

HIPERTENSÃO

ISSN-1809-4260



- Apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica
- Privação de sono e doença cardiovascular
- Caso clínico: Hipertensão arterial em adultos jovens
- Monitorização ambulatorial da pressão arterial na insuficiência cardíaca
- Hipertensão arterial resistente: resultados de eficácia e tolerabilidade com um antagonista da endotelina
- Alimentos e doenças cardiovasculares
- Novos aspectos do sistema renina-angiotensina: inibidores de renina
- Fatores de risco para doenças cardiovasculares: importância da identificação e controle

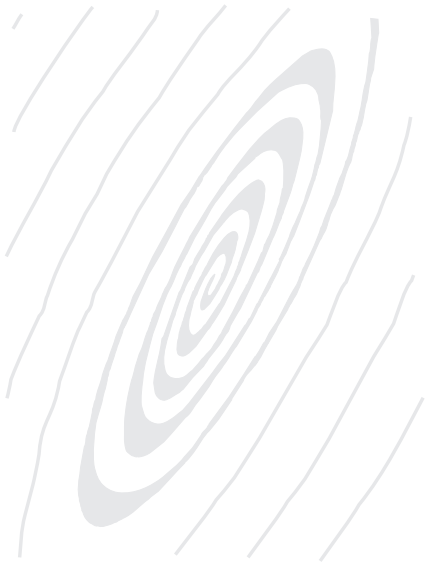
■ VOLUME 12
■ Nº 4 ■ 2009

**REVISTA DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**
<http://www.sbh.org.br>



EDITORIAL

EDITORIAL



Risco cardiovascular, hipertensão arterial & tentativas terapêuticas alternativas

Com a presença cada vez mais acentuada de informações médico-científicas nos meios de comunicação, como televisão, jornais, revistas e até na Internet, vêm se multiplicando o uso de agentes supostamente medicamentosos. Ou seja, mesmo sem a imprescindível comprovação científica, produtos das mais diversas origens estão sendo incorporados aleatoriamente por parte da população no controle de condições clínicas relevantes, a exemplo da própria Hipertensão Arterial.

A partir dessa constatação, a presente edição da revista Hipertensão dedica-se sobretudo a oferecer esclarecimentos sobre o assunto, particularizando inclusive a importância da atuação médica em valorizar e conquistar a adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo adequado a seu caso.

Nesse sentido, o Dr. Fernando Nobre, Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão, ressalta que a adesão à terapêutica anti-hipertensiva é um processo multifatorial, relacionado a fatores, como:

- conhecimento do paciente sobre a doença,*
- custo da medicação a ser utilizada,*
- orientações fornecidas pelo médico,*
- número de medicamentos utilizados,*
- número de tomadas por dia,*
- efeitos adversos decorrentes do tratamento instituído, entre outros (pág. 155).*

Por outro lado, a Dra. Juliana dos Santos Gil e o Dr. Heno Ferreira Lopes, da Unidade de Hipertensão do InCor do HCFMUSP, mostram que os alimentos podem ter impactos positivos ou negativos no sistema cardiovascular. A conhecida dieta do mediterrâneo, caracterizada pelo consumo de azeite de oliva (gordura monoinsaturada), peixes, frutas e hortaliças parece assegurar importante proteção cardiovascular. Entretanto, os supostos efeitos benéficos de certos oligoelementos, como o zinco e o selênio, ainda não foram efetivamente comprovados.

Além disso, ressaltam os pesquisadores do InCor, os resultados de estudos controlados e randomizados não têm confirmado as propaladas vantagens da suplementação vitamínica na dieta (pág. 144).

Esse número da revista também contempla outros temas de indiscutível relevância clínica, como as características do sono na hipertensão arterial e no desenvolvimento da doença cardiovascular (a partir da pág 124), MAPA na insuficiência cardíaca (pág. 136), hipertensão resistente: antagonista da endotelina (pág. 139) inibidores de renina (pág. 151) e ainda o Caso Clínico, desenvolvido pelo Dr. Dante M. A. Giorgi, do InCor HCFMUSP, focalizando a Hipertensão Arterial em Adultos Jovens (pág. 133).

Dra. Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora



ÍNDICE

ÍNDICE

Apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica	124
Privação de sono e doença cardiovascular	128
Caso clínico: Hipertensão arterial em adultos jovens	133
Monitorização ambulatorial da pressão arterial na insuficiência cardíaca	136
Hipertensão arterial resistente: resultados de eficácia e tolerabilidade com um antagonista da endotelina	139
Alimentos e doenças cardiovasculares	144
Novos aspectos do sistema renina-angiotensina: inibidores de renina	151
Fatores de risco para doenças cardiovasculares: importância da identificação e controle	155
Agenda	159

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BestPoint Editora (BG Cultural)

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São Paulo - SP

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2837. E-mail: bg@uol.com.br.

Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTB 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato.

Revisão: Márcio Barbosa.

As matérias e os conceitos aqui apresentados não expressam necessariamente a opinião da Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

HIPERTENSÃO

Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO (SP)

CO-EDITOR

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

CONSELHO EDITORIAL

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER (SP)

DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO (SP)

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI (SP)

DR. FLÁVIO D. FUCHS (RS)

DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM (GO)

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES (BA)

DR. CARLOS EDUARDO NEGRÃO (SP)

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN (SP)

DR. FERNANDO NOBRE (SP)

DR. WILLE OIGMAN (RJ)

DR. OSVALDO KOHLMANN JR. (SP)

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER (SP)

DR. AGOSTINHO TAVARES (SP)

DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS (MG)

DR. HILTON CHAVES (PE)

DR. ELISARDO C. VASQUEZ (ES)

DR. JOSÉ MÁRCIO RIBEIRO (MG)

DR. HENO FERREIRA LOPES (SP)

DRA. FRIDA LIANE PLAVNIK (SP)

DR. PAULO CESAR VEIGA JARDIM (GO)



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 3289-3279

E-mail: sbh@sbh.org.br

Home Page: <http://www.sbh.org.br>

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Fernando Nobre

Vice-Presidente

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Tesoureiro

Dra. Fernanda Marciano Consolin-Colombo

Secretários

Dra. Frida Liane Plavnik

Dra. Andréa Araújo Brandão

Presidente Anterior

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Conselho Científico

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Décio Mion Jr.

Dra. Dulce Elena Casarini

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Almeida

Dr. José Eduardo Krieger

Dra. Luiz Aparecido Bortolotto

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dra. Maria José Campagnole-Santos

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Paulo Cesar Veiga Jardim

Dr. Roberto Jorge Franco

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Rogério Andrade Mulinari

Dr. Wille Oigman



MÓDULO TEMÁTICO

Apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica

Obstructive sleep apnea and hypertension

Autores:

Rodrigo Pinto Pedrosa

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia,
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas
da Universidade de São Paulo

Luciano Ferreira Drager Eduardo Moacyr Krieger

Unidade de Hipertensão, Disciplina de Cardiologia –
InCor, HC-FMUSP

Geraldo Lorenzi-Filho*

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia,
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas
da Universidade de São Paulo

Palavras-chave: apneia do sono, hipertensão, doenças cardiovasculares, terapêutica.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, hypertension, cardiovascular diseases and therapeutics.

*Endereço para correspondência:

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia – Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco 1 – 7ª andar
05403-904 – São Paulo – SP
Telefax: (11) 3069-5486
E-mail: geraldo.lorenzi@incor.usp.br

Financiado por FAPESP, CNPq, FINEP.

Recebido em 21/09/2009. Aceito em 12/10/2009.

Resumo

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores levando a pausas respiratórias durante o sono. A AOS é muito prevalente na população em geral e ainda mais comum entre pacientes com diagnóstico de HAS já estabelecida. Entre os pacientes com HAS, a AOS é encontrada em mais de um terço, enquanto entre os pacientes com HAS refratária a prevalência pode chegar a 70%. Existem evidências crescentes de que AOS e HAS frequentemente coexistem não somente por terem fatores de risco comuns (sexo masculino, obesidade e idade) mas também porque a AOS contribui para a gênese da HAS. A AOS causa alterações hemodinâmicas e metabólicas não somente durante o sono, mas essas alterações persistem ao longo das 24h. Discutiremos as evidências epidemiológicas e os mecanismos fisiopatológicos que estabelecem uma relação causal entre AOS e HAS. Todas as evidências fazem com que a AOS seja hoje uma causa secundária de HAS, provavelmente a mais comum e a menos reconhecida.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction leading to episodes of apneas. OSA is very common in the general population but is particularly common among patients with an established diagnosis of systemic hypertension (HTN). Among patients with HTN and patient with refractory HTN the prevalence of OSA is around 30 and 70%, respectively. There is growing evidence that OSA and HTN frequently coexist not only because they share common risk factors (male sex, increasing age and obesity) but also because OSA contributes to the genesis of HTN. OAS causes hemodynamic and metabolic alterations that are present not only during sleep but also throughout the 24 hs period. In this brief review, the epidemiological and mechanisms linking OSA and HTN will be discussed. The scientific evidence lead to the recognition that OSA is a secondary cause of HTN, probability the most common and the least recognized.

Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) se caracteriza por episódios recorrentes de cessação completa (apneia) ou parcial (hipopneia) do fluxo aéreo decorrente do colapso das





vias aéreas superiores durante o sono. A AOS leva a quedas cíclicas da saturação arterial de oxigênio e sono fragmentado e está frequentemente associada a sonolência excessiva diurna¹. O diagnóstico é confirmado através da polissonografia noturna, considerada o exame de escolha para o diagnóstico.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta aproximadamente um bilhão de indivíduos em todo o mundo, sendo um importante problema de saúde pública². Projeta-se que 29,2% dos indivíduos maiores de 18 anos serão hipertensos em 2025². A HAS apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, como o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal³. O reconhecimento da associação entre HAS e AOS é uma área de grande interesse pois pode contribuir para uma melhor abordagem e controle dos pacientes com HAS.

Aproximadamente 3% a 10% dos hipertensos³ apresentam uma causa identificável de HAS. Estudos epidemiológicos mostram que a AOS acomete 24% dos homens e 9% das mulheres em uma população geral⁴. Entre os pacientes com HAS diagnosticada, a prevalência de AOS gira em torno de 35%, chegando a 70% em casos de hipertensão arterial refratária⁵. Existem evidências crescentes de que a AOS é uma causa frequente de HAS secundária. Atualmente a AOS é considerada uma causa secundária de HAS⁶. Nessa revisão, as evidências que apontam para uma relação causal entre AOS e a HAS serão revisadas de uma forma crítica. Essas evidências incluem estudos epidemiológicos, reconhecimento dos mecanismos que ligam a AOS e HAS e finalmente os trabalhos que demonstram que o tratamento da AOS contribuiu para a queda da pressão arterial sistêmica em pacientes com AOS e HAS.

Evidências epidemiológicas

O estudo mais citado da literatura é advindo da coorte de Wisconsin, que avaliou 709 indivíduos que responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica; também houve aferição de pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Após seguimento de quatro anos mostrou-se uma associação causal entre presença de AOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento⁷. Nesse mesmo estudo, os autores observaram uma relação dose-resposta entre a gravidade da AOS e o risco de aparecimento da hipertensão arterial. Outras coortes que se seguiram mostraram resultados semelhantes aos descritos^{8,9}. No entanto, um estudo recente do *Sleep Heart Health Study*¹⁰, o maior estudo prospectivo até o momento que avaliou o impacto da AOS no surgimento de HAS, mostrou uma fraca e não-significativa associação entre AOS e surgimento de HAS após correção pelo IMC, ao contrário do que havia sido publicado pelo mesmo grupo na análise transversal do mesmo estudo⁹. Esses dados recentes demonstram que essa é uma área de intensa investigação, mas que ainda existem controvérsias.

Mecanismos associados à HAS em pacientes com AOS

Os potenciais mecanismos que ligam a AOS com a HAS são múltiplos e incluem ativação simpática, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular e alteração no metabolismo de sal e água. Pacientes com AOS apresentam aumentos cíclicos da pressão arterial associados aos episódios de apneia. Os pacientes com AOS frequentemente não apresentam o descenso noturno da pressão arterial e são considerados *non-dippers*. Este padrão é considerado de risco aumentado para o surgimento de doença cardiovascular. As alterações no sistema cardiovascular que levam à HAS são sutis e muitas vezes iniciam suas manifestações após o decorrer de anos de instalação da AOS. Por exemplo, recentemente foi demonstrada uma associação entre AOS e lesões em órgãos-alvo normalmente atribuídas à hipertensão¹¹. Pacientes normotensos com AOS apresentam alterações estruturais cardíacas e rigidez arterial na mesma proporção que pacientes hipertensos, sendo que a associação desses dois fatores teve efeito aditivo no aumento da rigidez arterial, na massa do ventrículo esquerdo e consequentemente na porcentagem de hipertrofia ventricular.

