

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

Hélio César Salgado

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 Péricles 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

217 **CARTA DO EDITOR**

218 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

- 219 White coat hypertension: cardiovascular outcome. Is it necessary to treat?
Yesari Karter

227 **EDITORIAL**

Hélio César Salgado

ARTIGOS ORIGINAIS

- 229 Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios
Maria Cláudia Irigoyen, Patrícia Fiorino, Kátia De Angelis, Eduardo Moacyr Krieger
- 235 Controle neural da circulação e hipertensão arterial
Daniela Accorsi-Mendonça, Carlos Eduardo L. Almado, Luciano G. Fernandes, Benedito H. Machado
- 242 Estudo de variabilidade de parâmetros cardiovasculares como ferramenta para avaliação da modulação simpática cardiovascular
Rubens Fazan Júnior, Hélio C. Salgado
- 245 Efeitos hipotensores e simpatolíticos do exercício aeróbio na hipertensão arterial
Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, Carlos Eduardo Negrão
- 251 Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica – aspectos clínicos
Fernanda M. Consolim-Colombo, Patrícia Fiorino

COMUNICAÇÕES BREVES

Editora: Andréa Araújo Brandão

- 256 Monitorização residencial da pressão arterial – aplicação clínica
Marco Antônio Mota Gomes, Audes Magalhães Feitosa
- 258 Síndrome metabólica na infância
Maria Eliane Campos Magalhães, Andréa Araujo Brandão, Ayrton Pires Brandão

CURSOS

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Editor: Álvaro Avezum

- 261 Semiologia baseada em evidências em hipertensão arterial sistêmica
Otávio Berwanger, Hélio Penna Guimarães, Fernanda Avezum, Álvaro Avezum, Leopoldo Soares Piegas

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Editores: *Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior*

265 Obesidade e hipertensão arterial – aspectos fisiopatológicos

Alexandre Alves da Silva

269 Obesidade – abordagem clínica

Ingrid Dick de Paula

LITERATURA ATUAL

Editor: *Flávio D. Fuchs*

272 Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Comentários: *Isabela Dutra, Thais Valenti Branchi, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs*

273 Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Comentários: *Flávio Danni Fuchs*

274 Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

Comentários: *Thais Valenti Branchi, Flávio Danni Fuchs*

CASO CLÍNICO

Editor: *Celso Amodeo*

276 Nefropatia induzida por meio de contraste: uma realidade para quem se submete a exames invasivos

Valdigem BP, Procópio AGM, Guerra DM, Freitas CM, Belzarez OEG, Lopez PRA, Pimenta ES, Sousa MG, Passarelli Jr. O, Borelli FAO, Amodeo C

279 AGENDA 2005/2006

280 CRITÉRIOS EDITORIAIS



A compreensão de mecanismos envolvidos com a gênese e sustentação da Hipertensão Arterial é fundamental para todas as demais condutas que serão estabelecidas para os hipertensos, quer seja com relação ao tratamento, estabelecimento de prognóstico ou seguimento desses indivíduos.

A **Revista Brasileira de Hipertensão** ocupa-se, neste número, da discussão de aspectos fisiológicos e fisiopatológicos envolvidos na Hipertensão Arterial em um conjunto de artigos produzidos por profissionais ligados a essa área com a competente editoria do Prof. Dr. Hélio César Salgado, do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Outro destacado aspecto desse número refere-se à publicação de importante revisão sobre um dos mais palpantes aspectos relacionados ao comportamento da pressão arterial: Efeito e Hipertensão do Avental Branco.

As várias seções, incluindo revisões comentadas de artigos relevantes da literatura atual, discussão de aspectos fisiopatológicos e suas aplicações clínicas e discussão de caso clínico amplamente comentada, são outros pontos de destaque neste que é o último número de 2005 da **Revista Brasileira de Hipertensão**.

Auguramos a todos os leitores o melhor aproveitamento.

Fernando Nobre
Editor



Ufa!

Essa é a última Palavra do Presidente escrita por mim. Está chegando ao final o mandato para o qual fui escolhido, pelos meus colegas de Departamento, de Presidente do SBC/DHA, gestão 2004–2005. Posso assegurar que o tempo correu muito depressa e, de repente, já tenho que dizer adeus.

O Departamento já tem uma nova diretoria eleita e será presidido pela minha colega Andréa Brandão (RJ). Juntas, e com ela, outras lideranças de nosso país assumirão a função de coordenar as atividades de um Departamento que vem se construindo através das várias gestões que me antecederam, como uma entidade forte e respeitada, congregando mais de 1.000 sócios efetivos.

Posso afirmar que presidir o SBC/DHA foi uma tarefa suave e facilitada pelo trabalho de uma grande equipe que pude agregar em minha volta. Ressalto os outros membros de minha diretoria, Osvaldo Passarelli, Andréa Brandão e Márcio Kalil, mas também desejo agradecer aos colegas Carlos Machado, Paulo Toscano, Vilela, Miranda, Cristina Atiê, Hilton Chaves, Flávio Fuchs, Flávio Borelli, Marta Neder, Weimar Sebba, Celso Amodeo e Décio Mion, que estiveram juntos, colaborando com a nossa Diretoria, nas diversas equipes de trabalho que foram constituídas e nas diversas atividades que foram desenvolvidas. Dedico um especial agradecimento ao Fernando Nobre, editor dessa conceituada Revista que virou um ícone do Departamento.

Falar de realizações parece prestação de contas, e isso não é do meu feitio (a não ser quando essas contas se referem às nossas finanças, que desde a gestão de Carlos Machado passaram a ser administradas pelo Departamento Financeiro da SBC. Essa prestação será colocada no nosso site para que todos possam acessar e tomar conhecimento).

Iniciei essa minha “Última Palavra do Presidente” com uma exclamação que pode para muitos denotar cansaço ou mesmo sensação de que esteja deixando uma função pesada e enfadonha. Muito pelo contrário, ter presidido o SBC/DHA representou para mim a possibilidade de ter colaborado (embora de forma simples) com a vida de um Departamento que hoje é um pouco a minha vida.

Então, para quem me conhece bem, esse – Ufa! – representa mesmo: que pena que o meu tempo passou.

Marco Antônio Mota Gomes

Presidente do SBC/DHA (gestão 2004-2005)

White coat hypertension: cardiovascular outcome. Is it necessary to treat?

Yesari Karter¹

ABSTRACT

The clinical significance of white coat hypertension (WCH) that characterized by an elevated office but a normal ambulatory blood pressure remains uncertain. The prevalence and prognosis change according to the cut-off points described and it has been thought as a prehypertensive state. After the identification of WCH, target organ damage should be assessed and future cardiovascular mortality and morbidity should be evaluated in comparison with normotensives (NTives) and sustained hypertensives (SHTives). Due to the existence of target organ damage and high cardiovascular risk, treatment should be applied. The cross sectional studies showed that the risk of adverse events with WCH lies somewhere between the risk of NTives and SHTives patients whereas it appears to be more benign than sustained hypertension (SH) and has an equal prognosis with normotension (NT) for any given length of follow-up in longitudinal studies. Endothelium has been found to take an important role in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. It may be the cause of the high clinical blood pressure in WCH and/or may lead a poor cardiovascular prognosis such as atherosclerosis or even may progress to SH. Several studies found that endothelial dysfunction is a marker of development of atherosclerosis. The majority of studies evaluating endothelial function indicate that endothelial dysfunction is more prevalent in WCH than in NT, but it is either equal or worse in SH as compared to WCH. Nitric oxide (NO) is a free radical considered to be the

major endothelium-derived relaxing factor and the factors reducing the activity and/or expression of the endothelial nitric oxide synthase [e(NOS)] such as asymmetric dimethyl arginine (ADMA), the endogenously produced competitive inhibitor of e(NOS), and homocystein were investigated. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) plays an important role in endothelial dysfunction. Oxidized LDL induces endothelial injury, inhibits apoptosis, monocyte adhesion, platelet aggregation, and eNOS expression/activity, all of which contribute to the atherosclerotic process and hypertension. Most authors agree that antihypertensive drug treatment should be instituted in subjects with WCH and a high cardiovascular (CV) risk (20% over 10 years) or documented target organ damage and a close follow up should certainly be implanted for the untreated patients including initiation of life style changes, regular assesment of other risk factors. However, it is no use to initiate the treatment after the occurrence of high CV risk score or target organ damage. A WCHive should be treated in the endothelial phase before developing atherosclerosis or target organ damage. As several pharmacological therapies have been shown to improve endothelial dysfunction in SHTives, patients with WCH might benefit from pharmacological treatment to improve endothelial dysfunction and therefore prevent early atherosclerosis.

KEY WORDS

White coat hypertension, endothelial dysfunction, ADMA, NO, homocysteine.

INTRODUCTION

White coat hypertension (WCH) (also referred to as 'office hypertension' or 'isolated clinical hypertension' is a term used to denote individuals who have blood pressure that are higher than normal in the medical environment, but whose blood pressure are normal when they are going about their daily activities^{1,2}. The prevalence of WCH varies from 12 to over 50% of patients with mildly elevated office blood pressure (OBP)³⁻¹². This wide distribution of the patients depends on the different cut-off points used by the authors. It is clearly seen that the prevalence increases as the increasing of these points.

WCH appears to be more frequent in women and older patients. The female gender was shown to be one of the independent predictors of WCH^{6,12-20}. James reported that the phenomenon of WCH is similar for the two sexes; women may exhibit WCH at a greater age than do men¹⁷. There also exists studies which refuse the association between WCH and sex and age^{3,21-23}.

Although several investigators have tried to identify possible determinants of WCH^{6,15,23}, data allowing an estimate of the probability of WCH according to patients' characteristics are relatively scarce¹³. Female gender, young age, short duration of hypertension, lower systolic and diastolic blood pressure found to be independent predictors of WCH^{3,6,15,23}. They had elevated total cholesterol, triglyceride, insulin and lower HDL levels, faster heart rates and higher BMI, smoking, family history of hypertension similar to hypertensives^{12,15,18,21,22,24,25,27,28,38}. They are similar with normotensives concerning with psychological stress, personality characteristics^{6,32,37-41}, educational level⁶, aerobic exercise and talking/reading/ silence⁴¹. Subjects with WCH are not hyperresponders to the stress of mental arithmetics or to isometric exercise^{18,32,36,40}.

The blood pressure limits of WCH varied from study to study and they were designed differently. Therefore it can be difficult to interpret and compare results, but most of the studies concluded that WCH is a significant entity in the diagnosis of mild hypertension¹¹.

The prevalence and prognosis change according to the cut-off points described. Different expert committees and authors suggested different cut-off points⁴²⁻⁵⁷. Pickering *et al.* claimed that an unresolved question was the definition of the upper limit of normal ambulatory pressure, which was required before ambulatory monitoring for wide clinical acceptance⁴⁰.

DIAGNOSIS

It is obvious that the lower the blood pressure regarded as the limit of normality, the less likely the occurrence of secondary effects of metabolism or end organ effects or complications in those classified as WCHives⁴⁸. Verdecchia suggested to define normal ambulatory blood pressure (ABP) in relation to target organ damage and prognosis and used echocardiographic left ventricular mass (LVM) as a surrogate outcome measure⁴⁹. Hoegholm wanted to make a pragmatic definition of WCH. In a cross sectional study determining left ventricular mass index (LVMI) and urine albumin/creatinine ratios four different cut off levels were studied. A day time (ABP) of 135.6/90.4 was found to correspond to an office blood pressure of 140/90 mmHg in normal controls; used as a cut off level in patients with newly diagnosed. This cut-off separated 19% as WCHives.

WCH is mostly defined as an elevated OBP in the presence of a normal average daytime ABP (< 135 mmHg systolic and < 85 mmHg diastolic)^{50,51} yet normal 24 h values (< 125 mmHg systolic and 80 mmHg diastolic)^{42,44} have also been used as cut off points.

The correct measurement of the office blood pressure is also important for the correct classification of the cases. Elevated OBP values should be confirmed on subsequent measurements, usually at several visits^{42,44}. To obtain accurate measurements of ABP accurate and internationally validated devices should be used and the patient should engage in normal daily activities, but refrain from strenuous exercise^{13,42,44}. Movement, environmental noise, and excessive vibration interfere with measurement of ABP. One ABP may not always be sufficient to correctly identify persons⁵². Repeated recordings may be necessary. Palatini reported that 58% of the patients previously diagnosed as WCHives became sustained hypertensives on repeated recording. Conversely, 11% of the sustained hypertensives had daytime ABP below the cut off point^{13,53}.

At the same time it was noticed that the measurements at the times as the person wears the device were higher than the measurements taken later. Hermida interpreted it as a pressor effect and reported that this effect may cause an increase of 7/4 on average for the first 4 hour of measurement and can persist for up to 9 hour as the person wears the device for the first time. This pressor effect is no longer obvious when the device is used for the second and subsequent times^{13,54}. The diagnosis of WCH should not be based on only one ABP because the average ABP

might be higher and the patients can be mistakenly taken as sustained hypertensives.

After the identification of WCH, target organ damage should be assessed and future cardiovascular mortality and morbidity should be evaluated in comparison with NTives and SHTives. Due to the existence of target organ damage and high cardiovascular risk, treatment should be applied.

CARDIOVASCULAR OUTCOME AND ENDOTHELIUM

It is important to evaluate the cardiovascular mortality and morbidity in the WCHives as compared with NTives and SHTives. WCH has been thought as a prehypertensive state^{13,55,56}. Verdecchia reported that 28% of WCHives evolved towards SHT in 2.7 years while this rate of progression was 75% over 5 years in Bidlingmeyer's study^{55,56}. Contrary to them, Polonia *et al.* matching a normotensive control group showed that progression to SHT does not differ significantly from normotensives⁵⁷.

In prognostic studies authors preferred either longitudinal or cross sectional studies. While the first group tried to estimate the predictive value of ABP after controlling for clinic pressure for the entire cohort, the second group compared the event rates in SHTives and WCHives⁵⁸. In cross sectional studies evidence of hypertensive target organ damage in WCH was compared to controls with normal blood pressure. The most common outcome used was measurement of LVM. Definitions of WCH varied widely across the studies. These studies were based on intermediate or surrogate outcomes rather than clinical outcomes. Intermediate outcomes are often used in cross sectional studies. Measures of organ damage associated with hypertension include LVM, measures of diastolic dysfunction such as the E/A ratio, intima-media thickness of carotid artery (IMT), urine albumin excretion as a measure of kidney disease, retinopathy on fundoscopy and lacunar infarct on brain magnetic resonance imaging (MRI)^{58,59}. Many studies were performed to evaluate the difference of WCH from SHT and NT. The results of all these studies are not always easy to interpret because of the different definitions of WCH, different study designs (cross sectional study versus cohort study), different methods to quantify the long term effects (LVMI by echocardiography, carotid atherosclerosis by ultrasonography), differences in baseline characteristics between the study groups¹³.

Most of the studies evaluated LVM. Some of the authors found out that WCHives had a lower LVMI than SHTives and a higher LVMI than NTives^{31,56,60-69}. In some studies LVMI was higher than in NTives, but similar to SHTives^{45,70-75}. In some others LVMI was lower than in SHTives, but similar to NTives^{6,7,24,28,66,72,76}. There also exists some studies reporting that there was no target organ damage concerning LVMI^{12,15,22,25,26}.

Measuring IMT of carotid artery was also a preferable method. There was a controversy that they showed that thickness of the WCHives was similar or greater than NTives and SHTives had more or equal IMT in comparison with WCHives^{4,13,28-32,58,65}.

A few authors investigated the existence of retinopathy in WCHives and the prevalence of retinopathy was found to be lower or equal as compared to SHT. Except two studies it was the same as in NTives^{13,22,30,31,33,61}.

The studies analysing the renal function indicated that WCHives do not differ from NTives significantly, but had fewer or equal signs of early renal damage (urine albumin excretion, creatinine) as the SHTives^{6,13,22,24,28-30,32,63,66,77,79}.

Silent lacunar infarction, a strong predictor of clinically overt stroke, was detected by brain MRI in 26% of elderly subjects with WCH whereas it was 52% in SHT⁸⁰. In the follow-up period of 43 months, 5 subjects out of 236 had clinically overt stroke and 5.2% had left ventricular hypertrophy (LVH)⁸⁰. In addition in 5 WCHives who had a stroke, silent lacunar infarction had been detected by brain MRI before the event in all 4 subjects. Three of the 4 subjects had multiple infarctions.

As the cross sectional studies were reviewed, it is seen that the risk of adverse events with WCH lies somewhere between the risk of NTives and SHTives.

Rate and relative risk (RR) of CV events in WCH were investigated by cohort studies. In a cohort study Verdecchia followed up 228 patients with WCH for a mean of 3.2 years. The cut-off points were defined as <131/86 mmHg for women and <136/87 mmHg for men. He reported an event rate of 0.49 per 100 patient-years in WCHives (similar to the rate of 0.47 in NTives) while the Northwick event rate was 132 per 100 patient-years. This may be attributed to higher cut off point to define WCH⁸¹. This would tend to include a large number of high risk individuals. WCH was not associated with increased risk of CV events (RR 1.2). Cardiovascular event rates did not differ significantly between NTives and WCHives, but the difference in event free survival between the SHTives and both the WCH and NT groups was highly significant⁸¹. However the study was not powered to demonstrate equivalency between the groups. Furthermore, Tice *et al.* reported that the study was likely subject to confounding. At baseline 29% of WCHives were receiving treatment for hypertension. This number probably increased over time, although no further assessment of antihypertensive medication use was made⁵⁸. In another cohort study, Gustavsen *et al.* defined the cutoff point as daytime 135/90 mmHg and the patients were followed for ten years. The CV event rate was similar in WCHives with SHTives, but significantly lower in NTives. The RR of WCH for CV events was 6.6 (much higher than Verdecchia). The different cut-off point was likely to explain the difference between these studies. However, Gustavsen also

analyzed their data using a cutoff 135/85mmHg for WCH and arrived at nearly the same results. As the primary outcomes of the studies were the same and both studies were controlled for age, sex, blood pressure, diabetes, smoking, body-mass index (BMI), it seems that the length of follow up time is the cause of high RR in Gustavsen's study^{48,58,82}.

Rajdeep *et al.* followed WCHives for 10year for the development of subsequent CV events. WCH was defined as a clinic systolic blood pressure of 140 mmHg to 180 mmHg associated with a 24-hour ambulatory intraarterial systolic pressure <140 mmHg and diastolic pressure <90 mmHg. WCHives had a significantly lower incidence of CV events (lower incidence of LVH and lesser degrees of carotid hypertrophy). They did not have a NTive control group for comparison of event rates⁴. In the Northwick Park Study target organ damage was assessed after an interval of nine years. Only 11% of WCHives had left ventricular hypertrophy compared with 38% of sustained hypertensives and there were similar differences in carotid artery thickening.

Most of the studies comparing WCH and SH showed that the WCHives had a better cardiovascular outcome than SHTives^{4,7,80,83,84}. The studies comparing WCH and NT were scarce and the prognosis was equal.

In comparative terms, WCH appears to be more benign than SH for any given length of follow-up. However on an individual basis, we readily accept that the presence of target organ damage in a patient with WCH may confer an adverse outcome for that particular individual. The presence of LVH is an established predictor of coronary and cerebrovascular events, independent of blood pressure level. Moreover, an independent relationship between LVH and carotid atherosclerosis has been demonstrated in previously untreated hypertensives consistent with the data of Kario *et al.* showing an increased prevalence of LVH in the group of WCHives who experienced a stroke^{13,80}. This might suggest that mechanisms unrelated to blood pressure may be responsible for the target organ damage observed in WCH and that antihypertensive treatment under these circumstances may not be appropriate⁸⁰.

All these chaos directed the scientists to search for some other mechanisms. Endothelial functions have been studied and it was well established that endothelium takes an important role in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Endothelial dysfunction is defined by the production of vasospasm, vasoconstriction, platelet aggregation, thrombosis, inflammation, and increased vascular proliferation. Several studies found that endothelial dysfunction is a marker of the development of atherosclerosis⁸⁵ this finding is probably related to the unbalance of endothelial factors, caused by predominance of proatherosclerotic endothelial factors over the ones that promote antiatherosclerotic phenomena. Endothelial

dysfunction is seen in SH prior to target organ damage. Then it may also be the factor causing target organ damage in WCH or worse in WCHives^{7,48,80,82,86}.

The majority of studies evaluating endothelial function indicate that endothelial dysfunction is more prevalent in WCH than in NT, but it is either equal^{73,87} or worse^{83,88,89} in SH as compared to WCH. The presence of endothelial dysfunction was shown using endothelium-dependent flow-mediated dilatation in WCH^{45,73,90}. Gomez *et al.* found no significant difference between the SHives and WCHives regarding endothelium dependent dilatation (EDD)⁸². Nitric oxide is a free radical considered to be the major endothelium-derived relaxing factor and responsible for the relaxing response of the endothelium against flow mediation. Pierdomenico *et al.* found that WCHive subjects had significantly higher levels of NO and significantly higher EDD than SH patients; but they found no significant difference between WCHives and NTives regarding these parameters while in another study WCH group had a value of NO higher than SH and lower than NT^{88,92}.

The relationship between the endothelial dysfunction and NO directed the authors to studies searching for the factors acting on NO. Several factors have been proposed to contribute to the phenomenon of endothelial dysfunction such as reduction of the activity and/or expression of the e(NOS) and/or vascular formation of oxygen derived free radicals^{93,94}. The effect of ADMA- the endogenously produced competitive inhibitor of eNOS in the progressing of endothelial dysfunction was investigated. The activity of the enzymes involved in the formation and degradation of ADMA have been shown to be regulated in a redox sensitive fashion and the subsequently increased vascular superoxide production should consistently lead to increased ADMA concentrations^{95,96}. As it is the competitive inhibitor of NO, increase in ADMA concentration may cause endothelial dysfunction⁹⁷.

Another factor named homocysteine which is thought to decrease the bioavailability of NO is being investigated currently. Human studies have shown that high levels of homocysteine are associated with EDD in essential hypertension⁹⁸⁻¹⁰². Degradation and impaired synthesis of NO due to free radical production during the auto-oxidation of homocysteine to thiolactane causes the decrease in the bioavailability of NO and in endothelium-dependent vasodilatation. It was shown that WCHives had significantly higher homocysteine levels than NTives, but significantly lower than SHives¹⁰³.

High oxidative stress caused by the free radicals in vascular tissue also contributes to endothelial dysfunction. Vessels constitutively release superoxide even under normal conditions. However, under pathophysiological conditions reactive oxygen species (ROS) production increases. Increased oxidative stress may lead to LDL oxidation. Oxidized low-density lipoprotein induces

endothelial injury, inhibits apoptosis, monocyte adhesion, platelet aggregation, and eNOS expression/activity, all of which contribute to the atherosclerotic process and hypertension^{104,105}.

TREATMENT

After the assessment of target organ damage and evaluation of risk of CV morbidity and mortality compared with NTives and SHives, therapeutic intervention in patients with WCH should be assessed. It may seem arbitrary to discuss the treatment of a disease over which the authors cannot arrive at a universal agreement. The existence and cut-off points of this type of hypertension, the so called 'white coat hypertension', has been discussed for years. So it is difficult to decide whether to treat a WCHive or not and how to treat.

In a randomized clinical trial (Syst-Eur Trial) the patients were randomized to be treated with nitrendipine or placebo. Both OBP and ABP measurements were taken. Cases were classified into three subgroups according to daytime systolic ABP: WCH (<140 mmHg), mild SH (140 to 159 mmHg), and moderate SH (>160 mmHg). Active treatment reduced ABP and OBP in SHTives, but only OBP in WCHives. The relative risk reduction (RRR) from treatment was greater for WCHives (69%) than mild or moderate SHTives⁸⁵. However the absolute risk reduction was greater in moderate SHTives because of their higher absolute rate of CV events. The cut-off value was greater than the other studies (140 mmHg versus 135 mmHg or 130 mmHg) and these results may not generalize to lower cut-off values. On the other hand, there is no evidence to support a lower RRR from antihypertensive treatment in WCHives. They suggest that decisions on whether to treat should be based on an individual patient's absolute risk of cardiovascular events rather than an arbitrary blood pressure cut-off derived either from OBP or ABP measurements^{13,58,84}.

One of the trends in management in recent years has been the attempt to select patients according to their overall level of risk rather than treating everyone with a clinic pressure above a certain value. Recommendations in New Zealand suggest to treat people whose risk of cardiovascular morbidity over 10 years is >20, unless blood pressure is >170/100 mmHg, in which case they should be treated anyway¹⁰⁶. The rationale for the recommendations is that the benefits of treating blood pressure below this level are very small. In the Northwick Park study the 10-year risk was 7.9% in WCHives and 22% in SHTives. Under the New Zealand's guidelines, WCHives would not be prescribed antihypertensive medication. Although there is no consensus, most authors accept the idea that patients with WCH do not require antihypertensive drug treatment. Furthermore, there is evidence that even if treated the drugs lower clinic pressure but have little effect on ABP¹⁰⁷.

Steassen *et al.*¹⁰⁸ adjusted less intensive drug therapy in ABP group compared with OBP group and saw that blood pressure control and left ventricle enlargement were equal in both groups. Hoegholm administered active calcium antagonist treatment on WCHives and saw that the treatment was effective on OBP, but not on ABP. They thought that this strengthens the conception that WCHives should not be treated pharmacologically¹⁰⁹.

Currently most experts agree that antihypertensive drug treatment should be instituted in subjects with WCH and a high CV risk (20% over 10 years) or documented target organ damage^{54,120}, but it should not be taken as a strict rule that the uncomplicated WCHives would not be given medical therapy as they may benefit from drug treatment to prevent the development of organ damage and risk of CV events individually. In patients with WCH in whom antihypertensive drug treatment is not started, a close follow up should certainly be conducted, including initiation of life style changes, regular assessment of other risk factors, such as lipid profile, smoking cessation, weight reduction and appropriate treatment if metabolic abnormalities are present, regular OBP measurements (at least every 6 months), and probably yearly or 2-yearly ABP measurement to detect whether SH occurs^{42,45,110-112}.

It is thought that pharmacological treatment in WCH was effective on OBP, but not on ABP and there was no need to treat the WCHives with low risk and without target organ damage, but it should be noticed that all these target organ damages may occur under this low ABP and therefore the discussion of the treatment seems to depend on other factor(s) other than blood pressure.

The presence of ED among WCHives, in the same degree as in SHTives suggests that this group of patients has early atherosclerosis and therefore an increased CV risk. The previous works were consistent with the higher CV morbidity and progression to SH in WCHives. The 10-year risk of cardiovascular morbidity in WCHives was too low compared to SHives (7.9 versus 22%). The difference is statistically significant and WCH seems to be innocent compared to SHT, but it should be noticed that, despite the low value there exists risk and this amount of risk should not be despised especially at an early stage. The patients should be treated before the genesis of atherosclerosis, SH or target organ damage. It was reported that a phase of endothelial dysfunction is prior to atherogenesis and SH¹¹³. It is also known that WCH can progress to SH and can cause target organ damage; then it must also have a period of endothelial dysfunction prior to SH. It can be discussed that endothelial dysfunction develops after the appearance of SH, but many cases have been reported with target organ damage but without high blood pressure. It is no use to initiate the treatment after the occurrence of high CV risk score or target organ damage. In other words a WCHive should be

treated in the endothelial phase before developing atherosclerosis or target organ damage. As several pharmacological have been shown, patients with WCH might benefit from pharmacological treatment to improve endothelial dysfunction and therefore prevent early atherosclerosis⁷³, but it is the problem how the endothelial dysfunction can be diagnosed. It is not practical to apply flow mediated dilatation to each case. Will it be possible to use increased or decreased specific endothelial molecules such as ADMA or homocysteine as a marker for endothelial dysfunction?

Further intervention studies are needed to determine whether subjects with WCH will benefit from drug treatment to prevent the future development of organ damage and risk of CV events¹³.

CONCLUSIONS

The presence of endothelial dysfunction among WCH subjects in the same degree as in SH subjects suggests that this group of patients has early atherosclerosis and therefore an increased cardiovascular risk and progression to SH have been found in these patients. They should be treated as quick as possible in the endothelial dysfunction stage, before target organ damage and progression of atherosclerosis. As several pharmacological therapies have been shown to improve endothelial dysfunction in SHives, WCHives might benefit from pharmacological treatment to improve endothelial dysfunction and to prevent early atherosclerosis. As it was seen that the progression of target organ damage and atherosclerosis was independent from blood pressure the principle of the treatment should be not to lower the blood pressure, but to overcome endothelial dysfunction. Here arises the problem of diagnosing endothelial dysfunction in WCHives. Flow mediated dilatation is not so practical to be applied. The investigations should be focused on nitric oxide and the factors acting on it to find a simple marker for the early diagnose of endothelial dysfunction.

REFERENCES

- Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002;23:106-19.
- Manchia G, Zanchetti A. White coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next. *J Hypertens* 1996;14:1049-52.
- Pickering TG, James GD, Bopddie C, Harshfield GA, Blank S, Larangh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
- Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white coat versus sustained mild hypertension- a 10-year follow up study. *Circulation* 1988;98:1982-87.
- Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White Coat hypertension. *Lancet* 1996;348:1444-5.
- Martinez MA, Garcia-Puig J, et al. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension. A primary case-based study. *Am J Hypertens* 1999;12:251-9.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schilacci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- Bhagat K. White coat hypertension in Zimbabwean African women. *East Afr Med J* 2000;77:452-5.
- Pickering TG. White coat hypertension: Time for action. *Circulation* 1988;97:1834-6.
- Verdecchia P, Schilacci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure: implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1994;20:555-62.
- Sandvik E, Steine S. White coat hypertension in a general practice: prevalence, cardiovascular risk factors and clinical implications. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:222-6.
- Chrysant SG. Treatment of white coat hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:412-7.
- Celis H, Fagard RH. White -coat hypertension: a clinical review. *Eur J Int Med* 2004;15:348-57.
- Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery KA. On behalf of the 'Ad Hoc' working group. Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11:289-97.
- Verdecchia P, Palatini P, Schilacci G, Mormino M, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white coat') hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1015-20.
- Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995;8:978-86.
- James GD, Marion R, Pickering TG. White coat hypertension and sex. *Blood Press Monit* 1998;3:281-7.
- Siegel WC, Blumenthal JA, Divine GW. Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension* 1990;16:140-6.
- Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-72.
- Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens* 1995;9:729-33.
- Marchesi E, Perani G, Falaschi F, Negro C, Catalano O, Ravetta V, Finardi G. Metabolic risk factors in white coat hypertensives. *J Hum Hypertens* 1994;8:475-9.
- Segre CSA, Ueno RK, Warde KR, et al. White coat hypertension and normotension in the league of hypertension of the Hospital das Clinicas, FMUSP. Prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arc Bras Cardiol* 2003;80:122-6.
- Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery KA. On behalf of the 'Ad Hoc' working group. Short report: ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subject. *J Hypertens* 1993;11:1289-97.
- Björklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic parameters of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period. *Circulation* 2002;106:63-8.
- Julius S, Jamerson K, Gudbrandson T, Schork N. White coat hypertension: a follow up. *Clin Exp Hypertens* 1992;14:45-53.
- Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon. *Eur Heart J* 2000;21:1647-8.
- Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graetinner WF. Systemic arterial hypertension and vascular reactivity: diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994;90:2291-8.
- Cavallini Mc, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995;26:413-9.
- Pierdomonico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, et al. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995;26:801-7.
- Glen SK, Elliot HL, Curzio JL, Rees KE, Reid JL. White coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996;348:654-7.
- Karter Y, Curgunlu A, Altınışık S, et al. Target organ damage and change in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press* 2003;12:307-313.
- Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrel K, Manuck SB. White coat hypertension and carotid artery atherosclerosis. A matching study. *Arch Intern Med* 2000;160:1507-12.
- Julius S, Mejia A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C. 'White coat' versus 'sustained' borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990;16:617-623.
- Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9:307-309.
- Schmitz A, Pedersen MM, Hansen KW. Blood pressure by 24 h ambulatory recordings in type 2 (non insulin dependent) diabetics. Relationship to urinary albumin excretion. *Diabete Metab* 1991;17:301-307.
- Tsai JC, Liu JC, Kao CC, Tomlinson B, Kao PF, Chen JW, Chan P. Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:571-576.

