dynamics in monoamine oxidase-A- and -B-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(5):H1751-9.
- Roth DM, Drumm JD, Bhargava V, Swaney JS, Gao MH, Hammond HK. Cardiac-directed expression of adenylyl cyclase and heart rate regulation. *Basic Res Cardiol* 2003;98(6):380-7.
- Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R815-26.
- Stauss HM, Gödecke A, Mrowka R, Schrader J, Persson PB. Enhanced blood pressure variability in eNOS knockout mice. *Hypertension* 1999;33:1359-63.
- Stauss HM, Nafz B, Mrowka R, Persson PB. Blood pressure control in eNOS knock-out mice: comparison with other species under NO blockade. *Acta Physiol Scand* 2000;168:155-60.
- Choate JK, Danson EJ, Morris JF, Paterson DJ. Peripheral vagal control of heart rate is impaired in neuronal NOS knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(6):H2310-17.



# Como avaliar o acometimento vascular na hipertensão arterial

## How to evaluate vascular damage in arterial hypertension

*Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>*

A avaliação vascular do paciente hipertenso é muito importante porque a hipertensão é um potente fator de risco para o desenvolvimento de complicações vasculares, tais como: doença arterial periférica (DAP), aterosclerose carotídea, retinopatia, e aneurisma e dissecação de aorta. Em relação à DAP, o estudo de Framingham mostrou forte e significativa correlação entre os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e a incidência de claudicação intermitente em 25 anos de evolução, de tal forma que a hipertensão aumentou o risco de claudicação 2,5 vezes no homem e quatro vezes na mulher. Por outro lado, a retinopatia hipertensiva grave, que caracteriza a hipertensão maligna, está associada a lesões graves de outros órgãos-alvo, como o rim e coração.

A avaliação deve incluir dados da história clínica, exame físico completo, incluindo fundoscopia ótica e exames complementares, para se obter o diagnóstico preciso da complicação vascular. Esta avaliação pode identificar pacientes hipertensos que apresentam maior risco cardiovascular, que necessitam de controle mais rigoroso da pressão arterial e demais fatores de risco. Mais recentemente, novos métodos não-invasivos têm possibilitado a detecção de alterações da rigidez arterial, que têm sido reconhecidas como marcador precoce de doença vascular do hipertenso. Neste artigo iremos descrever alguns achados da história clínica, exame físico e exames complementares que devem ser considerados para o diagnóstico das complicações vasculares do paciente hipertenso. Além disso, apresentaremos alguns dos novos métodos que permitem a avaliação da rigidez arterial e sua importância clínica.

### HISTÓRIA CLÍNICA

Alguns sintomas podem sugerir a presença de retinopatia hipertensiva, mas apenas das formas mais graves, já que as alterações mais leves só são detectadas com o exame de fundoscopia ótica e não têm repercussão funcional. Turvação visual, escotomas, fosfenas e até mesmo amaurose parcial

ou total podem ser manifestações de grave retinopatia hipertensiva. História de déficit neurológico focal que regride em 24 horas (ataque isquêmico transitório), incluindo amaurose fugaz, afasia, disfagia, hemiparesia, hemiplegia, anormalidades sensoriais focais ou AVC, sugere a presença de aterosclerose de carótidas ou do arco aórtico. De outra parte, o principal sintoma de DAP é a claudicação intermitente, caracterizada por desconforto, câibras, fadiga ou aperto nas extremidades inferiores. Em geral, o desconforto é desencadeado por exercícios (geralmente caminhadas), é rapidamente aliviado em dois a cinco minutos após cessar o esforço e, ocorre mais frequentemente, na panturrilha, como resultado de obstrução da artéria femoral superficial. Entretanto, claudicação de nádegas, coxas e quadril pode ocorrer em pacientes com doença oclusiva aorto-ílica.

Quando a doença avança, o paciente pode apresentar dor em repouso, que alivia com a elevação dos membros inferiores, indicando a presença de isquemia crítica. Por fim, o principal sintoma, dos pacientes portadores de aneurisma de aorta, é dor torácica ou abdominal incaracterística, que pode piorar com a posição de braços ou com movimentos bruscos do corpo, embora a maioria seja assintomática. Já a dissecação de aorta, produz classicamente quadro clínico dramático, caracterizado por dor em região torácica anterior ou nas costas, com irradiação abdominal, de início súbito e de forte intensidade, com caráter lancinante ou dilacerante, sem relação com esforço e sem melhora com mudanças de posição.

### EXAME FÍSICO

Todos os pulsos periféricos devem ser palpados no paciente hipertenso. As artérias carótidas devem ser palpadas na região inferior do pescoço, geralmente na altura da glândula tireóide anterior ao músculo esterno-cleidomastoideo. As demais devem ser palpadas de acordo com a posição anatômica mais provável. A ausculta das artérias pode revelar a presença de

Recebido: 16/12/2004 Aceito: 14/01/2005

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo – SP. Fone/fax: (11) 3069-5048; e-mail: hipluiz@incor.usp.br

sopros indicativos de estenose, e são mais freqüentemente audíveis com a campânula do estetoscópio na região da artéria carótida, subclávia e femoral. A ausência de pulsos específicos, associada à história de dor torácica aguda, pode indicar obstrução de ramos arteriais maiores como carótida, braquial e femoral devido à dissecação de aorta.

No exame físico do tórax, grandes aneurismas de aorta ascendente podem ser visualizados ou palpados, como pulsação na porção superior do tórax próxima à fossa supraesternal e a presença de sopro regurgitativo aspirativo, geralmente em foco aórtico acessório pode indicar a presença de insuficiência aórtica secundária à dissecação, quando a história clínica for sugestiva. No exame físico do abdômen, atenção deve ser dada à palpação da aorta abdominal, onde uma massa pulsátil pode ser observada.

Pelo menos na primeira consulta, o paciente hipertenso deve ter sua pressão arterial aferida nos quatro membros. A detecção de diferenças nas medidas de pressão arterial aferidas nos membros superiores e inferiores é um dos primeiros indícios da presença de DAP e é mais evidente no paciente hipertenso. Por exemplo, se houver discrepância acima de 20 mmHg entre as aferições no braço, pode haver estenose de subclávia, em geral devido à aterosclerose e, em nosso meio, devido a arterite de Takayasu.

A fundoscopia ótica deve ser realizada na primeira consulta de todo paciente hipertenso ou então solicitada a um oftalmologista. A principal classificação usada para a retinopatia hipertensiva é a de Keith Wagener. Nesta classificação, o grau I é caracterizado pelo estreitamento do lúmen arteriolar; o grau II, pela esclerose da adventícia e/ou espessamento da parede arteriolar, visível como um cruzamento patológico arteriovenoso, que é mais pronunciado com desvio do trajeto ou desaparecimento da veia; o grau III, pela ruptura de pequenos vasos, vista como hemorragias e exsudatos algodonosos e o grau IV pelo papiledema. As alterações dos graus III e IV são claramente indicativas de forma acelerada—maligna de hipertensão.

## EXAMES COMPLEMENTARES

O método mais barato para rastreamento da DAP é a medida do índice tornozelo-braquial (ITB). O ITB é a razão entre a pressão arterial sistólica medida no tornozelo por um transdutor de Doppler, e a pressão arterial sistólica da artéria braquial medida pelo esfigmomanômetro. Os valores do ITB e seus respectivos significados hemodinâmicos são apresentados na tabela 1.

Pacientes com sintomas de claudicação das pernas freqüentemente têm ITBs variando de 0,5 a 0,8, e pacientes com grave isquemia de membros geralmente têm ITB menor do que 0,5.

Os demais exames complementares, que fazem parte da avaliação vascular do paciente hipertenso, devem ser solicitados

**Tabela 1.** Interpretação do índice tornozelo-braquial (ITB).

Acima de 0,90	Normal
0,71 a 0,90	Obstrução leve
0,41 a 0,70	Obstrução moderada
0 a 0,40	Obstrução grave

*ITB = pressão arterial sistólica do tornozelo / maior pressão arterial sistólica braquial.*

de acordo com a suspeita clínica da complicação vascular. Para a suspeita de aterosclerose carotídea, o Doppler de artéria carótida é o exame de escolha, seguido pela angiografia por ressonância magnética, e nos casos mais duvidosos pela angiografia invasiva. Na DAP, o ultra-som com Duplex arterial é o exame de escolha, sendo a angiografia por ressonância ou invasiva reservada para a melhor localização da estenose, visando a abordagem terapêutica pelo especialista em cirurgia vascular. Para o diagnóstico de aneurisma de aorta, a tomografia computadorizada de tórax ou abdômen é o exame mais indicado, enquanto para a dissecação de aorta, o ecocardiograma transesofágico, a tomografia e a angiografia por ressonância magnética são os exames mais recomendados.

Mais recentemente, novos métodos não-invasivos têm possibilitado a avaliação precoce das modificações vasculares do hipertenso, através da determinação da rigidez arterial. O método mais utilizado em estudos populacionais, e o que tem sido usado em pesquisas pela instituição em que clínica o autor, é o que mede a velocidade de onda de pulso arterial, considerada a raiz quadrada do inverso da distensibilidade. Na maioria dos estudos, a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral é medida pelo posicionamento de sensores mecânicos ou tonômetros que captam simultaneamente as ondas de pulso na carótida e no fêmur. Apesar de não fazer parte da rotina de avaliação do paciente hipertenso, as diretrizes da Sociedade Européia de Hipertensão e da Sociedade Internacional de Hipertensão já sugerem a possível realização desta avaliação para estratificação de risco cardiovascular do paciente hipertenso. Estas recomendações têm por base alguns estudos que demonstraram ser o aumento da rigidez arterial, detectado por modificações na velocidade de onda de pulso ou na morfologia das ondas de pulso, fator de mortalidade e morbidade cardiovascular, independente de outros fatores de risco cardiovascular conhecidos. Em um destes estudos, envolvendo uma coorte constituída de 1.980 pacientes hipertensos, a rigidez aórtica determinada pela medida da velocidade de onda de pulso, mostrou-se preditor independente de mortalidade cardio-

vascular. Outros estudos, incluindo alguns que o autor participou, têm demonstrado efeitos combinados do envelhecimento e da hipertensão arterial sobre o aumento da rigidez aórtica, efeitos de diferentes polimorfismos genéticos sobre as consequências da hipertensão nas propriedades estruturais e funcionais das grandes artérias e da interação potencializadora do diabetes sobre o aumento da rigidez arterial induzida pela hipertensão arterial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, *et al*. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153-9.
2. Creager MAL, P. Peripheral arterial diseases. In: Zipes DL, P; Bonow, R; Braunwald, E, ed. *Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1437-62.
3. Clement DL, De Buyzere ML, Duprez DA. Hypertension in peripheral arterial disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:3615-20.
4. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001;358:1257-64.
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
6. Criqui MD, JO; Langer, RD; Fronek, A; Bensussen, G. Peripheral arterial disease and hypertension. In: Izzo JB, H, ed. *Hypertension Primer*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:215-217.
7. Safar MEL, G.M. The arterial system in human hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. London: Blackwell Scientific; 1994:85-102.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
9. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15:743-53.

# Uso de drogas que podem aumentar a pressão arterial: abordagem prática

## Drugs that can increase blood pressure: clinical approach

Rui Póvoa<sup>1</sup>, Luciane Galvão Santos<sup>1</sup>

A hipertensão arterial (HA) secundária ainda atinge uma parcela considerável da população hipertensa, e em muitas situações é passível de correção definitiva. Segundo estatísticas a HA secundária representa 5% a 10% da população hipertensa. O uso de determinadas drogas com a capacidade de elevar a pressão arterial (PA) participa deste grupo de HA secundária. Muitas destas drogas são utilizadas rotineiramente, e com frequência passam despercebidas pelo médico ou não são considerados medicamentos pelos pacientes. Um representante muito comum destas drogas exógenas é o grupo dos descongestionantes nasais. Por isso, o médico deve ficar atento, proceder à anamnese minuciosa, inquirindo o uso destes fármacos<sup>1</sup>.

Uma variedade de medicamentos, alguns alimentos, venenos e outros podem elevar a PA, por diversos mecanismos.

No quadro 1, estão discriminadas as principais drogas que potencialmente podem elevar a PA.

### CONTRACEPTIVOS ORAIS

O uso de contraceptivos orais contendo estrógeno é provavelmente a causa mais comum de elevação da pressão arterial em mulheres jovens. Em geral, a PA acima de 140 x 90 mmHg desenvolve-se dentro dos primeiros cinco anos de uso, em torno de 5% das usuárias, sendo 2,6 vezes mais freqüente do que na população não usuária. Na maioria, a elevação da pressão arterial é de grau discreto, porém, pode ocorrer formas mais graves. As pacientes com idades superiores a 35 anos, obesas ou usuárias de álcool são as mais propensas a desenvolver HA secundária ao uso de contraceptivo. Na descontinuação do uso, a PA pode regredir dentro de três a seis meses.