O aumento da atividade simpática tem um papel central na ligação entre AOS e HAS. Os mecanismos envolvidos no aumento do tônus simpático na AOS estão aparentemente ligados à ativação do quimiorreflexo, que é o mecanismo dominante na regulação da resposta ventilatória e circulatória às mudanças do conteúdo arterial de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂)¹². A ativação quimiorreflexa leva ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume-minuto¹³. Os pacientes com AOS têm aumento dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas¹⁴. Somers *et al.* demonstraram, através de medidas contínuas no nervo fibular (microneurografia), aumento da atividade simpática ao longo da apneia, com um pico ao final da apneia, e diminuição quando a ventilação é restabelecida¹⁵. A atividade simpática no nervo fibular não está aumentada somente durante o sono, mas também durante o dia, sugerindo uma persistência das alterações no quimio e barorreflexo. Essa atividade está aumentada em portadores de AOS sem obesidade na mesma magnitude que em indivíduos obesos sem apneia, apresentando efeito somatório nos pacientes obesos e portadores de AOS¹⁶. Adicionalmente, o tratamento da AOS com máscara associada a pressão contínua positiva em vias aéreas (CPAP) durante a noite se correlacionou com diminuição significativa da atividade simpática determinada por dosagem plasmática e urinária de norepinefrina bem como atividade do nervo fibular¹⁷.

A ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático pode ser o mecanismo pelo qual há marca da retenção de sódio e água nos obesos devido à natriurese pressórica ineficaz e reabsorção tubular de sódio aumentada. Outro mecanismo proposto para a gênese da hipertensão nos obesos seria a compressão da medula renal pela gordura extrarrenal presente no hilo. Essas alterações seriam responsáveis pelo aumento da pressão do fluido intersticial e





consequente diminuição do fluxo sanguíneo na medula renal e posterior ativação do sistema renina-angiotensina¹⁸. Se a AOS faz parte desse mecanismo, contribuindo para o aumento da obesidade visceral, é algo que ainda precisa ser estabelecido.

O sistema renina-angiotensina está ativado na obesidade devido a mecanismos ainda não muito conhecidos. Ativação do sistema nervoso simpático, secreção de mediadores derivados dos adipócitos, aumento da reabsorção de sódio pelos rins, hiperinsulinemia ou hiperleptinemia são mecanismos propostos na gênese dessas alterações. Da mesma forma, é sabido que na AOS existem níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona em comparação com indivíduos de mesmo índice de massa corpórea¹⁹. Esses pacientes podem apresentar baixa atividade plasmática de renina e relação aldosterona/renina elevada, levando a falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primário²⁰. Esse fato tem importância terapêutica, pois sugere um efeito aditivo dos inibidores da aldosterona no controle pressórico desses pacientes, associado ao tratamento da AOS.

Vários trabalhos demonstraram a existência de disfunção endotelial em pacientes com AOS sem outras comorbidades^{21,22}. Embora não se conheçam os mecanismos exatos, sabe-se que há a participação de espécies reativas de oxigênio e de inflamação²³ levando a uma menor biodisponibilidade de óxido nítrico e, paralelamente, a uma maior produção de substâncias vasoconstritoras. Embora controverso, níveis aumentados de endotelina, vasoconstritor de ação prolongada, têm sido detectados em portadores de AOS com diminuição significativa após uso do CPAP²⁴. Em contraste, o óxido nítrico, cuja ação vasodilatadora é bem conhecida, encontra-se reduzido em portadores de AOS²⁵ e aumenta após tratamento com CPAP²⁶.

Efeitos do tratamento da apneia no sono

O tratamento de escolha da AOS consiste no uso do CPAP, que funciona como uma prótese pneumática para manter aberta a via aérea durante o sono²⁷. O CPAP promove remissão dos eventos respiratórios e consequentemente melhora a estrutura do sono e a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da AOS contribui para a queda da pressão arterial. Bazzano *et al.*²⁸, em recente metanálise, demonstraram a redução da pressão arterial de 818 participantes em 2,46 mmHg na pressão arterial sistólica e 1,83 mmHg na pressão arterial diastólica por meio do uso do CPAP. Entretanto, essa redução modesta da PA obtida nessa metanálise está sujeita a críticas, pois essa análise englobou uma população muito heterogênea, incluindo um número significativo de pacientes com HAS limítrofe ou mesmo normotensos, o que pode ter contribuído para redução modesta da pressão arterial²⁹.

Apenas dois estudos existentes até o momento com maioria de pacientes com HAS na randomização apresentam resultados opostos. Em um estudo de dois meses de duração envolvendo pacientes com sonolência diurna e SAOS, randomizados para CPAP ou “Sham” CPAP (isto é, CPAP sem pressão efetiva para eliminar a AOS), houve redução de 10 mmHg na PA sistólica e diastólica de 24h no grupo CPAP. Já em outro estudo mais curto e com um número menor de participantes, em que os pacientes sem sonolência diurna fizeram um *crossover* para o uso do CPAP, não houve redução da PA com o uso do CPAP.

Concluindo, existe um número crescente de evidências de que a AOS é comum e contribui para o aumento da pressão arterial e de que o tratamento da AOS contribui para a queda da pressão arterial em pacientes hipertensos.

Referências bibliográficas

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, v. 22, n. 5, p. 667–689, 1999.
2. EZZATI, M.; LOPEZ, A.D.; RODGERS, A.; VANDER HOORN, S.; MURRAY, C.I. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, v. 360, p. 1347–1360, 2002.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2006), www.sbh.org.
4. YOUNG, T.; PALTA, M.; DEMPSEY, J.; SKATRUD, J.; WEBER, S.; BADR, S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, v. 328, n. 17, p. 1230–1235, 1993.
5. LOGAN, A.G.; PERLIKOWSKI, S.M.; MENTE, A.; TISLER, A.; TKACOVA, R.; NIROUMAND, M.; LEUNG, R.S.; BRADLEY, T.D. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.*, v. 19, n. 12, p. 2271–2277, 2001.
6. CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L. JR.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T. JR.; ROCCELLA, E.J.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, 2003.
7. PEPPARD, P.E.; YOUNG, T.; PALTA, M.; SKATRUD, J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.*, v. 342, n. 19, p. 1378–1384, 2000.
8. LAVIE, P.; HERER, P.; HOFFSTEIN, V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, v. 320, p. 479–482, 2000.
9. NIETO, F.J.; YOUNG, T.B.; LIND, B.K.; SHAHAR, E.; SAMET, J.M.; REDLINE, S.; D'AGOSTINO, R.B.; NEWMAN, A.B.; LEBOWITZ, M.D.; PICKERING, T.G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, v. 283, n. 14, p. 1829–1836, 2000.
10. O'CONNOR, G.T.; CAFFO, B.; NEWMAN, A.B.; QUAN, S.F.; RAPOPORT, D.M.; REDLINE, S.; RESNICK, H.E.; SAMET, J.; SHAHAR, E. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 179, p. 1159–1164, 2009.
11. DRAGER, L.F.; BORTOLOTTI, L.A.; FIGUEIREDO, A.C.; SILVA, B.C.; KRIEGER, E.M.; LORENZI-FILHO, G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*, v. 131, n. 5, p. 1379–1386, 2007.
12. NARKIEWICZ, K.; VAN DE BORNE, P.; MONTANO, N.; DYKEN, M.; PHILLIPS, B.; SOMERS, V. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 97, p. 943–945, 1998.
13. BRADLEY, T.D.; FLORAS, J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, v. 107, p. 1671–1678, 2003.
14. EISENBERG, E.; ZIMLICHMAN, R.; LAVIE, P. Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v. 322, p. 932–933, 1990.
15. SOMERS, V.; DYKEN, M.; MARK, A.; ABOUD, F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.*, v. 328, p. 303–307, 1993.
16. GRASSI, G.; GACCHINI, A.; TREVANO, F.Q.; DELL'ORO, R.; ARENARE, F.; TANA, F.; BOLLA, G.; MONZANI, A.; ROBUSCHI, M.; MANCIA, G. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*, v. 46, n. 2, p. 321–325, 2005.





17. SOMERS, V.; DYKEN, M.; CLARY, M.; ABOUD F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. **J. Clin. Invest.**, v. 96, p. 1897–1904, 1995.
18. HALL, J.E.; BRANDS, M.W.; HENEGAR, J.R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 892, p. 91–107, 1999.
19. MOLLER, D.S.; LIND, P.; STRUNGE, B.; PEDERSEN, E.B. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. **Am. J. Hypertens.**, v. 16, p. 274–280, 2003.
20. GOODFRIEND, T.L.; CALHOUN, D.A. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone theory and therapy. **Hypertension**, v. 43, p. 518–524, 2004.
21. KATO, M.; ROBERTS-THOMSON, P.; PHILLIPS, B.G.; HAYNES, W.G.; WINNICKI, M.; ACCURSO, V.; SOMERS, V.K. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 102, n. 21, p. 2607–2610, 2000.
22. NIETO, F.J.; HERRINGTON, D.M.; REDLINE, S.; BENJAMIN, E.J.; ROBBINS, J.A. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 169, n. 3, p. 354–360, 2004.
23. BUDHIRAJA, R.; PARTHASARATHY, S.; QUAN, S.F. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **J. Clin. Sleep Med.**, v. 3, n. 4, p. 409–415, 2007.
24. PHILLIPS, B.G.; NARKIEWICZ, K.; PESEK, C.A.; HAYNES, W.G.; DYKEN, M.E.; SOMERS, V.K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. **J. Hypertens.**, v. 17, n. 1, p. 61–66, 1999.
25. OZKAN, Y.; FIRAT, H.; SIMSEK B, TORUN M, YARDIM-AKAYDIN S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Sleep Breath**, v. 12, n. 2, p. 149–154, 2008.
26. LATTIMORE, J.L.; WILCOX, I.; SKILTON, M.; LANGENFELD, M.; CELERMAJER, D.S. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. **Thorax**, v. 61, n. 6, p. 491–495, 2006.
27. BASNER, R.C. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. **N. Engl. J. Med.**, v. 356, p. 1751–1758, 2007.
28. BAZZANO, L.A.; KHAN, Z.; REYNOLDS, K.; HE, J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. **Hypertension**, v. 50, p. 417–423, 2007.
29. FLORAS, J.S.; BRADLEY, T.D. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? **Hypertension**, v. 50, p. 289–291, 2007.





MÓDULO TEMÁTICO

Privação de sono e doença cardiovascular

Sleep deprivation and cardiovascular disease

Autores:

Flávia Baggio Nerbass

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia –
InCor, HC-FMUSP, Serviço de Fisioterapia do InCor,
HC-FMUSP

Luciano Ferreira Drager

Fernanda Consolim-Colombo

Eduardo Moacyr Krieger

Unidade de Hipertensão, Disciplina de Cardiologia –
InCor, HC-FMUSP

Josilene Lopes Dettoni

Geraldo Lorenzi-Filho*

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia –
InCor, HC-FMUSP

Palavras-chave: privação de sono, hipertensão, doenças cardiovasculares.

Key words: sleep deprivation, hypertension, cardiovascular disease.

*Endereço para correspondência:

Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia – Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco 1 – 7º andar
05403-904 – São Paulo – SP
Telefax: (11) 3069-5486
E-mail: geraldo.lorenzi@incor.usp.br

O Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia do InCor é financiado pela FAPESP, CNPq, FINEP, Fundação Zerbini, Fundação Faculdade de Medicina.

Recebido em 21/09/2009. Aceito em 12/10/2009.

Resumo

A privação de sono é cada vez mais frequente na sociedade moderna. A excessiva demanda econômica e social contribui para a redução do tempo total de sono numa sociedade 24 horas. A privação de sono pode ser tanto aguda (por exemplo, ficar uma noite sem dormir) como crônica e parcial (dormir poucas horas ao longo de grandes períodos). A privação de sono, tanto aguda como crônica, é um fator estressor para o organismo, causando um grande impacto negativo sobre os vários sistemas, incluindo o sistema cardiovascular. A privação de sono promove alterações autonômicas, alterações da regulação do barorreflexo, alterações inflamatórias e imunológicas. Existem evidências crescentes de que a privação crônica pode ser um fator etiológico para o desenvolvimento sustentado da hipertensão arterial sistêmica.

Abstract

Sleep deprivation is increasingly common in modern society. The excessive demand economic and social contribute to the reduction of total sleep time in 24 hours-society. Sleep deprivation can be acute (for example, one night without sleep) or chronic and partial (short sleep over long periods). Sleep deprivation, both acute and chronic, is a stressor factor to the body, causing a great negative impact on various systems, including the cardiovascular system. Sleep deprivation promotes autonomic changes, changes in baroreflex regulation, inflammatory and immunological changes. There is growing evidences that chronic sleep deprivation may be an etiological factor for the development of sustained hypertension.

Introdução

A privação de sono ocorre quando um indivíduo dorme uma menor quantidade de horas do que as necessárias para restabelecer as funções fisiológicas e cognitivas do seu organismo. A quantidade de sono considerada ideal para cada indivíduo é variável e difícil de ser estabelecida. A maior parte da população adulta dorme em média sete a oito horas por noite, existindo indivíduos que necessitam menos ou mais, correspondendo aos dormidores curtos e longos respectivamente. Apesar de ser difícil estabelecer o tempo “ideal” de sono





para cada indivíduo, podemos afirmar que vivemos numa sociedade privada de sono. A privação de sono pode ser classificada em total, parcial ou seletiva¹. A privação total corresponde ao tempo em que o indivíduo permaneceu acordado desde o final do último período de sono, situação comum, por exemplo, em trabalhadores em turnos. A privação parcial é definida pela redução na quantidade de horas dormidas em uma ou várias noites, em relação à necessidade diária individual². A privação seletiva decorre da restrição de apenas um estágio do sono, por exemplo: privação de sono REM ou do sono de ondas lentas, que ocorre mais frequentemente durante a realização de pesquisas científicas¹. Ainda pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo do tempo de exposição do indivíduo a esta condição.