37. Ryan JM, Howes LG. White coat effect of alcohol. *Am J Hypertens* 2000;13:1135-1138.
38. Nystrom F, aardal E, Ohman KP. A population-based study of the white-coat blood pressure effect: positive correlation with plasma cortisol. *Clin Exp Hypertens* 1998;20:95-104.
39. Muneta S, Kobayashi T, Matsumoto I. Personality characteristics of patients with 'white coat' hypertension. *Hypertens Res* 1997;2:99-104.
40. Pickering TG, Devereux RB, Gerin W, James GD, Pieper C, Schlusell YR, Schnall PL. The role of behavioral factors in white oat and sustained hypertension. *Hypertens* 1990(Suppl 8):S141-7.
41. Pailleur C, Helft G, Landais P, Montgermont P, Feder J, Metzger J, Vacheron A. The effects of talking, reading, and silence on the 'White Coat' Phenomenon in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998;11:203-7.
42. O'Brien ET, Asmar R, Beilin L, et al. European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560.
44. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
45. Pose RA; Rodriguez FM, Lopez BI, Coleman IC, Eswtevez NJC, Mendez NI. Diagnostic criteria of white coat hypertension (WCH): consequences for the implications WCH for target organs. *Blood Pres* 2002;11:144-50.
46. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41.
47. Pickering T. Clinical application of ambulatory blood pressure monitoring: the white coat syndrome. *Clin Invest Med* 1991;14:212-7.
48. Mallion JM, Bauguet JP, Siche JP, Tremel F, De Gaudamaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.
49. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. *Am J Hypertens* 1993;6:207-10.
50. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imai Y, O'Brien ET. Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2001;23:106.
51. Verdecchia P, O'Brien E, Pickering TG, et al. When can the practicing physician suspect white coat hypertension? Statement from the working group on blood pressure monitoring of the European Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:87-91.
52. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring: test reproducibility and its implications. *Blood Press Monit* 1998;3:221-5.
53. Palatini P, Dorigatti R, Foman E, et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1998;16:977-84.
54. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Ruilope LM, Lopez JE. Evaluation of the extent and duration of the «ABPM effect» in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:710-7.
55. Idlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, Waeber B, Brunner HR. Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens* 1996;14:327-32.
56. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. Identification of subjects with white coat hypertension and persistently normal ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996;1:217-22.
57. Polonia JJ, Santos AR, Gama GM, Basto F, Bettencourt PM, Martins LR. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white coat hypertensive patients (evaluation after 2-5 years) *Blood Pres Monit* 1997;6:289-95.
58. Tice JA. *Utility of ambulatory blood pressure monitoring*. California Technology Assessment Forum. San Francisco, 2004.
59. Kaziomi K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, shimada K. Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-13.
60. Grandi AM, Broggi R, Colombo S, et al. Left ventricular changes in isolated office hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:2677-81.
61. Cardillo C, DeFelice F, Campia U, Folli G. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white-coat hypertension. *Hypertension* 1993;21:836-44.
62. Cerasola G, Cottone S, Nardi E, et al. White-coat hypertension and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:545-9.
63. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, et al. Target organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from Harvest study. *Hypertension* 1998;31:57-63.
64. Tsai PS. White coat hypertension: understanding the concept and examining the significance. *Clin nurse* 2002;11:715-22.
65. Landray MJ, Sagar G, Murray S, Beevers M, Beevers DG, Lip GY. White coat hypertension and carotid atherosclerosis. *Blood Pres* 1999;8:134-40.
66. Soma J, Wideroe TE, Dahl K, Rossvoll O, Skjaerpe T. Left ventricular systolic and diastolic function assessed with two-dimensional and Doppler echocardiography in 'white coat' hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:190-6.
67. Nalbantgil I, Önder R, Nalbantgil S, Yilmaz H, Boydak B. The prevalence of silent myocardial ischemia in patients with white-coat hypertension. *J Hum Hypertens* 1998;12:337-41.
68. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW, Nielsen WB, Madsen NH. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:282-6.
69. Cuspidi C, Marabini M, Lonati L, et al. Cardiac and carotid structure in patients with established hypertension and white-coat hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1707-11.
70. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina A. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat'). *J Hypertens* 2001;19:1015-20.
71. Pose-Reino A, Gonzales- Juanetey JR, Pastor C, et al. Clinical implication of white coat hypertension. *Blood Pres* 1996;5:264-73.
72. Glen SK, Elliot H, Curzio J, Lees KR, Reid JL. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996;348:654-7.
73. Gomez-Cerezo J, Blanco JJR, Garcia IS, et al. Noninvasive study of Endothelial function in white coat hypertension. *Hypertension* 2002;40:304-9.
74. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in elderly. *Hypertension* 1994;24:826-31.
75. Muschol MW, Hense H-V, Bröckel U, Döring A, Riegger GAJ, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 1998;318:565-70.
76. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW, Nielsen WB, Madsen NH. White coat hypertension and target organ involvement: the impact of different cut-off levels on albuminuria and left ventricular mass and geometry. *J Hum Hypertens* 1998;12:433-9.
77. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujusawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? *Hypertension* 1993;22:836-1.
78. Ferrara A, Guida L, Pasanisi F, et al. Isolated office hypertension and end organ damage. *J Hypertens* 1997;15:979-85.
79. Polonia JJ, Santos AR, Gama GM, Basto F, Bettencourt PM, Martins LR. Follow-up clinic and ambulatory blood pressure in untreated white-coat hypertensive patients (evaluation after 2-5 years). *Blood Press Monit* 1997;2:289-95.
80. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Shimada K. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-45.
81. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
82. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang L, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003;17:811-7.
83. Kario K, Matsuo T, Kobayashi A, Imai M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-5.
84. Fagard R, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-45.
85. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Owen IM, Sullivan ID, Lloyd JK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
86. Strandberg TE, Saloma V. White coat effect; blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000;21:1714-8.
87. Coban E, Timuragaoglu A, Ozdogan M. Research letter. Endothelial dysfunction in patients with white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2004;18:71-2.
88. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cucurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:946-52.
89. Karter Y, Ertürk NT, Aydın S, Curgunlu A, Uzun S, Vehid S, Kutlu AO, Yaldran A, Öztürk E, Erdine S, Sipahioğlu F. Letter to the editor: Endothelial dysfunction in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:892-3.

90. Kristensen KS, Bang LE, Hoegholm A, Nielsen JW, Holm J. Albuminuria in persons with real hypertension, white coat hypertension and normotension. *Ugeskr Laeger* 1995;157:3322-5.
91. Kristensen KS, Hoegholm A, Bang LE, Gustavsen PH, Poulsen CB. No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and 'white coat' effect. *Blood Press Monit* 2001;6:125-31.
92. Karter Y, Aydin S, Çurgunlu A, *et al.* Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2004;18:809-814.
93. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:105-28.
94. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
95. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-5.
96. Achan V, Broadhead M, Malaki M, *et al.* Asymmetric dimethyl arginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1455-9.
97. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I, Karter Y, Genc H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* (online publication) 2005;1-5.
98. AHA 37, Tawakol A, Omland T, Gerhard M, *et al.* Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-21.
99. Hirsch S, de la Maza P, Mendoza L, *et al.* Endothelial function in healthy younger and older hyperhomocysteinemic subjects. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1019-23.
100. Sutton Tyrell K, Bostom AG, Sefhub J, *et al.* High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96:1745-9.
101. Outinen PA, Sood SK, Liaw PCY, *et al.* Characterization of the stress inducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998;332:213-21.
102. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, *et al.* Adverse vascular effect of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-18.
103. Curgunlu A, Karter Y, Uzun H, Aydin S, Ertürk N, *et al.* Hyperhomocysteinemia in white coat hypertension. *Int Heart J* 2005;46:245-54.
104. Li D, Mehta JL. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low-density lipoprotein induced endothelial dysfunction. *Endothelium* 2003;10:17-21.
105. Uzun H, Karter Y, Aydin S, *et al.* Oxidative stress in white coat hypertension; role of paraoxonase. *J Hum Hypertens* 2004;18:523-8.
106. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, Mc Lennan L, MacMahon S, Maling T. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document *BMJ* 1993;307:107-10.
107. Pickering TG: White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:192-8.
108. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard RF. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomised controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-72.
109. Hoegholm A, Wiinberg N, Kristensen KS. The effect of antihypertensive treatment with dihydropyridine calcium antagonists on white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:375-80.
110. Manning G, rushton L, Millar-Craig MW. Clinical implications of white coat hypertension : an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hum Hypertens* 1999;12:817-22.
111. Tsai PS. Review:white coat hypertension: understanding the concept and examining the significance. *J Clin Nurs* 2002;11:715-22.
112. Chrysant SG: Treatment of white coat hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:412-7.
113. Busse R, Fleming I. Nitric oxide, nitric oxide synthase, and hypertensive vascular disease. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:88-95.
114. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:64-70.

Palco principal



Enquanto observações experimentais têm demonstrado a significativa participação do sistema nervoso simpático no desenvolvimento, e manutenção, da hipertensão arterial, o mesmo não pode ser afirmado para a hipertensão arterial primária, nos seres humanos. Entretanto, o sistema nervoso simpático tem-se deslocado, segundo G. Grassi (2004), para o “palco principal” da medicina cardiocirculatória. A importância da ativação simpática na insuficiência cardíaca e na progressão e mortalidade da insuficiência renal está, relativamente, bem estabelecida. No que diz respeito à hipertensão arterial primária, já existem inúmeras evidências do papel fisiopatológico desempenhado pela hiperatividade simpática, atuando não só na elevação da pressão arterial, como também no desenvolvimento e progressão das complicações cardiovasculares, e metabólicas, relacionadas com a elevação da pressão arterial. Como decorrência da hiperatividade simpática destacam-se, por exemplo, hipertrofia ventricular esquerda, hipertrofia vascular, disfunção endotelial, arritmia cardíaca e resistência insulínica.

Duas técnicas bastante acuradas, mas certamente com algumas limitações, têm sido utilizadas para avaliar a atividade simpática em pacientes. A primeira é aquela baseada na infusão de noradrenalina tritiada, que permite a determinação do clearance (depuração) tissular, e da quantidade de noradrenalina secretada diretamente pelas terminações neurais adrenérgicas na corrente sanguínea, também conhecida como a técnica do *spillover rate*. A segunda é representada pelo registro direto da atividade neural simpática, por meio de técnica microneurográfica de registro dos potenciais de ação do nervo peroneiro ou braquial. Estas técnicas têm provido fortes evidências de que o sistema nervoso simpático desempenha um papel significativo no desenvolvimento da hipertensão arterial. Há evidências de que as catecolaminas plasmáticas estão elevadas em pacientes hipertensos jovens ou hipertensos limítrofes. Além disso, o registro direto da atividade simpática muscular em pacientes tem revelado uma atividade aumentada em indivíduos com hipertensão arterial crônica, com hipertensão limítrofe e, também, em jovens com história familiar de hipertensão. Apesar da existência de eventuais lacunas quanto à melhor documentação sobre a participação do sistema nervoso simpático na gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial primária, a fundamentação para o tratamento antihipertensivo, seguramente, leva em consideração, também, a eficaz inibição da atividade simpática.

Após esta breve introdução, na qual se procurou realçar a importância da participação do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da hipertensão arterial, e a importância da sua inibição no tratamento antihipertensivo, os seguintes aspectos serão abordados nos artigos que se seguem.

O artigo da Dra. Maria Cláudia Irigoyen *et al.* analisa as disfunções dos barorreceptores e quimiorreceptores arteriais, e dos receptores cardiopulmonares, as quais têm sido reconhecidas como importantes fatores na patogênese da hipertensão arterial. São discutidas a organização e a função desses três arcos reflexos cardiovasculares envolvidos na modulação da atividade simpática, bem como a importância da disfunção destes reflexos autonômicos na gênese e na manutenção da hipertensão.

Têm-se demonstrado, em modelos de hipertensão arterial, que a excessiva descarga hipotalâmica pode favorecer o estado de simpatoexcitação com origem no sistema

nervoso central. Considerando-se as inúmeras evidências experimentais mostrando a participação do sistema nervoso central no controle autonômico da função cardiovascular, e o fato que os mecanismos neuroquímicos envolvidos nesses diferentes circuitos neuronais ainda não estejam totalmente esclarecidos, o Dr. Benedito H. Machado *et al.* examinam os principais mecanismos neurais envolvidos no controle da circulação. Merece destaque a análise do papel das estruturas bulbares [Núcleo do trato solitário (NTS), região caudal ventrolateral (CVLM) e região rostral ventrolateral (RVLM)] e hipotalâmica [núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN)], as quais são responsáveis pela geração e modulação da atividade autonômica simpática.

O artigo do Dr. Rubens Fazan Jr e Helio C. Salgado aborda técnicas não-invasivas de avaliação da modulação simpática na regulação cardiocirculatória, por meio dos estudos de variabilidade da pressão arterial e frequência cardíaca, estudada no domínio da frequência, ou seja, por meio da análise espectral.

Um fato interessante relacionado à hipertensão arterial é que após a finalização do exercício físico a pressão arterial diminui, mantendo-se por períodos prolongados abaixo dos níveis pré-exercícios. Esse fenômeno tem sido denominado hipotensão pós-exercício. No artigo da Dra. Cláudia Forjaz *et al.* são discutidas as implicações clínicas do porquê do exercício físico aeróbio provocar redução crônica da pressão arterial em indivíduos hipertensos. Vale ressaltar que esse benefício do exercício aeróbico está relacionado, entre outros fatores, à diminuição da ativação simpática cardíaca e periférica.

Finalmente, deve ser ressaltado, ainda, que a hiperatividade simpática acompanha não somente elevações da pressão diastólica, mas, também, da pressão sistólica, e é potencializada quando a hipertensão é combinada com a obesidade. No artigo das Dras. Fernanda M. Consolim-Colombo e Patrícia Fiorino é analisado o fato de que uma alteração metabólica que freqüentemente acompanha hipertensão arterial é a resistência à insulina, a qual pode levar à hiperinsulinemia; esta última pode, *per se*, aumentar a atividade simpática atuando no sistema adrenérgico central e periférico. Isso significa que o aumento da atividade simpática observada na hipertensão arterial está presente em diferentes fases de hipertensão já estabelecida, associada, ou não, a outras co-morbidades. Juntos, esses achados provêem forte suporte para a hipótese de que o aumento da atividade simpática para o sistema cardiovascular participa do desenvolvimento, da manutenção e da progressão do estado hipertensivo, e indica que a simpatoinibição deve representar um dos objetivos no tratamento antihipertensivo.

Hélio César Salgado

Editor convidado

REFERÊNCIA

Grassi G. *Curr Pharm Des* 10:3579-89, 2004.

Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios

Sympathetic Nervous System and arterial hypertension: cardiocirculatory reflex

Maria Cláudia Irigoyen¹, Patrícia Fiorino¹, Kátia De Angelis¹, Eduardo Moacyr Krieger¹

RESUMO

A ativação e a desativação reflexas do simpático e do parassimpático em condições fisiológicas determinam ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica contribuindo para a estabilização e manutenção da pressão arterial sistêmica durante diferentes situações fisiológicas. As disfunções dos barorreceptores e quimiorreceptores arteriais e dos receptores cardiopulmonares têm sido reconhecidas como importantes fatores na patogênese da hipertensão. Neste artigo, discutiremos a organização e a função desse três arcos reflexos cardiovasculares envolvidos na modulação da atividade simpática, bem como a importância da disfunção destes reflexos autonômicos na gênese e na manutenção da hipertensão.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, barorreflexo, quimiorreflexo, receptores cardiopulmonares, atividade simpática.

ABSTRACT

Reflex sympathetic and parasympathetic activation and deactivation in physiological conditions determine cardiac output and peripheral vascular resistance adjustments contributing to arterial pressure stabilizations and maintenance during different physiological conditions. Arterial baroreceptors and chemoreceptors and cardiopulmonary receptors dysfunctions have been recognized as important factors in the hypertension pathogenesis. In this paper, the organization and function of these three cardiovascular reflexes involved in sympathetic activity modulation, as well as the importance of these autonomic reflexes dysfunctions in the hypertension genesis and maintenance will be discussed.

KEY WORDS

Hypertension, baroreceptors, chemoreceptors, cardiopulmonary receptors, sympathetic activity.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por grande número de mortes, devidas a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal crônica. No Brasil, de acordo com dados estatísticos, as doenças cardiovasculares constituem importante causa de mortalidade, sendo que a HA atinge cerca de 15% a 20% da população urbana adulta (com mais de 18 anos), chegando a 65% nos indivíduos mais idosos¹.

A HA, como a maioria das doenças crônicas cuja incidência aumenta com a idade, envolve tanto componentes etiológicos

ambientais como hereditários, sendo, portanto, classificada como uma doença poligênica e multifatorial, estando relacionada a mudanças morfológicas e funcionais no sistema cardiovascular e no controle autonômico em humanos e animais²⁻⁴.

Em condições normais, a pressão arterial (PA) deve ser mantida em uma estreita faixa de variação, permitindo uma adequada perfusão tecidual. Este controle envolve grande número de substâncias e de sistemas fisiológicos que interagem de maneira complexa e com redundância para manter a PA em níveis adequados, nas mais diversas situações fisiológicas. Dessa forma, o controle de PA envolve mecanismos neurais e

neuro-humorais que, em curto e longo prazos, modulam não só a atividade do sistema nervoso autônomo para o coração e para os vasos, como também o volume sanguíneo e a secreção de vários hormônios (renina, vasopressina, peptídeo natriurético atrial etc.)^{4,5}.

Admite-se, portanto, que alterações da PA, como as encontradas na hipertensão ou em outras patologias, resultariam da disfunção dos sistemas de controle de PA. Dentre eles, a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da HA tem sido amplamente estudada⁶.

Neste artigo, discutiremos a organização e a função dos três maiores arcos reflexos cardiovasculares, os barorreceptores arteriais (alta pressão), os receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e os quimiorreceptores arteriais, envolvidos na modulação da atividade simpática, bem como a importância da disfunção destes reflexos autônômicos na gênese e na manutenção da hipertensão.

FISIOLOGIA DOS REFLEXOS CARDIOVASCULARES

BARORRECEPTORES ARTERIAIS

A manutenção da PA envolve controle rígido, mediado tanto por mecanismos periféricos quanto centrais, sendo, os barorreceptores arteriais, um dos principais responsáveis pelo ajuste momento-a-momento da PA.

Os barorreceptores são mecanorreceptores constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia de grandes vasos (aorta e carótida) e que são estimuladas por deformações das paredes desses vasos, normalmente provocadas pela onda de pressão e pelas características mecano-elásticas da parede. Na pressão basal, os barorreceptores descarregam de forma intermitente e sincrônica com a pressão sistólica, na dependência das variações instantâneas da deformação e da tensão vascular induzidas pela PA⁷.

Durante elevações da PA, há grande deformação da parede e ativação dos barorreceptores que geram os potenciais de ação. Os sinais são conduzidos ao sistema nervoso central (SNC), especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS), via nervo glossofaríngeo (fibras carotídeas) e vago (fibras aórticas). Neurônios secundários do NTS excitam neurônios pré-ganglionares do parassimpático localizados no núcleo dorsal motor do vago e no núcleo ambíguo, que por sua vez se projetam (eferentes vagais) aos neurônios pós-ganglionares intramurais situados no coração, determinando aumento da atividade vagal e queda da frequência cardíaca (FC). O tônus simpático para o coração, rins e vasos, por outro lado, é reduzido, uma vez que outros neurônios do NTS, quando estimulados por aumento da PA, excitam o bulbo ventrolateral caudal que inibe os neurônios

pré-motores simpáticos do bulbo ventrolateral rostral. Ocorre, assim, redução da contratilidade cardíaca e bradicardia e, também, queda da resistência vascular periférica e renal, que levam à redução da PA⁷.

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida de função autonômica. Este reflexo pode ser ativado pelo estímulo mecânico dos corpos carotídeos, manobra de Valsava, mudanças posturais e injeção de drogas, os quais induzem modificações de PA que devem ocasionar modificações da FC⁸.

RECEPTORES CARDIOPULMONARES

Três grupos de receptores são ativados por mudanças na pressão nas câmaras cardíacas^{9,10}.

O primeiro grupo de receptores localizados nas junções veno-atriais são ativados pelo enchimento e pela contração atriais. Esses receptores são conectados ao SNC por fibras vagais mielinizadas. A distensão mecânica das junções veno-atriais provoca um aumento na FC devido à elevação da atividade simpática para o nodo sino-atrial. Sem alterar a atividade das fibras eferentes vagais para o coração ou das fibras simpáticas para o miocárdio. O aumento reflexo da FC ajuda a manter o volume cardíaco relativamente constante durante aumentos no retorno venoso. A distensão mecânica do átrio causa aumento no débito urinário de água pelo rim. A diurese é secundária à inibição da secreção do hormônio antidiurético e à redução da atividade simpática renal.

O segundo grupo de receptores cardiopulmonares estão difusamente distribuídos através de todas as câmaras do coração, cujas aferências não-mielinizadas trafegam pelo vago, comportam-se, quando ativados, como os mecanorreceptores carotídeos e aórticos, reduzindo a atividade simpática e aumentando a atividade do vago para o coração. A modulação na atividade simpática varia de um território para outro, mas é especialmente importante na regulação da resistência vascular renal. Em algumas situações, os aferentes vagais não-mielinizados podem reforçar (na hemorragia) ou se opor (insuficiência cardíaca) à ação dos mecanorreceptores arteriais.

O terceiro grupo de aferentes cardiopulmonares, também difusamente distribuídos por todas as câmaras cardíacas, trafega junto aos aferentes cardíacos simpáticos até a medula espinhal. São aferentes mielinizados e não-mielinizados (a maioria) e são ativados por estímulos mecânicos ou por substâncias químicas aplicadas diretamente no epicárdio. Sua importância funcional não está clara, mas parecem ser ativados por estímulos químicos provenientes de áreas isquêmicas do miocárdio, quando também ocorre sensação dolorosa.

Os reflexos cardiopulmonares podem ser testados experimentalmente pela injeção endovenosa de substâncias químicas (reflexo Bezold-Jarisch) como a serotonina, provocando bradi-

cardia e hipotensão ou pela expansão do volume plasmático, aumentando o retorno venoso e a pressão de enchimento atrial e ventricular¹¹, provocando inibição reflexa da atividade simpática (bradicardia e vasodilatação). A resposta renal é a redução da resistência vascular, provocada pela queda da atividade eferente do simpático¹².

Em humanos, as manobras que modulam o volume intratorácico são utilizadas para se estimular os receptores cardiopulmonares, não sendo possível estimular grupos isolados de receptores (atriais e ventriculares). Portanto, as respostas reflexas obtidas resultam da interação simultânea de todos os receptores cardiovasculares¹³. Com objetivo de diminuir o retorno venoso (e conseqüentemente diminuir o enchimento cardíaco), aplicam-se diferentes graus de pressão negativa nos membros inferiores com auxílio de uma câmara de vácuo (câmara de pressão negativa). O menor enchimento cardíaco diminui a atividade dos receptores cardiopulmonares, levando ao aumento da atividade simpática periférica, quantificada por meio da dosagem de catecolaminas séricas ou por registro da atividade do nervo peroneiro (pela microneuronografia) e aumento da resistência vascular no território muscular (avaliada por meio da pletismografia no antebraço). O efeito da desativação dos receptores no território renal pode ser avaliado pelo aumento nos níveis plasmáticos de renina e vasopressina, associado à diminuição da taxa de filtração glomerular durante estímulos mais prolongados.

QUIMIORRECEPTORES ARTERIAIS

Os quimiorreceptores periféricos têm sido menos estudados que os pressorreceptores, mas representam importante grupo de aferências, que participam do controle da função autonômica. As trocas gasosas nos pulmões e a excreção de ácidos e base pelos rins são responsáveis pela manutenção em níveis adequados dos valores de PO_2 (pressão parcial de oxigênio) e PCO_2 (pressão parcial de gás carbônico) e pH (concentração de íons hidrogênio).

São os quimiorreceptores localizados estrategicamente no circuito arterial (corpúsculos aórticos e carotídeos) que detectam os aumentos ou as quedas de PO_2 , PCO_2 e/ou pH e desencadeiam respostas homeostáticas para corrigir essas variações. Além disso, quedas da PO_2 e do pH e/ou elevações de PCO_2 , por exemplo, alteram a frequência dos potenciais das aferências quimiossensíveis que se projetam no NTS, no SNC, determinando alterações na PA. Também a estimulação dos quimiorreceptores aumenta a frequência e a amplitude da respiração, provocando aumento da ventilação que restaura os gases sanguíneos e traz o pH aos valores normais.

Para se avaliar a resposta cardiovascular primária à estimulação dos quimiorreceptores, tanto a frequência quanto

o volume pulmonar devem ser controlados, uma vez que o aumento de ventilação induz mudanças reflexas na circulação que, parcialmente, mascaram as mudanças devidas somente à estimulação dos quimiorreceptores. Quando isso é feito, a PA aumenta por constrição dos vasos de resistência nos músculos esqueléticos, e nos leitos esplâncnico e renal determinada pela ativação simpática.

No rato, a remoção dos quimiorreceptores carotídeos (os quimiorreceptores aórticos não têm influência funcional) determina hipotensão, provavelmente pela diminuição do tônus simpático periférico¹⁴. Dessa forma, tem sido sugerido que os quimiorreceptores possuam influência tônica excitatória sobre o controle cardiovascular, contribuindo para a manutenção da PA e, pelo menos em parte, da resistência vascular periférica.

ALTERAÇÕES DO CONTROLE REFLEXO DA CIRCULAÇÃO NA HIPERTENSÃO

Analisando a organização e as funções dos reflexos cardiovasculares, descritas previamente nesta revisão, nota-se que a ativação e a desativação reflexas do simpático e do parassimpático em condições fisiológicas determinam ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, contribuindo para a estabilização e manutenção da PA sistêmica durante diferentes situações fisiológicas, ampliando a capacidade de adaptação e sobrevivência do organismo^{4,15}.

Inicialmente, os estudos clássicos, como o de Hering, 1927, que descreviam aumento súbito da PA após a desnervação de áreas sino-aórticas, levaram à hipótese de que a HA fosse acompanhada pela interrupção parcial ou total do funcionamento dos pressorreceptores arteriais. Todavia, estudos posteriores de Krieger *et al.*^{16,17} mostraram a evolução temporal da adaptação dos pressorreceptores em ratos submetidos a diferentes modelos de HA. Hoje está bem estabelecido que o barorreflexo se adapta (resetting) tanto nas formas de hipertensão experimental como clínica. De fato, uma característica importante dos mecanorreceptores em geral e dos barorreceptores em particular é a chamada adaptação. Por esse processo, alterações para mais ou para menos, desde que sustentadas, deslocam a faixa de funcionamento dos barorreceptores para o novo nível de PA (hipertensão ou hipotensão), que passa a ser reconhecido como normal, não privando os indivíduos hipertensos desse importante mecanismo de controle das variações momento-a-momento da PA, ao mesmo tempo colaborando para manter o nível anormal da PA. Além disso, verificou-se, em estudos com animais de experimentação, que a adaptação dos barorreceptores na hipertensão se acompanha de queda de sensibilidade dos barorreceptores. Isso determina que, para uma igual variação de PA, os hipertensos apresentam menor quantidade de informações e, conseqüentemente, deficiência na regulação reflexa da PA.

Tem sido sugerido que o comprometimento da função dos barorreceptores pode atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias de outros mecanismos de controle da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática adequadamente^{14,18}. A disfunção barorreflexa tem sido demonstrada na hipertensão clínica e experimental¹⁹⁻²¹ como o maior determinante do aumento da variabilidade da PA^{6,20} em indivíduos hipertensos, e de forma indireta associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo⁶. O grau de atenuação do barorreflexo, presente nas diferentes formas de hipertensão (primária ou secundária), tem correlação importante com a severidade da hipertensão, no entanto, pode ser observada também em pacientes com alteração inicial da PA (hipertensão limitrofe)²². Assim, hipertensos apresentam maior variabilidade da PA e tem capacidade menor de tamponar essas flutuações da PA em comparação a normotensos, evidenciando maior risco cardiovascular nesta população²³.

O controle reflexo da circulação, comandado pelos barorreceptores, tem sido reconhecido também como importante preditor de risco após evento cardiovascular. De fato, o estudo ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) forneceu evidências clínicas do valor prognóstico da sensibilidade do barorreflexo e da variabilidade da FC na mortalidade cardíaca pós-infarto do miocárdio, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e de arritmias ventriculares²⁴.

Vale ressaltar que estudos clínicos demonstraram que jovens filhos de hipertensos quando comparados com jovens filhos de normotensos apresentavam: níveis mais elevados de PA, tanto em consultório quanto durante monitorização ambulatorial (MAPA); níveis mais elevados de catecolaminas plasmáticas de repouso e menor resposta de taquicardia em resposta à hipotensão induzida por vasodilatador. Esses dados sugerem um deficiente controle reflexo da FC mediada pelos barorreceptores em indivíduos com predisposição genética para HA e apontam para o envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da HA²⁵.

Além do barorreflexo, existem evidências de que os quimiorreceptores periféricos, especialmente os carotídeos, apresentam alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais, as quais poderiam estar correlacionadas com a gênese da HA^{14,26,27}. Em 1992, Fletcher *et al.*²⁸ demonstraram que ratos expostos cronicamente a breves períodos de hipóxia apresentavam elevação da PA, o que não foi observado em ratos submetidos à desnervação do nervo do seio carotídeo. Clinicamente, estudos indicam que o quimiorreflexo, ativado pelas apnéias noturnas, pode contribuir para a hipertensão e a elevada atividade simpática observada durante normóxia em outros períodos do dia. Somers *et al.*²⁹ demonstraram que ambos, hipercapnia e hipóxia, agindo mediante do quimiorreflexo, provocam aumento na atividade simpática dos

vasos da musculatura esquelética, em indivíduos normais. Além disso, demonstraram que esta resposta reflexa do simpático à hipóxia e à hipercapnia é potenciada em especial durante a apnéia, quando a influência inibitória da ventilação sobre o simpático é eliminada³⁰. Pesquisa realizada por nosso grupo investigou a participação da apnéia obstrutiva do sono (AOS) sobre a HA. Observamos que pacientes hipertensos (leves e moderados) com AOS-severa, não-obesos e com suspensão do tratamento farmacológico, apresentaram aumento na modulação simpática cardíaca e vasomotora, e redução na modulação vagal, bem como piora na disfunção barorreflexa quando comparados a pacientes hipertensos sem AOS e a controles normais³¹.

Somado a esses achados, estudos em ratos espontaneamente hipertensos e em humanos com HA essencial têm demonstrado que a sensibilidade dos quimiorreceptores à hipóxia está aumentada³²⁻³⁴. Os mecanismos envolvidos nesta alteração de sensibilidade estão ligados a tamanho aumentado das células quimiossensíveis e redução da luz dos vasos que irrigam o corpúsculo carotídeo, o que determinaria em redução do fluxo sanguíneo, induzindo isquemia local e conseqüentemente resultando em aumento tônico da atividade das células quimiorreceptoras, o que poderia contribuir para a fisiopatogenia da HA³⁵.

Os quimiorreceptores periféricos têm sua atividade facilitada quando expostos a períodos prolongados de estimulação, ao contrário dos barorreceptores arteriais, que facilmente se adaptam frente às alterações mantidas da PA³⁶. Além disso, em muitas disfunções cardiovasculares observa-se a participação simultânea, bem como a interação dos mecanismos reflexos (baro e quimiorreflexo e reflexo cardiopulmonar), para que ocorram os ajustes fisiológicos apropriados para a normalização dos parâmetros cardiovasculares. Assim, alterações da atividade quimiorreflexa são geralmente acompanhadas por alterações da atividade barorreflexa^{37,38}, o que pode ser explicado pela convergência das aferências cardiovasculares desses reflexos no NTS³⁹.

Em nosso laboratório à aplicação de pressão negativa nos membros inferiores, com auxílio de uma câmara de vácuo (câmara de pressão negativa), vem sendo utilizada para estudar o reflexo cardiopulmonar em diferentes doenças. Observamos que, em pacientes com hipertrofia ventricular decorrente da HA, com ou sem disfunção sistólica associada, o reflexo cardiopulmonar encontra-se comprometido⁴⁰. Em outro estudo, pacientes com cardiopatia chagásica e função ventricular preservada foram avaliados com o mesmo método⁴¹. Demonstrou-se que o reflexo mediado pelos receptores cardiopulmonares encontra-se deficiente na doença de Chagas, acrescentando o envolvimento desses receptores na constelação de alterações do sistema nervoso autônomo observadas nessa doença.

Vale lembrar ainda que, embora os efeitos do sistema nervoso sobre o sistema cardiovascular se devam, em grande parte, a ação dos neurotransmissores, noradrenalina e acetilcolina, a liberação de outros neurotransmissores nas terminações pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas podem potencializar e/ou minimizar a ação da noradrenalina e da acetilcolina, ampliando as oportunidades de controle cardiovascular por aumentar ou diminuir a sensibilidade do músculo cardíaco e do músculo liso vascular à estimulação simpática e parassimpática^{4,8,42}.

Outros dois aspectos muito importantes devem ser enfatizados. Primeiro, várias substâncias podem modular a atividade do barorreflexo, entre elas os peptídeos do sistema renina-angiotensina (SRA). Enquanto a infusão central de Ang II (e Ang III) atenua o controle barorreflexo, a infusão de Ang-(1-7), sem alterar os níveis basais de PA e FC, produz facilitação do controle reflexo da FC^{43,44}. Segundo, além das rápidas respostas neurais (reflexas), os diferentes receptores cardiovasculares modulam também a liberação de vários hormônios que participam na manutenção dos valores basais da PA. Durante quedas sustentadas da PA, por exemplo, ocorre maior liberação de epinefrina e norepinefrina pela medula adrenal, maior liberação de vasopressina pela neuro-hipófise e aumento dos níveis plasmáticos de renina. Essa interação neuro-humoral prolonga por minutos ou até mesmo por horas as respostas desencadeadas e comandadas pelos barorreceptores e receptores cardiopulmonares.

Por fim, é importante salientar que a disfunção dos reflexos cardiovasculares na hipertensão, particularmente o prejuízo na sensibilidade barorreflexa, pode induzir aumento tônico da atividade simpática. Neste aspecto, vale lembrar que independentemente dos fatores genéticos e/ou ambientais e dos mecanismos reguladores envolvidos, a grande característica da hipertensão na fase estabelecida é o aumento de resistência periférica. Portanto, os mecanismos que promovem a redução do calibre das arteríolas merecem especial atenção. Eles atuam basicamente na contração da musculatura que regula a luz do vaso (funcional), na espessura da musculatura (estrutural) ou em ambos. Dos fatores funcionais, a atividade simpática, modulada pelas aferências de diferentes reflexos e por substâncias vasopressoras ou vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas próprias células da musculatura lisa ou endotelial, comprovadamente contribui para o crescimento da parede vascular. Ressalte-se que estas alterações estruturais podem ainda amplificar as respostas aos estímulos constritores funcionais (folkow) perpetuando um ciclo deletério.

Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da HA primária, aumento do tônus simpático, como: efeito mais intenso de agentes simpatólíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de PA, níveis elevados de noradrenalina plasmática

e da sua liberação regional (*spillover*), aumento da atividade simpática com registro direto (microneuronografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de PA durante infusão). De fato, inúmeras evidências indicam a participação da hiperatividade simpática, não só na gênese, como na manutenção da hipertensão^{18,25,45-47}. Independente de seu papel na patogênese da hipertensão, associa-se à atividade do simpático o aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares que acometem esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Soc Bras Hipert* 2002;5(4):123-65.
2. Tipton, C. M. Exercise, training and hypertension: an update. *Exerc Sport Sc Rev* 1991;19:447-505.
3. Caplan MS, Hedlund E, Hill N, MacKendrick W. The role of endogenous nitric oxide and platelet-activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. *Gastroenterology* 1994 Feb;106(2):346-52.
4. Irigoyen M, Lacchini S, de Angelis K, Michelini L. Fisiopatologia da Hipertensão: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Est SP* 2003;1:20-45.
5. Krieger EM, Michelini LC. Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1992;2(4):9-17.
6. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J Hypertens* 1988;6:525-35.
7. Michelini LC. Regulação da pressão arterial: Mecanismos neuro-humorais. In: Aires MM. *Fisiologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. pp.473-95.
8. De Angelis K, Santos MSB, Irigoyen M. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. *Rev Soc Cardiol RS* 2004, v.3.
9. Shepperd JT, Vanhoutte PM. *The human cardiovascular system. Facts and concepts*. New York: Raven Press; 1979.
10. Michelini, LC. Regulação momento a momento da pressão arterial na normo e na hipertensão. *Hipertenso* 2000;3:90-8.
11. Mark AL, Mancia G. Cardiopulmonary baroreflex in humans. In: Sheperd JT, Abboud FM (eds.). *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Washington DC: *Am Physiol Soc* 1983. 3: pp.795-813.
12. Irigoyen MC, Moreira RD, Krieger EM. Funções do nervo renal. In: Cruz J *et al. Atualidades em Nefrologia II*. São Paulo, Sanvier, 1992.
13. Prakash ES, Madanmohan, Pal GK. What is the ultimate goal in neural regulation of cardiovascular function? *Adv Physiol Educ* 2004;28(1-4):100-1.
14. Irigoyen MC, Moreira ED, Cestari IA, Krieger EM. The relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure after selective denervation of baroreceptors and chemoreceptors. *Braz J Med Biol Res* 1991;24:219-22.
15. Cowley Jr AC, Franchini KG. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D (ed.) *Primer on the Autonomic Nervous System*. San Diego, CA: Academic Press Inc; 1996; pp.49-55.
16. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 1970;218:486.
17. Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptor. In: Guyton AC, Hall JE. *Cardiovascular Physiology IV*. Baltimore, University Park Press, 119, 1992.
18. Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Pires M, Cestari IA, Krieger EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension* 1995; 26(6 Pt 2):1111-6.
19. De Angelis K, Gadonski G, Fang J *et al*. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME hypertensive rats. *Hypertension* 1999;34(2):768-72.
20. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31:1213-20.
21. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of circulation in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G. *Handbook of hypertension, pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1997. pp.568-601.
22. Eckberg DL. Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 1979;59:632-6.

23. Takalo R. Circadian systemic haemodynamics in borderline and mild hypertension. *Clin Physiol* 2000;20(6):422-7.
24. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: *Lancet* 1998;351(9101):478-84.
25. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM *et al.* Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:51-4.
26. Habeck JO. Peripheral arterial chemo-receptor and hypertension. *J Auton Nerv Syst* 1991;34:1-8.
27. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypert* 1992;19:562-6.
28. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Millar CC, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypert* 1992;19:555-61.
29. Somers VK. Sleep--a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2070-3.
30. Somers VK, Zavala DC, Marck AL, Abboud FM. Influences of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerves responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2095-100.
31. Santos MSB, Coelho MAC, Togeiro S *et al.* Cardiovascular variability in hypertensive subjects with and without obstructive sleep apnea. *JACC* 2004;43(5):448-9.
32. Fukuda Y, Sato A, Trzebski A. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst* 1987;19:1-11.
33. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, Przybylski J. Increased sensitivity of arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res* 1982;16:163-72.
34. Prabhakar NR, Peng YJ, Jacono FJ, Kumar GK, Dick TE. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32(5-6):447-9.
35. Smith P, Jago R, Heath D. Glomic cells and blood vessels in the hyperplastic carotid bodies of spontaneously hyper-tensive rats. *Cardiovasc Res* 1984;18:471-82.
36. Barnard P, Andronikon S, Pokorski M, Smatresk N, Mokashi A, Lahiri S. Time dependent effect of hypoxia on chemo-receptor body chemosensory function. *J Appl Physiol* 1987;63:685-91.
37. Marshall JM. Interaction between the responses to stimulation of peripheral chemoreceptors and baroreceptors: the importance of chemoreceptor activation of the defence areas. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:389-400.
38. Cooper VL, Pearson SB, Bowker CM, Elliott MW, Hainsworth R. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2005;568(Pt 2):677-87.
39. Mifflin SW. Inhibition of chemoreceptor inputs to nucleus of tractus solitarius neurons during baroreceptor stimulation. *Am J Physiol* 1993;265: R14-R20.
40. Otto ME, Consolim-Colombo FM, Rodrigues Sobrinho CR, Barreto Filho JA, Lopes HF, Krieger EM. Left ventricular dysfunctions not associated whit an additional impairment of cardiopulmonary reflex in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:235.
41. Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF *et al.* Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension* 2000;36:1035-9.
42. Victor RG, Mark AL. The sympathetic nervous system in human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven Press Ltd; 1995;755-73.
43. Averill DB, Diz DI. Angiotensin pepti-des and the baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull* 2000;51(2): 119-28.
44. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7) an update. *Reg Peptides* 2000;91:45-62.
45. Lopes HF, Silva HB, Barreto Filho JA *et al.* Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 1997;30(2):629-31.
46. Wyss JM. The role of sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:265-73.
47. Zhu H, Poole J, Lu Y *et al.* Sympathetic nervous system, genes and human essential hypertension. *Curr Neurovasc Res* 2005;2(4):303-17.

Controle neural da circulação e hipertensão arterial

Central neural control of the circulation and high blood pressure

Daniela Accorsi-Mendonça¹, Carlos Eduardo L. Almado¹, Luciano G. Fernandes¹, Benedito H. Machado¹

RESUMO

Existem várias evidências experimentais mostrando a participação do sistema nervoso central (SNC) no controle autonômico da função cardiovascular. No entanto, os mecanismos neuroquímicos envolvidos nesses diferentes circuitos neuronais ainda não estão totalmente esclarecidos. Nessa revisão, apresentamos aspectos dos mecanismos neurais envolvidos no controle da circulação, com foco nas estruturas bulbares responsáveis na geração e modulação da atividade autonômica simpática, bem como nas respostas cardiovasculares reflexas produzidas pela ativação do barorreflexo. Estudos neuroanatômicos e funcionais mostraram que o NTS é a área no tronco cerebral na qual o barorreflexo faz sua primeira sinapse, sendo também a área de integração desse reflexo, a qual por meio de conexões com outras estruturas bulbares promove a modulação das atividades eferentes autonômicas para sistema cardiovascular regulando, desse modo, os níveis da PA. A estimulação do barorreflexo promove inibição da via simpática, por meio da ativação das projeções do NTS para o CVLM e desse para o RVLM. Quando ativados, os neurônios do CVLM exercem uma ação inibitória sobre os neurônios do RVLM, os quais são responsáveis pela geração da atividade eferente simpática, diminuindo assim a frequência de despolarização desses neurônios e, conseqüentemente, os níveis da PA. Outras áreas do SNC, como o núcleo PVN, e alguns neuromoduladores, como a Ang II e o NO, podem também influenciar a atividade dos neurônios do RVLM e a atividade eferente simpática. Alterações nos diferentes níveis do sistema neural de regulação cardiovascular podem resultar em hiperatividade simpática e conseqüentemente em hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Barorreflexo, sistema nervoso simpático, pressão arterial.

ABSTRACT

There are experimental evidences that the CNS is involved in the maintenance of the resting blood pressure levels. Several studies have shown that medullary structures are involved in the neural control of circulation, by regulating the sympathetic and parasympathetic activities. However, the neurochemical mechanisms of this system are not yet completely understood. This review presents some aspects of the neural mechanisms involved in the control of circulation, focusing on the medullary nuclei implied in the generation and modulation of sympathetic activity and in the cardiovascular adjustments elicited by baroreflex activation. Neuroanatomical and functional studies have shown that the NTS is the first synaptical site and the main integration area of baroreflex afferents within the CNS. This nucleus, by its projections to other medullary structures, performs the modulation of the autonomic efferent activity to the cardiovascular system, regulating, by this way, the blood pressure levels. Baroreflex stimulation produces sympathetic inhibition by the activation of NTS projections to CVLM, and projections from this to RVLM. Once the CVLM neurons are activated, they exert an inhibitory influence onto the RVLM region, whose cells are responsible for sympathetic activity generation. This action results in a reduction in the sympathetic outflow and consequently in the arterial blood pressure. Other CNS areas, such as the PVN and some neuromodulators such as Ang II and NO, may influence the activity of RVLM neurons and consequently the sympathetic activity. Autonomic dysfunction of this complex system of central regulation of the cardiovascular function may result in hypertension.

KEY WORDS

Baroreflex, sympathetic nervous system, arterial pressure.

Recebido: 04/09/2005 Aceito: 16/10/2005

¹ Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Correspondência para: Benedito H. Machado. Departamento de Fisiologia, FMRP-USP. Av. Bandeirantes, 3900 – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP. Fone: (16) 3602-3015; Fax: (16) 3633-0017; e-mail: bhmachad@fmrp.usp.br

INTRODUÇÃO

Para que todos os órgãos e tecidos sejam adequadamente perfundidos, em diferentes situações comportamentais ou posturais, a pressão arterial (PA) deve manter-se em níveis constantes, com valores de pressão sistólica próximos a 120 mmHg e pressão diastólica em aproximadamente 80 mmHg. A manutenção da PA é influenciada diretamente por mecanismos neurais e hormonais. Esses mecanismos regulam a frequência e a força de contração do coração e a resistência vascular, a fim de manter a PA em níveis adequados¹.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na manutenção da PA foi inicialmente descrito pelo fisiologista francês Claude Bernard, no século XIX. Ainda durante o século XIX, Cyon e Ludwig² documentaram que a estimulação do nervo depressor aórtico promovia redução da pressão arterial, sendo esses autores os primeiros a demonstrar um mecanismo modulatório reflexo da função cardiovascular. Posteriormente, Dittmar³ demonstrou que a transecção entre o bulbo e a medula espinhal promovia acentuada queda na pressão arterial, indicando a importante participação do SNC na determinação dos níveis basais da PA. Estudo de Alexander⁴, utilizando estimulação elétrica, mostrou pela primeira vez a existência de um centro inibitório cardiovascular na região dorsal do bulbo. Esses estudos deram suporte ao conceito da participação do SNC no controle e modulação do sistema cardiovascular.

Os reflexos cardiovasculares (barorreflexo, quimiorreflexo e reflexo cardiopulmonar) promovem ajustes cardiovasculares por meio do sistema autonômico simpático e parassimpático, cuja atividade é gerada e modulada em vários núcleos no SNC. Esses sistemas reflexos aferentes envolvidos no controle da circulação têm como objetivo principal monitorar a PA e informar ao SNC sobre possíveis alterações nesse parâmetro fisiológico a fim de que a mesma seja mantida constante. Nessa revisão enfocaremos o sistema simpático, pois este é o mais importante na gênese e manutenção da HA.

BARORREFLEXO

Os barorreceptores são mecanorreceptores responsáveis por manter os níveis adequados de PA por meio de ajustes autonômicos. Os corpos celulares dos barorreceptores aórticos e carotídeos estão localizados no gânglio nodoso e petroso. As terminações distais dos barorreceptores localizam-se nas paredes da artéria aorta e da bifurcação das artérias carótidas comuns e as centrais no núcleo do trato solitário (NTS). Os barorreceptores são ativados quando da distensão da parede desses vasos a cada sístole ou na vigência de uma elevação abrupta da PA. Esses receptores, quando excitados, se despolarizam e por meio dos nervos do seio carotídeo e do nervo depressor aórtico os potenciais de ação gerados atingem o

SNC, fazendo sua primeira sinapse no NTS⁵. Os neurônios de segunda ordem no NTS enviam projeções para outras estruturas do SNC, as quais estão envolvidas com a geração e modulação da atividade autonômica. Após o estímulo do barorreflexo, duas vias neurais distintas são ativadas: a estimulação da via parassimpato-excitatória promove a resposta de bradicardia em consequência da excitação de neurônios que se projetam do NTS para o núcleo ambíguo (NA) ou para o núcleo motor dorsal do vago (NMDV). A estimulação da via simpato-inibitória a partir da ativação de neurônios do NTS que enviam projeções para o bulbo ventrolateral caudal (CVLM) e posterior inibição de neurônios geradores da atividade simpática localizados no bulbo ventrolateral rostral (RVLM), promove diminuição da frequência de despolarização desses neurônios, com consequente redução da frequência cardíaca e da força de contração do coração e vasodilatação periférica¹ (Figura 1). Essas respostas neurais autonômicas à ativação do barorreflexo visam à manutenção da PA em uma estreita faixa de variação. Em situações experimentais de remoção dos barorreceptores arteriais os ajustes da atividade autonômica são perdidos e a PA apresenta uma grande variabilidade⁶, embora os valores de PA média não sejam significativamente alterados quando comparados com o valor da PA na presença dos barorreceptores intactos⁷.

NÚCLEOS BULBARES ENVOLVIDOS NAS VIAS NEURAIS DO BARORREFLEXO

NÚCLEO DO TRATO SOLITÁRIO

O NTS, localizado na porção dorso-medial do tronco cerebral, recebe e integra as informações aferentes originadas pela ativação dos barorreceptores arteriais e por meio de conexões com outras estruturas bulbares (NMDV, CVLM e RVLM), promove o controle autonômico da circulação, modulando, dessa forma, a PA⁸.

As primeiras evidências funcionais e neuroanatômicas de que as aferências dos barorreceptores arteriais se projetam para o NTS foram documentadas por Doba e Reis⁹ e Polkovits e Záborszky¹⁰, respectivamente. Doba e Reis⁹ promoveram lesão eletrolítica bilateral do NTS em ratos e observaram a ocorrência de uma hipertensão fulminante nesses animais. Estudos subseqüentes de Talman *et al.*¹¹ mostraram que a microinjeção do aminoácido excitatório L-glutamato no NTS de ratos anestesiados promoveu respostas de hipotensão e bradicardia similares àquelas promovidas pela ativação do barorreflexo, sugerindo pela primeira vez que o L-glutamato seria o neurotransmissor liberado pelas aferências dos barorreceptores arteriais no NTS.

SUPERFÍCIE VENTRAL DO BULBO (*ROSTRAL VENTROLATERAL MEDULLA*)

Há vários estudos na literatura, utilizando técnicas *in vivo* e *in vitro*, sugerindo que o tônus vasomotor simpático e a PA são

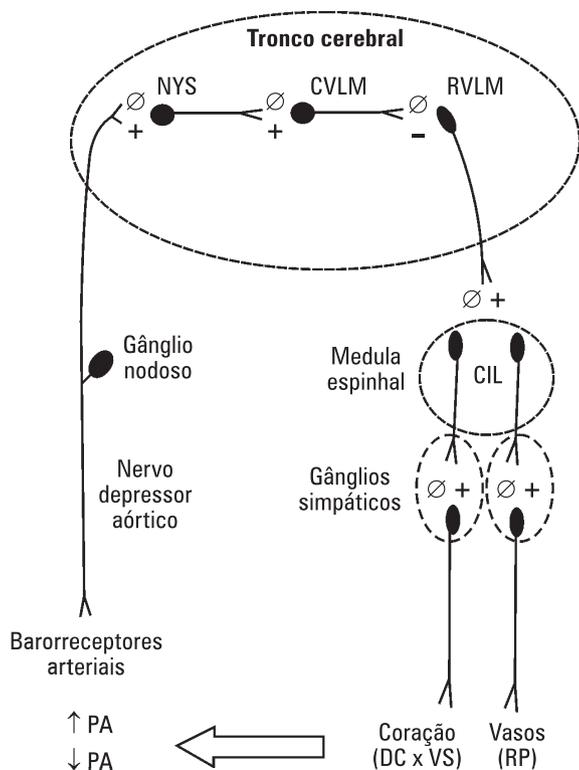


Figura 1. Representação esquemática da via neural do barorreflexo que modula a atividade eferente simpática. Os símbolos em vermelho representam ativação dos barorreceptores (PA) e os símbolos em azul representam uma situação na qual os barorreceptores não são ativados (PA). A ativação dos barorreceptores arteriais promove a excitação de neurônios do NTS, os quais enviam projeções para o CVLM. A excitação dos neurônios do CVLM promove inibição dos neurônios geradores da atividade simpática, os quais estão localizados no RVLM. A diminuição da frequência de despolarização dos neurônios do RVLM (a) determina uma inibição na atividade dos neurônios pós-ganglionares simpáticos resultando em vasodilatação periférica, redução da frequência cardíaca e da força de contração e conseqüentemente em hipotensão. Por outro lado, quando da queda da PA os barorreceptores arteriais deixam de ser ativados, os neurônios do RVLM deixam de receber a influência inibitória da via NTS-CVLM resultando em aumento da frequência de despolarização desses neurônios, (b) com aumento da atividade simpática cardíaca e vascular e conseqüentemente em elevação da PA.

CIL: coluna intermédio lateral; CVLM: bulbo ventrolateral caudal;
DC: débito cardíaco; NTS: núcleo do trato solitário;
RP: resistência periférica; RVLM: bulbo ventrolateral rostral;
VS: volume sistólico; Ø: ausência de neurotransmissão;
+: neurotransmissão excitatória; -: neurotransmissão inibitória.

dependentes da atividade de neurônios localizados na superfície ventral da região rostral e lateral do bulbo, o que na língua inglesa corresponde à notação RVLM (*Rostral ventrolateral medulla*). A influência da região bulbar na manutenção da PA foi magistralmente descrita por Guertzstein e Silver¹², os quais demonstraram que neurônios sensíveis à glicina, um aminoácido inibitório, em uma pequena área da superfície ventral do tronco cerebral de gatos anestesiados, eram determinantes na manutenção da PA e que a integridade dos neurônios em apenas um dos lados do tronco cerebral era suficiente para a manutenção do tônus simpático vasomotor adequado.

Evidências experimentais demonstraram a participação de neurônios adrenérgicos presentes no RVLM na geração da atividade eferente simpática^{13,14}. Estudo, realizado por Ross *et al.*¹³, mostrou um aumento na PA e nas concentrações plasmáticas de catecolaminas e de vasopressina em resposta à estimulação elétrica ou química do RVLM de ratos anestesiados e que neurônios dessa região sintetizam noradrenalina e estão sob controle inibitório tônico exercido pelo aminoácido inibitório GABA. Nesse sentido, Goodchild *et al.*¹⁴, também relataram que estimulações elétrica ou química no RVLM de ratos e coelhos, em regiões contendo alta densidade de neurônios adrenérgicos, produziram aumento significativo nos níveis da PA desses animais.

A relação entre atividade eletrofisiológica dos neurônios do RVLM e os níveis da PA foi estudada por Sun e Guyenet¹⁵ em

ratos anestesiados. Com níveis de PA mantidos abaixo de 70 mmHg a frequência de despolarização de neurônios do RVLM foi máxima. Entretanto, quando os níveis da PA foram elevados gradativamente até 160 mmHg verificou-se a redução progressiva na frequência de despolarização dessas células, demonstrando que a atividade de neurônios do RVLM é modulada pela atividade dos barorreceptores arteriais.

A atividade dos neurônios do RVLM também foi avaliada utilizando-se técnicas de eletrofisiologia *in vitro*. Sun *et al.*^{16,17}, fazendo uso de registros intra e extracelular, mostraram que os neurônios do RVLM apresentam características de "marca-passo", isto é, despolarizam-se espontaneamente. A maioria das células registrada era constituída de neurônios não-adrenérgicos e retículo-espinhais, uma vez que seus axônios se projetam para a coluna intermédio-lateral da medula espinhal toracolombar, o que foi evidenciado pela microinjeção prévia de um marcador retrógrado na medula espinhal. Os estudos de Sun e Guyenet¹⁵ sugeriram que esses neurônios não-adrenérgicos do RVLM poderiam representar células simpato-excitatórias responsáveis pela manutenção do tônus basal simpático. Entretanto, Lipski *et al.*^{18,19}, utilizando neurônios isolados do RVLM e que também apresentaram marcação retrógrada proveniente da coluna intermédio-lateral da medula espinhal, demonstraram que a maioria desses neurônios sintetizava adrenalina e que os mesmos não apresentavam características de marca-passo. Dessa forma,

persiste a controvérsia, se os neurônios do RVLM apresentam características de marca-passo ou se integram uma rede neuronal responsável pela excitação dos mesmos.

Os neurônios do RVLM que se projetam para a coluna intermediolateral da medula espinhal, fazem sinapse com neurônios simpáticos pós-ganglionares, os quais se projetam para o coração e vasos sanguíneos, modulando a atividade cardíaca e vascular por meio da liberação de noradrenalina¹. Evidências decorrentes de estudos utilizando microinjeção de L-glutamato em diferentes sub-regiões do RVLM demonstraram a existência de diferentes subpopulações neuronais no RVLM envolvidas com a inervação simpática específica dos diferentes leitos vasculares, sugerindo que os neurônios pré-motores geradores da atividade simpática possuem distribuição topográfica no RVLM^{20,21}.

Recentemente foi demonstrado, com o uso técnica de marcação transneuronal retrógrada, que neurônios de outras regiões, além do RVLM, também enviam projeções para os gânglios simpáticos e medula adrenal, podendo participar do controle da atividade eferente simpática. Entre essas áreas destacam-se a região rostral e ventromedial do bulbo (RVMM), o núcleo da rafe caudal, as células noradrenérgicas A5 na região da ponte ventrolateral caudal e o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) no hipotálamo²².

SUPERFÍCIE VENTRAL DO BULBO (*CAUDAL VENTROLATERAL MEDULLA*)

A ativação dos barorreceptores estimula a via simpato-inibitória, a partir do NTS, e compreende a excitação glutamatérgica de neurônios da superfície ventral do bulbo, caudal e lateral do bulbo (*Caudal ventrolateral medulla* [CVLM]), cujas terminações que fazem sinapse com os neurônios do RVLM liberam GABA, promovendo a hiperpolarização e conseqüente diminuição da frequência de despolarização dos mesmos²³. Como os neurônios do RVLM são os responsáveis pela geração da atividade simpática, a modulação inibitória desse núcleo promove a redução do tônus simpático vascular e do débito cardíaco, o que resulta na diminuição da PA em resposta à ativação do barorreflexo. É importante ressaltar que esse sistema de controle reflexo está funcionando batimento-a-batimento cardíaco.

Em situações em que a PA encontra-se em níveis inferiores aos normais, ocorre a desativação dos barorreceptores, não havendo a ativação das vias simpato-inibitória e parassimpato-excitatória do barorreflexo, de modo que os neurônios do RVLM não são mais influenciados pela inibição GABAérgica do CVLM. Dessa forma, as células do RVLM apresentam grande elevação na frequência de despolarização e conseqüente aumento da atividade eferente simpática para o coração e os vasos, contribuindo para elevação do débito cardíaco e da resistência periférica, o que resulta na normalização da PA²³.

NÚCLEO PARAVENTRICULAR DO HIPOTÁLAMO E A ATIVIDADE EFERENTE SIMPÁTICA

Além das regiões bulbares, tem sido descrito que o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) está envolvido na regulação da atividade simpática, particularmente no que diz respeito às funções cardiovasculares²⁴⁻³².

Estudos neuroanatômicos, utilizando marcadores neuronais anterógrados e/ou retrógrados, demonstraram que o PVN conecta-se com diferentes áreas do SNC implicadas no controle autonômico da circulação, tais como o RVLM^{1,26,30,31,33}, o NTS^{27,34,35} e a coluna intermédio-lateral da medula espinhal^{24,25,27,30-32}. Além disso, estudos funcionais fortaleceram o conceito de que o PVN participa da modulação autonômica cardiovascular. Nesse contexto, Kannan *et al.*²⁷ demonstraram que a estimulação elétrica ou química do PVN produz hipertensão mediada por excitação simpática, e estudos de Martin e Haywood²⁹ mostraram que a microinjeção bilateral de L-glutamato nesse núcleo determina resposta pressora associada à elevação das catecolaminas plasmáticas, indicando o aumento da atividade eferente simpática. Além disso, Martin *et al.*²⁸ documentaram que a microinjeção de bicuculina, um antagonista de receptores GABAérgicos, no PVN promoveu elevação significativa da PA, da frequência cardíaca e de catecolaminas plasmáticas, sugerindo que o PVN possa influenciar a atividade autonômica simpática. Desse modo, esses estudos demonstram a participação do PVN na modulação da atividade eferente simpática, sugerindo que essa regulação possa ser feita pela atuação direta dos neurônios do PVN sobre as células da coluna intermédio-lateral e/ou sobre os neurônios do RVLM.

Também foi descrita a participação do PVN na modulação das vias neurais do barorreflexo, principalmente na geração da atividade eferente simpática. Patel e Schmid³⁵ mostraram que em coelhos anestesiados a microinjeção de lidocaína, um anestésico local, no PVN produziu aumento na atividade do nervo simpático lombar, indicando que as respostas simpáticas, produzidas após a ativação do barorreflexo, são moduladas pelo PVN. Posteriormente, foi identificado que essa modulação inibitória do PVN é mediada pelo óxido nítrico (NO) e pelo GABA e que em situações fisiopatológicas, como na insuficiência cardíaca, essa modulação encontra-se atenuada, resultando em aumento da atividade eferente simpática³⁶.

NEUROMODULADORES ENVOLVIDOS NO CONTROLE DA ATIVIDADE SIMPÁTICA PARA O SISTEMA CARDIOVASCULAR EM DIFERENTES ÁREAS DO SNC

Vários são os neuro-hormônios e os neuromoduladores que podem influenciar a atividade eferente simpática e, conseqüentemente, afetar o nível da PA em condições fisiológicas ou

fisiopatológicas. Recentemente, vários estudos têm abordado a possível participação da angiotensina II e do NO nos mecanismos neurais relacionados a gênese da hipertensão arterial.

ANGIOTENSINA II

A angiotensina II (Ang II) representa um dos principais hormônios com ações diretas sobre o músculo liso vascular³⁷, com repercussões diretas no nível da resistência periférica; entretanto, como os mecanismos envolvidos na ativação da atividade eferente simpática ainda não são bem entendidos e são alvos de incessantes estudos, alguns mecanismos teciduais envolvendo a Ang II têm sido descritos no SNC^{38,39}. Nesse sentido, tem sido documentado que esse peptídeo e seus receptores podem exercer função modulatória sobre o sistema cardiovascular também por ação no SNC, pois Fuji e Vatner⁴⁰ demonstraram que o bloqueio ganglionar com hexametônio atenuou significativamente as respostas pressora e vasoconstritora à administração endovenosa de Ang II, sugerindo importante contribuição do sistema nervoso simpático nas ações pressora e vasoconstritora da Ang II. Ademais, estudos recentes mostraram que o bloqueio dos receptores AT₁ de Ang II aumenta a sensibilidade do barorreflexo promovendo, dessa forma, redução na atividade eferente simpática dirigida ao coração e aos vasos sanguíneos^{41,42}.

Um grande número de estudos tem relatado que o desenvolvimento da hipertensão arterial em modelos animais geneticamente modificados está relacionado ao aumento na concentração de Ang II tissular no SNC⁴⁴⁻⁴⁷. Reforçando o conceito de uma ação central da Ang II e sua relação com a hipertensão, sobretudo, em núcleos do tronco cerebral envolvidos com o controle cardiovascular, Gutkind *et al.*⁴³ evidenciaram que a densidade de receptores AT₁ da Ang II no NTS de animais espontaneamente hipertensos é maior do que em animais normotensos.

Ainda no que diz respeito às ações centrais da Ang II, estudos de Ito e Sved⁴⁸ mostraram que a Ang II exerce uma excitação tônica sobre o RVLM e, conseqüentemente, uma importante função na manutenção do tônus simpático, uma vez que a microinjeção de *sartran*, um antagonista não-seletivo de receptores da Ang II, bilateralmente no RVLM de ratos anestesiados promoveu significativa redução da PA para níveis semelhantes àqueles encontrados após o bloqueio ganglionar. Estudos de Tagawa e Dampney⁴⁹ mostraram que as respostas pressora e simpatoexcitatória promovidas pela desinibição do PVN de ratos com bicuculina (antagonista GABAa) dependem de receptores AT₁ localizados no RVLM, revelando, assim, o envolvimento destes receptores na modulação da atividade eferente simpática ao nível dos neurônios pré-motores simpáticos.

ÓXIDO NÍTRICO

O NO foi caracterizado como um fator relaxante derivado do endotélio, o qual promove relaxamento do músculo liso vascular⁵⁰.

No entanto, atualmente há fortes evidências imuno-histoquímicas e funcionais da presença do NO e da enzima óxido nítrico sintase (NOS) responsável pela síntese de NO em várias regiões do SNC^{51,52}. No que concerne às ações centrais do NO, os resultados descritos na literatura são controversos, mas há evidências de que ele pode modular a resposta simpática nas áreas cardiovasculares bulbares, pois, o bloqueio da NOS no RVLM, por inibidores não-seletivos, promoveu aumento dos níveis da PA e da frequência cardíaca, demonstrando que o NO endógeno, presente no RVLM, participa ativamente da manutenção da PA e da frequência cardíaca^{53,54}. Além disso, a superexpressão da isoforma endotelial da NOS, no RVLM bilateral, promoveu diminuição da PA, da frequência cardíaca e da atividade do nervo simpático em ratos não anestesiados, por aumentar a liberação de GABA nessa região⁵⁵, dando suporte às evidências sobre a função do NO no controle central da função cardiovascular. Entretanto, a modulação do NO sobre a PA difere significativamente entre animais normotensos e espontaneamente hipertensos (SHR), pois a superexpressão de NO na região do RVLM promove resposta depressora e de inibição simpática mais acentuadas em ratos SHR do que em animais normotensos, principalmente devido ao aumento da ação inibitória do neurotransmissor GABA sobre os neurônios do RVLM de animais hipertensos⁵⁶. Esses resultados apontam para a possibilidade de que os animais SHR possam apresentar deficiência na síntese de NO no RVLM, com profundas repercussões na atividade eferente simpática e conseqüentemente na gênese da hipertensão arterial.

Considerando que o NO está envolvido na manutenção dos níveis basais da PA^{53,54}, o bloqueio das enzimas envolvidas em sua síntese constitui um dos modelos experimentais mais utilizados atualmente para o estudo da fisiopatologia da hipertensão arterial. A administração oral ou endovenosa do L-NAME, um inibidor não-seletivo das três isoformas da NOS, promove significativa elevação da PA e da frequência cardíaca. Estudos de Cunha *et al.*⁵⁷ mostraram que o bloqueio ganglionar determina redução muito mais expressiva nos níveis pressóricos de animais tratados com L-NAME do que de animais controle, e a avaliação do balanço autonômico cardíaco indicou aumento substancial do tônus simpático. Nesse mesmo sentido, Zanzinger *et al.*⁵⁸ documentaram que em gatos com desnervação dos barorreceptores arteriais o resfriamento do RVLM suprimiu a elevação de pressão induzida pela administração de L-NAME, e que a simpactomia reduziu significativamente essa resposta hipertensiva ao L-NAME. Esses resultados sugerem também um mecanismo de ação central do L-NAME no aumento da atividade simpática e conseqüente aumento da PA, e dão suporte ao conceito de que mecanismos nitrérgicos no SNC efetivamente participam da modulação da atividade eferente simpática para o sistema cardiovascular em condições fisiológicas e fisiopatológicas⁵⁹.

ANTI-HIPERTENSIVOS DE AÇÃO CENTRAL

Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, como a clonidina, já foram utilizados na prática clínica como anti-hipertensivos de ação central. Há relatos de que estas substâncias tenham como sítio de ação áreas bulbares envolvidas na geração e controle do tônus simpático, como o NTS, o RVLM e a área depressora gigante-celular adjacente ao RVLM^{60,61}. Entretanto, há indícios de que o principal local de ação dos anti-hipertensivos de ação central seja realmente o RVLM, uma vez que estudos utilizando ligantes radioativos mostraram sítios de ligação para a clonidina nessa área do tronco cerebral⁶², e que a microinjeção de clonidina no RVLM, de ratos anestesiados ou acordados, promoveu bradicardia e hipotensão decorrentes da inibição simpática⁶²⁻⁶⁵. Além disso, a clonidina, quando administrada sistemicamente, promove hipertensão inicial rápida, seguida de hipotensão prolongada e de bradicardia, as quais são revertidas pela microinjeção de antagonista dos receptores α_2 -adrenérgicos (idazoxan) no RVLM⁶⁰. Dessa forma, é importante também considerar a participação de mecanismos adrenérgicos na modulação da atividade eferente simpática ao nível do SNC e, particularmente, do RVLM.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle neural da circulação, bem como os mecanismos centrais envolvidos na hipertensão, têm sido alvo de vários estudos em laboratórios de vários países. As evidências existentes demonstram que a modulação central da função cardiovascular e, conseqüentemente, a regulação da atividade autonômica simpática e parassimpática, é efetuada por estruturas localizadas no bulbo cerebral. A manutenção da PA em níveis fisiológicos e a geração da atividade eferente simpática são dependentes da atividade de neurônios localizados na região do RVLM, a qual está sob contínua modulação inibitória e excitatória de outros grupamentos neuronais, bem como dos reflexos cardiovasculares e de neuromoduladores presentes no SNC e na circulação cerebral.