O mecanismo envolvido é a expansão do volume plasmático pela retenção do sódio. O estrógeno aumenta o angiotensinogênio exacerbando o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, o aumento da resistência periférica à insulina provoca hiperinsulinemia que também participa como adjuvante

do aumento da PA. Já a reposição hormonal na pós-menopausa parece não afetar significativamente os níveis pressóricos<sup>3</sup>.

### ERITROPOETINA

Níveis elevados da eritropoetina, tanto endógena (na doença pulmonar obstrutiva crônica), quanto exógena (administrada para os casos crônicos de anemia, como os que acompanham a insuficiência renal crônica) podem aumentar a PA. O mecanismo principal é via aumento do número de hemácias com aumento da viscosidade sangüínea e também os efeitos pressóricos diretos da droga<sup>4</sup>.

Outras formas de indução química de elevação pressórica são os medicamentos que contenham grandes quantidades de sódio.

### DESCONGESTIONANTES NASAIS

O uso disseminado de descongestionantes nasais contendo agentes simpaticomiméticos ou dos inibidores do apetite (fenilpropanolamina) responde, também, por boa parcela de elevação leve à moderada da PA. Difícilmente a elevação pressórica é tão intensa a ponto de causar complicações em órgãos-alvo<sup>5</sup>.

### ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos podem induzir hipertensão na posição supina e hipotensão postural, e também interferência no efeito anti-hipertensivo de certos medicamentos<sup>6</sup>.

### DROGAS ILÍCITAS

A cocaína e as anfetaminas, além de elevarem a pressão arterial de forma transitória, com frequência se associam a acidentes vasculares encefálicos<sup>7</sup> e lesões cardíacas extremamente sérias, tais como o infarto, rupturas vasculares e dissecação da aorta<sup>8</sup>. Inclusive, muitas mortes cardíacas decorrentes do uso de cocaína estão relacionadas à lesão miocárdica similar ao excesso de catecolaminas.

Recebido: 16/12/2004 Aceito: 14/01/2005

<sup>1</sup> Disciplina Cardiologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Correspondência para: Rua Prof. Carolina Ribeiro, 221, ap. 91, Vila Mariana – 04116-020 – São Paulo – SP; e-mail: rmspovoa@cardiol.br

**Quadro 1.** Principais drogas e mecanismos envolvidos na elevação da pressão arterial<sup>2</sup>.

<b>Drogas</b>	<b>Mecanismos de Ação</b>
Contraceptivos orais (estrógenos) Antiinflamatórios não-hormonais Antiácidos, alimentos processados Esteróides anabólicos, cortisona	<b>Expansão do volume plasmático</b> Estimulação do SRAA Inibição das prostaglandinas Aumento da ingestão de sódio Efeito mineralocorticóide
Cocaína, fenilefrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, metilfenidato, fenciclidina Alimentos contendo muita tiramina Ketamina Naloxone Ergonovina Bromocriptina Metoclopramida	<b>Estimulação do sistema nervoso simpático</b> Agentes simpaticomiméticos Interação com a MAO Anestésico Antagonista de narcóticos Alcalóides da Ergot Agonistas do receptor da dopamina Antidopaminérgico
Antiinflamatórios não-hormonais Antidepressivos tricíclicos	<b>Interferência com medicamentos anti-hipertensivos</b> Inibição da síntese de prostaglandinas Inibição da recaptação neuronal
Clonidina Betabloqueadores Pindolol Propranolol + clonidina ou metildopa	<b>Resposta paradoxal de drogas anti-hipertensivas</b> Rebote seguido de aumento de catecolaminas. Acentuação da vasoconstrição simpaticomimética Atividade simpaticomimética intrínseca Combinação de betabloqueador e alfa-agonista
Ciclosporina Lítio Digital Ciclosporina Disulfiram Eritropoetina  Pentagastrina Hormônio tireotropina estimulante Envenenamento por metais pesados Talium  Dinitrato etileno glicol  Nicotina Cafeína Álcool	<b>Mecanismos não-esclarecidos</b>

## CICLOSPORINA

Droga muito utilizada para imunossupressão após transplantes e variadas doenças auto-imunes, apresenta-se como uma das principais complicações à HA. Cerca de 50% ou mais dos transplantados renais e praticamente todos os transplantados cardíacos apresentam HA secundária à ciclosporina<sup>9</sup>. Os mecanismos desta alteração são diversos: vasoconstrição renal intensa, ativação do sistema nervoso simpático, inibição do óxido nítrico, aumento do influxo de cálcio, retenção de volume com supressão do sistema renina-angiotensina e outros<sup>10-13</sup>.

## DROGAS DIVERSAS

Diversas substâncias de uso freqüente podem causar alterações agudas ou crônicas na PA. Entre elas, a nicotina contida em cigarros causa elevação da PA de forma transitória; porém, a nicotina contida nos preparados transcutâneos não apresenta tal efeito. A cafeína desenvolve elevação aguda e fugaz da PA, sem relação com a HA crônica. O uso crônico do álcool e doses acima de 40 gramas, estão também relacionados com o aumento da PA, sendo reversível com a descontinuidade<sup>14</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. O'Rourke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension: what to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001; 322:1229-32.
2. Kaplan NM. Other forms of secondary hypertension. In: Kaplan NM, Lieberman E, eds. *Clinical hypertension*. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: pp.395-406.
3. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-89.
4. Schreiber S, howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-24.
5. Kony S, Zureik M, Neukirch C, et al. Rhinitis is associated with increased systolic blood pressure in men: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):538-43.
6. Seger D. Tricyclic antidepressant treatment ambiguities. *Ann Emerg Med* 2004;43(6):785-6.
7. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreation drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 1990;113:821-27.
8. Om A. Cardiovascular complications of cocaine. *Am J Med Sci* 1992; 303:333-9.
9. Deray G, Benhmda M, Hoang PL, et al. Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low-dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 1992;117:578-83.
10. 10-Garr MD, Paller MS. Cyclosporine augments renal but not systemic vascular reactivity. *Am J Physiol* 1990;258:F211-F217.
11. 11-Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:693-9.
12. Richards NT, Poston L, Hilton PJ. Cyclosporin A inhibits endothelium-dependent, prostanoid-induced relaxation in human subcutaneous resistance vessels. *J Hypertens* 1990;8:159-63.
13. Meyer-Lehnert H, Schrier RW. Potential mechanism of cyclosporine A-induced vascular smooth muscle contraction. *Hypertension* 1989;13:352-360.
14. Appel LJ. Lifestyle modification as a means to prevent and treat high blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S99-S102.

# Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

## Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: Álvaro Avezum

### Como buscar e encontrar evidências nos diferentes bancos de dados?

#### How to search for evidence in different databases?

Otávio Berwanger<sup>1</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>1</sup>, Fernanda Avezum<sup>2</sup>, Álvaro Avezum<sup>1</sup>, Leopoldo Soares Piegas<sup>1</sup>

Medicina baseada em evidências (MBE) é definida como o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na literatura médica para tomar decisões em relação ao manejo de pacientes<sup>1,2</sup>. Consiste em um processo sistemático de seleção, análise e aplicação de resultados válidos de publicações científicas como base de decisões clínicas<sup>3,4</sup>. Essas decisões incluem quantificação de risco, escolha de métodos diagnósticos, estabelecimento de prognóstico e escolha da melhor abordagem terapêutica.

O que se considera como "evidências" são estudos clínicos publicados em diferentes periódicos ou bancos de dados eletrônicos, sob forma de artigos originais, resumos estruturados de artigos originais, revisões sistemáticas, *health technology assessments* e diretrizes (*guidelines*).

Anualmente são publicados cerca de dois milhões de artigos médicos, fazendo com que o profissional, em busca de evidências clínico-epidemiológicas, tenha, em um primeiro momento, dificuldade para encontrar as informações que deseja. Além disso, busca de evidências não-sistematizada pode ser desgastante e pouco produtiva. Nos últimos anos, entretanto, ocorreram grandes avanços em desenvolvimento, síntese e organização de evidências em diferentes bancos de dados que podem ser consultados para auxiliar em tomada de decisão clínica<sup>5-7</sup>.

### ONDE BUSCAR ARTIGOS ORIGINAIS?

BUSCA EM BANCOS DE DADOS ELETRÔNICOS (*MEDLINE* E *EMBASE*)  
*MEDLINE* de US National Library of Medicine e *EMBASE*, seu correspondente europeu, são grandes bancos de dados destinados a englobar a maior parte das publicações relacionadas à pesquisa biomédica.

*MEDLINE* foi a primeira fonte eletrônica de evidência disponível. Permanece como excelente recurso para busca de provas científicas quando outros serviços mais especializados de consulta não estão disponíveis ou quando se planeja uma busca genérica da literatura médica.

Para obtenção de artigos de alta qualidade científica no *MEDLINE* necessita-se desenvolver estratégia de busca adequada. Atualmente, a melhor forma de identificar artigos originais no *MEDLINE* é pelo PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) da U.S. National Library of Medicine, uma vez que este sítio eletrônico oferece vantagens como acesso gratuito, possibilidade de realizar um *tutorial on-line* ferramenta *mesh browser* e ferramenta *clinical queries*.

A ferramenta *mesh browser* possibilita a identificação das palavras-chave do sistema Medline sobre o tópico em questão, tornando a busca de artigos menos propensa à não-captura de artigos fundamentais.

A ferramenta *clinical queries* permite o emprego de filtros metodológicos específicos para diferentes enfoques clínicos (terapêutico, preventivo, diagnóstico, prognóstico e etiológico).

Por exemplo, ao escolher-se o enfoque terapêutico, o emprego desses filtros metodológicos garante que os resultados da busca sejam preferencialmente ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas e não artigos de pesquisa básica ou outros não relacionados diretamente à questão de interesse.

### BUSCA EM PERIÓDICOS PRIMÁRIOS

De modo geral, periódicos primários contêm artigos originais, artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, seções específicas e cartas de leitores. Alguns dos mais importantes

1 Divisão de Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, São Paulo, SP.

2 Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG.

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

são: *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *British Medical Journal (BMJ)*, *JAMA*, entre outros. Destas, o *BMJ* permite acesso integral aos artigos originais, ao contrário da maioria dos demais periódicos. Tais revistas são geralmente de fácil acesso em bibliotecas e estão sob forma de publicação eletrônica na Internet. No Brasil, alguns sítios eletrônicos oferecem acesso gratuito a artigos integrais, a exemplo do "Periódicos Capes" ([www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)), disponível em algumas universidades e instituições.

## ONDE BUSCAR RESUMOS ESTRUTURADOS DE ARTIGOS ORIGINAIS?

### ACP JOURNAL CLUB E EVIDENCE-BASED MEDICINE

São revistas publicadas a cada dois meses pelo *American College of Physicians (ACP)* e pelo *BMJ*, respectivamente. Nelas, artigos relevantes e recentemente publicados nos principais periódicos primários são selecionados, avaliados criticamente e apresentados em forma de resumos estruturados. *ACP Journal Club* ([www.acpj.org](http://www.acpj.org)) é mais específico, incluindo apenas artigos de clínica médica, enquanto *Evidence Based Medicine* abrange áreas como pediatria, psiquiatria, ginecologia e cirurgia, além de medicina interna. Os revisores dessas publicações utilizam critérios científicos bem estabelecidos para selecionar os artigos, dando preferência àquelas publicações capazes de fornecer informações diretamente aplicáveis na prática clínica. A síntese dos artigos segue um formato que visa facilitar a interpretação e a aplicabilidade dos estudos analisados. Nele se incluem: título declarativo (contendo o achado principal do estudo), questão clínica principal, delineamento, população estudada, resultados principais expressos sob forma de parâmetros clínico-epidemiológicos de impacto (nem sempre utilizados nos artigos originais) como NNT e conclusão. Para cada artigo resumido há também comentário de um especialista sobre a importância dos achados. Adicionalmente, os editoriais dessas revistas fornecem excelente material educacional sobre medicina baseada em evidências.

O CD-ROM *Best Evidence*, atualizado anualmente, compila todas as edições de *ACP Journal Club* e *Evidence-Based Medicine*.