A privação de sono tem se tornado cada vez mais comum em nossa sociedade, principalmente após a revolução industrial. A partir do final do século XVIII, houve a inclusão do período noturno às escalas de trabalho, que atualmente compreende cerca de 15% a 20% dos trabalhadores ativos³. Além disso, a evolução tecnológica e urbanização proporcionaram alterações no comportamento e estilo de vida da população na sociedade moderna^{1,4}. Desde então, o tempo de sono tem sido reduzido para suprir a maior demanda econômica e social, e os indivíduos têm se tornado constantemente privados de sono^{4,5}. Infelizmente, toda essa mudança de comportamento não ocorre sem um ônus para a fisiologia humana. A privação de sono não ocasiona somente alterações na ritmicidade circadiana, mas está associada a alterações hormonais – principalmente daqueles hormônios que são dependentes desta ritmicidade para serem secretados (noradrenalina, prolactina e hormônio do crescimento)² –, distúrbios do metabolismo⁶, obesidade, redução na sensibilidade à insulina predispondo desenvolvimento de diabetes^{4,7}, síndrome metabólica⁸ e acometimento do sistema cardiovascular⁹.

A privação de sono, tanto total como parcial, tem se tornado frequente na sociedade 24 horas e, devido ao grande impacto negativo que ela ocasiona sobre a saúde e o desempenho dos indivíduos, um número crescente de pesquisas vem sendo realizadas visando avaliar seus efeitos sobre a qualidade de vida. Esta revisão enfoca particularmente as consequências cardiovasculares da privação de sono.

Privação de sono e sistema cardiovascular

O desenvolvimento das doenças cardiovasculares em face da exposição a períodos de privação de sono tem sido progressivamente mais reconhecido. Parece existir uma associação entre o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e o trabalho em turnos¹⁰. No entanto, esses efeitos podem ser mediados por vários fatores, como aumento no índice de massa corporal (IMC), baixo *status* socioeconômico e tabagismo. Além disso, permanecer muitas horas acordado pode ter um efeito negativo direto sobre a atividade cardíaca¹¹.

Uma das relações mais estudadas é a associação entre privação de sono e hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁹. O sono pode ser entendido como um momento de descanso do sistema cardiovascular, com queda da frequência cardíaca, pressão arterial e atividade simpática. A privação de sono pode ser entendida como um período de subtração desse “descanso”, com alteração da regulação da PA em função de uma maior ativação do sistema nervoso simpático (SNS). Burgess HJ *et al.* (1997)¹², ao estudarem a influência do sono e sistemas circadianos sobre o sistema nervoso autônomo, observaram que o controle do SNS dirigido ao coração (avaliado pela variabilidade da FC, amplitude da onda T e volume de pré-ejeção), é intimamente influenciado pelo sono. Partindo deste conceito, torna-se possível uma maior interferência dos distúrbios do sono nas alterações de atividade simpática⁹.

Existem algumas particularidades referentes às consequências da privação de sono sobre o sistema cardiovascular, decorrentes dos diferentes tipos que são impostos.

Privação parcial de sono

O desenvolvimento das doenças cardiovasculares subsequentes à privação parcial de sono, parece ser multifatorial, pois estudos demonstram o envolvimento de alterações imunológicas^{6,13}, liberação de agentes inflamatórios^{5,14,15}, ativação do sistema nervoso simpático (SNS)^{12,16}.

As alterações do sistema imunológico provêm da condição de estresse que a privação de sono provoca no organismo. Esta situação ocasiona ativação inadequada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal^{6,13}, que é o maior transdutor neuroendócrino do estresse, responsável pela liberação de cortisol (hormônio do estresse) e possui sua atividade regulada pela ritmicidade circadiana. Esta ativação inadequada intensifica os níveis plasmáticos desse hormônio, por provável aumento na amplitude dos pulsos secretores^{6,17}, fator que contribui para elevação da PA¹⁸ e induz maior suscetibilidade do organismo a processos infecciosos⁵ e condições inflamatórias¹³.

Neste contexto, van Leeuwen *et al.* (2009)⁵, estudaram 19 indivíduos saudáveis e encontraram, após cinco noites de privação parcial de sono (cinco horas de sono por noite), maiores níveis sanguíneos de proteína C-reativa (PCR) e citosinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1 e IL-6, que não retornaram aos valores basais após dois dias de recuperação. As IL-1 e IL-6 têm importante relação com as defesas imunes e sua secreção atua na regulação do ritmo sono-vigília e nos padrões de sono respectivamente. A IL-6, que também tem sua produção estimulada pelos adipócitos, principalmente os viscerais⁹, reflete maior atividade inflamatória em placas ateroscleróticas, sendo um preditor futuro de eventos cardiovasculares, além de ser forte marcador de mortalidade na presença de doença arterial coronariana¹⁴. Elas aumentam a expressão de IL-17, que por sua vez estimula a produção da PCR nos hepatócitos e nas células musculares lisas das artérias coronárias⁵. A PCR é um importante marcador de inflamação e fator





de risco para DCV^{5,14}, que promove liberação de mediadores inflamatórios pelo endotélio vascular¹⁵, modifica a lipoproteína de baixa densidade (LDL) nas placas ateroscleróticas e aumenta a adesão plaquetária às células endoteliais, o que facilita o aparecimento destas placas, além da formação de trombos⁵. Ainda acarreta aumento da inflamação local pelo recrutamento de monócitos e linfócitos¹⁵. Esses resultados indicam que as alterações imunológicas à privação parcial de sono contribuem de forma significativa para o desenvolvimento de DCV⁵.

Além disso, estudos sugerem que a elevação da pressão arterial e FC decorrente da privação parcial de sono ocorrem pelos seguintes mecanismos:

- 1) aumento no tônus simpático^{16,19} para o coração e periferia, o que pode causar hipertensão sustentada¹⁸;
- 2) alterações na sensibilidade dos barorreflexos;
- 3) elevação dos barorreflexos a altos níveis ou
- 4) pela combinação desses fatores⁹.

Tochikubo O *et al.* (1996)¹⁹ compararam uma noite de privação parcial de sono (período de sono de apenas 3,6 horas dormidas) com uma noite de sono normal (8 horas dormidas) em 18 voluntários saudáveis e verificaram que a privação de sono provoca aumento da atividade nervosa simpática no dia seguinte, com elevações na PA, FC e catecolaminas urinárias.

No grupo de hipertensos ou pré-hipertensos não-tratados, privar-se de sono na primeira parte da noite (período de sono das 3h–7h) induz alterações da PA noturna para padrões *nondippers* (não há redução da PA durante a noite), também acompanhada por elevação na FC e catecolaminas urinárias, além de os níveis manterem-se elevados na manhã subsequente, período em que mais ocorrem eventos cardiovasculares¹⁶. Outro fenômeno observado após privação parcial de sono (menos de quatro horas de sono em apenas uma noite) foi a redução na velocidade de fluxo coronariano, fator predisponente do infarto agudo do miocárdio (IAM)²⁰.

Privação total de sono

As respostas cardiovasculares à privação total de sono parecem decorrer de efeitos perturbadores no balanço simpato-vagal, apesar de não haver um consenso bem estabelecido sobre isso, pois os resultados diferem dependendo das condições metodológicas, de duração da privação de sono, de posição corporal, bem como de isolamento e interação com outras pessoas durante esse período²¹.

Estudos que avaliaram o controle circulatório neural após 24 horas de privação total de sono verificaram aumento da PA²², principalmente no seu componente diastólico (PAD)²³, redução da atividade nervosa simpática (ANS) e ausência de alterações na FC, sugerindo que não foi o aumento no *drive* simpático o mecanismo predominante da elevação na PA e sim uma queda na sensibilidade do barorreflexo^{22,23}. Em contrapartida, Pagani M *et al.* (2009)²⁴ também privaram de sono indivíduos saudáveis por 24 horas e não observaram eleva-

ção na PA nem nos valores autonômicos ou de barorreflexo. Contudo, isso ocorreu na ausência de situações estressoras ou perturbações adicionais significativas, fato que não condiz com situações cotidianas.

No entanto, Zhong *et al.* (2005)²⁵, ao expor indivíduos saudáveis a privação total, verificaram queda na FC na posição supina após 12 horas e 36 horas de privação total, bem como após 24 horas na posição sentada. Os autores sugerem que esses indivíduos estão susceptíveis a alterações na modulação autonômica nesta condição, pois constataram aumento na modulação cardiovascular simpática e redução na parassimpática, com diminuição na sensibilidade do barorreflexo. Contudo, não houve alterações na PA após 36 horas de privação total de sono.

Um estudo recente realizado por Vaara J *et al.* (2009)²¹, avaliou o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca, temperatura corporal e regulação cardiovascular após 60 horas de privação total de sono em voluntários saudáveis. Seus achados indicam uma redução na FC que foi associada ao aumento na atividade parassimpática e uma queda na temperatura corporal, sem alterações na PA.

Demais pesquisas demonstram que, além dos efeitos na regulação da PA, há maior predisposição para ocorrência de arritmias atriais²⁶ e ventriculares²⁷ em adultos jovens saudáveis privados de sono por 24 horas.

Estudos epidemiológicos

Esses efeitos mencionados anteriormente nos permitem acreditar que a privação crônica de sono pode ser um fator etiológico para o desenvolvimento sustentado de HAS, por perturbar a ritmicidade circadiana e o balanço autonômico²⁸.

Assim, estudos epidemiológicos recentes sugerem uma associação entre duração curta e longa do sono e desenvolvimento de HAS^{18,28}, por diferentes mecanismos, apresentando grande impacto no sexo feminino²⁹, fato que parece não acontecer nos idosos, já que sua necessidade de sono diária é realmente menor em relação aos adultos³⁰.

Dormir poucas horas prolonga a exposição a valores mais altos de PA e FC durante as 24 horas do dia, aumentando sua variabilidade. Ocorrem inconstâncias no seu perfil diurno e noturno para valores superiores^{4,31}, além de ocasionar distúrbios no ritmo diurno do DC. Há elevação na atividade nervosa simpática e presença de estressores físicos e psicossociais²⁸.

Na população japonesa, a hipertensão noturna foi considerada um forte preditivo de DCV futuras, independentemente dos níveis de PA ambulatoriais, e a curta duração de sono (4 horas/noite ou menos) aumenta os riscos de eventos cardiovasculares em hipertensos com o padrão *riser*, ou seja, aqueles em que a PA eleva-se durante a noite⁴. Num estudo epidemiológico envolvendo 98.634 indivíduos acompanhados por 14,3 anos – *The JACC Study* –, a privação crônica de sono foi amplamente correlacionada a maior mortalidade por DCV (principalmente por DAC em mulheres) e causas não-cardíacas em ambos os sexos³².





Vimos, portanto, que a privação de sono, independentemente de ser aguda ou crônica, total ou parcial, ocasiona efeitos maléficoss ao organismo e contribui para o desenvolvimento de doenças orgânicas, como a HAS. Esta, por sua vez, provoca lesões em órgãos-alvo (coração, rins e cérebro), processo que se inicia com acometimento do endotélio vascular e que, associado a inflamação e aterosclerose, potencializa a disfunção endotelial, que perpetua a ação lesiva dos mecanismos supracitados e agrava ainda mais sua disfunção, formando um ciclo vicioso³³.

Na “sociedade 24 horas”, principalmente das grandes cidades, o estresse e a excessiva demanda de trabalho tem feito com que a população reduza seu tempo de sono para suprir as exigências do mercado de trabalho, tornando assim a privação parcial de sono constante.

Ao tentar mimetizar uma semana normal de trabalho em que os indivíduos dormem poucas horas, um estudo realizado por Dettoni JL *et al.* (2008)³⁴, no grupo do Laboratório do Sono do InCor, avaliou 13 homens saudáveis que tiveram seu sono monitorado por 12 dias consecutivos, divididos em dois períodos de cinco noites, interpostos por duas noites de intervalo. Em um dos períodos os voluntários foram privados de sono (dormiam menos de cinco horas por noite) e no seguinte dormiam cerca de oito horas por noite, ou vice-versa, conforme randomização. Os resultados demonstraram que a privação de sono por apenas cinco noites já foi suficiente para causar disfunção endotelial venosa, aumento significativo na atividade simpática e prejuízo no controle da pressão arterial.