O balanço entre os fatores que excitam e aqueles que inibem a atividade simpática é essencial para a manutenção da PA dentro de uma faixa muito estreita de variação. Alterações nos diferentes níveis desse complexo sistema de regulação neural da circulação podem resultar na disfunção autonômica com conseqüente elevação da atividade eferente simpática sobre o coração e os vasos de resistência. O entendimento dessas possíveis alterações é um dos desafios para os pesquisadores dessa área do conhecimento, no sentido de buscar alternativas para o tratamento da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating cardiovascular system. *Physiol Rev* 1994;74:323-64.
2. Cyon E, Ludwig C. Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen der Blutgefäße. *Arb Physiol Anst Leipzig* 1866;128-49.
3. Dittmar C. Über die Lage des sogenannten gefasscentrums in der medulla oblongata. *Ber Verh Saechs* 1873;25:449-69.
4. Alexander RS. Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. *J Neurophysiol* 1946;9:205-17.
5. Donoghue S, Garcia M, Jordan D, Spyer KM. Identification and brain-stem projections of aortic baroreceptor afferent neurones in nodose ganglia of cats and rabbits. *J Physiol* 1982;322:337-52.
6. Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 1964;15:511-21.
7. Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974;34(4):505-14.
8. Machado BH. Neurotransmission of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii of awake rats. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:179-96.
9. Doba N, Reis DJ. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res* 1973;32(5):584-93.
10. Palkovits M, Zaborszky L. Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog Brain Res* 1977; 47:9-34.
11. Talman WT, Perrone MH, Reis DJ. Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science* 1980;209(4458):813-5.
12. Guertzenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J Physiol* 1974; 242(2):489-503.
13. Ross CA, Ruggiero DA, Park DH *et al*. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *J Neurosci* 1984;4(2):474-94.
14. Goodchild AK, Moon EA, Dampney RA, Howe PR. Evidence that adrenaline neurons in the rostral ventrolateral medulla have a vasopressor function. *Neurosci Lett* 1984; 45(3):267-72.
15. Sun MK, Guyenet PG. Medullospinal sympathoexcitatory neurons in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1986;250(5 Pt 2):R910-7.
16. Sun MK, Young BS, Hackett JT, Guyenet PG. Reticulospinal pacemaker neurons of the rat rostral ventrolateral medulla with putative sympathoexcitatory function: an intracellular study in vitro. *Brain Res* 1988a;442(2):229-39.
17. Sun MK, Young BS, Hackett JT, Guyenet PG. Rostral ventrolateral medullary neurons with intrinsic pacemaker properties are not catecholaminergic. *Brain Res* 1988b;451(1-2):345-9.
18. Lipski J, Kanjhan R, Kruszezwska B, Smith M. Barosensitive neurons in the rostral ventrolateral medulla of the rat in vivo: morphological properties and relationship to C1 adrenergic neurons. *Neuroscience* 1995;69(2):601-18.
19. Lipski J, Kanjhan R, Kruszezwska B, Rong W. Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: an intracellular study "in vivo". *J Physiol* 1996;490(Pt 3):729-44.
20. McAllen RM, Dampney RA. Vasomotor neurons in the rostral ventrolateral medulla are organized topographically with respect to type of vascular bed but not body region. *Neurosci Lett* 1990;110(1-2):91-6.
21. McAllen RM, May CN. Differential drives from rostral ventrolateral medullary neurons to three identified sympathetic outflows. *Am J Physiol* 1994;267(4 Pt 2):R935-44.
22. Strack AM, Sawyer WB, Platt KB, Loewy AD. CNS cell groups regulating the sympathetic outflow to adrenal gland as revealed by transneuronal cell body labeling with pseudorabies virus. *Brain Res* 1989;491(2):274-96.
23. Urbanski RW, Sapru HN. Evidence for a sympathoexcitatory pathway from the nucleus tractus solitarii to the ventrolateral medullary pressor area. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:161-74.
24. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowman WM. Direct hypothalamo- autonomic connections. *Brain Res* 1976;117:305-12.
25. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:269-324.
26. Luitten PGM, Horst CJ, Steffens AB. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res* 1985;329:374-8.
27. Kannah H, Hayashida Y, Yamashita H. Increase in sympathetic outflow by paraventricular nucleus stimulation in awake rats. *Am J Physiol* 1989;256: R1325-30.
28. Martin DS, Segura T, Haywood JR. Cardiovascular response to bicuculline in the paraventricular nucleus of the rat. *Hypertension* 1991;18:48-55.
29. Martin DS, Haywood JR. Sympathetic nervous system activation by glutamate injections into the paraventricular nucleus. *Brain Res* 1992;577:261-7.

30. Shafton, D; Ryan, A; Badoer, E. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res* 1998;801:239-43.
31. Pyner S, Coote JH. Identification of afferent projection from the paraventricular nucleus of the hypothalamus terminating close to spinally projecting rostral ventrolateral medullary neurons. *Neuroscience* 1997;88(3):949-57.
32. Motawei K, Pyner S, Ranson RN, Kamel M, Coote JH. Terminal of paraventricular spinal neurones are closely associated with adrenal medullary sympathetic preganglionic neurones: immunocytochemical evidence for vasopressin as a possible neurotransmitter in this pathway. *Exp Brain Res* 1999;126:68-76.
33. Cunningham ET, Jr Bohn MC, Sawchenko PE. Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1990;292:651-67.
34. Kooy DVD, Koda LY, McGinty JF, Gerfen C, Bloom FE. The organization of projections from the cortex, amygdala and hypothalamus to the nucleus of solitary tract in rat. *J Comp Neurol* 1984;224:1-24.
35. Patel KP, Schmid PG. Role of paraventricular nucleus (PVH) in baroreflex-mediated changes in lumbar sympathetic nerve activity and heart rate. *J Auton Ner Syst* 1988;22(3):211-9.
36. Li Y-F, Patel KP. Paraventricular nucleus of the hypothalamus and elevated sympathetic activity in heart failure: the altered inhibitory mechanisms. *Acta Physiol Scand* 2003;177:17-26.
37. Page IH, Bumpus FM. Angiotensin. *Physiol Rev* 1961;41:331-90.
38. Saigusa T, Iriki M, Arita J. Brain angiotensin II tonically modulates sympathetic baroreflex in rabbit ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 1996;271(3 Pt 2):H1015-21.
39. Ferguson AV, Washburn DL. Angiotensin II: a peptidergic neurotransmitter in central autonomic pathways. *Prog Neurobiol* 1998;54(2):169-92.
40. Fujii AM, Vatner SF. Direct versus indirect pressor and vasoconstrictor actions of angiotensin in conscious dogs. *Hypertension* 1985;7:253-61.
41. DiBona GF, Jones SY, Brooks VL. ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol* 1995;269(5 Pt 2):R1189-96.
42. Liu JL, Murakami H, Sanderford M, Bishop VS, Zucker IH. ANG II and baroreflex function in rabbits with CHF and lesions of the area postrema. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 2):H342-50.
43. Gutkind JS, Kurihara M, Castren E, Saavedra JM. Increased concentration of angiotensin II binding sites in selected brain areas of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1988; 6:79-84.
44. Phillips MI, Mann JFE, Hideyuki H *et al*. Lowering of Hypertension: on by central saralasin in the absence of plasma renin. *Nature* 1977; 270:445-7.
45. Campbell DJ, Rong P, Kladis A, Rees B, Ganten D, Skinner SL. Angiotensin and bradykinin peptides in the TGR(mRen-2)27 rat. *Hypertension* 1995;25:1014-20.
46. Morishita R, Higaki J, Nakamura Y *et al*. Effect of an antihypertensive drug on brain angiotensin II levels in renal and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22(9):665-669.
47. Teruya H, Muratani H, Takishita S, Sesoko S, Matayoshi R, Fukiyama K. Brain angiotensin II contributes to development of hypertension in Dahl-Iwai salt-sensitive rats. *J Hypertens* 1995;13:883-90.
48. Ito S, Sved AF. Blockade of angiotensin receptors in rat rostral ventrolateral medulla removes excitatory vasomotor tone. *Am J Physiol* 1996;39:R1317-23.
49. Tagawa T, Dampney RAL. AT1 receptors mediate excitatory inputs to rostral ventrolateral medulla pressor neurons from hypothalamus. *Hypertension* 1999;34:1301-7.
50. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
51. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990;347(6295):768-70.
52. Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(17):7797-1.
53. Chan SH, Wang LL, Wang SH, Chan JY. Differential cardiovascular responses to blockade of nNOS or iNOS in rostral ventrolateral medulla of the rat. *Br J Pharmacol* 2001;133(4):606-14.
54. Chang AY, Chan JY, Chan SH. Differential distribution of nitric oxide synthase isoforms in the rostral ventrolateral medulla of the rat. *J Biomed Sci* 2003;10(3):285-91.
55. Kishi T, Hirooka Y, Sakai K, Shigematsu H, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in the RVLM causes hypotension and bradycardia via GABA release. *Hypertension* 2001;38:896-901.
56. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of overexpression of endothelial nitric oxide synthase in the rostral ventrolateral medulla in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002;39(2):264-8.
57. Cunha RS, Cabral AM, Vasquez EC. Evidence that the autonomic nervous system plays a major role in the L-NAME-induced hypertension in conscious rats. *Am J Hypertens* 1993;6:806-9.
58. Zanzinger J, Czachurski J, Seller H. Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide. *Am J Physiol* 1995;268(4 Pt 2):R958-62.
59. Patel KP, Li YF, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med* 2001;226(9):814-24.
60. Punnen S, Urbanski R, Krieger AJ, Sapru HN. Ventrolateral medullary pressor area: site of hypotensive action of clonidine. *Brain Res* 1987;422(2):336-46.
61. Aicher SA, Drake CT. Clonidine evokes vasodepressor responses via alpha2-adrenergic receptors in gigantocellular reticular formation. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(2):688-94.
62. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN, Reis DJ. Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:408-18.
63. Drolet G, Aslanian V, Minson J, Morris M, and Chalmers J. Differences in the central hypotensive actions of methyl dopa and clonidine in the spontaneously hypertensive rat: contribution of neurons arising from the B3 and the C1 areas of the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:118-23.
64. Yamazato M, Sakima A, Nakazato J, Sesoko S, Muratani H, Fukiyama K. Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *Am J Physiol* 2001;281(6):R1868-76.
65. McAuley MA, Macrae IM, Reid JL. The cardiovascular actions of clonidine and neuropeptide-Y in the ventrolateral medulla of the rat. *Br J Pharmacol* 1989;97:1067-74.

Estudo de variabilidade de parâmetros cardiovasculares como ferramenta para avaliação da modulação simpática cardiovascular

Analysis of heart rate and arterial pressure variability in the frequency domain as a tool to exam sympathetic modulation of cardiovascular system

Rubens Fazan Júnior¹ Hélio C. Salgado¹

RESUMO

Os estudos da variabilidade de parâmetros cardiovasculares, como pressão arterial e frequência cardíaca, no domínio da frequência (análise espectral) têm-se tornado uma importante ferramenta para avaliação da modulação autonômica cardiovascular, e suas alterações, em condições fisiológicas e fisiopatológicas. Os espectros de variabilidade da pressão arterial e intervalo cardíaco mostram a existência de ritmos em três frequências distintas em parâmetros como pressão arterial e frequência cardíaca. Ferramentas farmacológicas, bem como registros da atividade de nervos autonômicos, têm sido utilizados para a adequada interpretação dos ritmos encontrados nas variáveis cardiovasculares. Oscilações da pressão arterial e da frequência cardíaca, identificadas como de baixa frequência (0,05 a 0,15 Hz), são atribuídas à modulação simpática cardiovascular, enquanto que as oscilações do intervalo cardíaco na faixa da frequência respiratória (arritmia sinusal respiratória) são causadas pela modulação vagal cardíaca. Assim, a análise espectral de variáveis cardiovasculares tem sido um alvo de crescente interesse por parte de clínicos, e cardiologistas, para avaliação da atividade simpática.

PALAVRAS-CHAVE

Atividade simpática, pressão arterial, frequência cardíaca, análise espectral.

ABSTRACT

Arterial pressure and heart rate variabilities studied in the frequency domain (spectral analysis), are a powerful and noninvasive tool, which is increasingly used to understand important aspects of cardiovascular autonomic regulation and its alterations in a variety of physiological and pathophysiological conditions, such as hypertension, congestive heart failure and myocardial infarction. Spectral analysis takes into consideration rhythms of arterial pressure and heart rate oscillations in three distinct frequencies. An important methodological approach to interpret properly the results obtained by spectral analysis of cardiovascular variability signals is represented by the attribution of neurophysiological correlates to these spectral components. In this regard, use of pharmacological methods, as well as the applications of spectral analysis techniques for the evaluation of the oscillatory properties of sympathetic efferent activity, offers a new approach to remarkable understanding of the relationship between cardiovascular oscillations and autonomic regulation. In fact, use of spectral analysis of cardiovascular parameters to understand the role played by sympathetic modulation is increasing among cardiologists.

KEY WORDS

Sympathetic drive, arterial pressure, heart rate, spectral analysis.

A atividade simpática é um dos principais determinantes da pressão arterial e seu controle. Diferente da atividade de nervos motores somáticos, os nervos simpáticos são continuamente ativos, o que significa que os vasos sanguíneos e o coração são tonicamente influenciados pelo simpático¹. Por meio de rápidas alterações de sua atividade, o simpático é capaz de alterar a atividade cardíaca e o grau da resistência vascular periférica, determinando ajustes circulatórios, conforme a necessidade do organismo².

Adrian *et al.*¹ foram os primeiros a registrar a atividade de nervos simpáticos e a mostrar que a mesma apresenta-se de maneira rítmica, sincronizada com os pulsos arteriais e com a atividade respiratória (Figura 1). Entretanto, duas décadas se passaram até que, em 1965, Fernandez de Molina e Perl² observaram, em gatos com secção da medula espinhal, oscilações rítmicas da atividade simpática, simultâneas às oscilações lentas da pressão arterial, conhecidas como ondas de Mayer.

Muito debate foi traçado ao longo dos anos sobre a origem dos ritmos apresentados pelos nervos autonômicos. Hipóteses de que estes ritmos seriam causados por modulações aferentes de reflexos cardiovasculares, ou por oscilações intrínsecas de neurônios do sistema nervoso central, foram propostas por diversos autores³. De modo semelhante, as oscilações encontradas em variáveis cardiovasculares, como pressão arterial e frequência cardíaca poderiam ser causadas por oscilações da atividade autonômica⁴, poderiam ser a causa das oscilações em nervos autonômicos⁵, ou ambas influências poderiam estar interagindo⁶.

Esse problema começou a ser solucionado com a aplicação da análise espectral a variáveis cardiovasculares como pressão arterial e frequência cardíaca⁶⁻⁸. De fato, desde estudos iniciais de Sayers *et al.*, no final dos anos 1970, imaginava-se que os ritmos cardiovasculares continham importantes informações sobre a modulação autonômica sobre o coração e os vasos. Nos estudos iniciais, utilizando a transformada de Fourier, foram identificados

três ritmos principais em séries temporais de intervalos R-R. Nos dias atuais, está bem estabelecido que em indivíduos normais, em repouso, a análise espectral mostra, claramente, três ritmos básicos de oscilações da pressão arterial e do intervalo cardíaco. Mais especificamente: um ritmo de *muito baixa frequência* (< 0,03 Hz), um ritmo identificado como de *baixa frequência* (0,03 a 0,15 Hz) e um ritmo de *alta frequência* (0,15 a 0,35 Hz)^{6,9}.

Fatores humorais como óxido nítrico, fator natriurético atrial, catecolaminas da adrenal e, sobretudo, o sistema renina angiotensina, parecem participar da gênese da variabilidade de muito baixa frequência do intervalo cardíaco e da pressão arterial⁹. Por outro lado, a desnervação sino-aórtica em animais de experimentação leva a grande aumento das oscilações de muito baixa frequência da pressão arterial, indicando que mecanismos neurais reflexos, mediados pelos barorreceptores arteriais, também participam da gênese destas oscilações^{6,9}. As oscilações de baixa frequência do espectro de variabilidade da pressão arterial correspondem às ondas de Mayer, e são usualmente consideradas como uma expressão da modulação simpática sobre os vasos e o coração^{6,9}. Estas oscilações são reduzidas após o bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos e após a simpatectomia química. Adicionalmente, oscilações nesta faixa de frequência são observadas nos centros bulbares controladores da atividade simpática¹⁰, bem como em registros da atividade de nervos eferentes simpáticos, como por exemplo, na atividade simpática muscular em humanos (Figura 2).

O componente de alta frequência das oscilações da pressão arterial e do intervalo cardíaco é fortemente acoplado à respiração. Há muito se sabe que um índice da modulação parassimpática sobre o coração é a oscilação da frequência cardíaca, a qual acompanha a respiração (arritmia sinusal respiratória)^{6,8,9}. Essa oscilação é quase que completamente abolida pelo bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos em humanos, ratos e outras espécies, e é sincrônica com oscilações similares observadas na atividade nervosa vagal cardíaca. Assim, o componente de alta frequência das flutuações do intervalo cardíaco tem sido considerado como um índice de modulação vagal cardíaca. Já a variabilidade respiratória da pressão arterial parece que se deve, exclusivamente, ao fator mecânico decorrente das alterações da pressão intrapleurar no enchimento ventricular e débito cardíaco. Desse modo, apesar de certa complexidade, e falta de padronização metodológica adequada, a análise de flutuações do intervalo cardíaco e da pressão arterial tem-se tornado um crescente foco de interesse em estudos que envolvem o controle autonômico cardiovascular, não só em humanos, mas, também, em diversos modelos experimentais. Além do mais, o valor preditivo de risco cardiovascular de vários índices espectrais de variações do intervalo cardíaco e da pressão arterial tem sido comprovado por inúmeros estudos clínicos. Por

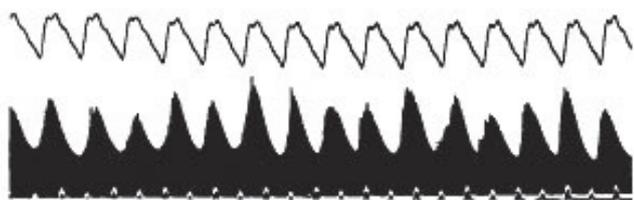


Figura 1. Pressão arterial (painel superior) e neurograma (Multifibras) original do nervo simpático cardíaco (painel inferior) em um gato anestesiado (ambos os registros não possuem calibração). Note que essa figura mostra a ritmicidade cardíaca do nervo simpático. [reproduzido de DW Bronk *et al.* The activity of cardiac sympathetic centers. *Am J Physiol* 1936;117:237-49].

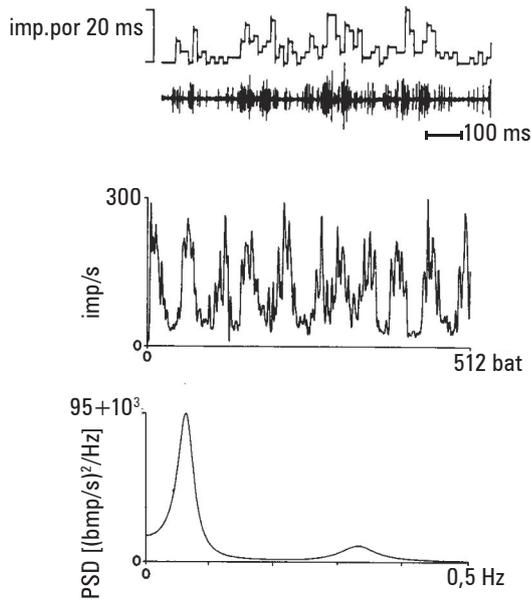


Figura 2. Análise espectral da atividade do nervo simpático cardíaco em um gato descerebrado. Painel superior: registros da atividade simpática original e da integrada a cada 20 ms. Painel intermediário: série temporal da atividade simpática integrada a cada batimento cardíaco. Painel inferior: Espectro da atividade do nervo simpático (modelamento autorregressivo) mostrando dois componentes oscilatórios, um em baixa e outro em alta frequência. PSD: densidade espectral de potência [reproduzido de Montano *et al.* Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats. *JANS* 1992;40:21-32].

exemplo, registros ambulatoriais de 24 horas da pressão arterial mostraram que uma variabilidade aumentada da pressão arterial coincidiu, isoladamente, com maior comprometimento renal em pacientes hipertensos. Reduções do componente de baixa frequência do intervalo cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca, parecem determinar pior prognóstico e maior risco de morte súbita. Assim, apesar do amplo debate sobre a sua interpretação fisiológica, o estudo das variações da pressão arterial e do intervalo cardíaco tem sido alvo de crescente interesse por parte de clínicos e cardiologistas.

REFERÊNCIAS

1. Adrian ED, Bronk DW, Phillips G. Discharges in mammalian sympathetic nerves. *J Physiol* 1932;74:15-133.
2. Fernandez de Molina A, Perl ER. Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *J Physiol* 1965;181:82-102.
3. Gebber GL. Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol* 1980;239:H143-55.
4. Preiss G, Polosa C. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayers waves. *Am J Physiol* 1974;226:724-30.
5. Appel ML, Berger RD, Saul PJ, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *Am J Cardiol* 1989;14:1139-48.
6. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Cardiovascular neural regulation in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
7. Sayers B. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
8. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
9. 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.
10. Montano N, Gnecci-Ruscione T, Porta A, Lombardi F, Malliani A, Barman SM. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1996;57:116-22.

Efeitos hipotensores e simpatolíticos do exercício aeróbio na hipertensão arterial

Hypotensive and sympatholytic effects of aerobic exercise on hypertension

Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz¹, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon², Carlos Eduardo Negrão^{2,3}

RESUMO

A hipertensão arterial caracteriza-se pela manutenção da pressão arterial elevada e está ligada à hiperatividade simpática. O tratamento dessa doença inclui a realização de exercícios aeróbios. Durante a realização desse exercício, a exacerbação simpática provoca aumento no débito cardíaco para garantir o fluxo sanguíneo necessário para a musculatura ativa. A consequência hemodinâmica, desse ajuste cardiovascular, é o aumento da pressão arterial sistólica e a manutenção ou redução da pressão arterial diastólica. Após a finalização do exercício, a pressão arterial diminui, mantendo-se abaixo dos níveis pré-exercícios por períodos prolongados. Esse fenômeno tem sido denominado hipotensão pós-exercício. Essa redução da pressão arterial tem implicações clínicas pois tem magnitude significativa e perdura por um longo período. Embora os mecanismos responsáveis por essa redução ainda precisem ser mais bem esclarecidos, há fortes evidências de que as reduções nas atividades nervosas simpáticas cardíacas e periféricas exercem papel importante nessa problemática. Em longo prazo, o exercício físico aeróbio provoca a redução crônica da pressão arterial, em indivíduos hipertensos. Esse benefício também está relacionado à diminuição da ativação simpática cardíaca e periférica. Em conclusão, exercício aeróbio, agudo e crônico, reduz a pressão arterial. Ele é uma eficiente estratégia simpatolítica no tratamento da hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Exercício aeróbio, treinamento aeróbio, hipertensão, pressão arterial, atividade nervosa simpática.

ABSTRACT

Hypertension is characterized by an increase in blood pressure, which is linked to sympathetic hyper activation. During aerobic exercise, the enhancement in sympathetic activity leads to an increase in cardiac output in order to assure adequate blood flow to active muscles. The hemodynamic consequences of this cardiovascular adjustment are the increase in systolic blood pressure, and the maintenance or even reduction in diastolic blood pressure. After exercise, blood pressure falls below pre-exercise levels, which has been called "post-exercise hypotension". This reduction in blood pressure has clinical relevance because it has significant magnitude, and lasts for long periods. Although the mechanisms involved in the post-exercise hypotension are not fully understood, there are evidences that cardiac and peripheral sympathetic activity play a role in this matter. Exercise training provokes a chronic blood pressure reduction in hypertensive patients. And, this decrease in blood pressure is also associated with the attenuation in cardiac and peripheral sympathetic activity. In conclusion, acute and chronic aerobic exercise reduces blood pressure. Thus, exercise is an efficient sympatholytic strategy in the treatment of human hypertension.

KEY WORDS

Aerobic exercise, aerobic training, hypertension, blood pressure, sympathetic nerve activity.

Recebido: 18/10/2005 Aceito: 26/11/2005

1 Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora (LAHAM) da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

2 Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 Laboratório de Fisiologia da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão. InCor, Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César – 05403-000 – São Paulo – SP. Fone: (11) 3069-5699; fax: (11) 3069-5043; e-mail: cndnegrão@incor.usp.br

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença que se caracteriza pela manutenção de níveis tensionais elevados, que em longo prazo provocam a lesão de órgãos-alvo e predispõe ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Essas doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em nosso país¹.

Embora os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial essencial não sejam totalmente conhecidos, sabe-se que a hiperativação simpática contribui, sobremaneira, para o estabelecimento dessa doença².

O tratamento da hipertensão arterial envolve medidas medicamentosas e não-medicamentosas¹. Entre as segundas, pode-se destacar o exercício físico aeróbio que exerce efeitos agudo e crônico sobre a pressão arterial (PA)³. Como a hiperativação simpática contribui para o estabelecimento e manutenção da hipertensão arterial, é lógico pensar que o exercício físico exerce seu efeito hipotensor via uma ação simpatolítica.

A seguir serão discutidos os efeitos agudo e crônico do exercício físico aeróbio na PA e a sua relação com a desativação nervosa simpática cardíaca e vascular, em pacientes com hipertensão arterial.

EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO FÍSICO

RESPOSTA DURANTE O EXERCÍCIO

Durante o exercício físico aeróbio, o aporte de sangue para a musculatura precisa aumentar para garantir o fornecimento de oxigênio e nutrientes para a contração muscular⁴. Para suprir essa necessidade, o sistema cardiovascular sofre alterações importantes e imediatas. Esses ajustes cardiovasculares são modulados pela ação imediata do comando central, que diminui a atividade parassimpática para a coração⁵ e pela contração muscular que ativa os mecanorreceptores e quimiorreceptores musculares e articulares, aumentando a atividade nervosa simpática para o coração⁶. Essas mudanças neurais são potencializadas pela alteração no ponto de funcionamento do controle barorreflexo^{5,6}. Em conjunto, esses mecanismos levam ao aumento da pressão arterial sistólica (PAS), da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (VS), aumentando, conseqüentemente, o débito cardíaco (DC)^{5,7}. Simultaneamente, a produção de metabólitos e fatores dilatadores na musculatura provocam dilatação dos vasos esqueléticos^{4,6}, reduzindo, sobremaneira, a resistência vascular na musculatura para garantir o aporte de sangue adequado para o músculo ativo. No entanto, essa intensa vasodilatação é compensada pela intensificação nervosa simpática em regiões inativas e mesmo pelo aumento dessa atividade na região ativa, restringindo a vasodilatação excessiva e evitando queda demasiada da PA diastólica (PAD)^{4,5}.

As alterações neurais, metabólicas e cardiovasculares citadas anteriormente dependem da intensidade do exercício aeróbio^{4,5}.

Portanto, o aumento na PAS em resposta ao exercício pode ser controlado pela escolha da intensidade do exercício aeróbio. Em nossa experiência, a intensidade leve à moderada de exercício aeróbio é a mais adequada para um paciente hipertenso. Isto significa a realização de exercício aeróbio entre 50% a 70% do VO_{2pico} ou até o nível de PA inferior a 180×105 mmHg⁸.

RESPOSTA APÓS O EXERCÍCIO

Após a realização de uma única sessão de exercício físico aeróbio, a PA diminui e permanece abaixo dos níveis pré-exercício, o que tem sido denominado "hipotensão pós-exercício"^{3,9}. Em nossos estudos, temos observado reduções da PAS/PAD de $-7 \pm 1 \times -4 \pm 1$, $-11 \pm 2 \times -7 \pm 1$, $-2 \pm 2 \times -2 \pm 2$ e $-17 \pm 2 \times -6 \pm 1$ mmHg para os indivíduos jovens normotensos e hipertensos¹⁰ e idosos normotensos e hipertensos¹¹, respectivamente (Figura 1). Quanto à duração da hipotensão pós-exercício, nós temos observado redução da PA por um período de 24 horas¹¹.

Alguns fatores podem influenciar a queda pressórica pós-exercício. A queda da PA é maior em hipertensos que normotensos^{3,10-16}. Exercício aeróbio mais intenso^{15,17}, mais prolongado¹⁸ e que envolve grandes grupos musculares¹⁹ provocam quedas mais acentuadas na PA. Em termos práticos, o ciclismo ou caminhada/corrida, com duração de 30 e 50 minutos, na intensidade de 40% e 70% do VO_{2pico} é uma conduta não-medicamentosa de relevância clínica para o paciente hipertenso^{3,9}.

Os mecanismos envolvidos na queda da PA após o exercício aeróbio ainda não estão totalmente esclarecidos. A queda da resistência vascular periférica (RVP) tem sido freqüentemente apontada como o mecanismo hipotensor pós-exercício em hipertensos jovens^{14,16,20}. Em idosos hipertensos, no entanto, o mecanismo hemodinâmico envolvido na redução da PA pós-exercício é o DC^{11,21}. Em normotensos essa controvérsia é ainda maior, havendo aqueles que sugerem redução tanto do DC^{17,22} quanto da RVP^{16,23-25}.

Quando há diminuição da RVP, ela ocorre em função da manutenção de um estado de vasodilatação pós-exercício, tanto no território ativo, como no inativo²⁶. Dentre os mecanismos propostos para explicar a vasodilatação pós-exercício podem-se citar: (a) os mecanismos termorreguladores; (b) os metabólitos produzidos pela contração muscular; (c) as substâncias vasodilatadoras secretadas durante o exercício, tais como, o óxido nítrico e os opióides endógenos; (e) a diminuição da atividade nervosa simpática periférica; e (f) a diminuição da sensibilidade vascular adrenérgica⁹. Pela sua importância no controle do fluxo sanguíneo regional, a atividade nervosa simpática tem recebido atenção especial. Alguns investigadores demonstraram que a atividade nervosa simpática, medida pela técnica da microneurografia, estava significativamente diminuída no período pós-exercício^{23,27,28}. Em nosso laboratório, verificamos que a atividade nervosa sim-

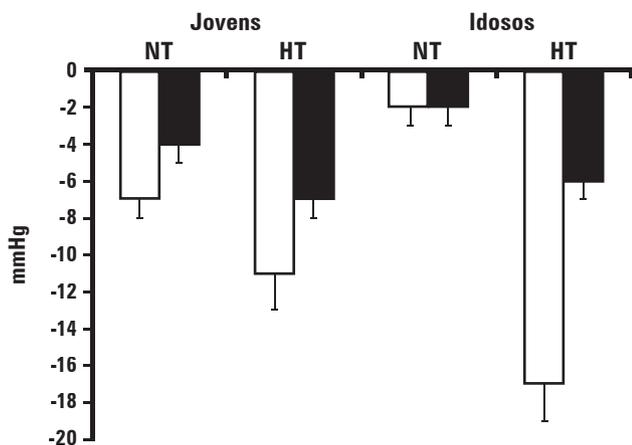


Figura 1. Queda da pressão arterial sistólica (PAS – barra branca) e diastólica (PAD – barra preta) medida após a execução de 45 minutos em cicloergômetro em 50% do VO_{2pico} em indivíduos jovens e idosos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

pática muscular diminuiu de 22 ± 2 para 19 ± 2 impulsos/min após o exercício aeróbio²⁷. Por outro lado, outros investigadores verificaram que a concentração plasmática de norepinefrina não se alterou no período pós-exercício^{14,16}, enquanto outros descreveram, a partir da análise espectral da variabilidade da PA, aumento da modulação simpática vasomotora pós-exercício^{20,25,29}. Esta discrepância, entre esses estudos, pode dever às diferentes técnicas utilizadas para avaliar a atividade simpática, uma vez que a microneurografia avalia diretamente a atividade nervosa muscular, enquanto a norepinefrina plasmática reflete a ativação simpática global e a variabilidade da PA a modulação simpática e não a sua atividade.

É interessante ressaltar, também, que a sensibilidade vascular à ativação simpática está reduzida após o exercício²³. Estudos em animais de experimentação evidenciam diminuição à ação agonista, alfa-adrenérgica, no período pós-exercício^{30,31}. Esses resultados, no entanto, ainda são controversos em humanos²⁶.