Atualmente, também é possível, mediante assinatura anual, acessar essas revistas *on-line* no site [www.acpj.org](http://www.acpj.org). No caso da cardiologia, há o periódico *Evidence-Based Cardiovascular Medicine* ([www.harcourt-international.com/journals/ebcm/](http://www.harcourt-international.com/journals/ebcm/)), o qual segue os mesmos princípios de sumarização e apresentação dos dados.

### AValiação crítica de um tópico

Aviação crítica de um tópico (*Critically Appraised Topic - CAT*) é fonte rica e de fácil acesso no sítio eletrônico:

[www.cebm.jr2.ox.ac.uk](http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk). Essas avaliações são feitas a partir de dúvidas clínicas reais geradas no atendimento de pacientes. Organiza-se de forma muito semelhante aos artigos sumarizados nas revistas *ACP Journal Club* e *Evidence Based Medicine*, incluindo título declarativo, questão clínica e demais itens. Além de constituir-se em fonte de evidências, os *CATs* representam importante recurso educativo. A partir dessas avaliações, foi lançado um livro sobre o manejo de urgências e emergências denominado *Evidence Based on Call - Acute Medicine* que pode ser acessado no endereço eletrônico: [www.eboncall.org](http://www.eboncall.org).

Seguindo o modelo dos *CATs*, outros centros possuem propostas semelhantes, como os *POEMs (Pieces of Evidence that Matters)*, publicados no *BMJ* e também disponíveis no endereço: [www.infopeoms.com](http://www.infopeoms.com). Ainda há os *Best Bets* ([www.bestbets.com](http://www.bestbets.com)).

## ONDE BUSCAR REVISÕES SISTEMÁTICAS?

As principais fontes de revisões sistemáticas são a *Cochrane Library*, publicação da *Cochrane Collaboration* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), e o *The York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)* do *NHS Centre for Reviews and Dissemination*. A *Cochrane Collaboration* é constituída por um grupo internacional, de médicos, pesquisadores e instituições, que visa preparar, manter e divulgar revisões sistemáticas<sup>8</sup>.

A *Cochrane Library* foi delineada para ser uma das mais completas e importantes fontes de evidência para a tomada de decisões clínicas. Atualmente, a *Cochrane Library* é composta por quatro bancos de dados:

- A) *Cochrane Database of Systematic Reviews* que contém cerca de 300 revisões sistemáticas e 300 protocolos, abrangendo áreas como obstetrícia e neonatologia, doenças cerebrovasculares, diabetes, doenças respiratórias, entre vários outros;
- B) *The York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*: complementa informações contidas no banco de revisões sistemáticas, inclui análises críticas detalhadas de 200 revisões e resumos de publicações de agências internacionais de tecnologia em saúde. Pode ser acessado gratuitamente no endereço do *NHS Centre for Reviews and Dissemination* ([www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm](http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm)), o qual adicionalmente possibilita acesso a banco de *Health Technology Assessment* e banco de Análises Econômicas em Saúde (contendo principalmente estudos de custo-efetividade);
- C) *The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)* que contém bibliografia de mais de 350.000 ensaios clínicos identificados pelos colaboradores da *Cochrane*



*Collaboration* e outros profissionais, incluindo vários estudos não listados no *MEDLINE* e em outros arquivos bibliográficos;

- D) *The Cochrane Review Methodology Database (CRMD)* que inclui coleção de artigos e manual sobre a metodologia de revisões sistemáticas.

No Brasil, atualmente, é possível acessar gratuitamente a *Cochrane Library* cadastrando-se por meio da BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) ou da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (<http://www.bvsalud.org>).

### ONDE BUSCAR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENTS (HTA)?

Atualmente a avaliação de tecnologias de saúde constitui parte fundamental da organização de serviços de saúde e instrumento de apoio à decisão clínica. Diversos endereços apresentam revisões sistemáticas sobre o assunto, incluindo aspectos de análise econômica em saúde, particularmente estudos de custo-efetividade. Entre eles destacam-se:

- A) *National Library of Medicine's Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT)* ([text.nlm.nih.gov/fttrs/gateway](http://text.nlm.nih.gov/fttrs/gateway));
- B) *Evidence-Based Practice Centers/Evidence-Based Reports* ([www.ahrp.gov/clinic/epc](http://www.ahrp.gov/clinic/epc));
- C) *The NHS Centre for Reviews and Dissemination/HTA Database* (<http://agatha.york.ac.uk/hta.htm>);
- D) *NICE- Technology Appraisals* ([www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/));
- E) *Catalogue of the New Zealand HTA* ([nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/service.htm](http://nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/service.htm));
- F) *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* (<http://www.inahta.org/>).

### ONDE BUSCAR DIRETRIZES (GUIDELINES)?

Diretrizes ou *guidelines* são posicionamentos clínicos sistemáticos desenvolvidos por sociedades e organizações oficiais, com o objetivo de fornecer ao profissional informação atualizada sobre o manejo de diferentes problemas clínicos. Idealmente, esses recursos devem ser montados para responder a questões clínicas específicas de forma objetiva, a partir de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Há potenciais limitações nas diretrizes, como o fato de muitas de suas recomendações serem baseadas apenas na opinião de especialistas e não em evidências consistentes. Além disso, alguns desses posicionamentos são patrocinados pela indústria farmacêutica, sofrendo conflitos de interesse. Os principais sítios de busca de diretrizes são *National Guidelines Clearinghouse* ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), *NICE/NHS – Guidelines* ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), *Guidelines International Network* ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) e *SIGN – Guidelines* ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)).

### É POSSÍVEL REALIZAR UMA BUSCA INTEGRADA POR EVIDÊNCIAS?

*SumSearch* ([www.sumsearch.uthscsa.edu/searchform4.htm](http://www.sumsearch.uthscsa.edu/searchform4.htm)) é um dos principais endereços eletrônicos que permite busca unificada e gratuita de diretrizes, revisões sistemáticas e artigos originais. Além disso, a exemplo do *PubMed*, é possível especificar-se o enfoque clínico-epidemiológico de interesse na busca de evidências.

*OVID* ([www.ovid.com](http://www.ovid.com)) oferece acesso a bancos de dados como o *MEDLINE*, o *EMBASE* e diversos periódicos. Recentemente adicionou banco de dados de MBE, denominado *Evidence Based Medicine Reviews (EBMR)*, o qual reúne algumas das fontes de evidência mais importantes, como o *Best Evidence* e o *Clinical Evidence*. Possui a desvantagem de não ser gratuito.

### EXISTEM LIVROS–TEXTO QUE INCORPOMEM CONCEITOS DE MBE?

Atualmente estão disponíveis livros–texto que incorporam conceitos de MBE em seus capítulos. No caso de intervenções terapêuticas, um dos mais completos e de melhor qualidade é o *Clinical Evidence* ([www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)). Trata-se de um compêndio, atualizado a cada seis meses, que discute benefícios e riscos de várias intervenções médicas com base em revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Seu enfoque é basicamente terapêutico–preventivo e seus capítulos são organizados a partir de questões clínicas como “qual o efeito do ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica?” ou “qual o risco associado ao emprego de trombolíticos no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico?”. O *Clinical Evidence* possui adicionalmente a vantagem de apresentar os métodos de busca e avaliação das evidências em seu texto. Inclui tópicos de diferentes áreas médicas, como cardiologia, psiquiatria, ginecologia, gastroenterologia, pneumologia, pediatria entre outras. Além da publicação do livro–texto, o *Clinical Evidence* é disponibilizado nas versões eletrônica, CD-ROM e para uso em computadores de mão (*Palms* e *Pocket PCs*).

Há pouco tempo foi lançado o *Clinical Evidence Cardiovascular Disorders* ([www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)), o qual contém apenas os capítulos de medicina cardiovascular contidos na publicação completa do *Clinical Evidence*.

O livro *Evidence Based Cardiology* editado por Yusuf e col. e publicado pela *BMJ* é um livro–texto que compreende os principais temas clínicos em doenças cardiovasculares, incorpora explicitamente em seus capítulos conceitos de MBE, constituindo-se em excelente referência. Além disso, oferece a vantagem de fornecer atualização através do seu site ([www.evidbasedcardiology.com](http://www.evidbasedcardiology.com)). Também está disponível para uso em PDAs.

Também denominado de *Evidence Based Cardiology*, o livro publicado por Sharis e Cannon traz ampla coletânea de referências-chave sobre grandes temas em cardiologia. Devido ao seu formato de manual, oferece a vantagem de poder ser consultado de forma rápida, o que facilita seu uso na prática clínica diária.

## OUTROS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS

Nos endereços eletrônicos a seguir, podem ser encontrados materiais didáticos sobre MBE, como calculadoras eletrônicas, fichas de leitura crítica de artigos, agenda de cursos, *workshops* e *links* para outros *sites* de interesse.

- A) *Centre for Evidence-Based Medicine – University of Oxford* ([www.cebm.jr2.ox.ac.uk](http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk));
- B) *Centre for Evidence-Based Medicine – University of Toronto* ([www.cebm.utoronto.ca/](http://www.cebm.utoronto.ca/));
- C) *McMaster University Health Information Research Unit* ([www.hiru.mcmaster.ca/](http://www.hiru.mcmaster.ca/));
- D) *Evidence-Based Medicine Education Center of Excellence - North Carolina* ([www.hsl.unc.edu/ahec/ebmcoe/pages/index.htm](http://www.hsl.unc.edu/ahec/ebmcoe/pages/index.htm));

Também são úteis *sites* que fornecem material atualizado sobre fichas de leitura crítica de artigos como o *Centres for Health Evidence* ([www.cche.net/principles/content\\_all.asp](http://www.cche.net/principles/content_all.asp)), o qual fornece versões eletrônicas da série de artigos intitulada *User's*

*Guide to the Medical Literature*, publicada pelo *JAMA*, pelo *Evidence-Based Medicine Working Group* e pelo *CASP (Critical Appraisal Skills Program)* ([www.phru.org.uk/~casp/casp.htm](http://www.phru.org.uk/~casp/casp.htm)).

Igualmente estão disponíveis endereços eletrônicos destinados ao treinamento para busca na literatura, com destaque para *ADEPT (Applying Diagnosis, (a) Etiology, Prognosis & Therapy methodological filters to retrieving the evidence)* (<http://www.egroups.com/group/adept>) e para o tutorial do *PubMed* ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)).

Há ainda informações pertinentes em endereços como o do periódico *Bandolier* ([www.bandolier.com](http://www.bandolier.com)), o qual também representa excelente coletânea de materiais sobre princípios e prática de MBE, bem como, atualização em temas diversos de diferentes especialidades médicas.

## QUANDO UTILIZAR CADA UMA DAS DIFERENTES FONTES DE EVIDÊNCIA

Em certas ocasiões, a exemplo da prática clínica diária, há necessidade de buscar evidências de forma mais rápida; em outras, como na elaboração de projeto de pesquisa, uma busca mais completa se faz necessária. Assim, a fim de otimizar a prática de MBE, é fundamental determinar qual a função de diferentes fontes de evidência. No quadro 1, apresentam-se algumas das principais fontes de evidência discutidas neste capítulo, acompanhadas de uma avaliação sobre sua utilidade.