Referências bibliográficas

- MURPHY, K.; DELANTY, N. Sleep deprivation: A clinical perspective. **Sleep and Biological Rhythms**, v. 5, n. 1, p. 2–14, 2007.
- BONNET, M.H.; ARAND, D.L. Clinical effects of sleep fragmentation *versus* sleep deprivation. **Sleep Med. Rev.**, v. 7, n. 297–310, 2003.
- HAUS, E.; SMOLENSKY, M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. **Cancer Causes Control**, v. 17, p. 489–500, 2006.
- EGUCHI, K.; PICKERING, T.G.; SCHWARTZ, J.E.; HOSHIDE, S.; ISHIKAWA, J.; ISHIKAWA, S.; SHIMADA, K.; KARIO, K. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. **Arch. Intern. Med.**, v. 168, p. 2225–2231, 2008.
- VAN LEEUWEN, W.M.; LEHTO, M.; KARISOLA, P.; LINDHOLM, H.; LUUKKONEN, R.; SALLINEN, M.; HÄRMÄ, M.; PORKKA-HEISKANEN, T.; ALENIUS, H. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. **PLoS One**, v. 4, p. e4589, 2009.
- LEPROULT, R.; COPINSCHI, G.; BUXTON, O.; VAN CAUTER, E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. **Sleep**, v. 20, n. 10, p. 865–870, 1997.
- TASALI, E.; LEPROULT, R.; EHRMANN, D.A.; VAN CAUTER, E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 105, p. 1044–1049, 2008.
- CHOI, K.M.; LEE, J.S.; PARK, H.S.; BAIK, S.H.; CHOI, D.S.; KIM, S.M. Relationship between sleep duration and the metabolic syndrome: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 7, p. 1091–1097, 2008.
- MULLINGTON, J.M.; HAACK, M.; TOTH, M.; SERRADOR, J.M.; MEIER-EWERT, H.K. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 51, n. 4, p. 294–302, 2009.
- BOGGILD, H.; KNUTSSON, A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. **Scand. J. Work. Environ. Health**, v. 25, p. 85–99, 1999.
- HOLMES, A.L.; BURGESS, H.J.; DAWSON, D. Effects of sleep pressure on endogenous cardiac autonomic activity and body temperature. **J. Appl. Physiol.**, v. 92, p. 2578–2584, 2002.
- BURGESS, H.J.; TRINDER, J.; KIM, Y.; LUKE, D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 4, p. H1761–1768, 1997.
- PALMA, B.D.; TIBA, P.A.; MACHADO, R.B.; TUFIK, S.; SUCHECKI, D. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 29, suppl 1, p. S33–38, 2007.
- MEIER-EWERT, H.K.; RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; REGAN, M.M.; PRICE, N.J.; DINGES, D.F.; MULLINGTON, J.M. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 43, n. 4, p. 678–668, 2004.
- PASCERI, V.; WILLERSON, J.T.; YEH, E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, p. 2165–2168, 2000.
- LUSARDI, P.; ZOPPI, A.; PRETI, P.; PESCE, R.M.; PIAZZA, E.; FOGARI, R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. **Am. J. Hypertens.**, v. 12, n. 1, Pt. 1, p. 63–68, 1999.
- SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. **Lancet**, v. 354, p. 1435–1439, 1999.
- GOTTLIEB, D.J.; REDLINE, S.; NIETO, F.J.; BALDWIN, C.M.; NEWMAN, A.B.; RESNICK, H.E.; PUNJABI, N.M. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. **Sleep**, v. 29, n. 8, p. 1009–1014, 2006.
- TOCHIKUBO, O.; IKEDA, A.; MIYAJIMA, E.; ISHII, M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi biomedical recorder. **Hypertension**, v. 27, n. 6, p. 1318–1324, 1996.
- SEKINE, T.; DAIMON, M.; HASEGAWA, R.; TOYODA, T.; KAWATA, T.; FUNABASHI, N.; KOMURO, I. The impact of sleep deprivation on the coronary circulation. **Int. J. Cardiol.**, 2009.
- VAARA, J.; KYROLAINEN, H.; KOIVU, M.; TULPPO, M.; FINNI, T. The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 105, p. 439–444, 2009.
- KATO, M.; PHILLIPS, B.G.; SIGURDSSON, G.; NARKIEWICZ, K.; PESEK, C.A.; SOMERS, V.K. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. **Hypertension**, v. 35, n. 5, p. 1173–1175, 2000.
- OGAWA, Y.; KANBAYASHI, T.; SAITO, Y.; TAKAHASHI, Y.; KITAJIMA, T.; TAKAHASHI, K.; HISHIKAWA, Y.; SHIMIZU, T. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. **Sleep**, v. 26, n. 8, p. 986–989, 2003.



24. PAGANI, M.; PIZZINELLI, P.; TRAON, A.P.; FERRERI, C.; BELTRAMI, S.; BAREILLE, M.P.; COSTES-SALON, M.C.; BÉROUD, S.; BLIN, O.; LUCINI, D.; PHILIP, P. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. *Auton. Neurosci.*, v. 145, n. 1–2, p. 76–80, 2009.
25. ZHONG, X.; HILTON, H.J.; GATES, G.J.; JELIC, S.; STERN, Y.; BARTELS, M.N.; DEMEERSMAN, R.E.; BASNER, R.C. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J. Appl. Physiol.*, v. 98, n. 6, p. 2024–2032, 2005.
26. SARI, I.; DAVUTOGLU, V.; OZBALA, B.; OZER, O.; BALTACI, Y.; YAVUZ, S.; AKSOY, M. Acute sleep deprivation is associated with increased electrocardiographic P-wave dispersion in healthy young men and women. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, v. 31, n. 4, p. 438–442, 2008.
27. OZER, O.; OZBALA, B.; SARI, I.; DAVUTOGLU, V.; MADEN, E.; BALTACI, Y.; YAVUZ, S.; AKSOY, M. Acute sleep deprivation is associated with increased QT dispersion in healthy young adults. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, v. 31, n. 8, p. 979–984, 2008.
28. GANGWISCH, J.E.; HEYMSFIELD, S.B.; BODEN-ALBALA, B.; BUIJS, R.M.; KREIER, F.; PICKERING, T.G.; RUNDLE, A.G.; ZAMMIT, G.K.; MALASPINA, D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, v. 47, p. 833–839, 2006.
29. CAPPUCCIO, F.P.; STRANGES, S.; KANDALA, N.B.; MILLER, M.A.; TAGGART, F.M.; KUMARI, M.; FERRIE, J.E.; SHIPLEY, M.J.; BRUNNER, E.J.; MARMOT, M.G. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*, v. 50, n. 4, p. 693–700, 2007.
30. VAN DEN BERG, J.F.; TULEN, J.H.; NEVEN, A.K.; HOFMAN, A.; MIEDEMA, H.M.E.; WITTEMAN, J.C.M.; TIEMEIER, H. Sleep duration and hypertension are not associated in the elderly. *Hypertension*, v. 50, p. 585–589, 2007.
31. VERDECCHIA, P.; ANGELI, F.; BORGIONI, C.; GATTOBIGLIO, R.; REBOLDI, G. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. *Hypertension*, v. 49, p. 777–783, 2007.
32. IKEHARA, S.; ISO, H.; DATE, C.; KIKUCHI, S.; WATANABE, Y.; WADA, Y.; INABA, Y.; TAMAKOSHI, A.; JACC STUDY GROUP. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*, v. 32, n. 3, p. 295–301, 2009.
33. MELO, S.E.S.F.C.; YUGAR-TOLEDO, J.C.; COCA, A.P.; MORENO JR., H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 14, n. 4, p. 234–238, 2007.
34. DETTONI, J.L. **Efeitos da privação parcial de sono no endotélio venoso e no controle autônômico em voluntários saudáveis.** Tese de Doutorado Disciplina de Pneumologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2008.



CASO CLÍNICO

Hipertensão arterial em adultos jovens

High blood pressure in youngers

Comentários:

Dante Marcelo Artigas Giorgi

Doutor em Nefrologia,
Médico Assistente da Unidade
Clínica de Hipertensão,
Instituto do Coração (InCor) –
HC-FMUSP

Resumo

A hipertensão primária é o mais frequente diagnóstico em pacientes jovens. Com o aumento da obesidade na infância e adolescência nas populações ocidentais, a prevalência de hipertensão arterial vem crescendo entre os jovens. O desenvolvimento da hipertensão arterial em adultos jovens está ligado a aumento de peso, aumento da atividade simpática adrenérgica, aumento do débito cardíaco e aumento da resistência arterial periférica. Apresenta-se aqui um caso de hipertensão arterial em indivíduo jovem, discutindo-se aspectos da avaliação e tratamento do paciente.

Abstract

Primary hypertension is the most frequent diagnosis in younger hypertensives. The increasing prevalence of high blood pressure among adolescents is likely related to the increase in obesity and consequent increase in adrenergic sympathetic activity, cardiac output and peripheral vascular resistance. Hypertension evaluation and treatment in an younger patient is presented.

Palavras-chave: hipertensão arterial, beta-bloqueador, débito cardíaco.

Key words: hypertension, betablocker, cardiac output.

Identificação

Paciente G.P.G., 26 anos, sexo masculino, branco, solteiro.

consumo de álcool. Nega uso de anabolizantes.

Queixa e duração

Hipertensão arterial há 2 meses.

Antecedentes individuais

Refere otite média crônica desde a infância, já tendo sido submetido a timpanoplastia e drenagem de ouvido médio em duas ocasiões (quando tinha três anos de idade e aos 19 anos). Adenoidectomizado aos três anos de idade. Nega outras interações.

História pregressa da moléstia atual

Paciente refere que há dois meses, em exame admissional, foi constatada pressão arterial elevada (PA: 150/80 mmHg). É assintomático. Não fez uso de medicação e refere ter feito várias medidas de pressão arterial sempre com medidas acima de 140 mmHg. Foi orientado a procurar médico para tratamento.

Antecedentes familiares

Pai vivo com 54 anos tem colesterol elevado e está medicado; mãe viva, com 53 anos, tem hipertensão arterial controlada com medicamentos; tem um irmão saudável.

Hábitos

Sempre praticou esportes, tendo parado com a atividade física há seis meses. Nega aumento de peso. Refere estar com a vida muito agitada, alimentando-se em restaurantes. Nega tabagismo. É etilista social, negando abusos de

Interrogatório complementar

Nega aumento de peso. Nega hema-túria, disúria e nictúria. Nega cólicas nefréticas. Hábito intestinal normal. Refere hipocúria de ouvido direito.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084
Fax: (11) 3069-5048
E-mail: hipdante@incor.usp.br

Financiado pela Fundação Zerbini.
Recebido em 10/09/2009.
Aceito em 15/10/2009.





Exame físico

Bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, acianótico, anictérico, sem edemas.

- Peso: 75 kg.
- Altura: 1,84 m.
- IMC: 22,15 kg/m².
- Pressão arterial
 - Em membro superior direito na posição sentado: 152/84 mmHg; 152/80 mmHg; 154/82 mmHg;
 - Em membro superior esquerdo na posição sentado: 152/82 mmHg;
 - Em membro inferior direito (deitado): 158/84 mmHg;
 - Em membro inferior esquerdo (deitado): 156/84 mmHg.
- Frequência cardíaca: 80 bpm regular.
- Pulsos periféricos normopalpados e simétricos.
- Pescoço: sem estase jugular; tireoide normal; pulsos carotídeos normais, sem sopros;
- Pulmões: MV+ bilateralmente sem ruídos adventícios;
- Coração: bulhas rítmicas normofonéticas sem sopros;
- Abdômen: flácido e indolor. Sem massas palpáveis. Sem sopros.

Exames complementares:

- Hemoglobina: 14,6 g/dL,
- Hematócrito: 46%,
- Sódio: 143 mEq/L,
- Potássio: 4,6 mEq/L,
- Ureia: 30 mg/dL,
- Creatinina: 1,0 mg/dL,
- Glicemia de jejum: 85 mg/dL,
- Colesterol total: 190 mg/dL,
- Triglicérides: 135 mg/dL,
- HDL-colesterol: 52 mg/dL,
- LDL-colesterol: 111 mg/dL,
- Ácido úrico: 6,1 mg/dL,
- Urina tipo I: normal,
- RX de tórax: normal,
- Eletrocardiograma: normal.
- MAPA
 - média na vigília: 141/80 mmHg;
 - média no sono: 119/70 mmHg;

Estudo renal dinâmico com ^{99m}Tc-DTPA: baixa probabilidade de hiperten-

são renovascular. Dosagens de renina e aldosterona plasmáticas normais.

O paciente foi orientado a reduzir o sal da dieta e iniciar atividade física aeróbica, retornando após três meses de seguimento com pressão arterial de consultório de 146/80 mmHg e frequência cardíaca de 80 bpm regular. Nessa ocasião, foi iniciado o uso de atenolol 25 mg/dia. Em nova avaliação após dois meses de uso de medicação, a pressão arterial foi de 126/72 mmHg e a frequência cardíaca, 64 bpm.

Discussão

A prevalência de hipertensão arterial em adultos jovens é relativamente alta (cerca de 15%) e a doença é pouco detectada nesses pacientes. A hipertensão primária é o mais frequente diagnóstico em pacientes jovens, apesar de a frequência de hipertensão secundária não ser desprezível. Com o aumento da obesidade na infância e adolescência nas populações ocidentais, a prevalência de hipertensão arterial vem crescendo entre os jovens.

Segundo dados do estudo de Framingham e do *Bogalusa Heart Study*, o desenvolvimento da hipertensão arterial em adultos jovens está ligado a aumento de peso, aumento da atividade simpática adrenérgica, aumento do débito cardíaco e aumento da resistência arterial periférica. Por outro lado, em pacientes idosos, a hipertensão arterial está ligada a diminuição da complacência vascular, com débito cardíaco normal e aumento da resistência vascular periférica. A avaliação da hipertensão arterial em adultos jovens deve incluir a pesquisa das principais causas de hipertensão secundária, além da presença de comorbidades e lesões em órgãos-alvo.