Quando a hipotensão pós-exercício é atribuída à redução do DC¹¹, essa diminuição se dá pela diminuição no VS, relacionada à redução na pré-carga¹¹. Este mecanismo parece ser explicado pela diminuição no volume plasmático, decorrente da perda de líquido pela sudorese e pelo extravasamento para o interstício. Para compensar a queda do VS, há aumento da FC^{10-14,16-18,21-25,27-29,31-36}, o que tem sido atribuído à predominância simpática sobre o coração no período pós-exercício. Alguns autores verificaram aumento da banda de baixa frequência²⁵ e da relação entre as bandas baixa e alta frequências da variabilidade da FC pós-exercício³², o que sugere o aumento da modulação simpática, enquanto outros^{29,36} observaram redução da banda de baixa frequência, o que sugere redução da atividade parassimpática. É importante notar que, apesar da predominância simpática provocar aumento na FC em

alguns estudos, esse aumento está aquém do necessário para compensar a redução do VS, resultando na queda do DC. Assim, também quando a hipotensão pós-exercício está relacionada à redução do DC, ela parece estar indiretamente relacionada à atividade simpática, que não aumenta suficientemente para compensar a queda no VS.

É interessante apontar, também, que o aumento da FC pós-exercício é inferior ao esperado para a queda pressórica observada nesse momento. Isso sugere a alteração no controle barorreflexo cardíaco. De fato, estudos utilizando a variabilidade da FC e da PA para avaliar o controle barorreflexo têm mostrado redução da sensibilidade desse reflexo no período pós-exercício^{25,33,34}. Esse, no entanto, ainda é um assunto controverso, já que os estudos avaliando o barorreflexo, com a infusão de drogas, mostram aumento na sensibilidade barorreflexa no período pós-exercício^{24,25}.

Em conjunto, os estudos evidenciam que uma única sessão de exercício provoca redução na PA, em pacientes hipertensos. Essa hipotensão pós-exercício pode estar relacionada à diminuição do DC ou da RVP. Em ambas as situações, a atenuação da atividade nervosa simpática parece estar envolvida (Figura 2).

EFEITO CRÔNICO DO EXERCÍCIO

O exercício físico aeróbio, realizado regularmente leva a importantes adaptações autonômicas e hemodinâmicas que influenciam, sobremaneira, o sistema cardiovascular. A bradicardia de repouso³⁷, o aumento do VS³⁸ e a atenuação da atividade nervosa simpática renal³⁹ e muscular⁴⁰ estão entre as mais importantes alterações provocadas pelo treinamento físico no sistema cardiovasculares. Além disso, o treinamento físico melhora a taquicardia reflexa em ratos normotensos⁴¹ e restaura, em grande parte, a bradicardia e taquicardia reflexa, em ratos espontaneamente hipertensos⁴².

O treinamento físico pode influenciar, também, a PA. Hoje, há consenso sobre os efeitos benéficos do exercício físico nos estágios 1 e 2 de hipertensão arterial¹. Muitos ensaios clínicos e metanálises recentes têm demonstrado que o treinamento físico provoca redução nos níveis de PA clínica, em indivíduos hipertensos^{3,43,44}. Em revisão realizada por Hagberg *et al.*⁴³, em que foram analisados 15 estudos bem controlados, esses autores descreveram que o treinamento físico regular reduzia, em média, 11 e 8 mmHg a PAS e PAD, respectivamente.

Em nossa experiência com normotensos e hipertensos, os níveis de redução da PA clínica após um período de quatro meses de treinamento físico em cicloergômetro são de -8 ± 3 a -15 ± 5 mmHg para a PAS e -6 ± 2 a -8 ± 3 mmHg para a PAD.

Além de diminuir a PA de repouso, o treinamento físico reduz a PA durante situações fisiológicas de simpato-excitação, como, por

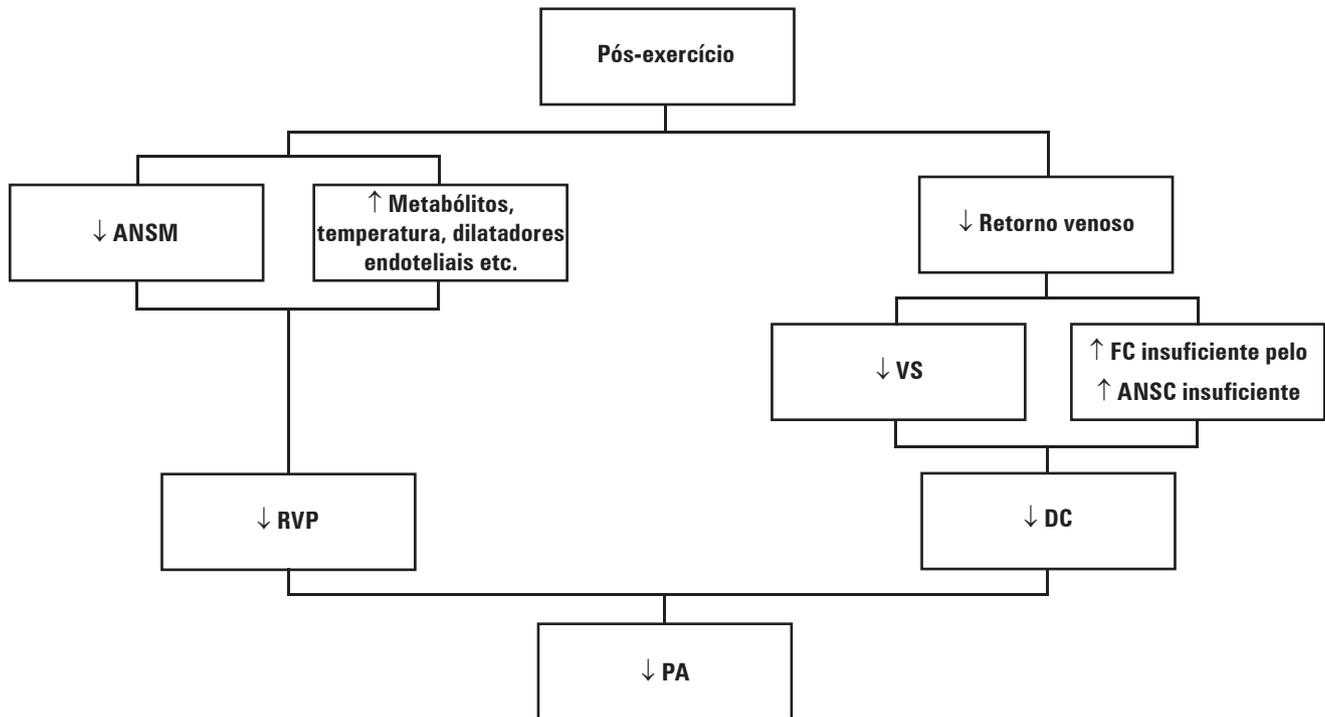


Figura 2. Mecanismos envolvidos na redução da pressão arterial no período pós-exercício.

PA: pressão arterial; RVP: resistência vascular periférica; ANSP: atividade nervosa simpática muscular; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; ANSC: atividade nervosa simpática cardíaca.

exemplo, o exercício físico submáximo⁴⁵. Outro resultado relevante alcançado pelo treinamento físico em pacientes hipertensos diz respeito ao uso de tratamento anti-hipertensivo. O treinamento físico, na maioria dos pacientes hipertensos, leva à diminuição e, em alguns casos, até à suspensão de medicamentos, reduzindo, portanto, o ônus para os órgãos de saúde pública e os efeitos colaterais decorrentes do tratamento medicamentoso⁴⁶.

No entanto, é importante ressaltar que, nem todo tipo de exercício é efetivo em reduzir a PA em hipertensos. Até o momento, os estudos mostram que o exercício físico dinâmico, de baixa à moderada intensidade, longa duração (em geral, 30 a 60 minutos) e realizado de três a sete vezes por semana é a forma de treinamento mais efetiva de tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial^{1,8,47-49}.

O estudo da melhor intensidade de treinamento físico também foi foco de interesse em nosso laboratório. Vêras-Silva *et al.*⁵⁰ demonstraram que a intensidade de treinamento físico foi fundamental no resultado final alcançado sobre a queda pressórica pós-treinamento, em ratos geneticamente hipertensos. Isto é, somente o treinamento de baixa intensidade (55% do $VO_{2\text{pico}}$) foi efetivo em diminuir a PAS e PAD, nesses animais. Ao contrário, o treinamento físico em alta intensidade (85% do $VO_{2\text{pico}}$) não modificou a hipertensão nesses animais. Resultados semelhantes foram observados no homem. Hagberg *et al.*⁵¹ verificaram que,

em hipertensos idosos, o treinamento de baixa intensidade (50% do $VO_{2\text{pico}}$) foi mais eficaz em reduzir a PA de repouso que o treinamento de intensidade moderada (70% do $VO_{2\text{pico}}$), apesar dos dois grupos terem apresentado queda significativa da PA.

Apesar das muitas evidências de que o exercício físico aeróbio reduz a PA clínica de pacientes hipertensos, é importante ressaltar que esse efeito benéfico do exercício, curiosamente, não se aplica a um grupo de aproximadamente 25% dos pacientes⁴³. A influência de alguns polimorfismos, que ocorrem naturalmente na população, pode explicar, pelo menos em parte, a falta de responsividade ao treinamento físico⁵²⁻⁵⁴. Em um elegante estudo, Hagberg *et al.*⁵² verificaram associação entre a magnitude de queda da PA e o genótipo II, ID ou DD da enzima de conversão da angiotensina (ECA), após o treinamento físico, em pacientes hipertensos. Esses autores observaram que após nove meses de treinamento, os pacientes com genótipo DD (polimorfismo de deleção associado a aumento na atividade da ECA) apresentaram queda da PAS e PAD de menor magnitude que os pacientes com genótipo II (indivíduos controle) ou ID.

MECANISMOS HIPOTENSORES DO TREINAMENTO AERÓBIO

Embora haja consenso sobre os efeitos benéficos do exercício físico aeróbio na redução dos níveis de PA na maioria dos pa-

cientes hipertensos, os mecanismos envolvidos nessa queda pressórica não estão totalmente esclarecidos. No entanto, há claras evidências de que a diminuição na atividade nervosa simpática exerce papel importante nessa problemática². Com a atenuação da atividade nervosa simpática no coração e em vasos periféricos há redução no DC e na RVP e, em conseqüência, na PA (Figura 3). De fato, ao estudarmos os efeitos do treinamento físico sobre o tônus simpático e vagal no coração, em ratos geneticamente hipertensos, verificamos que o treinamento físico de baixa à moderada intensidade reduz o tônus simpático no coração desses animais⁵⁵. Além disso, verificamos que o menor tônus simpático cardíaco leva à bradicardia de repouso e que essa alteração cronotrópica tem repercussões hemodinâmicas⁵⁰. Esses animais apresentam menor DC, o que explica, em grande parte, a redução na PA. Quanto à redução na atividade nervosa simpática periférica, alguns investigadores demonstraram diminuição nos níveis plasmáticos de noradrenalina⁵⁶, *spillover* de noradrenalina⁴⁸ e atividade nervosa simpática renal^{39,57} e muscular⁵⁸. Essa desativação simpática provoca redução na RVP e, conseqüentemente, na PA.

A redução na atividade nervosa simpática pode estar relacionada à melhora na sensibilidade barorreflexa, já que ratos geneticamente hipertensos e homens hipertensos, submetidos ao treinamento físico, apresentam melhora significativa na sensibilidade barorreflexa que controla a FC^{41,42,59}. Outros investigadores propõem mecanismos humorais para explicar a desativação simpática após o treinamento físico. Por exemplo, a diminuição nos níveis de noradrenalina plasmática pode estar relacionada tanto à inibição na liberação de noradrenalina na terminação simpática através do aumento na concentração de prostaglandina E⁶⁰, quanto ao aumento na reabsorção de noradrenalina na terminação pré-sináptica através da redução

do fator *oubain-like*⁶¹. O aumento na sensibilidade à insulina e a menor hiperinsulinemia também tem sido aceito como um mecanismo para explicar a diminuição na ativação simpática após o treinamento físico em hipertensos⁶².

Além das alterações autonômicas, com repercussão no funcionamento cardiovascular, há também os mecanismos hemodinâmicos para explicar a redução na PA após o treinamento físico. Para alguns investigadores, a diminuição no DC é conseqüência da redução no volume plasmático⁶³ e no VS⁵¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estado atual de conhecimentos permite-nos concluir que:

1. Os efeitos hipotensores do exercício dinâmico, agudo e crônico, sustentam a idéia de que o exercício físico aeróbio é uma conduta não-medicamentosa que deve fazer parte do tratamento do paciente hipertenso;
2. O exercício físico aeróbio é uma estratégia simpatolítica no tratamento da hipertensão arterial; e
3. É preciso conhecer melhor o impacto do exercício físico aeróbio na PA em pacientes portadores de mutações genéticas que ocorrem naturalmente na população.

REFERÊNCIAS

1. Brazilian Society of Hypertension. IV Brazilian guidelines in arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2004;82 (Suppl 4):7-22.
2. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 1996;14(5):S159-65.
3. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.
4. Saltin B, Radegran G, Koskolou MD, Roach RC. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;162(3):421-36.
5. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990;69(2):407-18.
6. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *J Auton Nerv Syst* 2000;81(1-3):16-24.
7. Palatini P. Exercise haemodynamics in the normotensive and the hypertensive subject. *Clin Sci (Lond)* 1994;87(3):275-87.
8. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
9. Halliwill JR. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29(2):65-70.
10. Santaella DF, Campos MRN, Araujo EA, et al. Exercício e relaxamento alteram a modulação autonômica da hipotensão pós-exercício diferentemente em normotensos e hipertensos. *Hipertensão* 2003;6(Supl):36
11. Brandao Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, et al. Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):676-82.
12. Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrão CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit* 2000;5(5-6):255-62.
13. Wilcox RG, Bennett T, Brown AM, Macdonald IA. Is exercise good for high blood pressure? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6344):767-9.
14. Cleroux J, Kouame N, Nadeau A, Coulombe D, Lacourciere Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension* 1992;19(2):183-91.
15. Quinn TJ. Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. *J Hum Hypertens* 2000;14(9):547-53.
16. Hara K, Floras JS. Influence of naloxone on muscle sympathetic nerve activity, systemic and calf haemodynamics and ambulatory blood pressure after exercise in mild essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13(4):447-61.

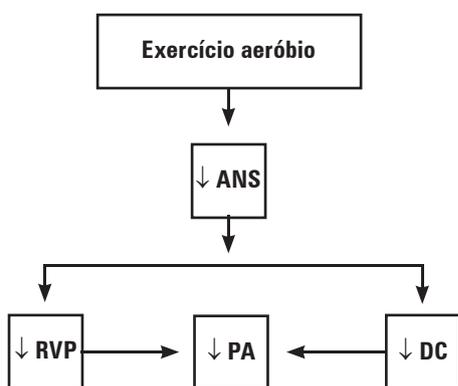


Figura 3. Mecanismos envolvidos na redução da pressão arterial após treinamento físico aeróbio.

ANS: atividade nervosa simpática; RVP: resistência vascular periférica; PA: pressão arterial; DC: débito cardíaco.

17. Forjaz CL, Cardoso CG, Jr., Rezk CC, Santaella DF, Tinucci T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. *J Sports Med Phys Fitness* 2004;44(1):54-62.
18. Forjaz CL, Santaella DF, Rezende LO, Barretto AC, Negrão CE. Effect of exercise duration on the magnitude and duration of post-exercise hypotension. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(2):99-104.
19. MacDonald JR, MacDougall JD, Hogben CD. The effects of exercising muscle mass on post exercise hypotension. *J Hum Hypertens* 2000;14(5):317-20.
20. 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.
21. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol* 1987;63(1):270-6.
22. Davis JE, Fortney SM. Effect of fluid ingestion on orthostatic responses following acute exercise. *Int J Sports Med* 1997;18(3):174-8.
23. Halliwill JR, Taylor JA, Eckberg DL. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol* 1996;495 (Pt 1):279-88.
24. Halliwill JR, Taylor JA, Hartwig TD, Eckberg DL. Augmented baroreflex heart rate gain after moderate-intensity, dynamic exercise. *Am J Physiol* 1996;270(2 Pt 2):R420-6.
25. 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.
26. Halliwill JR, Dinanno FA, Dietz NM. Alpha-adrenergic vascular responsiveness during postexercise hypotension in humans. *J Physiol* 2003;550(Pt 1):279-86.
27. Forjaz CL, Ramires PR, Tinucci T, et al. Postexercise responses of muscle sympathetic nerve activity and blood flow to hyperinsulinemia in humans. *J Appl Physiol* 1999;87(2):824-9.
28. Bisquolo VA, Cardoso CG, Jr. Ortega KC, et al. Previous exercise attenuates muscle sympathetic activity and increases blood flow during acute euglycemic hyperinsulinemia. *J Appl Physiol* 2005;98(3):866-71.
29. Terziotti P, Schena F, Gulli G, Cevese A. Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(3):187-94.
30. Patil RD, DiCarlo SE, Collins HL. Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *Am J Physiol* 1993;265(4 Pt 2):H1184-8.
31. Howard MG, DiCarlo SE. Reduced vascular responsiveness after a single bout of dynamic exercise in the conscious rabbit. *J Appl Physiol* 1992;73(6):2662-7.
32. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256(1 Pt 2):H132-41.
33. Chandler MP, Rodenbaugh DW, DiCarlo SE. Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol* 1998;275(5 Pt 2):H1627-34.
34. Charkoudian N, Halliwill JR, Morgan BJ, Eisenach JH, Joyner MJ. Influences of hydration on post-exercise cardiovascular control in humans. *J Physiol* 2003;552(Pt 2):635-44.
35. Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol* 2003;552(Pt 1):295-302.
36. Javorka M, Zila I, Balharek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(8):991-1000.
37. Negrão CE, Moreira ED, Brum PC, Denadai ML, Krieger EM. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Braz J Med Biol Res* 1992;25(10):1045-52.
38. Brandao MU, Wajngarten M, Rondon E, Giorgi MC, Hironaka F, Negrão CE. Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol* 1993;75(5):1989-95.
39. Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSN, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. *Am J Physiol* 1993;265(2 Pt 2):R365-70.
40. Grassi G, Seravalle G, Calhoun D, Bolla GB, Mancia G. Physical exercise in essential hypertension. *Chest* 1992;101(5 Suppl):312S-4S.
41. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000;36(6):1018-22.
42. Silva GJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30(3 Pt 2):714-9.
43. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30(3):193-206.
44. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
45. Kokkinos PF, Narayan P, Fletcher RD, Tsagadopoulos D, Papademetriou V. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-Americans with severe systemic hypertension treated with indapamide +/- verapamil +/- enalapril. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1424-6.
46. Cade R, Mars D, Wagemaker H, et al. Effect of aerobic exercise training on patients with systemic arterial hypertension. *Am J Med* 1984;77(5):785-90.
47. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens* 2003;16(8):629-33.
48. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73(1):30-40.
49. Kingwell BA, Jennings GL. Effects of walking and other exercise programs upon blood pressure in normal subjects. *Med J Aust* 1993;158(4):234-8.
50. Veras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 2):H2627-31.
51. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64(5):348-53.
52. Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* 1999;34(1):18-23.
53. Nho H, Tanaka K, Kim HS, Watanabe Y, Hiyama T. Exercise training in female patients with a family history of hypertension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;78(1):1-6.
54. Zhang B, Sakai T, Miura S, et al. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet* 2002;62(4):328-33.
55. Gava NS, Veras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 2):1129-33.
56. Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA* 1985;254(18):2609-13.
57. Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, et al. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1991;18(5):575-82.
58. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994;23(3):294-301.
59. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet* 1991;337(8754):1363-8.
60. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension* 1985;7(1):125-31.
61. Koga M, Ideishi M, Matsusaki M, et al. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. *Hypertension* 1992;19(2 Suppl):II231-6.
62. Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, et al. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern Med* 2000;39(12):1013-9.
63. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9(3):245-52.

Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica – aspectos clínicos

Sympathetic nervous system and high blood pressure – clinic aspects

Fernanda M. Consolim-Colombo¹, Patrícia Fiorino²

RESUMO

O sistema nervoso simpático exerce um papel fundamental na homeostase do controle da pressão arterial e do metabolismo normal e participa da fisiopatologia de várias doenças. Medidas de norepinefrina (NOR) plasmática estão significativamente elevadas em pacientes com hipertensão arterial primária e registros diretos da atividade do nervo pós-ganglionar simpático que supre os vasos sanguíneos dos músculos (atividade simpática periférica) têm demonstrado aumento na descarga simpática em hipertensos, em paralelo a magnitude da severidade do estado hipertensivo. Além disso, tem sido possível demonstrar que a taxa de *spillover* (liberação) de noradrenalina das junções neuroefetoras simpáticas está aumentada em jovens hipertensos, o aumento na liberação é particularmente manifesto no coração e nos rins, isto é, em dois órgãos-chave no controle da pressão arterial. O aumento da atividade simpática acompanha, não somente elevações da pressão diastólica, mas também da pressão sistólica e é potencializado quando a hipertensão é combinada com a obesidade.

Juntos, esses achados provêm forte suporte para a hipótese de que o aumento da atividade simpática para o sistema cardiovascular participa do desenvolvimento, da manutenção e da progressão do estado hipertensivo e indica que a desativação simpática deve representar o objetivo maior no tratamento anti-hipertensivo.

Apesar dos anos de investigação, a origem da ativação simpática, que caracteriza a hipertensão arterial primária, permanece ainda desconhecida. Tem-se demonstrado, em modelos animais de hipertensão, que a excessi-

va descarga hipotalâmica pode favorecer o estado de simpato-excitação de origem “central”. Por outro lado, a alteração metabólica que freqüentemente acompanha o estado de hipertensão arterial, a resistência à insulina, pode levar à hiperinsulinemia, que *per se* pode aumentar a atividade simpática atuando no sistema adrenérgico central e periférico. Isso significa que o aumento da atividade simpática observada na hipertensão arterial não se restringe a indivíduos jovens e/ou fases iniciais da hipertensão, mas também envolve pacientes idosos em diferentes fases de hipertensão já estabelecida, associadas ou não a outras co-morbidades.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, sistema nervoso simpático, simpático, sistema nervoso autônomo.

ABSTRACT

Sympathetic nervous system exerts a fundamental role in the homeostatic control of blood pressure and metabolic function, and also in the pathogenesis of several diseases. Plasma norepinephrine is significantly elevated in essential hypertensive patients and direct assessment of the efferent postganglionic sympathetic nerve traffic to the skeletal muscle vascular district has shown an increase in neuroadrenergic outflow in patients with essential hypertension, which parallels for magnitude the severity of the high blood pressure state. Furthermore, it has been possible to show that the rate of norepinephrine spillover from the sympathetic neuroeffector junctions is augmented in young subjects with borderline blood pressure elevation and that this

Recebido: 09/10/2005 Aceito: 28/10/2005

enhanced release is particularly manifest in the kidney and in the heart, i.e., in two organs of key importance in the blood pressure control. Increases in sympathetic nerve activity accompanies not only diastolic but also systolic blood pressure elevations and is potentiated when hypertension is combined with obesity. Taken together, these findings therefore strongly support the hypothesis that an increase in sympathetic cardiovascular drive participates at the development, maintenance, and progression of the hypertensive state and indicate that sympathetic deactivation should represent a major goal of the antihypertensive treatment.

Despite years of investigation, the origin of the sympathetic activation characterizing the essential hypertensive state still remains unknown. It has been shown in animal models of hypertension, that an excessive

hypothalamic drive may favor a “central” sympathoexcitation. A metabolic alteration frequently accompanying the high blood pressure state (insulin resistance) has been shown to lead to hyperinsulinemia, which per se may increase sympathetic outflow acting on the adrenergic nervous system both at central and peripheral levels. This means that the sympathetic overactivity seen in the hypertensive state is not restricted to those with young age and/or early stages of hypertension, but rather it involves older patients displaying stable forms of hypertension associated or not with other co-morbidities.

KEY WORDS

Hypertension, sympathetic nervous system, high blood pressure, autonomic nervous system.

INÍCIO DA HAS E AUMENTO DA ATIVIDADE DO SNS

Existe a tendência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) ocorrer em famílias¹. Buscando-se avaliar o papel do sistema nervoso simpático (SNS) na gênese da HAS foram realizados vários estudos em filhos de pais hipertensos procurando por evidências de aumento de atividade simpática nessa população. Dados iniciais, obtidos em uma série de estudos em famílias mostram resultados conflitantes¹. Mais recentemente, um estudo coorte de normotensos filhos de hipertensos demonstrou, de forma convincente, o papel do aumento da atividade simpática na gênese da HAS primária, bem como a associação precoce com distúrbios metabólicos, especificamente na alteração do metabolismo da glicose². No estudo, onde japoneses tiveram seguimento longitudinal de vários anos, a história familiar de HAS foi capaz de prever a presença de hiperinsulinemia, resistência à insulina e resposta supranormais de noradrenalina plasmática e insulina à sobrecarga de glicose. Além disso, a concentração inicial elevada de noradrenalina plasmática foi forte preditora do aumento de pressão arterial (PA) e futuro desenvolvimento de hipertensão crônica. Os resultados sugeriram, não somente que o aumento da atividade simpática precede e prediz o desenvolvimento da HAS, mas que os fatores ambientais e/ou distúrbios metabólicos interagem com o simpático na gênese da hipertensão². Trabalhos do nosso grupo evidenciaram que filhos

normotensos de pais hipertensos apresentam níveis maiores de PA de consultório e durante a sua monitorização prolongada, níveis elevados no sangue periférico de noradrenalina, colesterol, triglicérides e glicose, bem como discretas alterações no controle baroreflexo³. A atividade simpática periférica, obtida por meio da técnica de microneuronografia, mostrou-se significativamente mais elevada em filhos de hipertensos “malignos”, quando comparados com filhos de normotensos⁴.

Indivíduos classificados como hipertensos limítrofes ou *borderlines* apresentam, em significativa porcentagem, aumento da atividade simpática⁵. Em um trabalho de revisão, Golstein concluiu que, na maioria dos estudos, jovens com hipertensão classificada como limítrofe apresentavam níveis elevados de noradrenalina plasmática, quando comparados com seus controles normais⁶. Subseqüente a essa revisão, um estudo prospectivo em Tecumseh, Michigan-EUA, evidenciou que em 37% dos hipertensos jovens com HAS limítrofe apresentavam elevação da noradrenalina plasmática, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do fluxo de sangue para o antebraço⁷. Esse padrão, denominado de aumento do SNS com estado circulatório hiperdinâmico (circulação hipercinética), persistiu por cinco a 23 anos e foi também associado à história de HAS nos pais⁸.

Níveis elevados de adrenalina foram também relatados nas fases iniciais da HAS primária⁹. Esse fato é de interesse, pois a adrenalina pode ser captada da circulação pelas terminações nervosas simpáticas, onde pode aumentar a liberação à noradre-

nalina liberada por cada impulso nervoso, pela estimulação de β -receptores pré-sinápticos (chamado efeito co-transmissor). Essa relação pode ser um importante fator para o desenvolvimento do aumento do SNS sustentado relacionado ao estresse emocional (caracterizado por incrementos episódicos de catecolaminas plasmáticas)^{9,10}.

Outro aspecto de impacto biológico da maior atividade do SNS na HAS é a observação de elevada sensibilidade α -adrenérgica na HAS. Estudos demonstraram a presença de maior vasodilatação em hipertensos, comparados a normotensos, em resposta a bloqueio α -adrenérgico agudo e que essa maior sensibilidade α -agonista está possivelmente ligada ao metabolismo anormal de ácidos graxos nos vasos sanguíneos¹¹. O impacto total do SNS no sistema cardiovascular depende da quantidade da descarga (atividade) do simpático e também do grau de sensibilidade dos receptores adrenérgicos. Assim, verificando-se a sensibilidade pressora α -agonista, simultaneamente com a descarga simpática, detecta-se que em pacientes hipertensos tal correlação está alterada, de forma proporcional à duração da hipertensão e ao nível de elevação. Esse achado tem sido interpretado de diferentes formas: como consequência de alterações estruturais vasculares crônicas (remodelamento) relacionadas à HAS, onde os vasos reagem de forma mais intensa aos estímulos simpáticos, como decorrente da maior atividade das vias eferentes simpáticas, quer seja por aumento circulante de NOR ou por prejuízo da recaptção desse neurotransmissor e até mesmo por um defeito genético do seu transporte. Tais modificações podem estar envolvidas, somadas ou presentes de forma individualizada, levando no final, ao aumento total da NOR circulante, tal como observado na hipertensão essencial¹².

HAS SUSTENTADA, AUMENTO DO SNS E ENVELHECIMENTO

Aumentos de noradrenalina plasmática com a idade ocorrem em paralelo com aumentos dos níveis de PA e de resistência vascular sistêmica. Mesmo após o ajuste pela idade, uma grande correlação residual existe entre noradrenalina plasmática e resistência vascular sistêmica em pacientes hipertensos¹³. Outras modificações cardiovasculares relacionadas ao envelhecimento podem também contribuir para aumentos do SNS com a idade, tais como: a função comprometida dos receptores cardiopulmonares e receptores aórticos e o aumento crônico da resistência vascular (que tende a diminuir a performance cardíaca, exacerbando a depressão da função cardíaca associada à diminuição dos receptores β -adrenérgicos)¹⁴. No estudo *Normative Aging Study*, dentre vários parâmetros testados como determinantes da pressão arterial, a taxa de excreção urinária de noradrenalina foi a que obteve uma das maiores correlações, independente da idade¹⁵.

A adequação entre dado nível de descarga simpática deve ser julgada em relação aos níveis de PA. Se a PA é elevada, a atividade do SNS deve estar reduzida. Dessa forma, a atividade simpática normal em presença de HAS crônica deve ser considerada inapropriada. Vários trabalhos na literatura, com pacientes hipertensos de longa data, demonstraram correlação direta entre atividade simpática periférica, avaliada por meio da técnica de microneuronografia e aumentos dos níveis de HAS¹⁰.

A importância da participação do SNS na HAS crônica pode ser enfatizada no fato de que em várias formas de HAS secundária pode-se demonstrar atividade simpática aumentada, elevação de catecolaminas ou controle reflexo autonômico alterado. Exemplos são: feocromocitoma, excesso de esteróides, HAS renovascular, insuficiência renal crônica¹⁶. O evidente efeito hipotensor de drogas simpátolíticas, de ação central ou periférica na HAS secundária, é mais uma evidência do papel do SNS na HAS estabelecida, de qualquer etiologia¹⁰.

HAS E OBESIDADE: ATIVIDADE SIMPÁTICA COMO ELO

Obesidade e HAS têm forte correlação positiva em todas as idades, independente do sexo ou raça. Maior atividade simpática tem sido demonstrada em indivíduos obesos e há uma aceitação geral de que o SNS contribui na gênese da hipertensão relacionada à obesidade¹⁷. Parece ocorrer uma relação de ciclo-vicioso entre ganho de peso, aumento da atividade simpática, resistência à insulina e HAS. O ganho de peso resulta em aumento da atividade simpática, que pode levar à resistência à insulina e hiperinsulinemia. O ciclo é reforçado pela tendência da hiperinsulinemia a estimular o apetite, o ganho de peso e o aumento da atividade simpática.

Além da adrenalina, vários fatores podem estar envolvidos no aumento do SNS na obesidade. A leptina, hormônio derivado de adipócitos que atua no hipotálamo regulando o apetite e a metabolismo energético, representou um achado importante no entendimento dos mecanismos neuroendócrinos envolvidos na obesidade. Além disso, a leptina atuando na região hipotalâmica, parece estar envolvida na regulação da PA, modulando a atividade simpática, sugerindo importante associação entre aumento de adiposidade com aumento da atividade simpática cardiovascular¹⁸.

Inúmeros estudos recentes indicam que várias alterações, tanto centrais (eixo hipotálamo-hipófise adrenal), quanto periféricas (citocinas inflamatórias, fatores hormonais produzidos por adipócitos) são importantes para o desenvolvimento da HAS¹⁹.

MECANISMOS DE AUMENTO DA ATIVIDADE DO SNS NA HAS

Passados muitos anos de investigação, a origem do aumento da atividade do SNS permanece ainda obscura. Várias hipóteses

tentam explicar os possíveis mecanismos que levam à hiperatividade neuroadrenérgica associada à HAS, sendo algumas descritas a seguir.

Têm-se demonstrado em modelos animais, uma excessiva atividade neural (*drive*) hipotalâmica e bulbar que favorece a origem “central” da simpatoexcitação. No bulbo, a porção da medula ventrolateral rostral (RVLM) contém neurônios responsáveis pela manutenção tônica dos neurônios pré-sinápticos simpático que, em linhas gerais, são determinantes para a regulação do sistema cardiovascular. Dessa forma, alterações no RVLM têm sido alvo de muitos estudos em humanos e em modelos experimentais, para entender sua contribuição para a fisiopatologia da HAS²⁰. Recentemente, foi descrita a condição patológica denominada compressão neurovascular (CNV) na região (RVLM), que pode estar associada à HAS²⁰. Trabalho do nosso grupo demonstrou que há relação entre a presença de CNV (detectada por meio da ressonância nuclear magnética) na região RVLM com a maior atividade simpática periférica, avaliada por meio da microneuronografia (*in press*). Outra situação relacionada à HAS e à hiperatividade simpática é a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Vários mecanismos são sugeridos para explicar a relação entre episódios noturnos de hipóxia/hipercapnia com aumentos sustentados da atividade do SNS nos portadores de SAOS, especialmente alterações no controle reflexo cardiovascular (barorreflexo, quimiorreflexo)²¹.

Além desses achados, em modelos animais, têm-se estudado a correlação entre o óxido nítrico (NO) e a modulação da atividade simpática. Sabe-se do papel do NO mediando o tônus vascular e que seu prejuízo está envolvido na hipertensão essencial em humanos. Entretanto, estudos recentes sugerem que o NO presente no SNC, mais precisamente no RVLM, estaria envolvido com o nível de atividade nervosa simpática e, conseqüentemente, modificando a PA. Sendo assim, aumentos na concentração de NO levaria a aumento da atividade simpática e modificações dos níveis de PA, como por exemplo, em condições fisiopatológicas como a HAS, insuficiência cardíaca, choque séptico e envelhecimento²².