**Quadro 1. Bancos de dados para a prática de medicina baseada em evidências.**

<b>Fontes de evidência (endereços eletrônicos)</b>	<b>Quando utilizar?</b>
Artigos originais <ul style="list-style-type: none"> <li>• PubMed/MEDLINE (<a href="http://www.pubmed.com">www.pubmed.com</a>)</li> <li>• EMBASE (<a href="http://www.ovid.com">www.ovid.com</a>)</li> </ul>	São particularmente úteis quando é necessária revisão mais completa sobre determinado tema. Sua utilização requer tempo disponível e habilidades específicas.
Resumos estruturados <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACP Journal Club (<a href="http://www.acpjclub.org">www.acpjclub.org</a>)</li> <li>• Evidence-Based Medicine</li> <li>• CATs (<a href="http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk">www.cebm.jr2.ox.ac.uk</a>)</li> <li>• POEMs (<a href="http://www.infopoems.com">www.infopoems.com</a>)</li> <li>• BESTBETs (<a href="http://www.bestbets.com">www.bestbets.com</a>)</li> </ul>	São particularmente úteis quando há necessidade de atualização sobre certo tema e o tempo disponível para a busca na literatura é limitado (por exemplo, prática clínica diária).
Revisões sistemáticas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Library (<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>)</li> <li>• DARE (<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm">www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm</a>)</li> </ul>	Podem ser usados sempre que houver necessidade de buscar revisões sistemáticas ou mesmo referências de ensaios clínicos randomizados. O material disponível é mais completo no que se refere a questões de tratamento e prevenção.
Avaliações de tecnologias em saúde <ul style="list-style-type: none"> <li>• National Library of Medicine's Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT) (<a href="http://text.nlm.nih.gov/ftsr/gateway">text.nlm.nih.gov/ftsr/gateway</a>)</li> <li>• Evidence-Based Practice Centers/ Evidence-Based Reports (<a href="http://www.ahcpr.gov/clinic/epc">www.ahcpr.gov/clinic/epc</a>)</li> <li>• The NHS Centre for Reviews and Dissemination/ HTA Database (<a href="http://agatha.york.ac.uk/hta.htm">agatha.york.ac.uk/hta.htm</a>)</li> <li>• NICE- Technology Appraisals (<a href="http://www.nice.org.uk/">www.nice.org.uk/</a>)</li> <li>• Catalogue of the New Zealand HTA (<a href="http://nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/service.htm">nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/service.htm</a>)</li> <li>• International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<a href="http://www.inahta.org/">www.inahta.org/</a>)</li> </ul>	Todo o serviço ou sistema de saúde deve procurar utilizar e, se possível, produzir avaliações de tecnologias em saúde ( <i>Health Technology Assessments (HTA)</i> ). A busca nesses endereços eletrônicos pode fornecer informação sobre HTA já existentes, bem como, sobre a metodologia necessária para sua elaboração.
Diretrizes <ul style="list-style-type: none"> <li>• National Guidelines Clearinghouse (<a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a>)</li> <li>• NICE/NHS – Guidelines (<a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>),</li> <li>• Guidelines International Network (<a href="http://www.g-i-n.net">www.g-i-n.net</a>)</li> <li>• SIGN – Guidelines (<a href="http://www.sign.ac.uk/">www.sign.ac.uk/</a>)</li> </ul>	São endereços eletrônicos de escolha para a busca de diretrizes de qualquer especialidade.
Livro–texto <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical Evidence (<a href="http://www.clinicalevidence.com">www.clinicalevidence.com</a>)</li> </ul>	É particularmente útil para atualização em questões de tratamento e prevenção de doenças comuns.
Busca integrada na literatura <ul style="list-style-type: none"> <li>• SumSearch (<a href="http://sumsearch.uthscsa.edu/searchform4.htm">sumsearch.uthscsa.edu/searchform4.htm</a>)</li> <li>• OVID (<a href="http://www.ovid.com">www.ovid.com</a>)</li> </ul>	Permitem busca simultânea em diversas fontes de evidência.
Conceitos gerais sobre MBE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre for Evidence-Based Medicine – University of Oxford (<a href="http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk">www.cebm.jr2.ox.ac.uk</a>)</li> <li>• Centre for Evidence-Based Medicine – University of Toronto (<a href="http://www.cebm.utoronto.ca/">www.cebm.utoronto.ca/</a>)</li> <li>• McMaster University Health Information Research Unit (<a href="http://hiru.mcmaster.ca/">hiru.mcmaster.ca/</a>)</li> <li>• Evidence-Based Medicine Education Center of Excellence.- North Carolina (<a href="http://www.hsl.unc.edu/ahec/ebmcoe/pages/index.htm">www.hsl.unc.edu/ahec/ebmcoe/pages/index.htm</a>)</li> </ul>	Devem ser o ponto de partida para todo o profissional interessado em praticar MBE. São particularmente úteis para a introdução a conceitos gerais de MBE, bem como, para a obtenção de material didático de ótima qualidade para seu ensino e prática.
Link para diversos sites de MBE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Netting the Evidence (<a href="http://www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting">www.shef.ac.uk/~scharr/ir/netting</a>)</li> </ul>	Está sempre indicado por fornecer acesso aos principais endereços eletrônicos de MBE.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sackett DL, Rosenberg WW, Gray JM, Haynes RB. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-2.
2. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 208:2420-5.
3. Sackett DL, Rosenberg WM. The need for evidence-based medicine. *J R Med* 1995; 88: 620-4.
4. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical-problem-solving. *BMJ* 1995; 310:1122-5.
5. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine. How to practice & teach EBM*. London; Churchill Livingstone; 1997. 250 p.
6. Haynes RB, Glasziou P, Straus S. Advances in evidence-based information resources for clinical practice *ACP Journal Club* 2000;132:A11.
7. Hersh W. Evidence-based medicine and the Internet *ACP Journal Club* 1996;125:A14.
8. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995;274:1935-6.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

### Álcool e hipertensão arterial: mecanismos fisiopatológicos

#### High Blood pressure and Alcohol: physeopatologic mechanisms

Leila Beltrami Moreira<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

Os efeitos do consumo de bebidas alcoólicas sobre as doenças cardiovasculares são complexos e ainda não completamente esclarecidos. Apesar das dúvidas sobre o efeito de baixas quantidades de álcool sobre a pressão arterial (PA), o hábito de consumir dois a três drinques por dia é, inequivocamente, o limiar para elevação da PA.

Estudos experimentais acerca do efeito agudo de uma dose única de álcool mostram queda inicial transitória da PA seguida de sua elevação gradual<sup>1,2</sup>. Quando avaliada por MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), em voluntários jovens, normotensos e bebedores sociais<sup>3</sup>, a ingestão aguda de 60 g de álcool teve efeito hipotensor imediato e efeito pressor tardio, caracterizado pela atenuação do descenso noturno, acompanhando o período de depuração do álcool ingerido. Outro estudo<sup>4</sup>, que avaliou o consumo de 250 ml de vinho tinto na almoço, demonstrou, através de MAPA, redução da PA pós-prandial em indivíduos hipertensos com obesidade central. Esse efeito prolongou-se ao longo do dia e reduziu o descenso noturno da pressão arterial sistólica (PAS), provocando mudança no padrão usual de variação da PA.

O efeito do consumo crônico de álcool pode estar relacionado não apenas à quantidade e duração da exposição, mas também ao tempo desde o último consumo<sup>5</sup>. Em ensaio clínico randomizado cruzado<sup>6</sup>, a redução da quantidade de álcool levou à queda dos níveis pressóricos, tanto nos bebedores diários, como nos de fim de semana, porém, foi

mais rápida nos últimos, sugerindo um componente de retirada com este padrão de uso. Já entre homens japoneses hipertensos<sup>7</sup>, durante o período de restrição de álcool, a PA aferida pela MAPA diminuiu pela manhã e elevou-se à noite. Este efeito bifásico da redução do consumo de álcool diminuiu a diferença dia/noite e não modificou a média das 24 horas. O efeito da ingestão de cinco ou mais drinques em uma ocasião (*binge drinking*) foi avaliado em homens que consumiam álcool usualmente e em quantidades moderadas (< 280 g de álcool, por semana) através de MAPA<sup>8</sup>. Durante o período de intoxicação (das 18 às 2 horas) a PAS e pressão arterial diastólica (PAD) foram 5 mmHg mais elevadas em comparação ao fim de semana anterior sem consumo de álcool, enquanto no período de detoxificação (das 2 às 10 horas) as pressões foram mais baixas. No período de ressaca (das 10 às 18 horas), não houve diferença entre os fins de semana. Zilkens *et al.*<sup>9</sup> demonstraram, através de ensaio clínico randomizado aberto e cruzado, com 28 homens saudáveis e que consumiam álcool diariamente, o efeito pressor do consumo de vinho tinto (39 g de álcool, por dia), bem como, de cerveja (41 g de álcool, por dia). A ingestão da mesma quantidade de vinho sem álcool foi inerte farmacologicamente. Este experimento sugere, fortemente, que os efeitos vasculares de bebidas alcoólicas dependem do álcool exclusivamente e não de outros componentes das bebidas alcoólicas, como os polifenóis.

Recebido: 05/12/2004 Aceito: 14/02/2005

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão Arterial, Departamento de Farmacologia e Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência para: Dra Leila Beltrami Moreira. Comissão de Medicamentos, Sala 945, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS; e-mail: leilamoreira@brturbo.com

Alguns trabalhos sugerem efeito direto do álcool sobre a musculatura lisa vascular, possivelmente mediada pelo influxo de cálcio<sup>10-12</sup> ou pelo endotélio<sup>13,14</sup>. Estudo em ratos, com hipertensão induzida por deficiência de óxido nítrico<sup>15</sup>, mostrou redução das pressões diastólica, média e sistólica com administração crônica de vinho tinto brasileiro, sendo a vasodilatação dependente do fator hiperpolarizante derivado do endotélio em combinação com óxido nítrico. Já em ensaio clínico randomizado<sup>16</sup>, a redução acentuada da ingestão de álcool por homens saudáveis, usuários de moderadas a grandes quantidades de álcool, não melhorou a função endotelial, como seria esperado, já que altas doses de álcool parecem reduzir a vasodilatação mediada pelo endotélio<sup>17</sup>. Achados *in vitro* de inibição da endotelina-1 por vinho tinto, também não foram confirmados por Zilkens *et al.*<sup>9</sup>, que observaram aumento da excreção de endotelina-1 induzida pelo álcool. Outras hipóteses baseadas na ativação do sistema simpático ou adrenal e do sistema renina-angiotensina, na ação central direta sobre vias inibitórias que controlam o centro vasomotor, no aumento dos níveis de hormônio antidiurético e cortisol, no balanço hidro-eletrolítico e na alteração de barorreflexos são inconclusivos<sup>11,12,18-20</sup>. Embora se postule que a hipertensão associada ao consumo de álcool possa ser mediada por déficit de sensibilidade à insulina<sup>21</sup>, a redução substancial do consumo de álcool não teve efeito sobre a sensibilidade à insulina em homens saudáveis<sup>22</sup>.

A discrepância entre efeitos agudos e crônicos do álcool poderia ser explicada pela intensidade do rebote após a suspensão do etanol. Com base na associação da intensidade da disfunção autonômica decorrente da ativação simpática com a resposta pressórica<sup>23,24</sup>, Kaysen e Noth<sup>25</sup> sugerem que o efeito crônico, pressor, seja uma manifestação de abstinência. Esta hipótese é reforçada pelos achados de Wannamethee e Shaper<sup>26</sup> segundo os quais os bebedores de fim de semana apresentaram pressão mais elevada na segunda-feira, diminuindo progressivamente até a sexta-feira. Esta visão é contraposta por Beilin<sup>27,28</sup>, com base em estudos de retirada de álcool<sup>29,30</sup>.

Pelo exposto verifica-se ainda haver muito para esclarecer quanto aos efeitos cardiovasculares do etanol. Novos experimentos devem levar em conta o tempo decorrido desde a ingestão, pois a direção do efeito pode ser influenciada pela presença e retirada do etanol, como demonstrado em recente revisão<sup>31</sup>. Independentemente do mecanismo, o consumo abusivo de bebidas alcoólicas associa-se com aumento da PA<sup>32</sup>. A hipertensão sustentada seria consequência de modificações estruturais dos vasos de resistência, decorrentes da sobrecarga vascular intermitente. O presumível efeito protetor do vinho e outras bebidas tem sido contrapostos por novos achados

epidemiológicos<sup>33</sup>. Assim, levando em conta os efeitos do álcool sobre a PA cabe questionar a recomendação de ingerir bebidas alcoólicas como forma de prevenir doença cardiovascular<sup>34</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Potter JF, Watson RDS, Skan W *et al.* The pressor and metabolic effects of alcohol in normotensive subjects. *Hypertension* 1986;8:625-31.
- Adesso VJ, Ritchie SA, Stasiewicz PR. The acute effects of alcohol on the blood pressure of Young, normotensive men. *J Stud Alcohol* 1990;51:468-71.
- Rosito GA, Fuchs FD, Duncan BB. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1999;12:236-40.
- Foppa M, Fuchs FD, Preissler L *et al.* Red wine with the noon meal lowers post-meal blood pressure: a randomized trial in centrally obese, hypertensive patients. *J Stud Alcohol* 2002;63:247-51.
- Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS *et al.* Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998;16:175-180.
- Stranges S, Wu T, Dorn JM *et al.* Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population based study. *Hypertension* 2004;44:813-9.
- Kawano Y, Abe H, Takishita S, Omae T. Effect of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998;105:307-11.
- Seppä K, Sillanaukee P. Binge drinking and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1999;33:79-82.
- Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM *et al.* Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005;45:874-79.
- MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987;9:111-21.
- Maheswaran R, Potter JF, Beevers DG. The role of alcohol in hypertension. *J Clin Hypertens* 1986;2:172-8.
- Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and essential hypertension. *Alcohol Alcohol* 1984;19:191-5.
- Criscione L, Powell JR, Burdet R *et al.* Alcohol suppresses endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric vascular bed. *Hypertension* 1989;13:964-7.
- da Luz PL, Coimbra SR. Wine and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1275-95.
- de Moura RS, Miranda DZ, Pinto AC *et al.* Mechanism of the endothelium-dependent vasodilatation and the antihypertensive effect of Brazilian red wine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:303-9.
- Zilkens RR, Rich L, Burke V *et al.* Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2003; 21:97-103.
- Puddey IB, Zilkens RR, Croft KD *et al.* Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1020-4.
- Moushmouth B, Abi-Mansour P. Alcohol and the heart. The long-term effects of alcohol on the cardiovascular system. *Arch Intern Med* 1991;151:36-42.
- Arkwright PD, Beilin LJ, Vandongen R. The pressor effect of moderate alcohol consumption in man: a search for mechanisms. *Circulation* 1982;66:515-9.
- Coca A, Aguilera MT, De La Sierra A, *et al.* Chronic alcohol intake induces reversible disturbances on cellular Na metabolism in humans: its relationship with changes in blood pressure. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:714-20.
- Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992;A14:119-38.
- Zilkens RR, Burke V, Watts G *et al.* The effect of alcohol intake on insulin sensitivity in Men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:608-12.
- Saunders JB, Beevers DG, Paton A. Alcohol-induced hypertension. *Lancet* 1981;2:653-6.
- Bannan LT, Potter JF, Beevers DG *et al.* Effect of alcohol withdrawal on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone, cortisol and dopamine b-hydroxylase. *Clin Sci* 1984;66:659-63.
- Kaysen G, Noth RH. The effects of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med Clin North Am* 1984;68:221-46.
- Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol intake and variations in blood pressure by day of examination. *J Hum Hypertens* 1991;5:59-67.
- Beilin LJ. Epidemiology of alcohol and hypertension. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;6:69-87.