No presente caso, o paciente foi avaliado quanto aos possíveis diagnósticos de hipertensão secundária: coarctação de aorta, doença parenquimatosa renal, hipertensão renovascular e hiperaldosteronismo primário. Com antecedentes familiares de hipertensão arterial, o diagnóstico mais provável para o caso é de hipertensão arterial primária.

O tratamento da hipertensão arterial em pacientes jovens tem sido motivo de controvérsia. Não existem estudos de longo prazo que avaliem o efeito dos diferentes anti-hipertensivos sobre eventos cardiovasculares maiores nesse grupo populacional. Assim sendo, as diferentes diretrizes (que são “baseadas em evidências”) passaram a transferir o conhecimento obtidos em ensaios clínicos (a maioria deles realizados com pacientes acima de 60 anos de idade) para o tratamento dos jovens. Dessa forma, as orientações das Sociedades Européias de Cardiologia e Hipertensão, da *British Hypertension Society (NICE committee)* estabelecem que:

1. Os betabloqueadores não devem ser utilizados rotineiramente como terapia inicial;
2. A sua combinação com diuréticos deve ser desencorajada devido ao risco de indução de diabetes melito;
3. Em pacientes jovens a primeira escolha para o tratamento medicamentoso deve ser um inibidor da enzima de conversão.

Em interessante estudo randomizado, duplo-cego e com *crossover* realizado com 34 pacientes jovens (mediana de idade: 47 anos), Deary AJ *et al.* avaliaram a resposta de cada paciente a cada um dos seguintes anti-hipertensivos: amlodipina, doxazosina, lisinopril, bisoprolol, bendrofluazida e placebo. Para 23 dos 34 pacientes (67%), a “melhor resposta” ao tratamento avaliada por MAPA foi a drogas que atuam suprimindo o sistema renina-angiotensina e diminuindo a atividade do sistema simpático (lisinopril em 10 pacientes ou bisoprolol em 13 dos pacientes).

O risco do desenvolvimento de diabetes com o uso de betabloqueadores está na sua atuação de bloqueio dos receptores beta-2. Assim, betabloqueadores inespecíficos apresentam maior probabilidade de estarem relacionados ao desenvolvimento de diabetes melito. Por outro lado, bloqueadores altamente específicos dos receptores beta-1 (bisoprolol) ou que apresentam efeito alfabloqueador (carvedilol) ou, ainda, atividade simpatomimética beta-2





intrínseca (nebivolol) não apresentam efeito deletério sobre o metabolismo lipídico e glicídico. O atenolol, na dose de 100 mg/dia, bloqueia 80% dos receptores beta-1 e 25% dos receptores beta-2, podendo levar a alterações metabólicas.

No presente caso, com base na fisiopatogênese da hipertensão arterial, ausência de obesidade e alterações metabólicas, optou-se, após um período de tratamento não-medicamentoso, pelo uso de atenolol, com bom controle da pressão arterial.

As diretrizes futuras para o tratamento da hipertensão arterial devem levar em consideração, para pacientes jovens, os mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão arterial e as diferenças farmacológicas entre produtos classificados em uma mesma classe.

Referências sugeridas

1. CRUICKSHANK, J.M. Are we misunderstanding beta-blockers. **Int. J. Cardiol.**, v. 120, n. 1, p. 10–27, 2007.
2. DEARY, A.J.; SCHUMANN, A.L.; MURFET, H.; HAYDOCK, S.F.; FOO, R.S.; BROWN, M.J. Double blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. **J. Hypertens.**, v. 20, n. 4, p. 771–777, 2002.





AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Monitorização ambulatorial da pressão arterial na insuficiência cardíaca

Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure

Autores:

Ronaldo Altenburg O. C. Gismondi

Mário Fritsch Neves

Wille Oigman*

Departamento de Clínica Médica, Hospital
Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado
do Rio de Janeiro (UERJ)

Palavras-chave: monitorização ambulatorial da pressão arterial, insuficiência cardíaca.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, heart failure.

Resumo

A presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) determina variações circadianas tanto na pressão arterial quanto na frequência cardíaca. A variação circadiana normal da pressão arterial apresenta um comportamento bimodal, sendo menos intensa durante o sono. Vários mecanismos intervêm na variação normal da pressão arterial, incluindo atividade física e mental, postura, barorreflexos, atividade simpática e parassimpática. Alterações do padrão circadiano desses neuro-hormônios podem modificar o perfil circadiano da pressão arterial.

O papel da MAPA na ICC ainda não está bem definido. Alguns estudos acreditam que a MAPA pode ser usada para melhorar o tratamento da ICC, além de ser um marcador de prognóstico. Alguns estudos mostraram que a magnitude do declínio da pressão arterial está diminuído durante o sono, e isso pode ser em consequência da hipoperfusão dos órgãos devido à falência da bomba ventricular e também às múltiplas drogas empregadas. Contudo, o impacto do emprego prospectivo da MAPA como no perfil circadiano da PA ainda se fazem necessários.

Abstract

The role for ambulatory blood pressure monitoring in heart failure is still not well defined. However, from the limited studies available, ambulatory blood pressure monitoring may be used to improve heart failure therapy, and can be used as a prognosis marker in this patient group. Congestive heart failure is associated with alterations in sympathetic and parasympathetic nervous system, renin-angiotensin system and vasopressin and ANP secretion. The circadian variability of systolic blood pressure represents multiple factors, which characterize an integrated response of the cardiovascular system.

Most studies that have examined the circadian pressure profile have found blunting of decline of blood pressure during sleep in patients with heart failure. In advanced heart failure, this may be due to hypoperfusion of vital organs partly due to pump failure and partly due to multiple drug therapy associated with the treatment of heart failure. Ambulatory blood pressure monitoring may also clarify hypoperfusion effects on

*Endereço para correspondência:

Av. 28 de setembro, 77 – sala 329 – Vila Izabel
20550-010 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: oigman.rlk@terra.com.br

Financiado por UERJ e FAPERJ.
Recebido em 02/09/2009. Aceito em 22/09/2009.





vital organs in individual patients and improve the risk/benefit ratio of treatments in advanced heart failure. Therefore, more prospective controlled studies on the impact of treatments on circadian blood pressure profile in congestive heart failure patients are needed.

Introdução

No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos ocorreram por doenças cardiovasculares, com custo anual superior a 1,3 trilhão de reais¹. Em 2007, a insuficiência cardíaca (IC) foi a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular, com cerca de 290 mil hospitalizações e custo anual superior a 200 milhões de reais². A insuficiência cardíaca pode ser definida como a incapacidade do coração em fornecer suprimento sanguíneo adequado às necessidades metabólicas do organismo, ou fazê-lo somente à custa de pressões de enchimento elevadas. Modernamente, a IC pode ser classificada em IC com fração de ejeção normal (ICFEN), em que a função sistólica está preservada, mas há disfunção diastólica, ou em IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), quando há redução na força contrátil do miocárdio.

Relação entre hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca

As duas principais causas de insuficiência cardíaca são a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença arterial coronariana². A HAS é o principal fator de risco para doença cardiovascular, com prevalência entre 22,3% e 42,9% dos brasileiros^{1,3}. Estima-se que menos de 10% dos hipertensos no Brasil sejam adequadamente tratados³. A HAS causa dano vascular por gerar disfunção endotelial e promover aterosclerose. No coração, a pressão arterial (PA) elevada leva à hipertrofia do miocárdio, redução no relaxamento e na complacência ventricular na diástole, com conseqüente aumento nas pressões intracavitárias. Quando o paciente apresenta sintomas clínicos de congestão pulmonar e redução do débito cardíaco é sinal que está evoluindo para ICFEN². Com o tempo, o desarranjo estrutural nas fibras musculares cardíacas pode levar à ICFER, por meio de apoptose celular, remodelamento ventricular e redução da força contrátil². Outra forma de evolução é através de doença isquêmica do coração. Em ambos, o déficit na função sistólica causa retenção hídrica, sintomas de congestão pulmonar e sistêmica e redução na perfusão tecidual.

Em um estudo americano com mais de cinco mil pacientes, a HAS foi o fator de risco para IC mais comum, estando presente em 91% das pessoas antes do desenvolvimento de disfunção cardíaca⁴. Felizmente, o adequado tratamento da pressão arterial elevada pode reduzir a chance de evoluir com IC. Em uma metanálise com 13.342 pacientes hipertensos, o tratamento anti-hipertensivo reduziu em mais de 50% o aparecimento de casos de insuficiência cardíaca congestiva⁵.

A medida casual da pressão arterial no consultório, apesar de considerada procedimento padrão para o diagnóstico

de hipertensão e para o seguimento de pacientes hipertensos, está sujeita a erros, destacando-se a influência do observador e do ambiente onde a medida é realizada. Além disso, inúmeras atividades cotidianas podem influenciar nos valores pressóricos. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é uma técnica que envolve a aferição da PA por um aparelho automático ao longo de 24 horas, durante atividades habituais do indivíduo. Há diversas publicações na literatura que mostram que a MAPA possui maior acurácia na medida da pressão arterial quando comparada com a medida casual de consultório⁶⁻⁸. Outra vantagem da MAPA é fornecer dados adicionais que têm correlação com a incidência de eventos cardiovasculares – como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte –, isto é, auxiliar na estratificação do risco desses pacientes⁶⁻⁸.

Dois estudos recentes mostraram que a pressão de pulso (PP) obtida pela MAPA tem correlação com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca^{9,10}. Segundo Chae *et al.* um incremento de 10 mmHg na PP aumentou o risco de IC em 14%⁹. No acompanhamento de uma coorte de hipertensos suecos, Ingelsson *et al.* mostraram que o padrão não-dipper para o descenso noturno e o aumento da pressão arterial diastólica no sono foram preditores de risco independentes para IC¹¹.

Deste modo, podemos concluir que a MAPA é capaz de garantir uma melhor análise do controle pressórico e fornecer informações para a estratificação de risco do paciente. E, por sua vez, o tratamento adequado da HAS reduz o aparecimento de IC.

Uso da MAPA em paciente com IC estabelecida

Pacientes com IC têm a função autonômica prejudicada. Isto se reflete em redução da variabilidade circadiana da pressão arterial e da frequência cardíaca, ambos fatores associados com eventos arrítmicos e morte súbita¹². A MAPA é capaz de aferir a variação da PA através do desvio padrão e do coeficiente de variabilidade da pressão arterial média, seja nas 24 horas ou por períodos¹³. Além disso, a MAPA também é capaz de informar o efeito do tratamento nesses parâmetros. Giles *et al.* mostraram que o uso de inibidores da ECA restaurou o padrão normal de variação circadiana¹⁴.

A pressão arterial na IC avançada pode estar reduzida e este ser um fator prognóstico adverso importante. Em um estudo com 38 pacientes com ICFER e classe funcional IV, a presença de PA sistólica média noturna < 105 mmHg esteve associada com um risco 7,6 vezes maior de morte cardiovascular¹⁵. Estes achados foram corroborados nos estudos DIG e COMET, nos quais valores mais baixos de PA estiveram relacionados com aumento na mortalidade pela ICC^{16,17}. Devido à sua melhor acurácia na medida da pressão arterial, a MAPA pode dar duas outras contribuições no tratamento do paciente com ICC. Uma delas é guiando as metas de controle pressórico; outra é avaliando os valores pressóricos quando o paciente referir sintomas de baixo débito, como tonteira, escotomas e lipotímia. Deste modo, seria possível avaliar se a causa das queixas é a PA baixa ou não.



A MAPA também está sendo estudada na ICFEN. White *et al.* mostraram correlação entre os valores pressóricos nas 24 horas e disfunção diastólica no ecocardiograma¹⁸. Além disso, Galderisi *et al.* estudaram 125 pacientes e observaram que aqueles com ICFEN tinham maior índice de massa ventricular esquerda, maiores valores da PA média nas 24 horas e redução do descenso noturno¹⁹.

Perspectivas

A MAPA é poderosa ferramenta no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento de pacientes hipertensos, não

só porque tem melhor acurácia em aferir a pressão arterial, como também por fornecer outros parâmetros de importância prognóstica, auxiliando na estratificação do risco cardiovascular. Um paciente hipertenso bem tratado tem menor risco de evoluir com insuficiência cardíaca. Contudo, a aplicação da MAPA na insuficiência cardíaca ainda foi pouco estudada. Apesar de estudos mostrarem dados prognósticos interessantes, é preciso estabelecer quais as metas de PA específicas para este subgrupo e confirmar se a correção de índices como o descenso noturno e variabilidade da pressão arterial é capaz de alterar o desfecho clínico destes pacientes. Além disso, é preciso esclarecer se os padrões da MAPA são diferentes nos pacientes com ICFEN e ICFER.