Vários autores sugeriram que a redução na influência inibitória exercida pelos receptores aórticos e carotídeos (barorreflexo) sobre a atividade simpática poderia causar a hiperatividade simpática em pacientes hipertensos. Em vários modelos de HAS em animais, demonstrou-se que o barorreflexo não é capaz de tamponar os aumentos crônicos de PA, devido principalmente ao mecanismo de “adaptação” ou “*resetting*” dos pressorreceptores periféricos. A adaptação dos pressorreceptores não priva o indivíduo do mecanismo de tamponamento de variações agudas, tanto nas quedas quanto nos aumentos, da PA. Entretanto, a adaptação se acompanha de queda da sensibilidade

do barorreflexo, o que pode determinar maior labilidade da PA e mesmo aumento do tônus basal simpático²³.

Alguns estudos, em humanos, apontaram para menor sensibilidade do barorreflexo. No processo de envelhecimento ocorrem alterações estruturais vasculares, especificamente, a diminuição na complacência vascular da aorta e dos grandes vasos aumenta a síntese do colágeno e diminui a síntese de elastina, levando ao enrijecimento dos vasos. Na HAS, este processo ocorre prematuramente. Como resultado direto das alterações mecano-elásticas da parede dos vasos, ocorre menor distensibilidade e conseqüentemente menor estiramento dos pressorreceptores levando à menor sensibilidade do barorreflexo, culminando em menor atividade simpatoinibitória do baroreflexo²⁴.

De forma interessante, nosso grupo demonstrou a presença de disfunção do barorreflexo e aumento de atividade simpática em filhos de pais hipertensos, quando comparados com filhos de normotensos, sugerindo que alterações no SNS podem ter influência genética e estar relacionados à gênese da HAS^{3,4}.

A menor atividade do reflexo cardiopulmonar também foi demonstrada em pacientes hipertensos por vários grupos, incluindo o nosso, sendo relacionada a graus variados de hipertrofia de ventrículo esquerdo presente nesses pacientes. Portanto, as alterações estruturais dos grandes vasos e do coração na HAS colaboram para as alterações na regulação reflexa da PA e conseqüentemente aumento da atividade simpática²⁵.

PERSPECTIVAS

Na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à HAS, além da clássica abordagem hemodinâmica e bioquímica, mais recentemente estão os estudos que levam em conta a carga genética de cada indivíduo, avaliando os possíveis genes envolvidos (genes candidatos) na regulação da PA e os que poderiam determinar o estado de normo ou de hipertensão. Com relação ao SNC, ferramentas de biologia molecular têm permitido caracterizar vários subtipos de receptores adrenérgicos expressos nos vasos, no coração, nos rins e em áreas do sistema nervoso central que controlam o sistema cardiovascular, assim como identificar variantes genéticas, ou polimorfismos, dos genes que codificam tais receptores. Mesmo sendo uma abordagem recente, já se discute a relevância fisiológica e clínica para estes polimorfismos, uma vez que eles podem estar relacionados com a hiperatividade simpática, a eficácia de medicamentos e participar diretamente na gênese da HA²⁶.

Entender como os diversos genes relacionados com a PA podem estar sendo regulados, ativados e desativados ou expressos diferencialmente e verificar a sua associação com estados de normo ou hipertensão é o objetivo de grandes estudos em humanos e em animais de experimentação. É relevante o caminho atual da ciência no entendimento das relações entre gene-gene

e gene-meio ambiente dentro do SNS, não apenas para detecção precoce dos fatores de risco para a hipertensão, mas também para definir a abordagem mais eficaz no tratamento da HAS, tanto farmacológico quanto não-farmacológico²⁷.

REFERÊNCIAS

- Hunt SC Williams HR. Genetics and family history of hypertension. In: Izzo JL Black HP (ed.) *Hypertension Primer*. Baltimore, 1999: pp.218-21.
- Hirose H, Saito I, Kawabe H, Saruta T. Insulin resistance and hypertension: seven-year follow-up study in middle-aged Japanese men (the KEIO study). *Hypertens Res* 2003;26:795-800.
- Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:51-4.
- Lopes HF, Bortolotto LA, Szelej C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001;38:616-20.
- Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177-83.
- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
- Julius S, Krause L, Schork NJ *et al*. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77-84.
- Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990;264:354-8.
- Goldstein DS. Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation* 1983;68:234-40.
- Grassi G, Mancia G. Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution? *Hypertension* 2004;43:154-5.
- Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987;80:812-7.
- Creager MD, Gerhard MD. Hyperkinetic hypertension and vascular hyperresponsiveness. In: Izzo JL Black HR (ed.) *Hypertension Primer*. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams, Wilkins, 1999: pp.113-7.
- Cerasola G, Cottone S, D'Ignoto G, Grasso L, Carone MB. Sympathetic activity in borderline and established hypertension in the elderly. *J Hypertens (Suppl)* 1988;6:S55-8.
- Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J *et al*. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2004;112:1178-82.
- Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Vokonas PS, Weiss ST. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens* 1996;14:301-8.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68-72.
- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005;45:9-14.
- Rahmouni K, Haynes WG, Mark AL. Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:119-25.
- Rahmouni K, G Haynes W. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:807-17.
- Sved AF, Ito SC, Sved JC. Brainstem mechanisms of hypertension: role of the Rostral Ventrolateral Medulla. *Current Hypertension Reports* 2003;5:262-8.
- Phillips BG, Somers VK. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:380-5.
- Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y *et al*. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympatho-excitation via an increase in oxidative stress. *Circ Res* 2005;96:252-60.
- Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:1213-20.
- Safar ME. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2005;23:673-81.
- Otto ME, Consolim-Colombo FM, Rodrigues Sobrinho CR, Krieger EM. Pressure and time dependence of the cardiopulmonary reflex response in patients with hypertensive cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1615-22.
- Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ *et al*. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. *Hypertension* 2002;40:286-91.
- Zhu H, Poole J, Lu Y *et al*. Sympathetic nervous system, genes and human essential hypertension. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:303-17.

Monitorização residencial da pressão arterial: aplicação clínica

Home blood pressure monitoring: clinical applications

Marco Antônio Mota Gomes¹, Audes Magalhães Feitosa²

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Para o diagnóstico preciso de hipertensão arterial, às vezes, torna-se necessário o uso combinado da medida do consultório, da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) e da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), estratégia publicada por Pickering e confirmada por outros autores (Figura 1). Assim evitaríamos o uso inapropriado de anti-hipertensivos, com potenciais efeitos iatrogênicos.

DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO

Embora a MRPA não seja tão apropriada quanto a MAPA, no diagnóstico da hipertensão do avental branco, está indicada no seguimento destes pacientes, devido ao baixo custo e a conveniência.

A diferença da PAS entre a MRPA e a PA do consultório nos pacientes não-tratados tende a ser maior em homens, idosos e indivíduos com níveis tensionais mais elevados. Nos pacientes sob tratamento, estas diferenças são menores. A diferença da PAD é constante, não sendo influenciada pelo sexo, idade, nível tensional ou uso de anti-hipertensivo.

A mais importante consequência da diferença encontrada entre a PAS no consultório e na MRPA é o diagnóstico da hipertensão e do efeito do avental branco o que pode evitar o uso de medicações desnecessárias. A MRPA é particularmente útil no hipertenso idoso devido à associação da hipertensão do avental branco e o envelhecimento.

Na II Diretriz para o uso da MRPA a identificação e o seguimento do hipertenso do avental branco e a identificação do efeito do avental branco tiveram grau de recomendação IIa e nível de evidência B.

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO MASCARADA

A hipertensão mascarada é definida como pressão arterial < 140 x 90 mmHg no consultório e > 135 x 85 mmHg na MRPA. Bobrie *et al.*² demonstraram risco cardiovascular aumentado da ordem de 2,06 em pacientes com hipertensão mascarada, semelhante ao hipertenso sem controle. Já o hipertenso do avental branco teve risco calculado de 1,18, semelhante ao hipertenso controlado.

Mallion *et al.*⁵ estudaram 4.939 hipertensos tratados, incluídos no estudo SHEAF, onde 657 (13,3%) foram classificados como hipertensos do avental branco e 463 (9,4%) hipertensos mascarados. Analisando os 1.149 pacientes deste estudo que estavam com pressão arterial no consultório < 140 x 90 mmHg, constatou-se que 40,3% tinham hipertensão mascarada e somente 59,7% estavam realmente controlados.

Stergiou *et al.*¹¹ realizaram um estudo com 438 pacientes (34% tratados e 66% sem tratamento) e o diagnóstico de hipertensão mascarada foi similar com MAPA (14,2%) e MRPA (11,9%). Em ambos os grupos, de tratados e não-tratados, a hipertensão mascarada foi tão comum quanto o fenômeno do avental branco.

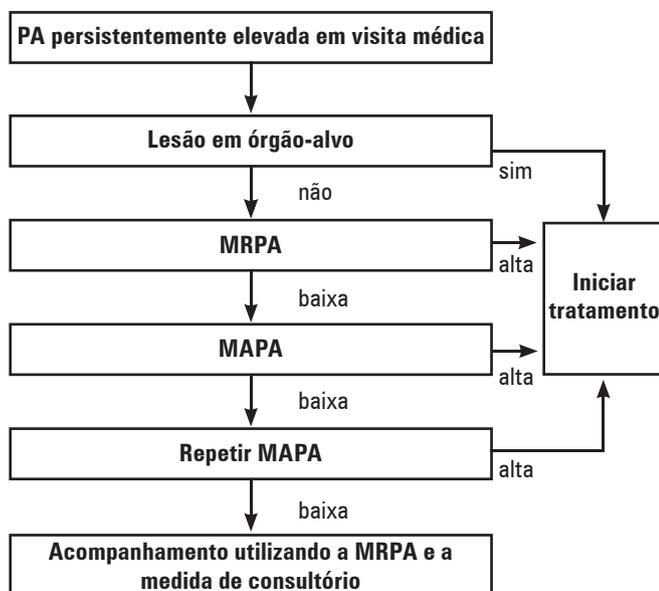


Figura 1. Fluxograma para o atendimento de pacientes com PA persistentemente elevada em visita médica.

Recebido: 23/10/2005 Aceito: 25/11/2005

1 Universidade de Ciências da Saúde do Estado de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL.

2 Departamento de Hipertensão, MAPA e MRPA do RealCor da Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco e Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife, PE.

Correspondência para: Audes Magalhães Feitosa. Rua Real da Torre, 705/101 – 50610-000 – Recife – PE. E-mail: audes@realcor.com.br

A discordância entre os métodos não parece ser clinicamente relevante e o estudo conclui que ambos os métodos são apropriados para o diagnóstico de hipertensão mascarada.

Na II Diretriz para o uso da MRPA, a identificação da hipertensão mascarada teve grau de recomendação IIa e nível de evidência B.

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA

A hipertensão do avental branco e a hipertensão mascarada só podem ser diagnosticadas com o uso da MAPA ou MRPA. Esta última tem como vantagem a melhor aceitação pelo paciente, a possibilidade de avaliar pressão arterial em médio e longo prazo, além da monitorização à distância com emprego de telemedicina e clínicas virtuais. Vários estudos têm demonstrado que pacientes hipertensos, em uso de medicação anti-hipertensiva, podem apresentar pressão normal no consultório e elevada na MRPA; desta forma, este método é bastante apropriado para avaliação da eficácia terapêutica. Por outro lado, pacientes com hipertensão no consultório podem apresentar pressão normal em casa. Da mesma forma, a MRPA pode ser a melhor opção para avaliação da eficácia terapêutica nestes casos.

Na II Diretriz para o uso da MRPA na avaliação da terapêutica anti-hipertensiva teve grau de recomendação IIb e nível de evidência B.

PROGNÓSTICO DO HIPERTENSO

Apesar de poucos estudos terem analisado a relação entre MRPA e lesão em órgão-alvo, eles foram consistentes em afirmar que a MRPA é claramente superior à medida da PA no consultório. A MRPA é comparável à MAPA em prever danos cardiovasculares e renais.

Em relação ao prognóstico cardiovascular, a MRPA é um melhor marcador que a medida do consultório. O estudo de Ohasama, que analisou grande número de indivíduos durante vários anos, demonstrou que as medidas realizadas com a MRPA apresentam correlação com mortalidade cardiovascular total, morbidade por acidente vascular encefálico e mortalidade não-cardiovascular. O seguimento por dez anos, do mesmo estudo, mostrou que o aumento de 10 mmHg na PAS obtida pela MRPA aumentou o risco de AVC em 35%, enquanto que a mesma elevação da PAS no consultório aumentou o risco em 8%, demonstrando a superioridade da MRPA no acompanhamento do hipertenso. Em outro estudo com idosos (média de $70 \pm 6,5$ anos) Bobrie *et al.*² demonstraram que o aumento de 10 mmHg na PAS, pela MRPA, eleva o risco de evento cardiovascular em 17,2% e o aumento de 5 mmHg na PAD eleva o risco em 11,7%; a elevação da pressão

arterial no consultório não teve aumento significativo do risco para evento cardiovascular. Os pacientes com diagnóstico de hipertensão mascarada têm aumento de risco cardiovascular de 2,06, quando comparado aos pacientes realmente controlados.

CONCLUSÕES

Apesar da necessidade de haver mais estudos, já existem vários argumentos que falam a favor da implementação da MRPA na prática clínica. A MRPA elimina o efeito do avental branco permitindo a identificação de pacientes com hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada. Possibilita a obtenção de várias leituras sobre condições padronizadas e com pouca variabilidade nas medidas, o que aumenta o conhecimento da PA em condições especiais como: hipertensão limítrofe, diabetes melito tipo 2 e idade avançada. Também permite a melhor avaliação de eficácia terapêutica e melhor correlação com lesão de órgão-alvo e morbimortalidade cardiovasculares, quando se compara com a medida de consultório.

LEITURA SUGERIDA

1. IV Diretriz para o uso da MAPA / II Diretriz para o uso da MRPA. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl.II).
2. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked" detected by blood pressure self-measurement in elderly hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
3. Feitosa ADM, Gomes MAM, Mion Jr D. Quantos dias, quais horários e quantas medidas por dia devem ser recomendadas na monitorização residencial da pressão arterial? *Arq Bras Cardiol* 2005;85:210-1.
4. Gomes MAM, Pierin A, Mion Jr D, *et al.* Home blood pressure measurement with a automatic device (OMRON IC): acceptance and comparison office blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 1999;12(4):part 2.
5. Mallion JM, Genes N, Vaur L, *et al.* Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. *J Human Hypert* 2001;15:841-8.
6. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, *et al.* Ambulatory Blood Pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95:464-70.
7. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, *et al.* How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004;22:1099-104.
8. Staessen JA, O'Brien ET, Thijs L, Fagard RH. Modern approaches to blood pressure measurements. *Occup Environ Med* 2000;57:510-20.
9. Stergiou GS, Sagami EV, Zamouranis DG, Roussias LG. Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens* 2005;18:772-8.
10. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Mountokalakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens* 2000;18:1745-51.
11. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998;16:725-31.
12. Tsuji I, Imai Y, Nagai K, *et al.* Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997;10:409-18.
13. Verbeek WJ, Kroon AA, Kessels AGH, Leeuw PW. Home blood pressure measurement: A systematic review. *JACC* 2005;46:743-51.

Síndrome metabólica na infância

Metabolic Syndrome in children and adolescents

Maria Eliane Campos Magalhães¹, Andréa Araujo Brandão¹, Ayrton Pires Brandão¹

As mudanças desfavoráveis no estilo de vida, observadas a partir da segunda metade do século XX, que incluíram alterações nos hábitos alimentares e a adoção de um estilo de vida sedentário, contribuíram, em todo o mundo, para a epidemia crescente de doenças crônicas, tais como a obesidade, o diabetes melito e a hipertensão arterial, condições que, por sua vez, frequentemente cursam com alterações lipídicas, hipercoagulabilidade e risco aumentado de doença cardiovascular. A concomitância destas alterações, com um quadro subjacente de resistência insulínica, compõem o que na atualidade se reconhece como síndrome metabólica.

Nesse contexto, a síndrome metabólica em crianças e adolescentes, bem como no adulto, pode ser definida como um transtorno complexo, representado por um conjunto de fatores de risco que estão associados à maior mortalidade cardiovascular. Estes fatores de risco são a obesidade, particularmente a obesidade visceral, a elevação da pressão arterial e alterações do metabolismo lipídico e glicídico. A presença dessas anormalidades, nessa faixa etária, já permitiu estabelecer uma relação com a presença de lesões ateroscleróticas em artérias coronárias e aorta.

Empregando os critérios do NCEP-ATPIII e utilizando a base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), observou-se que 24% dos americanos de 20 a 70 anos apresentavam esta condição, e que esta prevalência aumentava paralelamente com o incremento da idade. Entretanto, ainda não se conhece exatamente a prevalência desta síndrome em crianças e adolescentes. O NHANES III, realizado entre 1988 e 1994, avaliando uma amostra de adolescentes, encontrou a prevalência de 6,8% naqueles com sobrepeso e de 28,7% entre os adolescentes obesos. Considerando-se que as taxas de sobrepeso e obesidade têm aumentado significativamente na última década, estes valores podem estar subestimados.

Dentre todos os fatores de risco que fazem parte da síndrome metabólica, a presença de sobrepeso/obesidade aparece como o mais importante, especialmente nos Estados Unidos, onde a sua prevalência aumentou de duas a quatro vezes, particularmente

entre os afro e latino-americanos. Este mesmo fenômeno também tem sido observado em países de economia em transição, como o Brasil, como mostra a pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O IBGE confirmou efetivamente uma evolução no perfil antropométrico-nutricional de toda a população brasileira, incluindo crianças e adolescentes, no período compreendido entre 1974-1975 e 2002-2003. Neste período, houve queda apreciável na prevalência de desnutridos, mais acentuada no sexo masculino, enquanto o excesso de peso e a obesidade aumentaram contínua e intensamente em ambos os sexos, embora maior entre as mulheres. Ênfase deve ser dada ao achados referentes às crianças e adolescente que, nas mesmas regiões e no mesmo período, mostraram que a prevalência de subnutridos reduziu-se em cerca de 50%, enquanto o sobrepeso/obesidade dobrou em ambas as regiões.

No Brasil, não há levantamentos sobre a prevalência de síndrome metabólica em amostra representativa da população do país. Dados pioneiros de *Estudo do Rio de Janeiro*, avaliando 385 indivíduos, com média de idade de 21,6 anos, em acompanhamento longitudinal, permitiram identificar a presença da síndrome metabólica em 9,3%. Neste grupo de jovens, o percentual de indivíduos que apresentavam sobrepeso, obesidade ou tinha percentil anormal de pressão arterial dez anos antes era significativamente maior que nos indivíduos que não eram portadores de síndrome metabólica. Assim, foi constatado que a presença de pressão arterial elevada e sobrepeso na infância e adolescência contribuíram, respectivamente, com chances 3,23 e 3,07 vezes maiores de desenvolvimento de síndrome metabólica na idade adulta.

Esta relação entre a síndrome metabólica e a presença de sobrepeso ou obesidade parece ser especialmente importante na infância e adolescência. Estudo de Weiss *et al.* demonstrou claramente a relação direta entre a prevalência de síndrome metabólica e o grau de obesidade, mesmo após ajustes para o sexo e a etnia. Este estudo avaliou 439 crianças e adolescentes obesos e evidenciou a síndrome metabólica em 38,7%

dos indivíduos moderadamente obesos e em 49,7% daqueles com obesidade grave, o que representam taxas alarmantes considerando-se a faixa etária. Este mesmo estudo caracterizou ainda a presença de resistência à insulina, através do cálculo do índice de HOMA (glicemia de jejum X insulinemia de jejum / 22,5) e constatou que quanto maior o percentil do HOMA e, portanto, maior o grau de resistência insulínica, maior a prevalência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos, especialmente a partir do percentil 66 para o sexo e idade. O *Estudo do Rio de Janeiro* também fez esta avaliação e considerou a presença de resistência à insulina, quando o HOMA apresentasse valores iguais ou superiores ao percentil 80 para a faixa etária e sexo. Estes valores originaram-se de levantamento epidemiológico em população da cidade do Rio de Janeiro, com a avaliação de glicemia e insulina em mais de 2.200 indivíduos. Com estes dados, a resistência à insulina foi identificada em 18,5% dos casos.

No estudo de Bogalusa, a avaliação feita em 4.522 indivíduos, na faixa etária entre 5 e 38 anos, selecionados entre 1988 e 1996 para os componentes da síndrome metabólica – índice de adiposidade, insulina e glicose, triglicérides e HDL-c e PA – encontrou dois modelos independentes para o seu determinismo. Um dos modelos incluía a insulina/lipídeos/glicose/índice de adiposidade, e o outro, apenas a insulina/pressão arterial. Os dois modelos explicaram 54,6% da variância total na amostra, sugerindo uma ligação entre a alteração metabólica e o fator hemodinâmico, cujo substrato comum foi a hiperinsulinemia/resistência à insulina. Estas mesmas alterações clínicas, segundo os autores, seriam determinantes das lesões ateroscleróticas precoces observadas em autópsia nestas populações. Entretanto, para qualquer modelo proposto de síndrome metabólica, o elo de ligação comum entre todas as anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, parece ser a resistência à insulina.

De Fronzo e Ferranini sugerem que a resistência insulínica seja uma condição endêmica na população, podendo ser de origem genética ou adquirida, como consequência de ganho ponderal. Sugerem ainda que a expressão clínica da resistência insulínica possa variar na dependência da base genética específica do indivíduo. Ainda segundo os autores, na maior parte da população, a expressão fenotípica da resistência insulínica somente seria observada se estivesse presente a sua contra-parte bioquímica: a hiperinsulinemia.

Todos estes dados evidenciam que a síndrome metabólica não é uma situação clínica de ocorrência rara na infância e adolescência e reforçam a sua forte associação com a presença de sobrepeso/obesidade, destacando-se o substrato comum de hiperinsulinemia/resistência à insulina como importante fator associado.

Assim, admite-se que a síndrome metabólica tenha como componentes principais a obesidade abdominal ou visceral,

a dislipidemia aterogênica, a elevação da pressão arterial, a resistência à insulina ou intolerância à glicose, o estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Transpor estas alterações para sinais clínicos de fácil identificação não é tarefa simples. Diversas definições já foram propostas para a caracterização da síndrome metabólica. A I Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento da síndrome metabólica adotou os mesmos critérios já preconizados anteriormente pelo NCEP–ATP III, pois correspondem aos critérios compostos por variáveis de fácil obtenção na prática clínica. A presença de três ou mais alterações caracteriza a síndrome metabólica.

Em crianças e adolescentes, não há consenso sobre a definição da síndrome metabólica. Entretanto, admite-se que idealmente os valores a serem considerados como pontos de cortes deveriam ser obtidos a partir da distribuição de cada variável por sexo e idade e, assim, calculados os valores correspondentes aos percentis 95 e 5 que definiriam os valores de anormalidade e normalidade, respectivamente. Os valores atualmente disponíveis, correspondentes aos percentis 95 e 5 das variáveis antropométricas, lipídicas e pressóricas, foram obtidos para a população americana. Para a pressão arterial, ressalta-se que o valor correspondente ao percentil 95 deve levar também em consideração o percentil de altura da criança ou adolescente. No Brasil, não se dispõem de curvas de distribuição destes valores para a população jovem, o que nos leva a utilizar os valores americanos como referência.

O diagnóstico do diabetes melito/intolerância à glicose e da dislipidemia são estabelecidos de acordo com as curvas de normalidade para cada população e considerados como anormais: glicose > 110mg/dL, triglicérides (TG) > 130 mg/dL e HDL-c < 35 mg/dL para crianças e adolescentes ≥ 10 anos e TG > 100 mg/dL e HDL-c < 40 mg/dL para crianças abaixo de 10 anos, o que confere praticidade à avaliação destes parâmetros. Estes valores estão sumarizados no quadro 1.

Em relação à definição de obesidade na síndrome metabólica, há duas diferenças, quando se considera este parâmetro em crianças: observa-se que o índice antropométrico considerado foi o índice de massa corpórea (IMC) e não a circunferência abdominal como recomendado para adultos. Apesar de estudos populacionais em crianças já terem demonstrado que a circunferência abdominal nesta faixa etária é um bom preditor de obesidade visceral, esta não é uma boa variável para detectar diferenças na proporção corporal relacionadas à puberdade e a fatores étnicos. Além disso, não há normatização desta variável para esta faixa etária, não havendo, portanto, valores de referência aplicáveis. O IMC já se demonstrou fortemente relacionado à gordura visceral, além de apresentar melhores correlações com a pressão arterial e com variáveis lipídicas do que a circunferência abdominal em populações jovens. Ainda

Quadro 1. Componentes da síndrome metabólica para crianças e adolescentes.

| Componentes | Pontos de corte |
|----------------------------|---|
| Obesidade – IMC | ≥ percentil 95 para sexo e idade |
| Triglicerídeos | ≥ 100 mg/dL para < 10 anos e ≥ 130 mg/dL para ≥ 10 anos |
| HDL Colesterol | < 40 mg/dL para < 10 anos e < 35 mg/dL para ≥ 10 anos |
| Pressão Arterial | ≥ percentil 95 para idade, sexo e altura |
| Metabolismo glicídico | |
| Glicemia de jejum | ≥ 110mg/dL |
| Glicemia 2h pós-sobrecarga | ≥ 140mg/dL |
| HOMA | > percentil 80 para idade e sexo |

não se tem bem estabelecido o ponto de corte ideal como critério para síndrome metabólica. Aceita-se que IMC ≥ percentil 95 para o sexo e idade representaria obesidade e que o IMC ≥ percentil 85 destacaria crianças e adolescentes com sobrepeso. Este último critério foi adotado pelo *Estudo do Rio de Janeiro*. Já Weiss *et al.* adotaram o IMC e foi considerado o z score s^2 para o IMC como critério para a síndrome metabólica.

A dieta pobre em carboidratos, gorduras e sal e atividade física regular são a base do tratamento; entretanto, se os resultados não são adequados, o tratamento medicamentoso está indicado. No entanto, o mais importante são as modificações de estilo de vida pelo do combate ao sedentarismo, dieta saudável e muita atividade física.

Em conclusão, as doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e também vêm crescendo muito nos países de economia em transição e subdesenvolvidos. Um conjunto de fatores de risco, identificados como síndrome metabólica, representado pela hipertensão arterial, sobrepeso/obesidade, aumento dos triglicerídeos, diminuição do HDL colesterol e intolerância à glicose/diabetes tipo 2 são encontrados freqüentemente nesses indivíduos. De como esta associação leva à aterosclerose coronariana, responsável pela grande maioria dos óbitos nesses indivíduos, ainda não se conhece, entretanto destaca-se o seu importante impacto desfavorável sobre a mortalidade geral e cardiovascular. Estima-se que a presença de síndrome metabólica possa aumentar em até 1,5 vez a mortalidade geral e 2,5 vezes a cardiovascular. Estes achados reforçam a importância de serem implementadas políticas de saúde que priorizem as intervenções para reduzir ou prevenir os fatores de risco que compõem a síndrome metabólica em fases precoces da vida. As políticas públicas devem viabilizar

tais necessidades, criando condições de vida nas cidades que permitam a implantação de hábitos saudáveis, de forma a garantir que os mesmos possam ser incorporados precocemente no cotidiano das famílias e dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med* 1998; 338(23):1650-6.
- Brandão AA, Pozzan R, Freitas EV, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AP. Blood Pressure and Overweight in Adolescence and Their Association with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl 1): 111S.
- Brandão AP, Brandão AA, Araujo EMM, Oliveira RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension* 1992; 9(Suppl II):II-214-7.
- Brandão AP, Brandão AA, Araujo EMM. The significance of physical development on blood pressure curve of children between 6 and 9 years of age and its relationship with familial aggregation. *J Hypertens* 1989; 7(Suppl 1): S37-9.
- Brandão AP, Nogueira AR, Oliveira JE, Guimarães JI, Suplicy H, Brandão AA (Coord). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(Supl I).
- Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433-8.
- Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AA, Cerqueira RCO, Roussoulières ALS, Brandão AP. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factors – The Rio de Janeiro Study. *J Hypertens* 1998; 16:1885-9.
- Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:105-13.
- Pozzan R, Brandão AA, Silva SL, Brandão AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young adults: The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1997; 30(3pt2):65053.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (Syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51:204-9.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: *Álvaro Avezum*

Semiologia baseada em evidências em hipertensão arterial sistêmica

Evidence-based clinical evaluation and Systemic Arterial Hypertension

Otávio Berwanger¹, Hélio Penna Guimarães¹, Fernanda Avezum², Álvaro Avezum³, Leopoldo Soares Piegas⁴

INTRODUÇÃO

A adequada prática da medicina baseada em evidências (MBE) pode ser definida como a integração das melhores evidências disponíveis na literatura com a experiência clínica individual¹. Sua prática é um processo de aprendizado contínuo, a partir do qual se convertem problemas médicos em questões clínicas, buscando evidências científicas relevantes para responder a estas questões, analisando criticamente estes estudos e aplicando os resultados, se válidos, no manuseio dos pacientes^{2,3}.

Dentro dos conceitos desse novo paradigma busca-se também uma releitura do ensino da semiologia, denominada de semiologia baseada em evidências (SBE)⁴⁻⁶. Tal estratégia propõe que o médico, além do conhecimento correto de técnicas de entrevista e de exame físico, esteja familiarizado com conceitos clínico-epidemiológicos, como sensibilidade, especificidade, *likelihood ratios* e probabilidades pré e pós-teste sobre sinais e sintomas, que idealmente devem provir de estudos com metodologia e poder estatístico adequados. Essa nova proposta tem por objetivo fortalecer a capacidade diagnóstica do exame clínico e, conseqüentemente, otimizar a solicitação de exames complementares.

Este artigo fornece uma breve introdução sobre alguns conceitos e habilidades necessários para praticar Semiologia Baseada em Evidências aplicando este novo modelo para a hipertensão arterial sistêmica (HAS).

ONDE BUSCAR EVIDÊNCIAS SOBRE ANAMNESE E EXAME FÍSICO?

A busca por evidências acerca da utilidade de dados de história e exame clínico pode ser feita através da consulta em diferentes fontes, a exemplo das listadas no quadro 1.

Quadro 1. Fontes de busca de evidências sobre anamnese e exame físico.

Livros-texto

Evidence-Based Physical Diagnosis (McGee *et al.*)
Diagnostic Strategies for Common Medical Problems
Evidence-Based Diagnosis (Ebell *et al.*)

Portais de grupos de pesquisa específicos

Clinical Examination Research Interest Group
(www.sgim.org/clinexam.cfm)
Care Study Group (www.carestudy.com)

Busca por artigos em bancos de dados eletrônicos

PubMed (utilizar a ferramenta Clinical Queries, diagnosis)
(www.pubmed.com)
SumSearch (utilizar a ferramenta Physical Findings)
(sumsearch.uthscsa.edu/)

Recursos eletrônicos para uso em computadores de bolso (Palms e Pocket PCs)

EBM Tables (www.cebm.utoronto.ca/palm/nnt/)
MedRules (pbrain.hypermart.net/medrules.html)

Sites para busca eletrônica de regras de predição clínicas

InfoRetriever (www.infopeoms.com/)
Centre for EBM – University of Toronto (www.cebm.utoronto.ca/)
The Medical Algorithms Project (www.medal.org/)
Clinical Decision Rules
(www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/OHDEC/)

Destaca-se cada vez mais entidades que fornecem informações clínicas para uso em computadores de bolso (como *Palms e Pocket PCs*). Tais recursos permitem uma consulta rápida de evidências sobre o tema, com possibilidade de aplicação imediata das informações à beira do leito.

Recebido: 05/10/2004 Aceito: 30/10/2005

1 Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia de São Paulo.

2 Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), MG.

3 Diretor da Divisão de Pesquisa do "Dante Pazzanese" de Cardiologia de São Paulo.

4 Diretor Técnico do "Dante Pazzanese" de Cardiologia de São Paulo.

Correspondência para: Otávio Berwanger. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5085-4204; fax: (11) 5573-5091; e-mail: otavioberwanger@yahoo.com.br

QUE TIPOS DE DELINEAMENTO DE PESQUISA SÃO UTILIZADOS PARA ESTUDAR DADOS DE HISTÓRIA E EXAME FÍSICO EM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA?

Geralmente, os delineamentos de pesquisa utilizados para estudar dados de exame clínico são o estudo transversal (*cross-sectional study*), incluindo revisões sistemáticas dos mesmos e escores de predição clínica (*clinical prediction rules*).

No caso de estudos transversais, considera-se que o estudo capaz de gerar a evidência de maior qualidade é aquele no qual existe uma comparação independente e cega de sinais e sintomas de interesse com um padrão-ouro validado em uma amostra consecutiva e apropriada de pacientes⁷.

Uma outra forma de avaliar o desempenho diagnóstico de dados semiológicos é através de um tipo de estudo denominado de escores (ou regras) de predição clínica (*clinical prediction rule*). Esse tipo de delineamento de pesquisa é um estudo observacional no qual em uma amostra, denominada de amostra de derivação, é estudado a capacidade de certos fatores (geralmente dados clínicos a exemplo de história exame físico) de prever algum desfecho de interesse. A partir dos resultados é montado um escore (ou regra) clínica onde são incluídos aqueles fatores que são capazes, em um modelo multivariado, de prever, de forma independente, esses desfechos de interesse^{8,9}. Esse escore, idealmente, deve então ser testado em uma amostra independente (amostra de validação).