28. Beilin LJ. Vegetarian diets, alcohol consumption and hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1993;676:83-91.
29. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984;1:119-22.
30. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects – a randomized controlled trial. *Lancet* 1987;1:647-51.
31. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18:276-86.
32. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2001; 37:1242-50.
33. Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, Eigenbrodt ML, Duncan BB, Gilbert A, Szklo M. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:466-74.
34. Fuchs FD. Vascular effects of alcoholic beverages: is it only alcohol that matters? *Hypertension*. 2005;45:851-2.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

Coordenadores: Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

### Álcool: abordagem clínica Alcohol: Clinical Approach

João Mazzoncini de Azevedo Marques<sup>1</sup>

#### INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 1980 ocorreram avanços importantes no conhecimento sobre problemas de saúde relacionados ao uso de álcool. Estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos que descreveram as conseqüências biológicas, psicológicas e sociais de diferentes padrões de uso de álcool levaram a mudanças na definição teórica e no manejo clínico desses problemas. Um modelo dicotômico (alcoolismo *versus* uso normal de álcool; indivíduo dependente de álcool *versus* indivíduo não-dependente de álcool) foi substituído por um modelo que enfatiza riscos progressivamente maiores de problemas de saúde, conforme padrões progressivamente mais intensos de uso de álcool<sup>1,2</sup>. A fundamentação desse novo modelo e suas implicações são descritas a seguir.

#### CONCEITOS BÁSICOS E CONDUTAS CLÍNICAS

Inicialmente é importante destacar que não existem níveis absolutamente seguros de uso de álcool. Independente de qualquer outra condição ou característica da pessoa, qualquer quantidade de álcool deve ser evitada, quando um indivíduo vai dirigir ou operar máquinas, pois o risco de acidentes aumenta proporcionalmente à quantidade ingerida. Também o risco de envolvimento em episódios de violência e de sexo desprotegido aumenta conforme a dose ingerida. Vários estudos também apontam que a mortalidade total aumenta proporcionalmente conforme a quantidade média de bebida alcoólica ingerida semanal ou mensalmente entre homens ou mulheres adolescentes e adultos jovens (até os 34 anos), embora, entre homens e mulheres mais velhos, o consumo de pequenas doses de álcool (vide consumo de baixo risco discutido a seguir)

esteja associado à mortalidade total menor que entre aqueles que não ingerem nenhum álcool (abstêmios), devido à menor incidência de doenças cardiovasculares isquêmicas e acidentes vasculares isquêmicos (muitas outras doenças – por exemplo, hepatopatias, pancreatopatias, acidentes vasculares hemorrágicos, vários cânceres – além de episódios de violência, acidentes e sexo desprotegido mantém o padrão de aumento linear de incidência, conforme o aumento do uso de álcool também nessa faixa etária mais avançada).

Mulheres grávidas ou amamentando não devem usar nenhuma quantidade de álcool, pois não se encontrou um nível de consumo que seja absolutamente seguro, sem riscos de causar prejuízos para o feto ou o bebê.

Quando em uso de vários tipos de medicação (psicotrópicos de qualquer tipo e outras) as pessoas devem também evitar usar álcool em qualquer quantidade. Finalmente, os estudos epidemiológicos têm sugerido que aproximadamente uma em cada dez pessoas que experimenta álcool desenvolve abuso ou síndrome de dependência ao álcool (descritos a seguir) em algum momento da vida e não se tem conhecimento, atualmente, sobre como determinar quais pessoas, com certeza significativa, vão ou não vão desenvolver tais quadros<sup>1-4</sup>.

Pode-se caracterizar um padrão de consumo de baixo risco, embora existam divergências quanto ao ponto exato de corte entre o beber álcool de baixo risco e o seu uso arriscado (discutido a seguir) provavelmente a conclusão mais segura é orientar as pessoas (ambos os sexos) a não ingerir mais do que duas doses de álcool (cada dose equivale à quantidade de bebida alcoólica que contém 10 gramas de álcool – aproximadamente 350 ml de cerveja ou 120 ml de vinho ou

40 ml de destilado) por dia e não beber álcool pelo menos dois dias na semana. Esse padrão de consumo inclui os níveis de uso de álcool que conferem menor risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e cerebrais isquêmicos (a partir da ingestão de quatro doses de álcool por semana já existe essa proteção – também é importante lembrar que exercício físico leve ou pequenas mudanças na alimentação podem ter o mesmo efeito protetor, sem apresentar os riscos que a ingestão de álcool envolve).

Algumas estratégias podem facilitar que o uso de álcool seja seguro: ingerir álcool sempre acompanhado de comida e de outras bebidas não-alcoólicas (evitar ingerir álcool de “estômago vazio”), o que aumenta o tempo no qual vai se ingerir qualquer quantidade de álcool e retarda a absorção de álcool no sistema gastrointestinal. Obviamente, esse consumo é de baixo risco se as pessoas não se encontram naquelas situações ou condições onde o adequado é não ingerir nenhuma quantidade de álcool. Pessoas que já apresentem padrão de consumo de baixo risco devem ser estimuladas a manter esse padrão, reforçando-se as razões para mantê-lo<sup>1-4</sup>.

Muitas pessoas ingerem quantidades de álcool acima daquelas referidas como consumo de baixo risco e não apresentam, no momento atual, problemas recorrentes quanto à saúde física, saúde mental (psicológica) ou socialmente. No entanto, isso implica em risco aumentado de graves problemas no futuro quanto à saúde física (inclusive desenvolvimento de hipertensão arterial), à saúde mental, desempenho no trabalho (ou no aprendizado), relacionamento interpessoal, envolvimento em acidentes e episódios de violência. Quando a pessoa ingere álcool em quantidades e/ou em situações fora do descrito em consumo de baixo risco e ainda não tem problemas recorrentes na vida relacionados a esse padrão de uso (e não apresenta abuso ou dependência de álcool, descritos abaixo) considera-se que apresenta uso arriscado de álcool (ou uso de álcool de risco) e a conduta deve ser orientá-la para passar a beber álcool dentro de um consumo de baixo risco como descrito acima, explicando as razões para fazê-lo.

Um achado relativamente novo na pesquisa epidemiológica é a constatação que, ao menos em alguns países, pessoas que ingerem freqüentemente quantidades de álcool a partir de seis a oito doses em um mesmo dia (mesmo que não diariamente, geralmente só nos finais de semana) têm o risco aumentado de morte súbita devido a causas cardiovasculares. Tal achado epidemiológico é reforçado por resultados de pesquisas com animais que mostram que esse padrão de ingestão eventual excessiva causa eventos que vão à direção contrária aqueles eventos protetores cardiovasculares causados por um uso moderado de álcool (assim a ingestão eventual excessiva não aumenta o HDL e aumenta o LDL, aumenta o risco de trombose,

pode causar mudanças no miocárdio e no tecido de condução que facilitam arritmias e diminui o limiar para fibrilação ventricular). Como no Brasil o uso excessivo em finais de semana, feriados e festas é muito comum, tal orientação de não ultrapassar as quantidades do consumo de baixo risco explicando, inclusive os fatos descritos acima, é importantíssima<sup>1-5</sup>.

Há indivíduos que bebem álcool excessiva, não continuamente, e já apresentando problemas sociais, físicos e psicológicos recorrentes associados a esse padrão de uso; considerar-se tais pessoas como apresentando uso nocivo de álcool (ou abuso de álcool).

Segundo a CID-10, é necessário que um dano real à saúde física ou mental tenha sido causado pelo uso de álcool, apenas a desaprovação social ao uso não é suficiente. Esse diagnóstico também só pode ser dado se não existir síndrome de dependência ao álcool, síndrome de abstinência ao álcool, transtorno psicótico induzido pelo álcool ou transtorno cognitivo induzido pelo álcool. Indivíduos com uso nocivo de álcool devem ser aconselhados a beber álcool dentro de padrão de consumo de baixo risco ou a pararem de beber completamente (caso optem por beber de baixo risco, um prazo deve ser proposto para avaliação se essa tentativa deu resultado, geralmente entre dois a três meses; caso não ocorra sucesso deve ser proposto tentar parar de beber álcool completamente). Embora o profissional não especializado em saúde mental possa lidar bastante bem com vários desses pacientes sozinho, principalmente após um treinamento breve, freqüentemente é necessário atendimento especializado (médico psiquiatra, psicólogo, equipe especializada em álcool e drogas), geralmente ambulatorial<sup>1-4,6</sup>.

A síndrome de dependência ao álcool representa o extremo de gravidade no *continuum* de problemas relacionados ao consumo de álcool e segundo a CID-10 ao menos três de seis características clínicas, descritas a seguir, devem estar presentes para diagnosticá-la: a) forte desejo ou senso de compulsão para consumir álcool; b) dificuldades em controlar o comportamento de consumir álcool em termos de seu início, término e níveis de consumo; c) estado de abstinência fisiológico, quando uso do álcool cessou ou foi reduzido, como evidenciado por síndrome de abstinência ou uso do álcool com intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência; d) evidência de tolerância ao álcool, ou seja quantidades crescentes são necessárias para alcançar os efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas; e) abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos em favor do uso do álcool, aumento do tempo necessário para se recuperar de seus efeitos; f) persistência do uso da substância a despeito de evidência clara de conseqüências manifestadamente nocivas.



A função principal do profissional de saúde não-especializado em saúde mental, quanto à dependência, é estimular o paciente a procurar ajuda especializada para parar completamente com o uso do álcool<sup>1-4,6</sup>.

## CONCLUSÃO

Muitas pessoas individualmente, e a sociedade como um todo, podem ser beneficiadas se os clínicos gerais, cardiologistas, outros médicos e profissionais de saúde não-especializados em saúde mental realizarem as seguintes ações: a) avaliar o uso de álcool dos seus pacientes; b) estimular os bebedores de baixo risco a se manterem assim, c) aconselhar as pessoas com uso arriscado de álcool a passarem para um padrão de baixo risco, d) aconselhar pessoas com uso nocivo a passarem a padrão de baixo risco, tornarem-se abstinências

ou estimulá-las a procurar ajuda especializada, e) estimular pessoas com dependência a procurar ajuda especializada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005; 365:519-30.
2. Saunders JB, Lee K. Hazardous alcohol use: its delineation as a subthreshold disorder and approaches to its diagnosis and management. *Comp Psychiatry* 2000;41(2 Supl 1):95-103.
3. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
4. Marques ACPR, Ribeiro M. Abuso e Dependência de Álcool. In: Laranjeira R. et al. (coord). *Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: CREMESP/AMB, 2002.
5. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000; 4:328-32.
6. Babor TF, Higgins-Biddle JC. *Intervenções Breves: para uso de risco e uso nocivo de álcool – manual para uso em atenção primária*. Corradi CM (trad.) – Ribeirão Preto: PAI\_PAD, 2003.

# Effects of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: a Randomized Controlled Trial

Nisen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, for the CAMELOT investigators.