Referências bibliográficas

1. BOING, AC.; BOING, AF. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 14, n. 2, p. 84–88, 2007.
2. BOCCHI, E.A.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; AYUB-FERREIRA, S.M.; ROHDE, L.E.; OLIVEIRA, W.A.; ALMEIDA, D.R.; *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 6, supl 1, p. 1–71, 2009.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 89, n. 3, p. e24–79, 2007.
4. LEVY, D.; LARSON, M.G.; VASAN, R.S.; KANNEL, W.B.; HO, K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. **JAMA**, v. 275, n. 20, p. 1557–1562, 1996.
5. MOSER, M.; HEBERT, P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 27, n. 5, p. 1214–1218, 1996.
6. ALESSI, A.; BRANDÃO, A.A.; PIERIN, A.; FEITOSA, A.M.; MACHADO, C.A.; DE MORAES FORJAZ, C.L.; ATIE, C.S.; GIORGI, D.M.; MION JR, D.; ROSA, E.C.; NOBRE, F.; SILVA, G.V.; CHAVES JR, H.; PASCOAL, L.J.; GUIMARÃES, J.I.; SANTELLO, J.L.; RIBEIRO, J.M.; PRAXEDES, J.N.; ORTEGA, K.C.; DA COSTA, L.S.; BORTOLOTTI, L.A.; GOMES, M.A.; WAJNGARTEN, M.; GUS, M.; KOHLMANN JR, O.; JARDIM, P.C.; GELEILETE, T.J.; KOCH, V. IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 85, Suppl 2, p. 1–18, 2005.
7. MION JR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007.
8. PIERDOMENICO, S.D.; LAPENNA, D.; BUCCI, A.; DI TOMMASO, R.; DI MASCIO, R.; MANENTE, B.M.; CALDARELLA, M.P.; NERI, M.; CUCCURULLO, F.; MEZZETTI, A.; CLEMENT, D.L. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 18, n. 11, p. 1422–1428, 2005.
9. CHAE, C.U.; PFEFFER, M.A.; GLYNN, R.J.; MITCHELL, G.F.; TAYLOR, J.O.; HENNEKENS, C.H. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. **JAMA**, v. 281, n. 7, p. 634–639, 1999.
10. HAIDER, A.W.; LARSON, M.G.; FRANKLIN, S.S.; LEVY, D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. **Ann. Intern. Med.**, v. 138, n. 1, p. 10–16, 2003.
11. INGELSSON, E.; BJORKLUND-BODEGARD, K.; LIND, L.; ARNLOV, J.; SUNDSTROM, J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. **JAMA**, v. 295, n. 24, p. 2859–2866, 2006.
12. SZABO, B.M.; VAN VELDHUISEN, D.J.; VAN DER VEER, N.; BROUWER, J.; DE GRAEFF, P.A.; CRIJNS, H.J. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.**, v. 79, n. 7, p. 978–980, 1997.
13. VERDECCHIA, P.; ANGELI, F.; GATTOBIGIO, R.; RAPICETTA, C.; REBOLDI, G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 20, n. 2, p. 154–161, 2007.
14. GILES, T.D.; KERUT, E.K.; ROFFIDAL, L.E.; JONES, R.; GIVEN, M.B.; HUTCHINSON, H.; TRESZNEWSKY, O. The influence of dose of angiotensin I-converting enzyme inhibitor on systolic blood pressure variability in heart failure: a substudy of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival in heart failure (ATLAS) trial. **Blood Press. Monit.**, v. 6, n. 2, p. 81–84.
15. CANESIN, M.F.; GIORGI, D.; OLIVEIRA JR M.T.; WAJNGARTEN, M.; MANSUR, A.J.; RAMIRES, J.A.; BARRETO, A.C. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure. A new prognosis marker. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n. 1, p. 83–89, 2002.
16. LEE, T.T.; CHEN, J.; COHEN, D.J.; TSAO, L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. **Am. Heart J.**, v. 151, n. 1, p. 76–83, 2006.
17. METRA, M.; TORP-PEDERSEN, C.; SWEDBERG, K.; CLELAND, J.G.; DI LENARDA, A.; KOMAJDA, M.; REMME, W.J.; LUTIGER, B.; SCHERHAG, A.; LUKAS, M.A.; CHARLESWORTH, A.; POOLE-WILSON, P.A. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. **Eur. Heart J.**, v. 26, n. 21, p. 2259–2268, 2005.
18. WHITE, W.B.; DEY, H.M.; SCHULMAN, P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. **Am. Heart J.**, v. 118, n. 4, p. 782–795, 1989.
19. GALDERISI, M.; PETROCELLI, A.; ALFIERI, A.; GAROFALO, M.; DE DIVITIS, O. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. **Am. J. Cardiol.**, v. 77, n. 8, p. 597–601, 1996.



TERAPÊUTICA

Hipertensão arterial resistente: resultados de eficácia e tolerabilidade com um antagonista da endotelina

Resistant hypertension: efficacy and tolerability results with an endothelin antagonist

Autores:

Frida Liane Plavnik*

Professora Afiliada da Disciplina de Nefrologia –
UNIFESP/EPM, Hospital do Rim e Hipertensão –
Fundação Oswaldo Ramos

Oswaldo Kohlmann Júnior

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia –
UNIFESP/EPM, Hospital do Rim e Hipertensão –
Fundação Oswaldo Ramos

Palavras-chave: hipertensão arterial resistente, antagonista da endotelina, darusentan.

Key words: resistant hypertension, endothelin antagonist, darusentan.

*Endereço para correspondência:

Rua Leandro Dupret, 365
Tel.: (11) 5904-0400
Fax: (11) 5579-2985
E-mail: fplavnik@terra.com.br

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com o produto.

Recebido em 28/09/2009. Aceito em 14/10/2009.

Resumo

A endotelina é um potente vasoconstritor que pode ter um papel importante na gênese da hipertensão resistente. O objetivo deste artigo é apresentar os resultados de um estudo com um antagonista seletivo da endotelina, darusentan, em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Abstract

Endothelin is a potent vasoconstrictor that might have an important role in the genesis of resistant hypertension. The aim of this paper is to present recent data from a study with a selective endothelin antagonist, darusentan, in resistant hypertensive subjects.

Considerações gerais

A hipertensão resistente é definida pela presença de níveis pressóricos elevados, isto é, acima de 140/90 mmHg na vigência de tratamento com três classes diferentes de anti-hipertensivos em doses máximas, ou maximamente toleradas, sendo que uma delas deve ser um diurético. Apesar de ser descrita como uma condição comum na prática clínica, com prevalências que variam de 15% a 30%^{1,2}, não sabemos sua real prevalência. Muitas vezes o paciente é considerado resistente ao tratamento, mas outros fatores, como a não-adesão ao tratamento, o excesso de comprimidos a serem tomados ao dia, abandono por falta de eficácia, interação medicamentosa e efeitos colaterais dos anti-hipertensivos, confundem o estabelecimento correto dessa condição.

Algumas características descritas na população de pacientes com hipertensão resistente são idade (> 75 anos), obesidade, mais comum no sexo feminino e em indivíduos de raça negra, naqueles com maior ingestão de sódio. Além disso, a persistência dessa condição, isto é, o não-controle dos níveis pressóricos, resulta na presença de lesão em órgão-alvo mais





importante, como hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica, maior rigidez arterial e doença vascular aterosclerótica.

Assim, todos esses fatos sugerem que o tratamento dessa população de pacientes precisa ser intensificado com novas abordagens terapêuticas, uma vez que os medicamentos dos quais podemos lançar mão no momento não têm resultado em controle satisfatório da pressão arterial conforme recomendado pelas diretrizes, ou seja, níveis inferiores a 140/90 mmHg ou 130/80 mmHg em pacientes diabéticos ou com doença renal crônica³.

Endotelina

As endotelinas constituem uma família de peptídeos composta de três isoformas, sendo que a endotelina-1 (ET-1) é a isoforma responsável pelas ações cardiovasculares. Essa família foi descrita em 1988 por Yanagisawa *et al*⁴. A endotelina-1 é o vasoconstritor mais potente, com atividade mais duradoura e dez vezes mais potente que a angiotensina II que também apresenta atividade co-mitogênica e induz a formação de matriz extracelular^{5,6}.

Os estímulos fisiológicos para a expressão e liberação da ET-1 das células endoteliais são a ET-1 propriamente, angiotensina II, catecolaminas, trombina, fatores de crescimento, citocinas, radicais livres, insulina e *shear stress*⁷⁻⁹. Os receptores da endotelina são denominados ET_A e ET_B. Os receptores ET_A localizam-se principalmente nas células musculares lisas vasculares (CMLV) enquanto os receptores ET_B se expressam nas células endoteliais e CMLV¹⁰.

O desenvolvimento dos primeiros antagonistas da endotelina não obteve sucesso diante da natureza peptídica dos compostos, isto é, sofriam hidrólise pela peptidase na circulação sistêmica e trato gastrointestinal. O primeiro antagonista da endotelina a ser aprovado pelo FDA com indicação para hipertensão pulmonar foi bosentan. Quando usado no tratamento da hipertensão arterial, bosentan mostrou eficácia similar aos inibidores da enzima conversora.

A justificativa para o uso de um antagonista da endotelina com ação seletiva sobre o receptor tipo A se baseia no fato de que nenhuma evidência até o momento mostrou que esse receptor e conseqüentemente sua ação vascular são inibidos pelos anti-hipertensivos disponíveis para tratamento. Darusentan é um antagonista seletivo do receptor tipo A da endotelina pertencente à classe do ácido propiônico. Já foi previamente estudado em pacientes com hipertensão arterial estágio 1 ou 2 com redução média de 11 e 8 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente¹².

Considerando-se que pacientes com hipertensão resistente podem não atingir a redução pressórica desejada mesmo com o uso de três ou mais agentes, e que esses pacientes em geral apresentam maior dificuldade de controle na pressão arterial sistólica (PAS) que na diastólica (PAD), como já demonstrado em diversos estudos da literatura, darusentan foi avaliado em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, multinacional, com 14 semanas de duração, nesta população de pacientes

como terapia de adição a um esquema de agentes anti-hipertensivos¹³. Os principais critérios de inclusão do estudo foram hipertensão resistente ao tratamento definido como PAS \geq 140 mmHg ou \geq 130 mmHg se paciente diabético ou com doença renal crônica em uso de três ou mais anti-hipertensivos, incluindo um diurético tiazídico ou equivalente para outros diuréticos. As doses dos medicamentos deveriam ser a máxima preconizada pela diretriz local ou a máxima tolerada pelo paciente. Outros critérios de inclusão no estudo: índice de massa corporal (IMC) entre 20 kg/m² e 43 kg/m² e taxa de filtração glomerular estimada igual ou superior a 30 mL/min/1,73 m². Foram considerados critérios de exclusão para o estudo: PAS \geq 180 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg, pacientes com insuficiência cardíaca, diabetes com controle insuficiente, anemia ou disfunção hepática, histórico de eventos cardiovasculares nos últimos seis meses. Após a seleção, os pacientes eram avaliados no período de *run-in* de duas semanas para assegurar a estabilidade dos níveis pressóricos e a confirmação dos critérios de entrada no estudo. A randomização foi feita numa razão de 7:7:7:11 para darusentan 50 mg, 100 mg, ou 300 mg ou placebo. O medicamento era administrado pela manhã, por via oral. Além disso, os pacientes foram estratificados de acordo com a presença ou ausência de comorbidades (diabetes melito ou doença renal crônica) e etnia (negro vs. não-negro).

Os pacientes alocados para os grupos de doses mais elevadas de darusentan tinham as doses do medicamento do estudo tituladas até a dose plena em intervalos de duas semanas. Caso fosse observado algum evento adverso era permitida a redução de um nível da medicação. As doses dos demais anti-hipertensivos foram mantidas ao longo do estudo, exceto se houvesse edema ou sinais de retenção de líquido; nesta condição apenas a dose/classe do diurético poderia ser modificada.

O desfecho primário do estudo foi a variação na PAS e PAD medida em consultório a partir do basal até a semana 14. Os desfechos secundários consistiram de variação na pressão arterial à monitorização ambulatorial de pressão arterial (média nas 24 horas), percentual de pacientes que atingiram a meta para a PAS depois de 14 semanas de tratamento e variação na TFGe. A segurança e a tolerabilidade de darusentan também foram avaliadas pela presença de eventos adversos clínicos ou laboratoriais.

De um total de 718 pacientes selecionados, foram randomizados para o estudo 379 pacientes, sendo que, destes, 348 completaram as 14 semanas do estudo. As características demográficas e clínicas no período basal foram similares entre os grupos de tratamento. Em relação ao número de anti-hipertensivos, 42% dos pacientes recebiam três agentes e 58%, quatro ou mais.

A figura 1 mostra a variação na PAS e PAD de consultório ao final das 14 semanas de tratamento nos quatro grupos:

- placebo (132),
- darusentan 50 mg/dia (n = 81),
- darusentan 100 mg/dia (81),
- darusentan 300 mg/dia (n = 85).