Com base em critérios metodológicos, McAllister *et al.* estabeleceram níveis de evidência para estudos com enfoque diagnóstico, onde o nível 1 é aquele de maior rigor científico, ou seja, menos exposto a erros sistemáticos⁵ (Quadro 2).

Dessa forma, a partir da gradação em níveis de evidência descritos no quadro 2, é possível determinar os dados relevantes a serem considerados na história e exame físico de pacientes hipertensos.

Quadro 2. Níveis de evidência para estudos transversais com enfoque diagnóstico

- 1 Comparação independente e cega do teste em estudo com um padrão validado em um espectro adequado de pacientes consecutivos (no caso de escores de predição clínica é necessária validação em uma amostra independente);
 - 2 Comparação independente e cega do teste em estudo com um padrão validado em um espectro restrito de pacientes não-consecutivos;
 - 3 Comparação independente e cega do teste em estudo com um padrão validado em um espectro apropriado de pacientes, contudo o teste padrão não é aplicado em todos os pacientes;
 - 4 O teste padrão não é aplicado de forma independente e/ou cega;
 - 5 Opinião de especialistas.
-

Como avaliar criticamente um artigo sobre HAS com enfoque diagnóstico envolvendo história e exame físico?

Na busca de uma estratégia diagnóstica para a HAS, baseada em evidências, é indispensável avaliar criticamente os estudos individuais, a fim de estabelecer se seus resultados aplicam-se ou não ao paciente que se esteja examinando. O *Evidence Based Medicine Working Group*¹⁰⁻¹² propôs uma ficha de avaliação crítica de artigos sobre história e exame físico que foi adaptada para o diagnóstico da hipertensão arterial, conforme demonstrado no quadro 3.

COMO INTERPRETAR OS RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SOBRE EXAME CLÍNICO?

Estudos sobre história e exame físico em HAS geralmente apresentam seus resultados de duas diferentes formas:

- Desempenho diagnóstico individual;
- Escores de predição clínica.

DESEMPENHO DIAGNÓSTICO INDIVIDUAL DE ACHADOS DE HISTÓRIA E EXAME FÍSICO EM HIPERTENSÃO ARTERIAL

Assim como qualquer outro exame complementar, os diferentes sinais e sintomas em pacientes hipertensos possuem desempenho diagnóstico próprio, expresso por parâmetros clínico-epidemiológicos como sensibilidade (proporção de pacientes doentes que apresentam o sinal ou sintoma em estudo), especificidade (proporção de pacientes hígidos que não apresentam o sinal ou sintoma em estudo) e *likelihood ratios* para um teste positivo (LR +) e *likelihood ratio* para um teste

Quadro 3. Ficha de leitura crítica para artigos de história e exame clínico

A Os resultados do estudo são válidos?

1. Houve uma comparação do sinal/sintoma em estudo com um padrão-ouro validado para HAS?
2. O sinal/sintoma foi avaliado em um espectro adequado de pacientes? O padrão-ouro para HAS foi aplicado de forma cega e independentemente do sinal/sintoma em estudo?
3. Os métodos de pesquisa do sinal/sintoma foram descritos de forma a que possam ser reproduzidos? A experiência clínica em HAS dos examinadores foi descrita?
4. O escore foi validado em uma amostra independente (no caso de escores de predição clínica)

B Os resultados válidos são importantes?

1. Qual o desempenho diagnóstico do sinal/sintoma em estudo (calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razão de probabilidades)

C Os resultados válidos e importantes aplicam-se ao meu paciente hipertenso de forma individual?

1. Os sinais/sintomas estudados são reproduzíveis e de fácil aplicação?
-

negativo (LR -). Este representa aquele parâmetro por ser esse o mais informativo sobre o desempenho diagnóstico de um teste e, portanto, aquele de maior aplicabilidade na prática clínica. A LR (razão de probabilidades) expressa a probabilidade de um teste ser positivo em pacientes que têm a doença em relação à probabilidade desse mesmo teste ser positivo em quem não tem a doença.

A LR para um teste positivo e para um teste negativo pode ser calculada a partir da sensibilidade e da especificidade conforme demonstrado no quadro 4.

Uma vez calculado os valores da sensibilidade e da especificidade, pode-se obter os valores da LR para um teste positivo (LR +) e para um teste negativo (LR -), conforme demonstrado pelas fórmulas a seguir:

$$LR+ = \text{sensibilidade}/(1-\text{especificidade})$$

$$LR- = (1-\text{sensibilidade})/\text{especificidade}$$

Achados semiológicos com LR de altos valores (LR > 10) podem confirmar a presença de uma doença, enquanto achados com LR muito baixas (< 0,1) podem indicar que a doença é muito pouco provável. Já LR com valores ao redor de 1 indicam que a presença ou ausência do achado clínico não é suficiente para confirmar ou excluir a presença da doença.

Por exemplo, imagine um paciente que no exame clínico, um paciente hipertenso apresente sopro abdominal. Qual o desempenho diagnóstico deste sinal para o diagnóstico de hipertensão arterial secundária (Estenose de artéria renal?) Após consulta na literatura médica encontra-se uma revisão sistemática de estudos diagnósticos, a qual demonstra que a presença de sopro abdominal sistólico possui um LR + de 2,1¹³. Dessa forma, pode ser dito que a presença deste sinal é 2,1 vezes mais provável em alguém com hipertensão arterial do que em um indivíduo sem esse diagnóstico. Entretanto, quando há a presença de sopro abdominal sistólico e diastólico, o LR + obtido é de 39.

LR também podem ser utilizadas para estimar a probabilidade pós-teste da doença, ou seja, se o achado clínico está presente, qual a probabilidade do paciente ter a doença? Essa justamente representa a sua principal vantagem em relação a outros parâmetros como a sensibilidade e a especificidade, ou seja, pode-se utilizar esse parâmetro à beira do leito para

o paciente individual. Esse cálculo pode ser facilmente obtido através de um nomograma proposto por Fagan conforme demonstrado a seguir. Esse nomograma leva a prevalência (probabilidade pré-teste da doença), a LR do achado clínico e a estimativa da probabilidade da doença (probabilidade pós-teste). Assim, traçando-se uma linha hipotética que une os valores de prevalência hipertensão arterial secundária de 1% a 2% (em uma população hospitalar, por exemplo, um paciente hipertenso atendido em um ambulatório de clínica médica) com a LR + de 2 (sopro abdominal) podemos estimar a probabilidade de HAS secundária em cerca de 2% (Figura 1 – linha cheia). Dessa forma, na ausência de outros sinais e sintomas clínicos sugestivos, este achado não auxilia de forma expressiva. Se, contudo, o paciente apresentar sopro abdominal sistólico e diastólico, somente com dados semiológicos (os quais estão disponíveis universalmente e com custo zero!!!!) podemos determinar que a probabilidade do paciente ter estenose de artéria renal situa-se ao redor de 30% (Figura 1 – linha pontilhada). Vale lembrar que os valores de LR podem ser utilizados em seqüência, ou seja, se fossemos agora verificar a contribuição de um outro achado para o diagnóstico de estenose de artéria renal, partiríamos de uma probabilidade pré-teste de 39% e não mais de 1% .

Atualmente, ao invés de utilizar o nomograma, pode-se realizar ainda mais rapidamente uma estimativa de probabilidade pós-teste da doença através do programa *Stats Calculator* que encontra-se disponível para *download* gratuitamente no site do Centre for Evidence-Based Medicine da Universidade de Toronto (Quadro 1). Esse programa também é disponível para *Palms e Pocket PCs*.

ESCORES DE PREDIÇÃO CLÍNICA

Na prática clínica diária, geralmente que o desempenho diagnóstico dos achados é avaliado de forma conjunta e não individual. Dessa forma, o uso das regras de predição pode apresentar vantagens, uma vez estima a probabilidade da doença estar presente de acordo com a presença de achados de história e exame físico capazes de predizer a ocorrência de uma doença. Alguns exemplos de escores de predição clínica podem ser encontrados nos endereços eletrônicos sugeridos no quadro 1.

CONCLUSÃO

A medicina baseada em evidências agrega à prática clínica um novo paradigma da semiologia baseada em evidências incorporando à propedêutica médica sólidos e robustos achados para o fortalecimento do exame clínico e diagnóstico efetivo, eficaz e eficiente.

Quadro 4. Sensibilidade e da especificidade do *likelihood ratio*.

| Sinal ou sintoma | | Doença | | |
|------------------|----------|--------|-------|---------------|
| | | A | b | |
| Ausente | Ausente | A | b | A + b |
| | Presente | C | d | C + d |
| | | a + c | b + d | A + b + c + d |

Sensibilidade: a/(a + c); especificidade: d/(b + d).

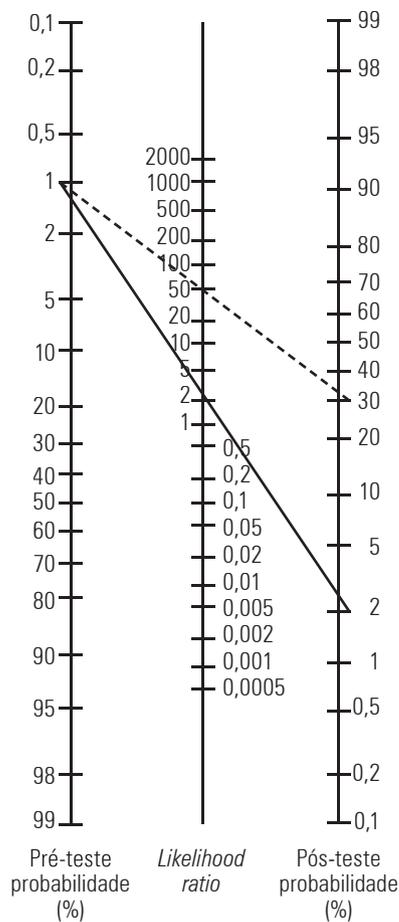


Figura 1. Nomograma para a utilização das *likelihood ratios* (LR).

REFERÊNCIAS

1. Sackett DL, Rosenberg W, 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;268:2420-5.
3. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical-problem-solving. *BMJ* 1995;310:1122-5.
4. Sackett DL, Rennie D. The science of the art of the clinical examination. *JAMA* 1992;267:2650-52.
5. McAlister FA, Straus SE, Sackett DL. Why we need large, simple studies of the clinical examination: the problem and a proposed solution. *Lancet* 1999;354:1721-24.
6. Berwanger O, Duncan BB. Semiologia Baseada em Evidências. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani E. *Medicina Ambulatorial* 3ed. Artes Médicas, Porto Alegre 2003.
7. Read MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645.
8. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-99.
9. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-94.
10. Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to medical literature VI. How to use an article about a diagnostic test A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271:389.
11. Evidence-Based Medicine Working Group. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:703.
12. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XXII: how to use articles about clinical decision rules. *JAMA* 2000;284:79-84.
13. Turnbull JM. Is Listening for Abdominal Bruits Useful in the Evaluation of Hypertension? *JAMA* 1995;274:1299-301.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in arterial hypertension

Coordenadores: Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

Obesidade e hipertensão arterial: aspectos fisiopatológicos Mechanisms of obesity-induced hypertension: physiopathological mechanisms

Alexandre Alves da Silva¹

A OBESIDADE É UM SÉRIO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Nas últimas décadas, a obesidade na população brasileira e mundial aumentou de forma impressionante. Nos Estados Unidos, por exemplo, mais de 65% da população adulta pode ser considerada obesa ou com sobrepeso¹. No Brasil, os índices de obesidade também têm-se elevado drasticamente, principalmente entre crianças e adolescentes², sendo que a obesidade está alcançando a categoria de inimiga pública número um. A obesidade aumenta o risco de doença cardiovascular devido a vários fatores associados com o ganho de peso como a hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerose e doença renal crônica. Muitos destes fatores são interdependentes e a ocorrência simultânea de dois ou mais fatores de risco pode apresentar uma relação não-linear com o risco cardiovascular, de forma que o risco final pode ser muito maior que a soma do risco estimado de cada fator isoladamente.

A obesidade também está associada ao desenvolvimento de proteinúria e perda gradativa da função renal³ e ocorrência elevada de lesões renais como glomeruloesclerose e glomerulomegalia, cuja incidência aumentou em dez vezes em um curto período de dez anos⁴, concomitante com o rápido crescimento dos índices de obesidade. Os mecanismos pelo qual o ganho de peso aumenta o risco de danos ao rim ainda não são bem entendidos, mas provavelmente envolvem uma combinação de fatores hemodinâmicos e metabólicos. Por exemplo, o aumento no ganho de peso causa vasodilatação pré-glomerular e grande elevação da taxa de filtração glomerular, permitindo maior transmissão da pressão arterial aos capilares glomerulares⁵. Esta facilitação da transmissão da pressão arterial sistêmica

até o glomérulo, aliado ao aumento dos níveis de glicemia e de lipídeos, pode levar à exacerbação dos efeitos de uma pequena elevação da pressão arterial em causar danos ao rim. É importante salientar que a duração e o tipo de obesidade também são fatores muito importantes a serem considerados quando da avaliação do risco cardiovascular dos pacientes obesos. Por exemplo, o risco de desenvolver hipertensão arterial e doença cardiovascular é maior em pacientes com obesidade central (acúmulo maior de gorduras no abdômen), do que em pacientes com obesidade periférica (acúmulo maior de gordura subcutânea nas pernas e glúteos)⁶, enquanto que o risco de desenvolver diabetes é maior quanto mais prolongada a duração da obesidade⁷. Todos estes fatores e suas complexas interações conferem à obesidade alto grau de morbidade e mortalidade e dificulta o tratamento destes pacientes. Esta breve revisão, no entanto, será focada nos principais mecanismos responsáveis pela principal causa de doenças cardiovasculares associada à obesidade: a hipertensão arterial.

ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NA OBESIDADE

A importância da obesidade, como principal causa de hipertensão, tem sido demonstrada de forma muito clara em estudos experimentais, clínicos e populacionais, indicando que a obesidade é um dos melhores prognósticos para o desenvolvimento futuro de hipertensão arterial⁸⁻¹⁰. Dados do Framingham Heart Study sugerem que ao ganho de peso está associado o desenvolvimento de hipertensão em 78% dos homens e 65% das mulheres⁹. Esta relação entre ganho de peso corpóreo e elevação dos níveis da pressão arterial também pode ser ob-

servada em indivíduos considerados magros ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$)¹¹ e pode ser modificada por vários fatores, como distribuição da gordura corpórea, duração da obesidade e fatores genéticos⁵. O ganho de peso está associado com o aumento da pressão arterial, sendo que a redução da massa corpórea, seja por dieta, aumento da atividade física ou intervenção cirúrgica, reduz os níveis pressóricos^{12,13}, ilustrando a relação entre o peso corpóreo e a pressão arterial.

Apesar de vários indivíduos obesos não apresentarem níveis de pressão arterial que os caracterizem como hipertensos (pressão arterial $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$), temos que lembrar que a pressão arterial na população apresenta distribuição Gaussiana e que o ganho de peso apenas desloca a curva de distribuição da pressão arterial para níveis mais elevados, não necessariamente ultrapassando os níveis clínicos de diagnóstico de hipertensão arterial pré-estabelecidos. Dessa forma, um indivíduo obeso com a pressão arterial dentro dos limites aceitos como normais poderia ter a sua pressão arterial reduzida se perdesse peso, sugerindo que a sua pressão arterial, antes de se tornar obeso, era menor e que a pressão atual, após o ganho de peso, talvez não seja ideal e possa aumentar o risco cardiovascular deste indivíduo.

AUMENTO DA REABSORÇÃO DE SÓDIO NA OBESIDADE

A principal característica do desenvolvimento da hipertensão arterial na obesidade é o aumento da retenção de sódio e líquidos pelo rim^{5,14}. O aumento da retenção de sódio, por sua vez, leva ao deslocamento da curva de natriurese pressórica, de modo que indivíduos obesos precisam de uma pressão arterial maior que o normal para manter o balanço entre a ingestão e excreção de sódio¹⁴. Na obesidade, também se observa o aumento da taxa de filtração glomerular como resposta compensatória ao aumento da reabsorção tubular de sódio¹⁵, que com o decorrer da obesidade, aliado ao aumento da pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia e aumento de fatores pró-inflamatórios, entre outros, pode causar dano ao rim e diminuir a função renal, o que poderia levar ao maior deslocamento da curva de natriurese pressórica e à elevação ainda maior da pressão arterial, criando-se, assim, um perigoso círculo vicioso.

Dentre os vários mecanismos que poderiam contribuir para a elevação da pressão arterial na obesidade, dois deles parecem contribuir em maior importância: ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e aumento da atividade simpática.

ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Apesar do aumento da retenção renal de sódio e expansão do volume extracelular ser uma característica da obesidade, vários estudos em humanos e em modelos experimentais de obesidade

revelam modesta ativação dos componentes do SRAA. Por exemplo, a obesidade está relacionada com aumento da atividade da renina, aumento do angiotensinogênio, da enzima de conversão de angiotensina e também aumento dos níveis plasmáticos da aldosterona^{16,17}. Outras evidências, que também demonstram a importância do SRAA como um dos mecanismos responsáveis pela retenção de sódio e elevação da pressão arterial na obesidade, são encontradas em estudos realizados em modelos experimentais de obesidade e em humanos obesos, nos quais o bloqueio crônico do receptor tipo-1 da angiotensina II ou da enzima de conversão de angiotensina diminuiu a retenção de sódio e o aumento da pressão arterial^{5,18}. Outra vantagem do bloqueio do SRAA, como tratamento da hipertensão em pacientes obesos, seria a capacidade de alguns inibidores do receptor de angiotensina também possuírem outros efeitos metabólicos benéficos¹⁹ e o retardamento da lesão renal em pacientes diabéticos tratados com inibidores da enzima de conversão²⁰.

Outro componente do SRAA, pouco estudado na obesidade, mas que também pode ter participação importante na retenção de sódio e hipertensão arterial, é a aldosterona. Os níveis circulantes da aldosterona também estão aumentados na obesidade^{16,17} e o bloqueio crônico do receptor de aldosterona também se mostrou eficiente em reduzir a retenção de sódio e elevação da pressão arterial com o excesso de ganho de peso¹⁷. Além disso, o bloqueio do receptor de aldosterona também atenuou a hiperfiltração glomerular normalmente associada à obesidade¹⁷, que combinado à redução da pressão arterial, sugere que a inibição dos efeitos da aldosterona pode diminuir significativamente a progressão da doença renal crônica em pacientes obesos.

ATIVAÇÃO SIMPÁTICA NA OBESIDADE

Na obesidade, também se observa maior ativação do sistema nervoso simpático, e em especial da ativação simpática renal²¹. No entanto, o aumento na atividade simpática não parece ser homogêneo para todos os tecidos e órgãos em indivíduos obesos. Enquanto se verifica maior ativação simpática para os rins e musculatura esquelética em obesos comparados a indivíduos magros²², a atividade simpática cardíaca não parece estar aumentada¹⁶. Além disso, indivíduos com obesidade central apresentam maior frequência de atividade simpática aumentada do que indivíduos com obesidade periférica^{23,24}. Porém, os mecanismos relacionados ao aumento seletivo da atividade simpática ainda são desconhecidos. Além de atividade simpática aumentada, outras evidências apontam para grande participação do sistema nervoso simpático na gênese da hipertensão arterial associada à obesidade. Bloqueio dos receptores adrenérgicos em indivíduos obesos ou denervação simpática renal em modelos experimentais de obesidade causam maior redução da pressão arterial do que em não-obesos^{25,26}.

Embora os mecanismos pelo qual a atividade simpática se eleva com o ganho excessivo de peso ainda não estejam totalmente esclarecidos, o aumento dos níveis circulantes de leptina parece contribuir de forma importante para o aumento da atividade simpática na obesidade. A leptina é produzida pelos adipócitos e atravessa a barreira hematoencefálica, ativando os seus receptores localizados em várias regiões cerebrais, em especial no hipotálamo, levando à diminuição do apetite e aumento do metabolismo, este último via aumento da atividade simpática^{27,28}. O aumento dos níveis plasmáticos de leptina também está relacionado ao aumento da atividade simpática renal^{28,29}, sendo que a infusão crônica de leptina em ratos, que reproduzem a elevação da leptinemia em níveis comparáveis aos observados em humanos com obesidade severa, aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca, apesar de causar significativa perda de peso, que normalmente estaria associada à redução da pressão arterial³⁰. Além do mais, bloqueio da atividade simpática previne completamente o aumento pressórico causado pela infusão de leptina³¹. Outra forte evidência, de que a leptina contribui para o aumento da atividade simpática na obesidade, é que em todos os modelos experimentais de obesidade em que se verifica mutação no gene da leptina ou do receptor da leptina não se observa aumento da pressão arterial, apesar da obesidade mórbida destes modelos^{32,33}. Em humanos, por exemplo, mutação do gene da leptina está associada a desenvolvimento precoce de obesidade mórbida, mas diminuição da atividade simpática e ausência de hipertensão³⁴.

Estudos recentes indicam que, para que a leptina estimule a atividade simpática, ela tem que estimular a via das melanocortinas no hipotálamo³⁵. Por exemplo, a inibição farmacológica dos receptores 3 e 4 de melanocortina, localizados no hipotálamo, previne completamente os efeitos metabólicos e cardiovasculares da leptina³⁶. Em camundongos com deleção do receptor 4 de melanocortina, também não se observa hipertensão ou taquicardia quando comparados a camundongos selvagens, apesar do desenvolvimento de várias características da síndrome metabólica nestes camundongos, tais como obesidade severa, hiperleptinemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e dislipidemia³⁷. Apesar do fato de mutações do receptor tipo 4 de melanocortina ser uma das principais causas de obesidade monogênica em humanos³⁸, não há dados disponíveis que comprovem a importância destes receptores no controle da atividade simpática em humanos obesos.

Outros fatores presentes na obesidade como hiperinsulinemia, dislipidemia e disfunção endotelial também podem contribuir na elevação da pressão arterial na obesidade. Porém, vários estudos que investigaram a importância destes fatores isoladamente para o controle da pressão arterial não encontraram evidências significativas de que estes possam, de fato, contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial^{14,15,39,40}. No entanto, é possível que estes fatores, apesar de

aparentemente não contribuírem diretamente para a elevação da pressão arterial com o desenvolvimento da obesidade, possam potencializar os efeitos pressóricos causados pelo aumento da atividade simpática e do SRAA. Estes fatores também podem potencializar o dano renal causado pela elevação pressórica e hiperfiltração glomerular e, assim, contribuir para a manutenção dos elevados níveis da pressão arterial na obesidade.

EM RESUMO

A obesidade na população brasileira, e mundial, tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. Com a obesidade aumenta-se também o risco cardiovascular e o risco de desenvolver doença renal. Um dos principais fatores responsáveis pelos efeitos danosos da obesidade é a hipertensão arterial associada ao ganho excessivo de peso, causada, principalmente, pelo aumento da atividade simpática renal e ativação inapropriada do sistema-renal-angiotensina-aldosterona (Figura 1). Campanhas que busquem focar os males associados à obesidade e os benefícios da perda de peso, dieta adequada e prática frequente de atividade física poderiam diminuir significativamente o risco cardiovascular e o risco de desenvolver outras patologias associadas à obesidade, como o diabetes e a síndrome metabólica. Estas iniciativas, no entanto, além de atingir a população em geral, deveriam também focar os profissionais da saúde, para que estes sempre incentivem seus pacientes a modificar o estilo de vida, para um estilo mais saudável e ressaltem a importância da manutenção de um peso corpóreo adequado em todas as fases da vida.

REFERÊNCIAS

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CCL. Prevalence and trends of obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
2. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):971-7.
3. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kid Dis* 2003;41:319-27.
4. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
5. Hall, JE, Jones DW, Henegar J, Dwyer TM, Kuo J. Obesity hypertension, and renal disease. In: R.H. Eckel (ed). *Obesity: Mechanisms and Clinical Management*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003. pp. 273-300.
6. Sundquist J, Winkeby MA, Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older Black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III; 1988-1994. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:109-16.
7. Wannamethee SG, Shaper GA. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1266-72.
8. He Q, Ding YZ, Fong DY, Karlberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. *Hypertension* 2000;36:165-70.
9. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prevent Med* 1987;16:234-51.
10. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva AA, Tallam L, Liu J. Impact of obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(5):386-92.
11. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994;12(12):1433-7.

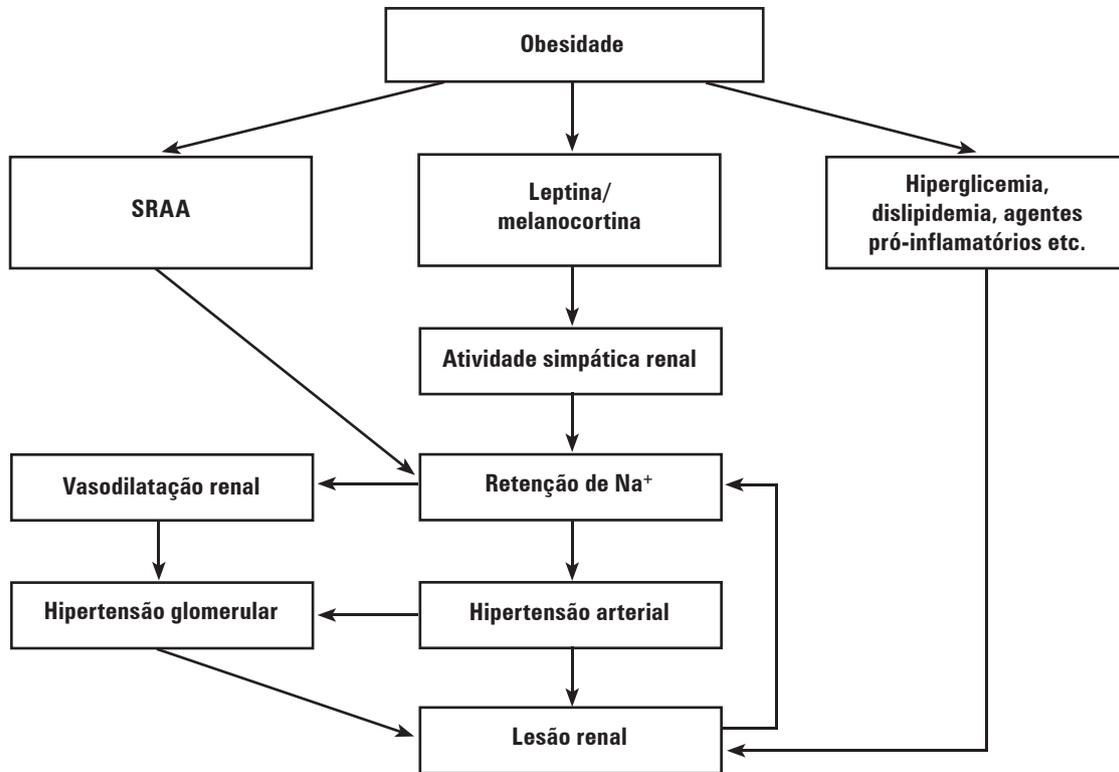


Figura 1. Diagrama dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial e lesão renal na obesidade.

12. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, and Klag MJ. Long-Term Effects of Weight Loss and Dietary Sodium Reduction on Incidence of Hypertension *Hypertension* 2001;35:544-9.
13. Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D, Wasan SK, Appel LJ. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002;40:612-8.
14. Hall JE. The Kidney, Hypertension, and Obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
15. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001;14:103s-15s.
16. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324(3):127-37.
17. De Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004;43(1):41-7.
18. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: A Multicenter Placebo-Controlled Trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997;30:140-5.
19. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005;42:S9-S16.
20. Zanella MT, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Treatment of Obesity Hypertension and Diabetes Syndrome. *Hypertension* 2001;38:705-8.
21. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction. *Am J Hypertens* 2001;14(6 Pt 2):139S-46S.
22. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Battista Bolla G, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538-42.
23. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106(20):2533-6.
24. Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(1):H414-8.
25. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001;14:694-8.
26. Kassab S, Kato T, Wilkins C, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 1995;25:893-7.
27. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
28. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-3.
29. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997;30:619-23.
30. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-14.
31. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002;39:496-501.
32. Hall, J.E., JJ Kuo, da Silva A, DePaula R, Liu J, Tallam L. Obesity, hypertension and renal disease. *Curr Opinions Nephrology & Hypertension* 2003;12:195-200.
33. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD, Haynes WG. Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow mice. *J Hypertension* 1999;17:1949-53.
34. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;10:3686-95.
35. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999;33:542-7.
36. da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 2004;43:1312-7.
37. Tallam LS, Stec DE, Willis MA, da Silva AA, Hall JE. MC4R deficient mice are not hypertensive or salt-sensitive despite obesity, hyperinsulinemia and hyperleptinemia. *Hypertension* 2005;46:325-32.
38. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monozygotic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005;56:443-58.
39. da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. *Hypertension* 2004;43:383-7.
40. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ Jr. Obesity-induced hypertension: Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993;22:292-9.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in arterial hypertension

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

Obesidade: abordagem clínica

Obesity: clinical approach

*Ingrid Dick de Paula*¹

A obesidade é uma doença crônica e progressiva, de proporções mundialmente epidêmicas. O aumento de sua prevalência vem ocorrendo em países desenvolvidos e em desenvolvimento, inclusive nas classes mais pobres, na população adulta e em crianças e adolescentes^{1,2}.

Nos Estados Unidos, a prevalência de obesidade (Índice da massa corpórea [IMC] ≥ 30 kg/m²) chega a 31% e de sobrepeso (IMC $> 25 < 30$ kg/m²) a 34%, totalizando 65% da população adulta, com excesso de peso e 15% de crianças e adolescentes obesos¹⁻³.

No Brasil, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2000), a prevalência média de excesso de peso da população adulta é de cerca de 40%⁴.

A obesidade está diretamente associada a elevado grau de morbidade, ao aumento de incidência de hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, hiperuricemia e resistência insulínica. Todas estas alterações resumem-se na Síndrome Metabólica, entidade que acomete 25% da população adulta global dos Estados Unidos e está relacionada à obesidade abdominal, apresentando risco cardiovascular bastante elevado para qualquer faixa etária⁴.

Especificamente, em relação à hipertensão arterial, na obesidade existem diversos mecanismos etiológicos, entre os quais a diminuição da natriurese, o aumento da atividade simpática central e periférica, a ativação do sistema renina-angiotensina. Todos estes fatores têm sido relacionados à resistência insulínica e à hiperinsulinemia. Inúmeros outros aspectos envolvidos na gênese da hipertensão na obesidade são citados, como por exemplo a redução dos níveis circulantes de peptídeo atrial

natriurético e efeitos de diversas adipocinas, entre elas a leptina, que seria um dos principais determinantes no aumento da atividade simpática^{4,5}.

O aumento na prevalência da obesidade e, conseqüentemente, na morbimortalidade a ela relacionados, vêm acarretando crescimento nos gastos diretos da sociedade com cuidados de saúde e indiretos devido à incapacidade funcional e queda no rendimento de trabalho.

Dessa forma, é de extrema necessidade que se instituem programas terapêuticos populacionais e especialmente preventivos.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os fatores genéticos, e eventualmente hormonais, podem participar da gênese da obesidade. No entanto, as mudanças ambientais e influências psicológicas são de extrema importância e muitas vezes definem a evolução da doença e do tratamento. Sendo assim, a anamnese e exame físico completos são de suma importância. A observação de detalhes do surgimento, evolução, sintomas de co-morbidades, tentativas terapêuticas são essenciais, bem como medicações em uso, a história médica pregressa, dados obstétricos no caso das mulheres (macrossomia fetal) e história familiar.

Ao exame físico, na classificação da obesidade, utilizam-se peso, estatura, IMC e a medida da circunferência abdominal. O grau de obesidade é definido de acordo com o IMC em: sobrepeso (IMC $> 25 < 30$ kg/m²), obesidade grau I (IMC $\geq 30 < 35$ kg/m²), grau II ($\geq 35 < 40$ kg/m²) e grau III (≥ 40 kg/m²). A distribuição corporal adiposa é definida como abdominal ou central se a circunferência abdominal for ≥ 102 cm, para homens ou ≥ 88 cm para mulheres⁴.

Outros dados de exame físico são bastante úteis, como a presença de *acanthosis nigricans*, que sugere resistência insulínica, xantomas e xantelasmas (dislipidemias), hirsutismo, hipertensão arterial, bócio e hepatomegalia (esteatose hepática).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais são direcionados pela avaliação clínica. No entanto, no mínimo glicose em jejum, lipidograma completo e ácido úrico devem ser solicitados. Outros exames vão depender da suspeita clínica, como por exemplo: GTT (diabetes), GTT com dosagem de insulina (resistência insulínica com ou sem diabetes)⁶, enzimas hepáticas, ultra-som abdominal (esteatohepatite), TSH (disfunção tireoidiana). Considerando-se o paciente obeso com hipertensão concomitante, também devem ser solicitados os exames indicados para auxiliar no diagnóstico correto da hipertensão e na avaliação da extensão do comprometimento de órgãos-alvo.