Comentários: Diego Baldissera<sup>1</sup>, Miguel Gus<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que comparou o efeito de agentes anti-hipertensivos na prevenção de eventos clínicos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) documentada e pressão arterial normal. Aproximadamente 2.000 pacientes com 30 a 79 anos de idade, com evidência angiográfica de DAC, foram alocados para tratamento com anlodipino (dose-teto 10 mg), enalapril (dose-teto 20 mg) ou placebo. O seguimento foi de 24 meses. O desfecho primário constituía-se na composição de morte por causa cardíaca, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca ressuscitada, revascularização coronariana, hospitalização por angina, hospitalização por insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral não-fatal ou isquemia transitória aguda, assim como novos casos de doença vascular periférica. Em um subgrupo, acompanhou-se a evolução do ateroma por ultrassom intracoronariano. O desfecho composto ocorreu em 23,1% dos pacientes tratados com placebo, 16,6% dos tratados com anlodipino e 20,2% dos tratados com enalapril, sendo estatisticamente significativa a diferença entre anlodipino e placebo. O maior responsável pela diferença em favor de anlodipino foi a hospitalização por angina de peito. Houve tendência à menor progressão do ateroma entre os pacientes alocados a anlodipino. A pressão arterial reduziu-se em aproximadamente 6 mmHg na sistólica e 4 mmHg na diastólica nos dois grupos tratados com medicamentos.

## COMENTÁRIO

Este estudo atende a diversos requisitos técnicos para realização de ensaio clínico randomizado comparativo entre três

intervenções. Carece, no entanto, de poder estatístico, pelo que teve desfecho composto por múltiplos eventos cardiovasculares. O anlodipino, representante clássico dos antagonistas do cálcio, com duração de efeito prolongada, se houve muito bem no estudo, assim como ocorrera no ensaio clínico VALUE (onde se mostrou superior a valsartan). A tendência de vantagem sobre enalapril, entretanto, pode ser explicada por se ter incluído hospitalização por angina como componente do desfecho primário. Como se sabe, o anlodipino é também um fármaco antianginoso.

Em uma análise *post hoc*, verificou-se que a incidência de infarto não-fatal, AVC e AIT em pacientes alocados a tratamento ativo foi de 2,9%, comparativamente 4,7% nos tratados com placebo (RR de 0,61; 95% CI, 0,38 - 0,97; P = 0,04). Esta diminuição na incidência do desfecho com o tratamento ativo é exatamente a prevista pela metarregressão proposta por Staessen *et al.*<sup>1</sup>. Os resultados do estudo CAMELOT, e de outros ensaios clínicos publicados recentemente, reiteram a interpretação de que a redução da pressão arterial é o principal efeito a ser buscado, mesmo em pacientes com pressão arterial normal e alto risco de doença cardiovascular<sup>2</sup>. É hora de deixar de lado a expectativa de outros efeitos vasculares de fármacos anti-hipertensivos, e de se propor modificação de definições de hipertensão arterial sistêmica.

## LEITURA RECOMENDADA

JAMA 2004;292:2217-26.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
2. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:771-5.

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

# JNC-7 versus Renin-Based Strategies for Optimal Antihypertensive Drug Treatment. Another Look at the Evidence

Blumenfeld JD.

Comentários: Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um comentário editorial sobre tema que é recorrentemente debatido no contexto da escolha de fármacos anti-hipertensivos, a divisão de pacientes hipertensos em volume-dependentes (V) e renina-dependentes (R). O autor, associado ao Prof. John Laragh, proponente e defensor histórico desta abordagem, desafia a proposta do JNC-VII de recomendar o início da terapia anti-hipertensiva com diuréticos, independentemente da avaliação do *status* do eixo renina-angiotensina. Propõe que os pacientes sejam primordialmente classificados em predominantemente sódio-volume-dependentes e renina-dependentes, com base em atividade de renina plasmática inferior e superior a 0,65 ng/ml/h, respectivamente. Em consequência, os pacientes com hipertensão volume-dependentes seriam mais eficazmente tratados com agentes natriuréticos (diuréticos, antagonistas do cálcio e bloqueadores alfa) e os renina-dependentes com agentes antagonistas do sistema renina-angiotensina (I-ECA, ARA-2, betabloqueadores, antagonistas simpáticos centrais). Blumenfeld propõe uma estratégia de tentativa e erro, ou seja, que se inicie o tratamento com um representante do grupo V ou R, trocando-se para o outro grupo se não houver resposta efetiva. Se ainda assim não houver controle adequado, propõe a associação com fármaco de outro grupo. O grupo V tem sido reconhecido com CD em outras publicações, ou seja, bloqueadores do cálcio e diuréticos. O grupo R tem sido denominado AB (antagonistas do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores).

Blumenfeld especula que os maus resultados com lisinopril no ALLHAT se devam ao fato do mesmo ter sido utilizado indistintamente em pacientes V e R, e que quando ineficiente em pacientes V, recebia como associação outro agente do grupo R (betabloqueador). Sugere que isto tenha ocorrido mais comumente em pacientes da raça negra, mais freqüentemente hipertensos por mecanismos dependentes de volume, explicando o particular insucesso de lisinopril nestes pacientes. Além disso, cita análise recente de subgrupo de pacientes do

ALLHAT, sugerindo que em pacientes que permaneceram em monoterapia o efeito do lisinopril teria sido superior ao diurético.

## COMENTÁRIOS

Este artigo está sendo comentado por carta publicada no próprio periódico<sup>1</sup>. A rotação entre fármacos anti-hipertensivos fora proposta anterior<sup>2</sup>. Neste estudo, entretanto, não se controlou para a longa duração de ação dos diuréticos<sup>3</sup>, propriedade demonstrada claramente em publicação recente<sup>4</sup>. A superioridade aventada para lisinopril no subgrupo que permaneceu em monoterapia não corresponde à realidade, pois mesmo aí os fármacos tiveram eficácia similar<sup>5</sup>. De qualquer forma, conclusões retiradas em cima de análises *post hoc* devem ser vistas com muita cautela, pois há muito provável viés de seleção (constituição dos subgrupos pela resposta a primeira opção).

A investigação de superioridade da estratégia de substituição sobre a de adição precoce de novo fármaco, ou vice-versa, requereria a realização de ensaios clínicos planejados para responder especificamente a esta questão. Por hora, a opção de iniciar o tratamento com diurético<sup>6</sup> e adicionar fármaco do grupo AB (R) em casos não controlados parece ser a opção mais adequada.

## LEITURA RECOMENDADA

*Am J Hypertens* 2004;17:1002-4.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuchs FD. JNC-7 versus renin-based strategies for optimal antihypertensive drug treatment. *Am J Hypertens* 2005;18 (in press).
2. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
3. Gueyffier F. Antihypertensive treatment. *Lancet* 1999;354:1028 (letter).
4. Girvin BG, Johnston GD. Comparison of the effects of a 7-day period of non-compliance on blood pressure control using three different antihypertensive agents. *J Hypertens* 2004;22:1409-14.
5. Cutler JA, Piller LB, Pressel S, Graumlich JF, Hamilton BP, Parish DC, Qureshi N, Randall OS, Davis BR, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Results of monotherapy in ALLHAT: on treatment analyses. *Am J Hypertens* 2004;17:30A.
6. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:35-41.

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

# Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease

*The Peace Trial Investigators*

Comentários: Mário Wiehe<sup>1</sup>, Felipe C. Fuchs<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo dirigido à avaliação do efeito de outro inibidor da ECA, o trandolapril (dose alvo de 4 mg, por dia), na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica. Estudaram-se 8.290 indivíduos com doença arterial coronariana estável (infarto ou procedimento de revascularização prévios ou evidência anatômica de lesão coronariana), com função ventricular esquerda normal ou levemente reduzida. O desfecho primário constituía-se da soma de morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio e revascularização miocárdica. Os cinco desfechos secundários preestabelecidos consistiam da combinação de morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio, revascularização miocárdica, angina instável, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVC), doença vascular periférica e arritmia cardíaca. Os autores apresentaram ainda o resultado de alguns desfechos secundários não estabelecidos no planejamento inicial do estudo (*post hoc analyses*), com destaque para a incidência de novos casos de diabetes. O seguimento médio foi de 4,8 anos. A incidência do desfecho primário foi equivalente nos pacientes alocados para receberem trandolapril (21,9%) ou placebo (22,5%), (Risco relativo = 0,96; IC 95% 0,88 - 1,06). Pacientes normotensos apresentaram menor incidência do desfecho primordial quando tratados com trandolapril (RR 0,88; IC 95% 0,78 - 0,99), benefício que não foi, curiosamente, observado entre os pacientes hipertensos.

## COMENTÁRIOS

O presente estudo atende a todos os pressupostos técnicos de realização de ensaio clínico randomizado, delineamento mais apropriado para delimitar a eficácia de tratamento (intervenção). A hipótese conceitual dos autores baseava-se nos resultados dos ensaios clínicos contra placebo em pacientes com insuficiência cardíaca ou com disfunção ventricular assintomática, e nos recentes estudos (HOPE e EUROPA) que contemplaram

indivíduos com função ventricular normal e elevado risco cardiovascular. Estes estudos evidenciaram redução de desfechos clínicos relevantes nos indivíduos alocados para receberem inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA). Contrariamente aos estudos citados, que levaram diferentes comitês normatizadores a incluírem os representantes dessa classe de medicamentos nas diretrizes para prevenção secundária em pacientes com doença vascular, o PEACE *Trial* não mostrou redução dos desfechos estabelecidos com o uso do trandolapril. Esse resultado negativo é atribuído pelos autores, em parte, ao manejo mais agressivo dos fatores de risco (uso de hipolipemiantes; revascularização miocárdica prévia) comparativamente ao HOPE e EUROPA. Cabe comentar que a redução média da pressão arterial no grupo intervenção foi de 4,4 mmHg e de 1,4 mmHg no grupo placebo, significativamente diferentes ( $P < 0,001$ ) durante o estudo. Essa diferença, entretanto, foi menor do que aquela encontrada nos estudos supracitados, o que, juntamente com o erro aleatório, poderia explicar menor diferença na incidência do desfecho primordial.

Outras explicações cabíveis são a eventual inexistência de efeito de classe (trandolapril pode diferir de ramipril e perindopril) e que o uso dos I-ECA na prevenção secundária de doenças vasculares, com função ventricular preservada, possa ser dispensável em pacientes sob adequado manejo com outras intervenções de inequívoco impacto na redução de eventos clínicos relevantes. A menor incidência de novos casos de diabetes no grupo que recebeu trandolapril, comparativamente ao placebo, reproduz o observado em outros estudos com inibidores da ECA e bloqueadores ARA-2. O significado clínico, entretanto, desta observação, ainda não foi demonstrado, pois a incidência de desfechos primordiais naqueles estudos foi menor com outros anti-hipertensivos, como diuréticos no ALLHAT e anlodipino no VALUE.

## LEITURA RECOMENDADA

*N Engl J Med* 2004;351:2058-68.

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

## Hipertensão arterial secundária-feocromocitoma

Leonardo Florêncio Santos<sup>1</sup>, Mauricio Cruz Thomazi<sup>1</sup>, Eduardo Pimenta<sup>1</sup>, Nilton José Carneiro da Silva<sup>1</sup>, Peterson Fabiano Bussadori<sup>1</sup>, Raphael Lanza e Passos<sup>1</sup>, Violeta Gisela Bendezu Garcia<sup>1</sup>, Márcio Gonçalves de Sousa<sup>1</sup>, Oswaldo Passarelli Jr.<sup>1</sup>, Flávio A O Borelli<sup>1</sup>, Celso Amodeo<sup>1</sup>, Júlio Pinheiro Lima<sup>1</sup>, Rodrigo Grimberg<sup>1</sup>, Luciana Vidal Armaganijan<sup>1</sup>, Daniel Janczuk<sup>1</sup>, Camilo Leonett Villakuiran<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

Oliver e Shafer, em 1859, demonstraram que o extrato de adrenal elevava a pressão sanguínea quando injetado em animais de experimentação. Em 1901, a adrenalina foi isolada, porém, foi no ano de 1922 que se descreveu pela primeira vez uma síndrome de hipertensão arterial paroxística associada a um tumor de adrenal, o feocromocitoma (FEO).

O FEO é um tumor de células produtoras de catecolaminas, originadas das células cromafins. É uma entidade rara, sendo uma das causas de hipertensão arterial secundária. Mesmo sendo causa incomum, está associada a elevado índice de morbidade e mortalidade cardiovascular, estando a cura do seu portador na dependência da detecção do tumor.