FIGURA 1

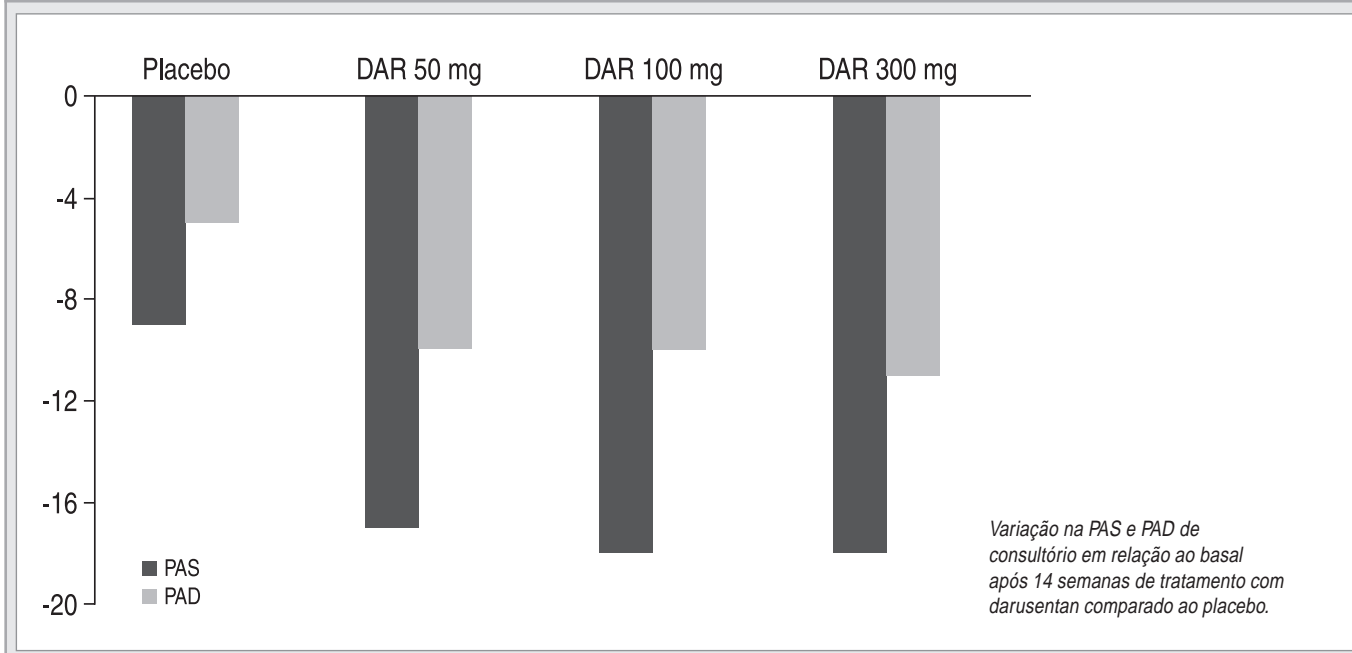


TABELA 1

MÉDIA DOS VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA MEDIDA EM CONSULTÓRIO NO PERÍODO BASAL E APÓS 14 SEMANAS DE TRATAMENTO (FINAL) COM DARUSENTAN 50, 100 E 300 MG, UMA VEZ AO DIA				
	Placebo (n = 132)	Darusentan 50 mg (n = 81)	Darusentan 100 mg (n = 81)	Darusentan 300 mg (n = 85)
PAS				
<i>Basal</i>	151 ± 11	150 ± 11	152 ± 12	151 ± 11
<i>Final</i>	143 ± 15	134 ± 16	134 ± 17	134 ± 17
PAD				
<i>Basal</i>	87 ± 11	87 ± 10	86 ± 11	86 ± 11
<i>Final</i>	81 ± 12	77 ± 10	76 ± 11	76 ± 11

Em comparação com placebo, as três doses de darusentan promoveram reduções significativas na pressão arterial sistólica e diastólica ($p < 0,0001$ para todos os efeitos), não sendo observada diferença significativa entre os grupos de dose de darusentan. O efeito na redução da pressão arterial foi semelhante entre homens e mulheres, pacientes idosos e jovens, pacientes com ou sem diabetes melito ou doença renal crônica. Cabe ressaltar, no entanto, que a dose de 300 mg/dia não foi estatisticamente diferente do placebo nos pacientes idosos ($p = 0,0554$), nos portadores de diabetes melito ($p = 0,0724$) ou doença renal crônica ($p = 0,0514$).

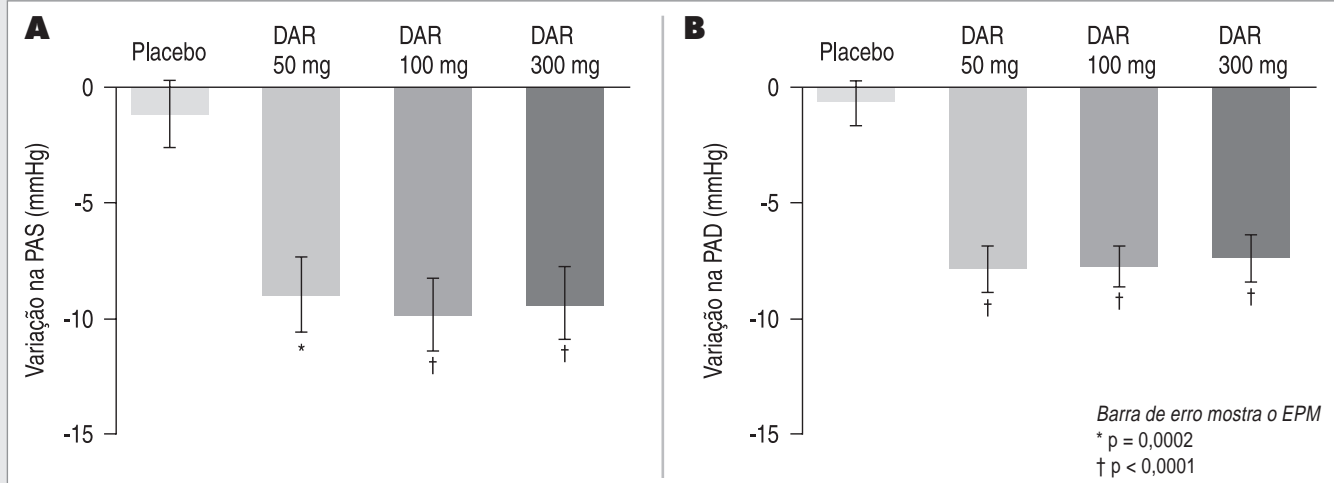
Os valores médios da pressão arterial no basal e após 14 semanas de tratamento em cada grupo são mostrados na tabela 1.

O efeito do tratamento nos pacientes que, na entrada do estudo, recebiam três anti-hipertensivos não foi estatisticamente diferente daqueles que recebiam quatro ou mais agentes.

Controle, isto é, PAS < 140 mmHg ou < 130 mmHg para diabéticos ou portadores de doença renal crônica, foi atingido por 36 (27%) dos pacientes no grupo placebo, 43 (53%) no grupo darusentan 50 mg ($p = 0,0002$), 43 (53%) no grupo darusentan 100 mg ($p < 0,0001$) e 41 (48%) no grupo darusentan 300 mg ($p = 0,0007$).

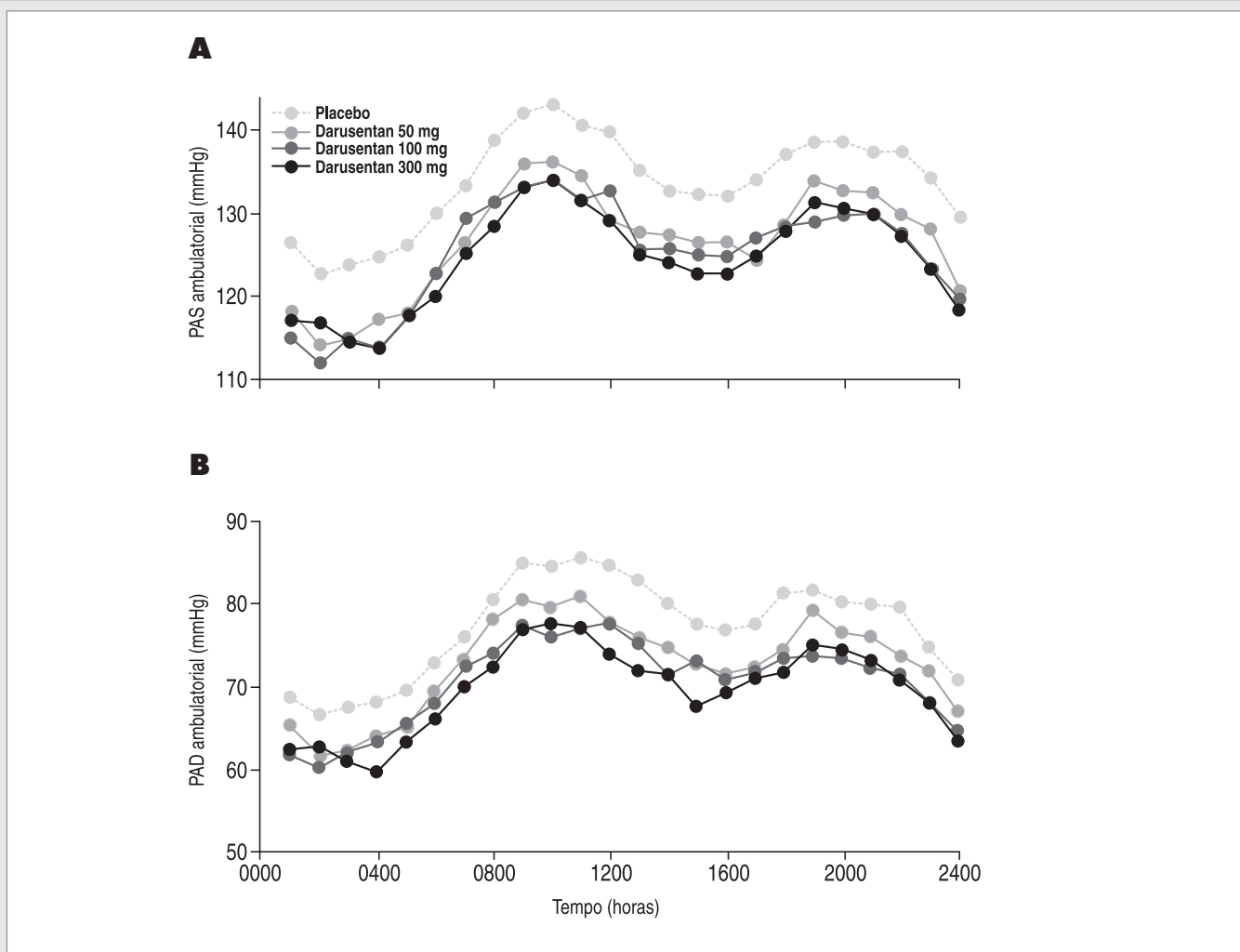
Com relação à avaliação da resposta pressórica à MAPA, 210 pacientes tinham registros válidos no basal e pelo menos uma medida válida após o basal. O efeito de

FIGURA 2



Varição da média de PAS e PAD à MAPA após 14 semanas de tratamento com darusentan comparado ao placebo

FIGURA 3



Medida da PAS e PAD à MAPA após 14 semanas de tratamento com darusentan comparado ao placebo – médias horárias

cada dose de darusentan foi estatisticamente diferente e significativa em relação ao grupo placebo, como mostram as figuras 2 (média da PAS e PAD nas 24 horas) e 3 (médias horárias).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, não foram observadas alterações na função renal avaliada pela TGF estimada no grupo placebo, enquanto nos grupos de tratamento ativo houve uma discreta elevação dos níveis séricos de creatinina e redução na filtração glomerular, entre 3 e 6 mL/min/1,73m² nos grupos de 100 e 300 mg/dia de darusentan. Por outro lado, os pacientes que receberam o tratamento ativo e tinham microalbuminúria no basal apresentaram redução de cerca de 60%. Alguns pacientes apresentaram diminuição dos níveis de hemoglobina, o que foi relacionado à hemodiluição.

Em relação a tolerabilidade e segurança, o principal efeito adverso observado foi a retenção de líquidos. Edema e retenção de líquidos ocorreram em 67 pacientes (27%) que receberam darusentan em comparação com 19 (14%) que usaram placebo, e esse evento adverso ocorreu principalmente nas primeiras seis semanas de tratamento. Em relação à ocorrência de eventos adversos sérios, um paciente que recebeu placebo evoluiu para óbito em decorrência de evento cardíaco súbito e cinco pacientes nos grupos de tra-

tamento ativo apresentaram eventos cardíacos sérios. Em função da retenção de líquido ser o efeito adverso mais importante, o darusentan não é recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca.

Assim, de forma resumida podemos inferir que darusentan se mostrou eficaz na redução pressórica quando administrado em adição à terapia de base em pacientes portadores de hipertensão arterial resistente. Esta redução foi, em média, de 10 mmHg além daquela obtida com o tratamento de base em doses otimizadas. Até o momento os resultados do estudo sugerem que a resposta não é dose-dependente e, portanto, a dose de 50 mg conferiria praticamente todos os benefícios em termos de redução adicional da pressão arterial nesta população de pacientes.

A própria indicação de darusentan nesse grupo de pacientes deve-se ao fato de que estudos preliminares mostraram potencial de teratogenicidade da droga e, portanto, seu uso estaria mais bem indicado em situações mais específicas, como na hipertensão resistente, em que o uso de múltiplos agentes anti-hipertensivos não se mostra adequado para atingir a meta de pressão preconizada.

Certamente, novos dados deverão surgir com darusentan e poderão confirmar os achados deste estudo em termos de redução pressórica e segurança.