TRATAMENTO

A instituição do tratamento, principalmente no paciente obeso hipertenso que, portanto, já possui co-morbidades, deve pressupor o esclarecimento de diversos aspectos, para que se obtenha a melhor adesão possível:

1. A obesidade é doença e não questão de "vergonha na cara". Sendo doença crônica, freqüentemente não apresenta cura (< 5%, mundialmente), mas pode haver grande melhora. Dessa forma, deve haver controle periódico permanente, mesmo que espaçado em longo prazo;
2. É necessário que se estabeleçam metas a serem atingidas. Na maior parte das vezes não se pode exigir, e nem é este o objetivo, que o paciente atinja IMC "normal". A diminuição **lenta** e **gradual** de 10% do peso inicial costuma ser suficiente para a melhora das co-morbidades e diminuição dos riscos. Ir além deste valor depende muito do peso inicial e das condições clínicas do paciente;
3. Por fim, qualquer que seja a terapêutica adicional instituída, a base do tratamento sempre deverá incluir reeducação alimentar definitiva, atividade física regular, dentro das possibilidades do paciente e, muito freqüentemente, apoio psicológico.

A orientação alimentar visa, principalmente, induzir mudanças de hábito, culminando com a redução de cerca de 10% do peso inicial em seis meses, em média. Para tal, é necessária uma redução da ingestão de 500 kcal/dia, em pacientes com IMC entre 25 e 34 e de 500 a 1.000 kcal/dia naqueles com IMC ≥ 35 ^{4,7}.

A atividade física deve ser estimulada e aumentada gradativamente, sempre se levando em conta o grau de obesidade,

capacidade funcional, idade, co-morbidades e condições cardiopulmonares do paciente.

As alterações emocionais devem ser abordadas e acompanhadas por profissionais da área e tratadas como julgarem necessário. Jamais se deve submeter um paciente instável emocionalmente a uma dieta rigorosa e, principalmente, instituir medicação anorexígena nesta situação, sem avaliação de profissional de área emocional, sob riscos de descompensação.

O tratamento de alterações concomitantes, como do hipotireoidismo e da resistência insulínica, podem beneficiar a evolução da diminuição de peso.

Uma vez instituídas as medidas acima e não havendo sucesso, em alguns casos está indicado tratamento suplementar farmacológico ou cirúrgico.

O tratamento farmacológico é indicado a pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² com falha terapêutica e a pacientes com IMC ≥ 27 kg/m² na mesma situação e co-morbidades graves.

Existem três grupos de medicamentos aceitos para o tratamento da obesidade: os anorexígenos (catecolaminérgicos), também conhecidos como anfetamínicos; os sacietógenos (serotoninérgicos) e os inibidores de absorção de gordura^{2,4,7}.

Os catecolaminérgicos existentes no mercado brasileiro são: mazindol, fenproporex e anfepramona. Seu mecanismo de ação envolve aumento da atividade simpática por elevação da noradrenalina central. São, portanto, **contra-indicados** no paciente hipertenso, com história de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas e história de AVC. Além disso, são limitados para uso por apenas 12 semanas por qualquer paciente, devido ao alto índice de adição.

Entre os agentes serotoninérgicos, destaca-se a sibutramina, que age na sinapse reduzindo a recaptção de serotonina e noradrenalina. Seu uso é aprovado por dois anos. Recomenda-se monitoramento da pressão arterial, estando contra-indicada em pacientes com hipertensão instável, descontrolada, com doença coronariana e com idade acima de 65 anos. Igualmente, é desaconselhável seu uso em concomitância com outros inibidores de apetite ou qualquer medicação de ação central serotoninérgica, sob risco de desencadear síndrome serotoninérgica.

Outros medicamentos de ação serotoninérgica como fluoxetina, sertralina e bupropiona podem ser utilizados, embora tenham efeito fugaz e menos intenso. Eventualmente a fluoxetina pode desencadear ansiedade, por não ser ansiolítica e somente antidepressiva. Antes de utilizar medicação psiquiátrica, convém obter avaliação do paciente por profissional da área e a sua indicação do medicamento mais adequado.

O representante dos inibidores de gordura é o orlistat, que age na luz intestinal e não é absorvido substancialmente. Ocasionalmente diminuição de peso menos intensa e pode apresentar efeitos colaterais como diarreia oleosa, perda de óleo pelo ânus e

descontrole esfíncterico, principalmente se não houver controle de ingestão de gordura. É medicação bastante dispendiosa, porém pode ser utilizada por hipertensos e coronariopatas, sem aumentar o risco cardiovascular. Tem como efeitos adicionais a melhora do perfil lipídico, principalmente no diabetes.

Em paciente com IMC ≥ 40 ou ≥ 35 com co-morbidades graves e falha terapêutica, a última alternativa é a cirurgia bariátrica. A mais realizada é a cirurgia de Capella, onde se reduz o estômago, a princípio, a 20 ml e promove-se o desvio do duodeno e da primeira porção do jejuno. O paciente deve ser rigorosamente selecionado, em termos clínicos e psicológicos, e preparado para enfrentar não só o ato cirúrgico, como também as mudanças alimentares bastante restritivas, e estar disposto a realizar acompanhamento médico, nutricional e psicológico em longo prazo. O uso de multivitamínico é definitivo. Podem ocorrer complicações, não raramente, como por exemplo: aumento da incidência de alcoolismo, bulimia, outros transtornos alimentares, depressão e descontrole emocional em pacientes não adequadamente preparados, desnutrição e complicações perioperatórias⁸.

É importante que o paciente tenha noção de que a cirurgia é feita no estômago e não age no controle cerebral de sua vontade de comer, que pode permanecer. Em momentos de ansiedade, o alimento não poderá mais ser livremente ingerido sob risco de complicações.

REFERÊNCIAS

1. Dietz WH, Robinson TN. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005;352:2100-9.
2. Padwal R *et al.* Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1437-46.
3. Ten S, MacLaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
4. Zanella MT, Claudino AM. *Transtornos alimentares e obesidade*. 1ª ed., 2005, Manole, São Paulo. Parte 2: Obesidade.
5. Sharma AM, Chetty VT. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol* 2005;42:S3-S8.
6. Plodkowski RA, Krenkel J. Combined treatment for obesity and the metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2005 (Suppl 1);105:S124-30.
7. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004;12:1197-211.
8. Sjöström L. *et al.* for the SOS Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

Clinical Outcomes in Antihypertensive Treatment of Type 2 Diabetes, Impaired Fasting Glucose Concentration, and Normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Whelton PK, Barsilay J, Cushman WC, Davis BR, Illamathi E, et al.

Comentários: Isabela Dutra¹, Thais Valenti Branchi¹, Sandro Cadaval Gonçalves¹, Flávio Danni Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

A associação entre hipertensão (HAS) e diabetes melito tipo 2 (DM 2) resulta em aumento significativo do risco de doença cardiovascular e progressão para doença renal terminal^{1,2}. O sétimo JNC enfatiza a importância da intensificação do controle da pressão arterial neste grupo de pacientes³. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (I-ECA) têm sido recomendados como droga anti-hipertensiva inicial em pacientes diabéticos e com proteinúria, mas naqueles sem dano renal evidente esta indicação não está bem estabelecida³.

O maior ensaio clínico em hipertensão, o estudo ALLHAT⁴, avaliou mais de 42.000 hipertensos com idade superior a 55 anos, com pelo menos um fator de risco adicional para doença arterial coronariana, randomizados para clortalidona, lisinopril, anlodipino e doxazosina (este último suspenso por maior incidência de insuficiência cardíaca). Houve vantagem, ou pelo menos equivalência de efetividade, da clortalidona em relação aos outros fármacos na prevenção de diversos desfechos primordiais avaliados. Os pacientes tratados com clortalidona apresentaram discreto aumento na média dos valores glicêmicos, enquanto nos tratados com lisinopril não houve alteração destes valores médios. Mesmo não tendo se traduzido em maior incidência de eventos cardiovasculares nos cinco anos de seguimento, este achado ainda motiva intenso debate sobre a escolha do tratamento anti-hipertensivo.

O estudo em questão tem por objetivo avaliar o impacto sobre a incidência de desfechos clínicos de três opções iniciais de tratamento (I-ECA, diurético tiazídico ou bloqueador dos canais de cálcio) em hipertensos estratificados de acordo com níveis glicêmicos iniciais em diabéticos, com intolerância à glicose e normoglicêmicos.

Para tal, foi realizada análise, definida *a priori*, de 31.512 pacientes do estudo ALLHAT nas três categorias glicêmicas supracitadas, de acordo com a droga utilizada como primeira linha: anlodipino 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, lisinopril 10 mg, 20 mg e 40 mg ou clortalidona 12,5 mg e 25 mg. O desfecho primário avaliado foi a combinação de doença coronariana fatal e incidência de infarto do miocárdio não-fatal. As incidências de insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular encefálico (AVE) foram avaliadas como desfechos secundários preestabelecidos.

Entre os diabéticos, a pressão arterial sistólica foi significativamente menor no grupo tiazídico em relação a anlodipino. A mesma tendência foi observada nos normoglicêmicos. Os autores não encontraram diferença significativa em relação ao desfecho primário quando comparado clortalidona *versus* lisinopril nos três estratos glicêmicos,

em *versus* anlodipino entre diabéticos e normoglicêmicos. Porém, nos pacientes com intolerância à glicose, a incidência de eventos cardiovasculares foi significativamente maior no grupo anlodipino, em relação ao grupo clortalidona (RR = 1,73 [IC 95%: 1,10-2,72]).

Não houve diferença na mortalidade total e incidência de insuficiência renal nos três estratos glicêmicos com os três fármacos avaliados. Diabéticos alocados para anlodipino e normoglicêmicos alocados para anlodipino ou lisinopril apresentaram incidência de insuficiência cardíaca significativamente maior. A incidência de AVE (RR = 1,31 [IC 95%: 1,10-1,57]), e de desfechos cardiovasculares combinados (RR = 1,13, [95% IC:1,05-1,22]) foi maior entre os normoglicêmicos que receberam lisinopril, comparados aos que receberam clortalidona.

COMENTÁRIOS

Este estudo demonstra não haver superioridade de anlodipino ou lisinopril comparados à clortalidona em nenhum dos três estratos glicêmicos avaliados. Além disso, subgrupos de pacientes tratados com tiazídicos apresentaram melhor controle da pressão arterial, menos AVE e menos IC, dentre outros benefícios. Em relação a outros estudos com hipertensos e diabéticos, este representa a maior população avaliada com vistas à indicação do tratamento inicial.

Trata-se de um estudo emblemático, que reforça a indicação dos diuréticos tiazídicos como primeira escolha em hipertensos, independente do perfil glicêmico, por apresentarem eficácia igual ou superior a de outros grupos farmacológicos, boa tolerabilidade e custo reduzido.

REFERÊNCIAS

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003;289:76-9.
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:897-902.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.

LEITURA RECOMENDADA

Arch Intern Med 2005;165:1401-9.

Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al.

Comentários: Flávio Danni Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

Somente estudos de pequena ou média dimensão, geralmente dirigidos à avaliação de desfechos intermediários ou substitutos, tinham comparado fármacos anti-hipertensivos quanto a seu efeito sobre desfechos renais. Além disso, os estudos incluíam, em geral, pacientes com alguma anormalidade de função renal. O estudo ALLHAT, de grande poder estatístico, comparou, pela primeira vez, fármacos anti-hipertensivos quanto a seu efeito preventivo de desfechos renais primordiais em pacientes hipertensos.

O estudo ALLHAT avaliou mais de 42.000 hipertensos com idade superior a 55 anos, com pelo menos um fator de risco adicional para doença arterial coronariana, randomizados para clortalidona, lisinopril, anlodipino e doxazosina (este último suspenso por maior incidência de insuficiência cardíaca). Nesta análise nomearam-se dois eventos renais como desfechos de interesse: incidência de doença renal terminal e um desfecho composto por doença renal terminal e redução de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular. Creatinina igual ou superior a 2 mg/dL era critério de exclusão do ALLHAT. Não foram determinadas anormalidades de sedimento urinário, como microalbuminúria, na avaliação inicial. Na análise os pacientes, foram estratificados quanto a filtração glomerular (FG) basal em normal ou aumentada (≥ 90 mL/min por $1,73$ m²), redução leve (60 a 89 mL/min por $1,73$ m²), e redução moderada-severa de FG (< 60 mL/min por $1,73$ m²). Adicionalmente, os pacientes foram estratificados pela presença de diabetes melito.

Globalmente, não houve diferença na incidência de doença renal terminal ou do desfecho combinado de doença renal terminal ou redução de 50% na FG entre os três grupos experimentais. A FG ficou em média 3 a 6 mL/min por $1,73$ m² mais alta em pacientes alocados a anlodipino comparativamente a clortalidona. A despeito desta menor redução da FG em pacientes alocados a anlodipino, a incidência de doença renal terminal foi maior em pacientes com diabetes melito e FG entre 60 e 89 mL/min por $1,73$ m² tanto em pacientes tratados com anlodipino [RR 1,72 (1,01 – 2,95), P = 0,05], quanto em pacientes alocados a lisinopril [RR 1,74 (1,00 – 3,01) P = 0,05].

COMENTÁRIOS

Os resultados desta análise do estudo ALLHAT questionam fortemente um entendimento universal, qual seja, que alguns grupos de fármacos anti-hipertensivos, particularmente I-ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), seriam superiores para prevenir eventos renais, particularmente em pacientes com diabetes melito. Esta interpretação baseava-se em inúmeros estudos em que pacientes foram randomizados para I-ECA ou BRA *versus* placebo, desconsiderando-se o efeito hipotensor destes medicamentos. Em um dos únicos estudos comparativos entre fármacos anti-hipertensivos neste contexto, reconhecido pelo acrônimo de NESTOR e já comentado nesta secção¹, a evolução de microalbuminúria foi equivalente entre pacientes randomizados a indapamida e a enalapril. Os resultados do ALLHAT, neste aspecto, reforçam a importância do controle pressórico também para reduzir a incidência de doença renal terminal, aspecto em que os diuréticos se destacam. A vantagem de clortalidona em pacientes com diabetes e redução moderada da FG tem grande implicação clínica, pois muitos dos pacientes com hipertensão têm também diabetes e redução da FG. A menor redução da FG com anlodipino não se traduziu por menor incidência de doença renal terminal. Isto também tinha ocorrido no estudo AASK², em que anlodipino aumentou, inicialmente, a FG comparativamente a I-ECA (ramipril), mas reduziu menos a proteinúria. O ALLHAT não pode discernir, entretanto, sobre o efeito de anti-hipertensivos em presença de albuminúria ou microalbuminúria, pois estes parâmetros não foram determinados na linha de base do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22:1613-22.
2. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.

LEITURA RECOMENDADA

Arch Intern Med 2005; 165:936-46.

Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial

Björn Dahlöf, Peter S Sever, Neil R Poulter, Hans Wedel, D Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins, Sverre E Kjeldsen, Arni Kristinnsson, Gordon T McInnes, Jesper Mehlsen, Markku Nieminen, Eoin O'Brien, Jan Östergren, for the ASCOT investigators

Comentários: Thaís Valenti Branchi¹, Flávio Danni Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

Os benefícios dos agentes anti-hipertensivos na prevenção da morbimortalidade cardiovascular já estão bem-estabelecidos¹. Os pressupostos apresentados pelos autores para realização deste ensaio clínico baseavam-se em metanálise² que sugeria ser a terapia tradicional (diurético ou betabloqueador), menos eficiente na prevenção de doença arterial coronária. Assim, propôs-se investigar se a combinação de novas classes de agentes anti-hipertensivos (bloqueadores do cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina) é mais efetiva do que a associação tradicional.

O estudo incluiu 20 mil pacientes hipertensos, com idade entre 40 e 79 anos e que tinham, ao menos, outros três fatores de risco cardiovasculares. Eles foram randomizados para amlodipino 5 a 10mg e, se necessário, perindopril 4 a 8 mg, ou atenolol 50 a 100mg e, se necessário, bendroflumetiazida 1,25 a 2,5 mg e potássio. O desfecho primordial foi infarto do miocárdio não-fatal e fatal.

O estudo foi encerrado precocemente após se identificar maior mortalidade e incidência de outros desfechos secundários no grupo alocado à terapia baseada em atenolol. A redução de incidência do desfecho primordial, entre os alocados à terapia baseada em amlodipino, não foi significativa ($P = 0,105$). A incidência de AVC fatal e não-fatal (HR 0,77, 95%; CI 0,66 – 0,89), eventos e procedimentos cardiovasculares (HR 0,84, 95%; CI 0,78 – 0,9), mortalidade total (HR 0,89, 95% CI 0,81-0,99) e desenvolvimento de diabetes (HR 0,795%; IC 0,63 – 0,78) foram menores entre os pacientes alocados ao tratamento baseado em amlodipino. Além de concluir pela superioridade da estratégia baseada em amlodipino, os autores recomendaram a mudança de diretrizes com base nestes achados.

COMENTÁRIOS

A mídia médica tem-se apropriado destes resultados de forma distorcida, pois em revisões (e palestras, simpósios-satélites e congêneres) aponta-se que a associação de amlodipino e perindopril foi superior a associação de diurético com betabloqueador na prevenção de eventos cardiovasculares, invertendo a seqüência da segunda associação. A escolha por atenolol inicialmente (os pacientes só viriam a utilizar o diurético tiazídico na terceira visita) invalida o estudo para fins de decisão terapêutica. Os pacientes que receberam atenolol ficaram por longo período exposto a fármaco sabidamente ineficaz na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes idosos, como eram os pacientes do ASCOT. A pressão arterial foi mais elevada no grupo atenolol durante todo o estudo, com diferenças chegando a 5,9 mmHg na sistólica no terceiro mês. Os autores justificaram a escolha, por atenolol, por ser ela ainda referendada por diretrizes. Neste ponto têm razão, pois as diretrizes não se apropriaram das fortes evidências de que betabloqueadores, em particular o atenolol, não têm efeito superior a placebo em pacientes nesta faixa etária. O ensaio clínico conduzido pelo *Medical Research Council* britânico³, com pacientes idosos comparou diretamente diurético com atenolol e com placebo, demonstrando a absoluta ineficácia de atenolol. Re-análise dos ensaios clínicos iniciais que compararam terapia baseada em diuréticos ou betabloqueadores demonstrou que quando se iniciou o tratamento com betabloqueadores não houve proteção cardíaca⁴. Em estudo comparativo entre atenolol e metoprolol com diurético somente o segundo se mostrou eficaz⁵. Apesar destas sólidas evidências, ou talvez por causa destas sólidas evidências, inúmeros ensaios clínicos realizados, sob os auspícios da indústria farmacêutica, escolheram exatamente

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

atenolol ou outros betabloqueadores como fármacos de comparação com as novas opções. Nós e outros críticos temos destacado esta inadequação nos periódicos onde se publicaram estes estudos⁶⁻⁸. Há sobejas evidências de que diuréticos e não betabloqueadores ou outros fármacos devem ser a primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial^{9,10}. A melhor opção a ser adicionada, em pacientes que não responderem a diurético, será testada em estudo sucedido do ALLHAT, atualmente em planejamento nos Estados Unidos¹¹.

REFERÊNCIAS

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, *et al*. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
3. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: *Br Med J* 1992;338:1281-5.
4. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, *et al*. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277:739-45.
5. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglung G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-82.
6. Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? [Letter]. *Lancet* 2000;355:651.
7. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study [Letter]. *Lancet* 2002;359:2203.
8. Fuchs FD. Effect of different blood-pressure-lowering drugs on major cardiovascular events (letter). *Lancet* 2004;363:332.
9. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
10. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:35-41.
11. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trials. Major clinical trials of hypertension: what should be done next? *Hypertension* 2005;46:1-6.

LEITURA RECOMENDADA

Lancet 2005; 366: 895-906.

Nefropatia induzida por meio de contraste: uma realidade para quem se submete a exames invasivos

Valdigem BP¹, Procópio AGM¹, Guerra DM¹, Freitas CM¹, Belzare OEG¹, Lopez PRA¹, Pimenta ES¹, Sousa MG², Passarelli Jr. O², Borelli FAO², Amodeo C³

INTRODUÇÃO

A nefropatia induzida por contraste é uma doença que vem, na atualidade, aumentando sua incidência, tal fato pode ser atribuído à realização cada vez mais freqüente de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que empregam contraste radiológico e ao perfil clínico mais complexo dos pacientes que se submetem a tais exames. A nefropatia por contraste é a terceira causa de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados¹, rara em pacientes sem lesão renal prévia, aumentando sua freqüência com a progressiva redução da função renal². Caracteriza-se pela diminuição aguda da função renal após o uso de contraste endovenoso, em um período de 24 a 48 horas, com pico entre três e cinco dias e retorno ao valor basal entre sete e dez dias.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia por contraste são: disfunção renal prévia, diabetes melito, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva e uso concomitante de drogas nefrotóxicas.

Algum grau de disfunção renal prévia tem sido relatado em até 30% dos casos de nefropatia por contraste¹. Além disso, o risco aumenta quando uma segunda dose de contraste é administrada em período curto de tempo (72 horas) da primeira exposição, fato de importância clínica, já que não é infreqüente que pacientes sejam submetidos a procedimentos diagnósticos e a seguir tratados na mesma internação, o que eleva o risco de lesão renal em até 40%³.

RELATO DE CASO

GDNS, 39 anos, pardo, casado, porteiro, nascido nas Minas Gerais, procedente de São Paulo, capital.

Paciente hipertenso há 14 anos, portador de coronariopatia e insuficiência renal crônica, em tratamento conservador. Acompanhado na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, desde 1998. Relata história prévia de etilismo moderado. Nega tabagismo. Apresenta história familiar negativa para hipertensão arterial, diabetes ou coronariopatia.

Ao exame clínico: peso = 86 kg, altura = 1,70 m, FC = 78 bpm, IMC = 29 kg/m². Ausculta cardiopulmonar sem alterações, abdome sem massas ou visceromegalias, sem sopros abdominais ou carotídeos. PA = 240 x 160 mmHg. Restante do exame sem alterações. Na ocasião sua creatinina sérica era de 1,4 mg/dL, e apresentava sinais de sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma. Em uso de nifedipina retard 20 mg 3 vezes ao dia, HCTZ 25 mg 1 vez ao dia, atenolol 50 mg 1 vez ao dia.

Apresentou infarto agudo do miocárdio em 2000, sendo mantido em tratamento conservador. O cateterismo realizado, em novembro de 2000, apresentava artéria circunflexa ocluída no terço médio, o tronco da coronária esquerda e as artérias descendente anterior e coronária direita não possuíam lesões obstrutivas e o ventrículo esquerdo tinha aumento do seu volume sistólico final devido à hipocontratilidade ínfero-lateral. Após este período, o paciente abandonou o acompanhamento ambulatorial até novembro de 2004, quando compareceu para uma nova consulta médica. Nesta ocasião encontrava-se com níveis pressóricos de 180 x 130 mmHg em uso de nifedipina 20 mg 3 vezes ao dia, hidroclorotiazida 25 mg 1 vez ao dia e atenolol 100 mg 1 vez ao dia. Pelo quadro clínico daquele momento, foi prescrito furosemida 40 mg 1 ao dia, anlodipino 10 mg 1 vez

Recebido: 07/10/2004 Aceito: 10/11/2005

1 Médicos residentes da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia do Estado de São Paulo.

2 Médicos assistentes da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia do Estado de São Paulo.

3 Médico chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia do Estado de São Paulo.

Endereço para correspondência: Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo – SP. E-mail: fborelli@uol.com.br

ao dia, isossorbida 20 mg 2 vezes ao dia, metildopa 500 mg 3 vezes ao dia e hidralazina 50 mg 3 vezes ao dia, solicitado Doppler de artérias renais e marcado retorno para consulta médica ambulatorial em um mês. Em dezembro de 2004, na consulta de retorno não havia feito o Doppler de artérias renais e apresentava pressão arterial de 170 x 110 mmHg, creatinina sérica de 2,2 mg/dL e proteinúria de 1,7 g, sendo associado atenolol 50 mg 1 vez ao dia.

Em março de 2005, apresentava os mesmos níveis pressóricos e retorna com o Doppler de artérias renais somente em junho de 2005, cujo resultado sugeria estenose de artéria renal esquerda significativa (maior que 60%) e perda da diferenciação parênquima-sinusal. O rim esquerdo media na ocasião 8,2 cm e o rim direito 9,4 cm (diâmetros longitudinais). Ecocardiograma de julho de 2005 com hipertrofia moderada excêntrica e refluxo mitral moderado. Fração de ejeção estimada em 56%.

Internado para continuação de investigação de hipertensão arterial secundária, com arteriografia de aorta e artérias renais em 12 de julho de 2005. A creatinina sérica prévia ao procedimento era 2,2 mg/dL. Laudo da arteriografia: estenose suboclusiva de artéria renal esquerda. Realizada angioplastia com colocação de *stent* 6 x 18 mm no terço proximal de artéria renal esquerda em 20 de julho de 2005, recebendo alta após repouso (Figuras 1 e 2).

Em 27 de julho, foi avaliado no pronto socorro desta unidade com hipotensão sintomática, sendo mais bem adaptado o regime terapêutico para a ocasião.

Foi re-internado no dia 9 de agosto de 2005. Na ocasião apresentava, creatinina 5,3 mg/dL, potássio sérico 5,5 mEq/L e clearance de creatinina 15 mL/min. Repetido novo Doppler de artérias renais cujo resultado *intra-stent* estava mantido. Recebeu alta hospitalar no dia 18 de agosto de 2005, usando ticlopidina, ácido acetilsalicílico, atenolol 25 mg ao dia, furose-mida 80 mg/dia e nifedipina 60 mg/dia. Durante a evolução, na enfermaria, a creatinina sérica retornou progressivamente a níveis inferiores, porém, não retornando aos níveis prévios ao

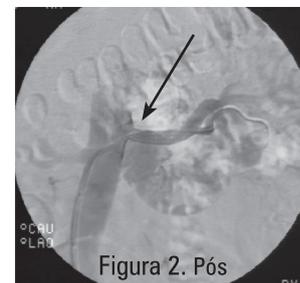
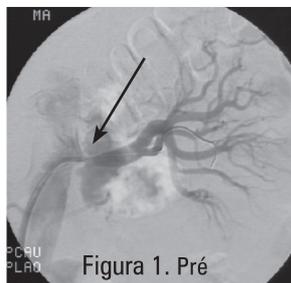


Figura 1 e 2. Estudo angiográfico de artérias renais (Figura 1) e coronariografia (Figura 2). Figura à esquerda mostra lesão suboclusiva ostial em artéria renal esquerda. Figura à direita mostra sucesso alcançado após angioplastia e implante de *stent* com restituição da luz do vaso.

primeiro procedimento. Podemos observar a evolução laboratorial no quadro 1.

DISCUSSÃO

Com o melhor prognóstico no tratamento dos pacientes nefropatas, estes alcançam hoje sobrevivência mais longa, permitindo o aparecimento de outras condições associadas. Isso se deve em parte à melhor compreensão da fisiopatologia da insuficiência renal crônica e em parte pela disposição de novos medicamentos e procedimentos para atenuar a progressão da doença.

A nefropatia induzida pela utilização dos meios de contraste radiológico é uma doença que vem apresentando incidência progressivamente maior, sendo uma das principais causas de insuficiência renal aguda, o que pode ser atribuído à realização cada vez mais freqüente de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que empregam tais substâncias e também ao perfil clínico mais complexo dos pacientes que se submetem a tais exames⁴. Devido à evolução benigna e etiologia provável consideramos o diagnóstico de nefropatia induzida por contraste.

Quadro 1. Evolução laboratorial de paciente com nefropatia induzida por meio de contraste.

| DATA | 19/8/1998 | 26/10/2004 | 03/3/2005 | 05/7 | 12/7* | 14/7 | 22/7** | 24/7 | 27/7 | 09/8 | 14/8 | 17/8 | 31/8 |
|-------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------|---------|----------|----------|-----------|----------|
| U | 43 | 61 | 54 | 59 | 107 | 124 | 129 | 129 | 184 | 208 | 132 | 132 | 74 |
| Cr. mg/dL | 1,4 | 2,3 | 2,1 | 2,3 | 2,4 | 3,1 | 2,5 | 3,4 | 5,3 | 5,8 | 4,0 | 4,0 | 3,8 |
| ClCr mL/min | | | 41 | | | | | | 15 | | | 29 | |
| PTN g/24 h | | | 1,7g | | | | | | N | | | N | |
| UI Alb | | 150 mg | | | | | | | | | | | |
| PA em mmHg | 240 x 120 | 170 x 110 | 178 x 124 | 170 x 120 | 180 x 110 | 155 x 100 | 130 x 80 | | 90 x 60 | 125 x 82 | 130 x 80 | 140 x 110 | 150 x 96 |

*Arteriografia; **Angioplastia

Esta patologia é definida como redução aguda da função renal que ocorre geralmente nas primeiras 24 a 48 horas, atingindo um pico em cinco dias após a administração do contraste, por via endovenosa, e retornando aos seus valores basais em um período médio de sete a dez dias. Na maioria das vezes, trata-se de um quadro de insuficiência renal aguda não-oligúrica reversível, no geral de bom prognóstico.

Sua fisiopatologia parece ser o resultado de uma combinação de ações deletérias que envolvem a toxicidade direta às células epiteliais dos túbulos renais, à isquemia na região da medula renal e à obstrução medular por deposição de proteínas e uratos.

Os dois principais fatores de risco para o desenvolvimento da nefropatia por contraste são a disfunção renal prévia e o diabetes melito. Outros fatores envolvidos, ainda que de menor importância, são a presença de insuficiência cardíaca, redução do volume arterial efetivo e uso concomitante de drogas nefrotóxicas, como antiinflamatórios não-hormonais e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

No caso relatado acima, o paciente apresentava disfunção renal em tratamento conservador e hipertensão arterial. Algum grau de disfunção renal prévia tem sido relatado em até 30% dos pacientes que desenvolvem nefropatia por contraste. Além disso, a incidência aumenta proporcionalmente ao número de exposições ao contraste e à quantidade de contraste utilizada em cada procedimento.

A melhor estratégia para prevenção da nefropatia por contraste ainda não está definida. Algumas medidas sugerem benefício, principalmente nos pacientes com risco elevado desta complicação. Dentre elas, as mais utilizadas estão o uso de contrastes de baixa osmolaridade ou preferencialmente iso-osmolares, a hidratação endovenosa prévia para o aumento do volume circulante efetivo, o uso da substância n-acetilcisteína, que tem uma função antioxidante com diminuição do dano celular e o uso de solução bicarbonatada no pré, trans e pós-

procedimento. Outras medidas têm sido investigadas, porém, sem demonstrar real benefício clínico, como o uso de dopamina, diuréticos como a furosemida e o manitol, teofilina, aminofilina, bloqueadores dos canais de cálcio, peptídeo natriurético atrial, antagonista da endotelina e prostaglandinas. A realização de hemodiálise pós-procedimento não tem demonstrado benefício na prevenção da nefropatia por contraste, já que a mesma pode diminuir o volume circulante efetivo e contribuir para a fisiopatologia do dano renal. Já a hemofiltração tem demonstrado melhores resultados, possivelmente por ser uma modalidade de substituição renal que mantém a estabilidade hemodinâmica, preservando o volume circulante⁴.

O tratamento na maioria dos casos é conservador, aguardando-se que o paciente recupere espontaneamente a função renal com medidas de suporte clínico e em algumas situações, quando necessária, a realização de procedimento dialítico. A maioria dos pacientes recupera completamente a função renal. No caso acima relatado, o paciente apresentava uma disfunção renal prévia importante. Foram realizadas algumas medidas preventivas, como a hidratação venosa e a administração de n-acetilcisteína. Apesar disso, evoluiu com piora da função renal, com recuperação lenta e parcial.

A melhora da função renal e a presença de um agente causal evidente motivaram a não realização de biópsia renal. Soma-se a isso a ausência de indícios nos exames complementares que apontassem para uma etiologia passível de tratamento específico após realização de biópsia.

REFERÊNCIAS

1. Murphy SW, Barret BJ, Parfrey OS. Contrast nephropathy. *J Am Nephrol* 2000;11:177-82.
2. Curhan GC. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA* 2003;289:606-8.
3. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Intern* 1998;53:230-42.
4. Nonaka, RO. Manejo do paciente renal crônico submetido a revascularização coronária percutânea, 2004 (tese de conclusão de curso de cardiologia), São Paulo, Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia.

NOVEMBRO DE 2005

10 a 13

American Society Of Nephrology

Philadelphia – EUA

12 a 16

American Heart Association

Dallas – EUA

DEZEMBRO DE 2005

09

**Fórum de Pesquisa em Exercício Físico e Reabilitação
Cardiovascular**

São Paulo – SP

FEVEREIRO DE 2006

15 a 17

64º Curso Intensivo de Cardiologia do Instituto Dante Pazzanese

Informações: (11) 5085-4024 / 5085-4099

São Paulo – SP

MARÇO DE 2006

11 a 14

American College of Cardiology Annual Meeting

Atlanta – EUA

MAIO DE 2006

25 a 27

XXVII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP)

Campos do Jordão – SP

AGOSTO DE 2006

3 a 5

XIV Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Curitiba – PR

OUTUBRO DE 2006

21 a 25

61º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e XXII Congresso Sul-Americano de Cardiologia

Recife – PE

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

E-mail: revbrashipertens@uol.com.br

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

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

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. 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 ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais, 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;336:309-15.

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. 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 de CD devidamente identificado, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações;

4. A Revista Brasileira de Hipertensão **publica artigos originais espontaneamente enviados**, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997;336:309-15 e atendidas as disposições expressas nos itens 5.1 a 5.6.2.

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 de Revisão** 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 de Revistas** – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al.*). Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume: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 x 12 cm) 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, Photoshop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras em cores é restrita a situações em que as cores sejam indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor.

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. Os originais e CDs somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal;
7. O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo;
8. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.