Muitos FEO são tumores solitários, 85% localizados na supra-adrenal e 10% não são adrenais, 10% são de natureza maligna e 10% de localização bilateral. No entanto, na sua forma familiar (síndrome neoplásica pluriganglionar – NEM2), a metade dos pacientes tem tumores de localização bilateral.

Na sua apresentação há grandes flutuações na pressão arterial de forma paroxística, embora mais da metade dos pacientes se apresentem com hipertensão fixa e 10% normotensos. Ações simpatomiméticas, como vasoconstricção periférica, hipertensão arterial sistêmica, palidez, sudorese, miíase, taquicardia e broncoconstricção, podem ser encontradas.

O quadro clínico pode manifestar-se pela tríade cefaléia, sudorese e palpitações ou por nervosismo, náuseas, vômitos, taquicardia, arritmias, palidez e perda de peso. Pode apresentar-se associado a seqüelas de doenças: NEM2 (5% dos

casos; herdado de forma autossômica dominante), doença de Von Hippel-Lindau (20%) e a neurofibromatose (1%).

O diagnóstico é feito através das dosagens de catecolaminas plasmáticas e seus metabólitos no sangue e na urina. A dosagem de metanefrinas urinárias possui maior especificidade, 94%, porém, sofre interferências de algumas drogas como clonidina, metildopa, bromocriptina, haloperidol, teofilina, aminofilina, acetaminofem, diuréticos, betabloqueadores, hidralazina, minoxidil e contrastes radiográficos não-iônicos.

O FEO deve sempre constar como diagnóstico diferencial de um paciente com hipertensão arterial refratária à medicação e suas complicações são as mesmas daquelas da hipertensão arterial essencial, a saber: AVE, encefalopatia hipertensiva, dissecação de aorta e infarto agudo do miocárdio.

### CASO CLÍNICO

SMCA, 44 anos, feminino, branca, natural e procedente de São Paulo, professora.

#### ANTECEDENTES PESSOAIS

Tabagismo há 11 anos, litíase renal, prolapso de válvula mitral, 3 gestações e 1 aborto.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Mãe hipertensa, tia materna diabética e avó materna com acidente vascular encefálico.

Paciente refere episódios paroxísticos de palpitações associados a aumento da pressão arterial desde os 18 anos de idade. Em 1997, passou a apresentar ondas de calor na região

precordial com irradiação para os membros superiores além de adinamia e sensação de "coração lento". Em 2003, as crises de palpitações estavam acompanhadas de cefaléia e tremores, sempre com aumento da pressão arterial. Nessa época a pressão arterial oscilava entre 120 x 80 mmHg a 220 x 160 mmHg. Em nenhum momento, referiu emagrecimento, sudorese ou outros sintomas, além dos referidos.

No início do ano de 2004, procurou cardiologista, apresentava-se em bom estado geral, corada e hidratada. Ausculta cardiopulmonar normal, propedêutica abdominal e de extremidades também sem alterações. Feito na ocasião hipótese diagnóstica de hipertensão arterial sistêmica secundária a FEO, com base na história clínica.

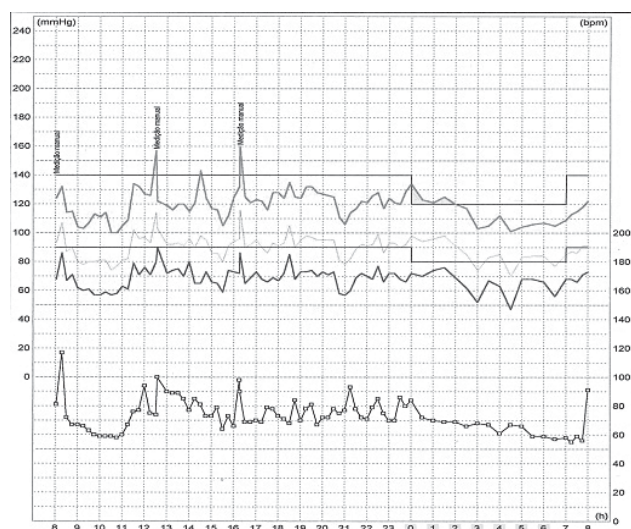
Em setembro de 2004, em consulta posterior, foi iniciado cloridrato de prazosina 1 mg, a cada 12 horas, com melhora dos sintomas. Foram solicitados, para uma avaliação inicial: MAPA (Figura 1), que mostrou média pressórica dentro dos valores aceitáveis e descenso noturno pressórico presente (porém, não satisfatório) e ECG (Figura 2).

Eletrocardiograma (Figura 2) revelando ritmo sinusal, F.C. 88 bpm, dentro dos limites normais.

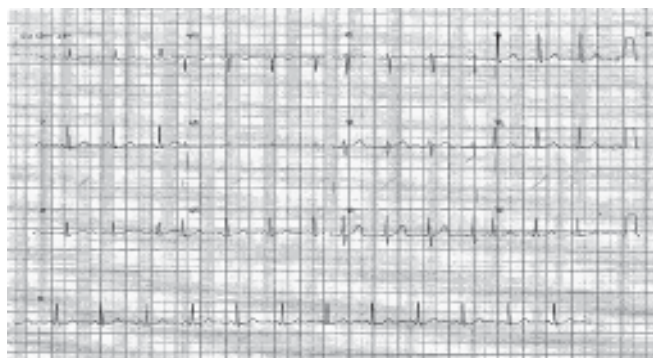
Além dos exames acima descritos foi realizado um ultrassom morfológico com Doppler das artérias renais, que não evidenciou estenose hemodinamicamente significativa, tão pouco alterações da morfologia renal.

Os exames laboratoriais (Tabela 1).

No mês seguinte foi solicitado aldosterona e metanefrinas urinárias (Tabelas 2 a 4), cintilografia com M.I.B.G. (metaiodo-benzilguanidina) (Figura 3) e tomografia de abdome (Figura 4), para confirmação diagnóstica. Os dois últimos exames mostraram a presença de tumorção em glândula adrenal esquerda.



**Figura 1.** Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas.



**Figura 2.** Eletrocardiograma.

**Tabela 1.** Exames laboratoriais (setembro 2004).

Glicemia	94 mg/dL
Uréia	34 mg/dL
Creatinina	0,9 mg/dL
Triglicérides	111 mg/dL
Colesterol total	204 mg/dL
HDL	58 mg/dL
LDL	124 mg/dL
VLDL	17 mg/dL
TGP	12 U/L
TGO	17 U/L
Gama GT	15 U/L
Fosfatase alcalina	56 U/L
Sódio plasmático	136 mEq/L
Potássio plasmático	3,7 mEq/L
Cloro plasmático	106 mEq/L
Hemoglobina	14,0 g/dL
Hematócrito	38,9%
Plaquetas	177.000 / mm <sup>3</sup>
Leucócitos	7.100 / mm <sup>3</sup>

**Tabela 2.** Metanefrinas urinárias (valores em mcg / g.Cr).

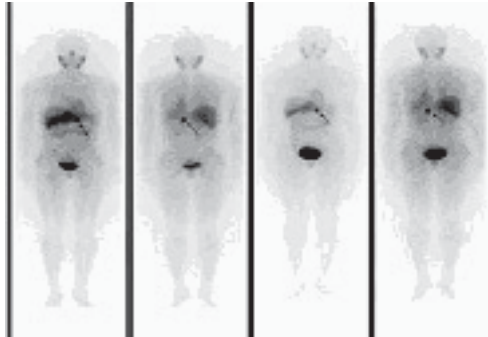
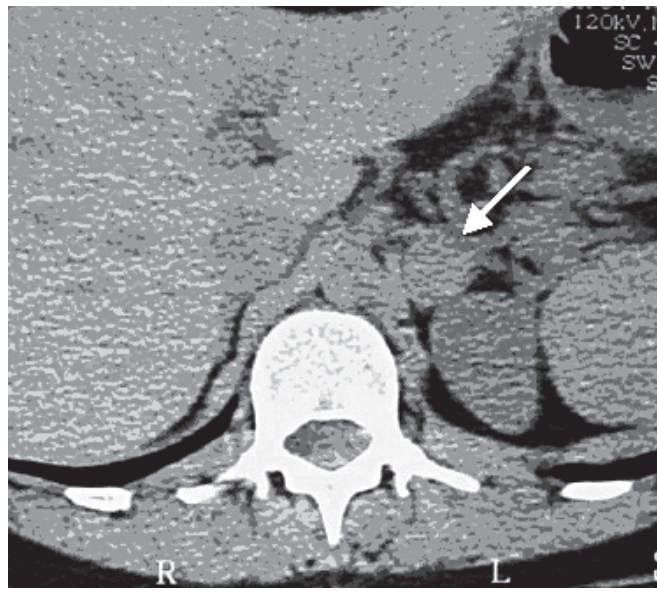
	Amostra 1 (pré-clonidina)	Amostra 2 (pós-clonidina)	Valor de referência
Totais	537,1	397,3 (-26%)	< 800
Metanefrina	147,5	82,5 (-45%)	< 300
Normetanefrina	389,6	314,8 (-19%)	< 410

**Tabela 3.** Metanefrinas em urina de 24 horas (valores em mcg/g Cr).

	Valor encontrado	Valor de referência
Totais	870,1	< 1000
Metanefrina	196,4	< 400
Normetanefrina	673,7	< 600

**Tabela 4.** Aldosterona urinária de 24 horas (valores em mcg).

	Valor encontrado	Valor de referência
Aldosterona urinária	2,3	3 – 15

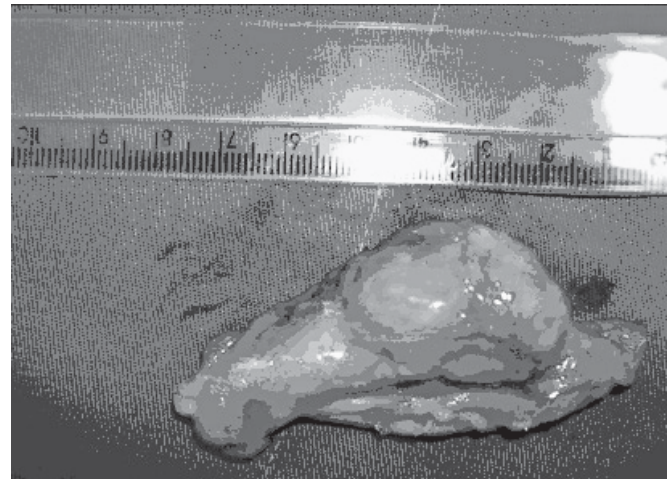
**Figura 3.** Cintilografia com metaiodobenzilguanidina (M.I.B.G.).**Figura 4.** Tomografia computadorizada de abdômen.

Confirmado o diagnóstico de FEO, a paciente foi encaminhada para retirada cirúrgica de glândula adrenal esquerda (Figura 5).

A paciente evoluiu no pós-operatório imediato e tardio sem intercorrências. Em avaliação ambulatorial posterior, em março de 2005, apresentava-se assintomática, tendo retornado às suas atividades laborativas e níveis normais de pressão arterial.

## DISCUSSÃO

A hipertensão arterial primária está presente em 90% dos casos de hipertensão arterial diagnosticados, os outros 10%

**Figura 5.** Glândula adrenal esquerda.

são causas secundárias<sup>1</sup>. A prevalência do FEO não é conhecida, mas segundo estudo realizado na população de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos, um a dois casos em cada 100.000 adultos por ano<sup>2</sup> com diagnóstico de hipertensão arterial são portadores de FEO.

As diversas manifestações clínicas da doença refletem as oscilações na liberação dos diversos hormônios produzidos e a sensibilidade individual à ação das catecolaminas<sup>3</sup>. São sintomas mais comuns no FEO a cefaléia intensa e global em 80% dos casos, palpitações em 64% e a sudorese em 57%. Em estudo de Pluin *et al.*<sup>4</sup>, a tríade cefaléia, sudorese e taquicardia apresentou sensibilidade de 90,9% e especificidade de 93,8%. É sabido que 8% dos pacientes portadores de FEO são assintomáticos e apresentam as formas familiares ou grandes tumores císticos<sup>5</sup>.

A hipertensão arterial secundária ao FEO possui três formas de apresentação: a sustentada presente em 20% dos diagnósticos feitos, a paroxística em 25% e a sustentada com paroxismos em 50%, o restante sem a presença do componente hipertensivo<sup>6</sup>.

O caso apresentado refere-se a paciente do sexo feminino que desde os 18 anos apresenta episódios de elevação da pressão arterial acompanhado de palpitações paroxísticas, sintomatologia esta relativamente freqüente na prática clínica diária, o que dificulta o reconhecimento da verdadeira etiologia da hipertensão arterial. Sabe-se que a maior incidência de FEO está entre a terceira e quarta décadas de vida. No caso em questão, com o passar dos anos a sintomatologia tornou-se mais evidente, novos sintomas como cefaléia, tremores e adinamia tornaram-se presentes e sempre acompanhados de hipertensão arterial em paroxismos, o que nos fez pensar na possibilidade de FEO.

A diversidade de sintomatologia que acompanha o FEO nos obriga a pensar em outras causas diagnósticas, sejam elas de natureza endócrina; cardíaca ou neurologia, tais como: hipercalcemia, síndrome de Cushing, diabetes melito, tireotoxicose, menopausa, miocardites, arritmias, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, miocardiopatia dilatada, alterações mentais, acidentes vasculares cerebrais, tumor cerebral e aneurisma de artéria basilar<sup>7</sup>. Este grande número de possibilidades diagnósticas deve-se ao fato da grande variedade de hormônios liberados pelo tumor, a saber: PIV, GnRH, PTH, TRH, leucotrienos etc., que geram alterações metabólicas e intolerância à glicose. Com a hipótese diagnóstica de FEO formulada partiu-se para a confirmação diagnóstica, foram solicitados exames bioquímicos e metanefrinas urinárias. Como os resultados obtidos (Tabela 3) não foram significativos, outros exames foram solicitados com o objetivo de afastar outras possíveis causas de hipertensão arterial. Entre eles destaca-se o *scan* duplex de artérias renais, TSH, T4 livre, aldosterona, renina plasmática, glicemia, eletrólitos e função renal, cujo resultado mostrou-se normal.

Na literatura médica diante da suspeita clínica de FEO, o exame de certeza para triagem diagnóstica é a dosagem sérica das metanefrinas, exame de alta sensibilidade e especificidade, 99% e 89% respectivamente<sup>1</sup>. Por se tratar de exame não disponível em nosso meio, podemos substituí-lo sem prejuízo adicional solicitando a dosagem das catecolaminas plasmáticas e das metanefrinas urinárias que possuem sensibilidade de 85%, o primeiro com 94% de especificidade para o segundo. Deve-se ter especial atenção diante de casos suspeitos de FEO que apresentem quadro de paroxismos, para que as dosagens das catecolaminas plasmáticas e das metanefrinas urinárias sejam realizadas durante e após os episódios de crises, pois dessa forma está-se aumentando a sensibilidade para esses exames<sup>8</sup> diagnósticos. De acordo com o resultado da variação das catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias dosadas lançou-se mão do teste de supressão com clonidina, de enorme utilidade em pacientes que apresentem dosagens intermediárias de catecolaminas plasmáticas (1.000 e 2.000 pg/ml) e metanefrinas urinárias (1.300 e 1.800 mg em 24 horas). Tal exame baseia-se na administração de 0,3 mg de clonidina via oral, a queda de 50% do valor inicial ou valores menores que 500 pg/ml

descartam a possibilidade de FEO, pois seus portadores normalmente não apresentam resposta ao bloqueio alfa-adrenérgico. Outra possibilidade para a realização desse exame, é fazê-lo através da mensuração urinária das catecolaminas em coleta de urina no intervalo de tempo entre as 21 horas e as 7 horas do dia seguinte com administração prévia às 21 horas de clonidina. Já o teste provocativo de glucagon utilizado com relativa freqüência no passado, deve ser realizado com certa precaução, pois a estimulação simpática pode provocar exacerbação adrenérgica significativa, caso o paciente não esteja completamente alfa-bloqueado. No Serviço de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, não se sugeriu a realização deste teste devido aos seus riscos.

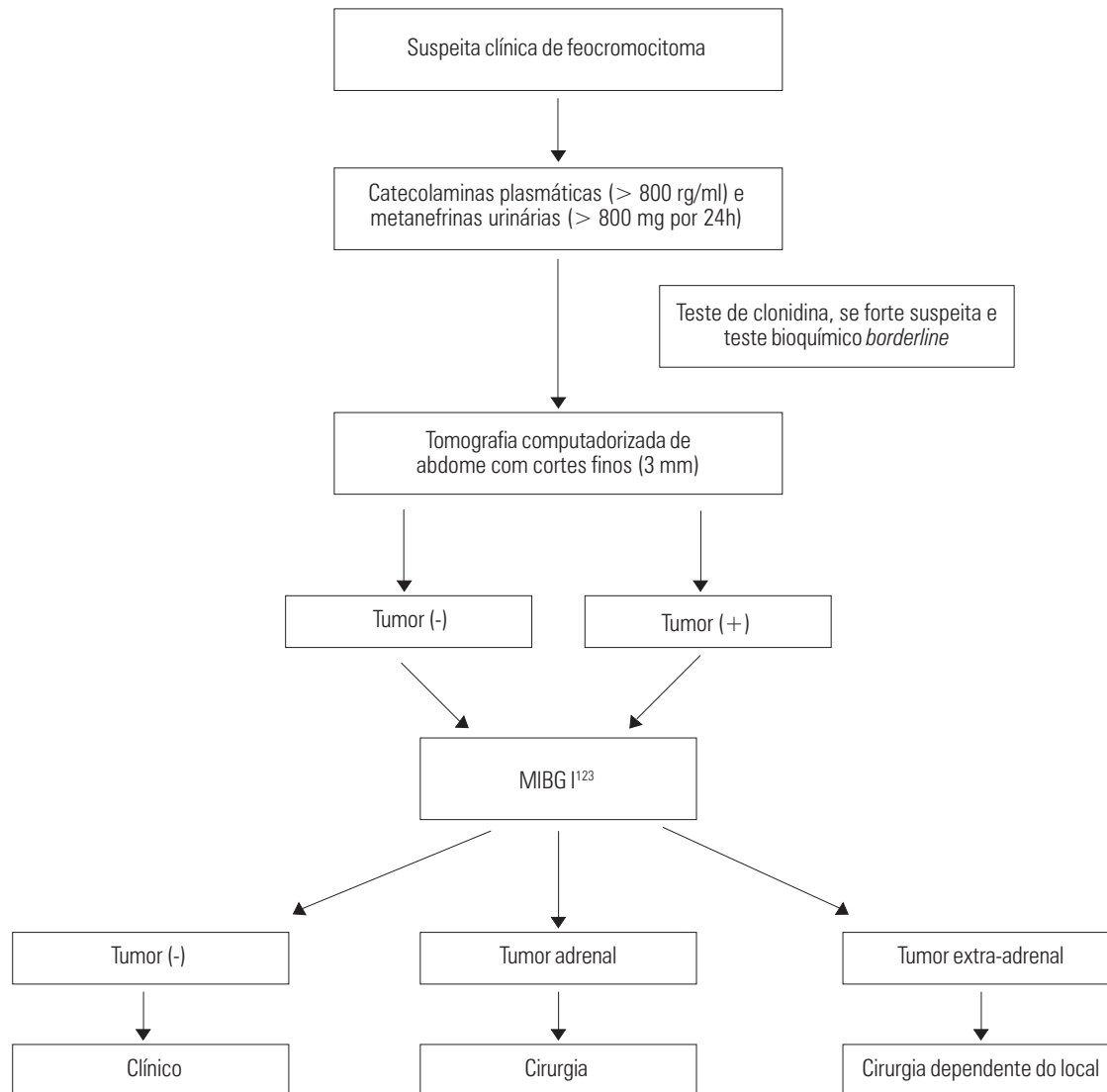
Os testes bioquímicos nem sempre fecham o diagnóstico de FEO, pois com relativa freqüência, como no caso em questão, os valores podem estar discretamente alterados. Os testes laboratoriais complementam a presunção diagnóstica e não a substituem<sup>9</sup>.

Em virtude da suspeita clínica e laboratorial realizou-se o estudo de imagem para localização do tumor, sendo solicitado uma tomografia axial computadorizada abdominal (TAC), exame que oferece sensibilidade similar à ressonância nuclear magnética (98% a 100%) para a localização de tumores intra-abdominais maiores do que 1 cm de diâmetro e com especificidade (70% e 67%)<sup>7</sup>. A TAC do caso em questão apresentava tumoração adrenal esquerda. A maioria dos tumores é intra-abdominais (95%), sendo 90% das vezes de localização adrenal, e os 5% restante é dividido em região para-aórtica (75%), bexiga (10%), tórax (10%), cabeça, pescoço e pélvis (5%)<sup>10</sup>.

A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um exame de grande utilidade na detecção de tumores extra-adrenais e metástases, com especificidade que varia de 95% a 100%, localiza com segurança tumores de dimensão reduzida (menores que 0,5 cm de diâmetro) e que podem escapar à detecção feita pela tomografia e pela ressonância. Deve ser solicitada em casos com diagnóstico laboratorial de FEO, sem que lesões tenham sido detectadas pelos exames de imagem, assim como nos incidentalomas adrenais<sup>11</sup> e no auxílio ao cirurgião antes do procedimento cirúrgico, evitando, dessa forma, que tumores de outra localização e presentes no mesmo paciente não sejam extraídos no mesmo ato operatório.



**Gráfico 1.** Fluxograma de rastreamento de feocromocitoma na Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v 82, (Supl 4), 2004.
2. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802-4.
3. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford Jr RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979;301:682-6.
4. Plouin PF, Degoulet P, Tugaye A, Ducrocq MB, Menard J. [Screening for phaeochromocytoma: in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1981;10:869-72.
5. Crout JR, Sjoerdsma A. Turnover and metabolism of catecholamine in patients with pheochromocytoma. *J Clin Invest* 1964;43:94-102.
6. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive therapy. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:1-10.
7. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544-56.
8. Kaplan, Norman M. *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins. 1990, 5ª ed.
9. Bravo EL, Gifford Jr RW. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984;311:1298-303.
10. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992;147:1-10.
11. Bravo EL, Gifford Jr RW, Manger WM. Adrenal medullary tumors: pheochromocytoma. In: Mazzaferri EL, Samann NA (eds.). *Endocrine tumors*. Boston: Blackwell Scientific Publishers 1993, pp.1426-48

**ABRIL DE 2005****1 e 2****Simpósio de Atualização no Tratamento Intervencionista da Doença Cardiovascular**  
Belo Horizonte – MG**2****Jornada de Cardiologia Modulo de Valvopatia**  
São Paulo – SP**7****Workshop Nacional de Insuficiência Cardíaca**  
Florianópolis – SC**7 de abril a 6 de outubro****Curso Anual de Atualização em Hipertensão Arterial 2005**  
Rio de Janeiro – RJ**8 a 9****IX Simpósio do Hospital do Coração de Ribeirão Preto e Regional SOCESP de Ribeirão Preto**  
Ribeirão Preto – SP**14 a 16****IX Fórum Latino Americano de Ressuscitação Cardiopulmonar e Emergências**  
Santos – SP**15 a 16****6º Simpósio de Hipertensão Arterial**  
Aracaju – SE**15 a 16****PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**  
São José do Rio Preto – SP**15****Fórum de Cardiologia – Hipertensão Arterial Sistêmica**  
São Paulo – SP**25****Reciclagem Anual em Ergometria e Reabilitação Cardíaca**  
Rio de Janeiro – RJ**28****III Simpósio Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica**  
Vitória – ES**28****Novas Tendências em ICC- da Teoria a Prática**  
Campinas – SP**28 e 29****III Jornada Goiana De Hipertensão**  
Rio Quente – GO**28 a 30****22º Congresso de Cardiologia da SOCERJ**  
Rio de Janeiro – RJ**28 a 30****XVII Congresso Brasileiro de Ecocardiografia**  
Curitiba – PR**28 a 30****32º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**  
Vitória – ES**MAIO DE 2005****21 a 25****6th International Conference on Preventive Cardiology**  
Foz do Iguaçu – PR**JUNHO DE 2005****10 a 14****American Diabetes Association**  
San Diego – EUA**11 a 14****Heart Failure**  
Lisboa – Portugal**17 a 20****European Society of Hypertension**  
Milão – Itália**17 a 21****International Society of Heart Valve Disease**  
Vancouver, BC – Canada**18 a 22****European Neurological Society**  
Viena – Áustria**22 a 26****European Cystic Fibrosis Conference**  
Creta – Maris**25 a 29****European Symposium on Calcified Tissue**  
Gênova – Itália**27 de junho a 03 de julho****Diabetes Today: Endocrine Disease Meets Cardiovascular Disease**  
Copenhague – Dinamarca

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

**Revista Brasileira de Hipertensão** – Av. Independência, 3767 – 14026-160 – Ribeirão Preto – SP



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

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

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

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

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

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

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

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

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

5.1 **Página de rosto**, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

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

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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