Referências bibliográficas

1. LLOYD-JONES, D.M.; EVANS, J.C.; LARSON, M.G.; LEVY, D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension*, v. 40, p. 640–646, 2002.
2. CALHOUN, D.A.; JONES, D.; TEXTOR, S.; GOFF, D.C.; MURPHY, T.P.; TOTO, R.D.; WHITE, A.; CUSHMAN, W.C.; WHITE, W.; SICA, D.; FERDINAND, K.; GILES, T.D.; FALKNER, B.; CAREY, R.M. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, v. 117, p. e510–e526, 2008.
3. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. 2006. Disponível em: www.sbh.org.br.
4. YANAGISAWA, M.; KUNHARA, H.; KIMURA, S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, v. 332, p. 411–415, 1988.
5. CLARKE, J.G.; BENJAMIN, N.; LARKIN, S.W.; WEBB, D.J.; DAVIES, G.J.; MASERI, A. Endothelin is a potent long-lasting vasoconstrictor in men. *Am. J. Physiol.*, v. 257, p. H2033–H2035, 1989.
6. REMUZZI, G.; PERICO, N.; BENIGNI, A. New therapeutics that antagonize endothelin: promises and frustrations. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, v. 1, p. 986–1001, 2002.
7. EMORI, T.; HIRATA, Y.; OHTA, K.; KANNO, K.; EGUCHI, S.; IMAI, T.; SHICHIRI, M.; MARUMO, E. Cellular mechanism of endothelin-1 release by angiotensin and vasopressin. *Hypertension*, v. 18, p. 165–170, 1991.
8. MASAKI, T.; KIMURA, S.; YANAGISAWA, M.; GOTO, K. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation*, v. 84, p. 1457–1468, 1991.
9. JOUGASAKI, M.; LARSEN, A.; CATALIOTTI, A.; CHRISTIANSEN, D.; BURNETT, J. Cardiotrophin-1 stimulates endothelin-1 via gp130 in vascular endothelial cells. *Peptides*, v. 23, p. 1441–1447, 2002.
10. MACLEAN, M.R.; MCCULLOCH, K.M.; BAIRD, M. Endothelin ETA- and ETB-receptor-mediated vasoconstriction in rat pulmonary arteries and arterioles. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 23, 838–845, 1994.
11. KRUM, H.; VISKOPER, R.J.; LACOURCIERE, Y.; BUDDE, M.; CHARLON, V. The effects of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, v. 338, n. 12, p. 784–790, 1998.
12. NAKOV, R.; PFARR, E.; EBERLE, S.; ON BEHALF OF THE HEAT INVESTIGATORS. Darusentan: an effective endothelin receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v. 15, p. 583–589.
13. WEBER, M.A.; BLACK, H.; BAKRIS, G.; KRUM, H.; LINAS, S.; WEISS, R.; LINSEMAN, J.V.; WIENS, B.L.; WARREN, M.S.; LINDHOLM, L.H. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com, published online September 14, 2009.



NUTRIÇÃO

Alimentos e doenças cardiovasculares

Foods and cardiovascular diseases

Autores:

Juliana dos Santos Gil

Médica Assistente da Unidade de Recuperação Pós-Operatória do InCor; Médica da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração

Heno Ferreira Lopes*

Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do InCor; Professor Livre-Docente e Doutor pela FMUSP

Palavras-chave: gorduras, vitaminas, sal, oleaginosas, fibras, oligoelementos.

Key words: fat, vitamins, salt, nut, fiber, oligoelements.

Resumo

Os alimentos têm impacto positivo e negativo sobre o sistema cardiovascular. As gorduras (saturadas e colesterol), por exemplo, têm relação direta com a doença aterosclerótica e, ao mesmo tempo, gorduras insaturadas (ácidos graxos mono e poli-insaturados) têm papel protetor em relação ao sistema cardiovascular. Um exemplo clássico dessa proteção está na dieta do Mediterrâneo, que já foi avaliada em vários estudos. Essa dieta é caracterizada pelo consumo de grande quantidade de azeite de oliva (gordura monoinsaturada), peixes, frutas e hortaliças. O consumo de sal não tem papel direto nas doenças cardiovasculares, porém tem relação direta com a hipertensão arterial, um fator de risco cardiovascular importante. As vitaminas vêm sendo testadas como suplemento para maior proteção cardiovascular, mas os resultados de estudos controlados e randomizados não têm confirmado o benefício da suplementação de vitaminas na dieta. Alguns frutos produzem sementes que fazem parte do grupo das oleaginosas. Essas sementes têm grande quantidade de gordura insaturada e o consumo das mesmas resulta em benefícios do ponto de vista cardiovascular em relação ao consumo de gordura saturada. As fibras são partes dos alimentos não-absorvidas pelo aparelho digestivo e seu consumo adequado é importante em relação ao funcionamento do aparelho digestivo e tem impacto no perfil lipídico e glicídico. Por último, alguns oligoelementos, como zinco e selênio, são consumidos com frequência pela população em geral, mas o seu real benefício do ponto de vista cardiovascular não está bem estabelecido. A recomendação por parte de diferentes órgãos de saúde em todo mundo é o consumo de uma dieta rica em frutas, verduras, legumes, azeite de oliva, peixes, carne magra, leite e derivados pobres em gordura para maior proteção cardiovascular.

Abstract

Foods have positive and negative impact on cardiovascular system. The fats (saturated and cholesterol) for instance have direct relation with atherosclerotic disease, and at the same time unsaturated fats (mono and poly-unsaturated fatty acids) have protector function of the cardiovascular system. One classic example of this protection was showed with the Mediterranean diet that was evaluated in several studies. This diet is characterized by the consumption of great quantity of olive oil (monounsaturated fat), fish, fruits and greens. The salt consumption does not have direct implication in cardiovascular disease, however it has direct relation with high blood

*Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Bloco II – 2º andar sala 8 – Cerqueira Cesar
05403-000 – São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5084
Fax: (11) 3069-5948
E-mail: hipheno@incor.usp.br

Financiado pela FAPESP e Fundação Zerbini.
Recebido em 06/09/2009. Aceito em 12/10/2009.





pressure, one important cardiovascular risk factor. The vitamins have been tested as supplement for better cardiovascular protection, but the results of controlled and randomized studies have not confirmed the benefit of vitamins supplementation on the diet. The seeds of some fruits are part of a group called nut. These seeds have great quantity of unsaturated fat, and the consumption of that results in benefit from the cardiovascular point of view in relation to saturated fat consumption. The fibers are part of foods not absorbed by intestinal tract and the consumption of some amount of them is important in relation to digestive system function, and also they have impact on the lipid and glicidic profile. Finally, some minerals like zinc and selenium, are consumed with frequency by general population, but the real benefit from the cardiovascular point of view is not established. The recommendations by different health organs all over the world is the consumption of a diet rich in fruits, greens, olive oil, fishes, lean meat, milk and derivates poor in fat for better cardiovascular protection.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o consumo de dietas inadequadas e o sedentarismo estão entre os dez principais fatores relacionados à mortalidade, principalmente a de origem cardiovascular. Estudos randomizados demonstraram que intervenções alimentares adequadas podem diminuir ou prevenir o aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV). O papel da dieta vem sendo avaliado em vários estudos clínicos e epidemiológicos no sentido de prevenir e diminuir as DCV. Em termos de alimentação, a quantidade e o tipo de gordura ingerida exercem influência direta sobre fatores de risco cardiovascular, tais como a concentração de lipídeos e de lipoproteínas plasmáticas, assim como a sua associação a processos inflamatórios. Os ácidos graxos, principais componentes das gorduras, servem como reserva de energia e também participam de sistemas de sinalização intracelular. Os ácidos graxos poli-insaturados estão relacionados com a composição das membranas celulares, com o metabolismo celular, sinais de tradução e também modulam a expressão de genes, regulando a atividade e a produção de diversos fatores de transcrição celulares.

No estudo *INTERHEART*¹ envolvendo 52 países, foram identificados três padrões alimentares distintos:

- dieta oriental (rica em proteínas vegetais),
- dieta ocidental (rica em gordura),
- dieta prudente (rica em frutas e hortaliças).

Nesse estudo, o risco para infarto do miocárdio (IM) era de 30% na população que consumia a dieta ocidental. Naqueles que consumiam a dieta prudente a associação com IM era inversa. Enquanto no passado a dieta era vista como um fator importante na prevenção cardiovascular, mas de uma forma empírica, atualmente há um grande número de evidências baseadas em estudos controlados, randomizados, mostrando o papel de diferentes componentes da dieta como protetores do

sistema cardiovascular. Esses componentes da dieta, tais como os ácidos graxos mono e poli-insaturados, vitaminas, oligoelementos, grãos integrais, os flavonoides e outros exercem o seu papel no sentido da proteção cardiovascular, diminuindo a oxidação de LDL-colesterol, exercendo efeito anti-inflamatório, funcionando como antioxidantes e até mesmo reduzindo a pressão arterial. Neste artigo serão descritos diferentes componentes da dieta e o seu impacto no organismo, principalmente no sistema cardiovascular.

Importância das gorduras

As gorduras fazem parte do grupo dos macronutrientes e seu impacto cardiovascular, no sentido negativo e positivo, vem sendo estudado há séculos. Elas servem de fonte de energia para o organismo, participam na síntese de hormônios, são componentes da membrana celular, são componentes da bile, e estão envolvidas em sistemas de sinalização intracelular. Os triglicérides são os principais componentes das gorduras no organismo. Eles são formados a partir de uma molécula de glicerol (grupo dos carboidratos) e três moléculas de ácidos graxos, que podem ser saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas e ácidos graxos trans. As gorduras dependem de lipoproteínas para serem transportadas no plasma, de modo que nós temos diferentes gorduras ligadas a proteínas circulando no organismo: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e ácidos graxos livres. Cada partícula de gordura dessas tem diferentes papéis no organismo. A mais tradicionalmente estudada é a LDL-colesterol, que tem papel importante na formação de placa de ateroma. Ou seja, ela está envolvida diretamente no processo aterosclerótico. Isso ocorre quando ela se encontra aumentada no plasma, o que pode ser por um problema genético ou por influência de fatores ambientais. De modo que essa partícula tem papel importante no RCV.

O colesterol encontra-se no plasma e nas células. Ele pode ser liberado das células a partir de diferentes mecanismos: por alteração na estrutura química (na forma de ácidos biliares e hormônios), a partir da secreção acoplado a apolipoproteínas e fosfolípidos, pela transferência para lipoproteínas do plasma. A maior parte do colesterol é metabolizada no fígado e esse processo depende do bom funcionamento dos receptores hepáticos, principalmente os de LDL-colesterol. A partícula VLDL-colesterol também tem papel no processo aterogênico. Em relação à partícula HDL-colesterol, ela tem papel importante no transporte reverso do colesterol. Ou seja, a partir de mecanismo enzimático complexo ela retira a partícula LDL-colesterol do macrófago situado na camada subintimal do vaso e leva até o fígado, exercendo um papel protetor em relação à aterosclerose. Daí a importância de termos níveis altos de HDL-colesterol. Os ácidos graxos, como já foi mencionado, são classificados em saturados, monoinsaturados, poli-insaturados e ácidos graxos trans. Os ácidos graxos saturados são encontrados em gorduras animais, principalmente, e em vegetais, como coco, cacau e amendoim. A gordura saturada clássica é aquela que enquanto quente encontra-se na forma de





um óleo e quando esfria ela torna-se um creme (satura). Esse tipo de gordura tem papel aterogênico importante e é transportada no plasma pela albumina².

Como exemplo desses ácidos graxos pode-se citar o palmítico, o mirístico e o esteárico. Um possível mecanismo aterogênico desse tipo de gordura que já foi avaliado em estudos prévios³⁻⁶ é o efeito no aumento da concentração plasmática de colesterol e de LDL-colesterol, se compararmos com a gordura poli-insaturada.

No *Nurse's Health Study*, demonstrou-se que a redução de 5% das calorias provenientes de ácidos graxos saturados resulta na redução de 17% no RCV⁷.

Se por um lado a gordura saturada é aterogênica, por outro as gorduras mono e poli-insaturadas (ácidos graxos com duplas ligações) exercem efeito benéfico no organismo humano. Os ácidos graxos mais conhecidos desse grupo são: γ -3 (linolênico), γ -6 (linoleico) e γ -9 (oleico). Os ácidos graxos linoleico e linolênico são considerados essenciais ao homem pelo fato de as células não os produzirem. Eles são encontrados, principalmente, nos peixes de águas frias e profundas. Efeitos benéficos desses ácidos no organismo:

- diminuição da produção hepática de VLDL-colesterol, precursora de LDL-colesterol;
- aumento da fluidez das membranas do hepatócito, alterando a atividade dos receptores de LDL⁸;
- mudança na estrutura espacial de LDL-colesterol;
- formação de LDL com menor conteúdo de éster colesterol;
- redução da trigliceridemia.

O oleico ou γ -9, quando comparado com a gordura saturada, diminui a concentração de LDL-colesterol no plasma e não está relacionado à oxidação de LDL-colesterol⁹. O ácido oleico também induz menor síntese endógena de colesterol quando comparado a ácidos graxos poli-insaturados¹⁰.

O ácido oleico ficou bem conhecido a partir dos estudos envolvendo a dieta do Mediterrâneo. O consumo dessa dieta, rica em ácido oleico, tem relação com menor prevalência de síndrome metabólica, DM2, obesidade e eventos cardiovasculares¹¹. Além do ácido oleico, também faz parte da dieta do Mediterrâneo o consumo de frutas, peixes, hortaliças e grãos integrais.

Em relação aos ácidos graxos, um aspecto que vem sendo muito discutido é refere-se aos ácidos graxos chamados trans, que são isômeros geométricos de ácidos graxos cis, com a mesma forma molecular e estrutura diferente. A título de exemplo, se o ácido oleico for aquecido até uma determinada temperatura se transforma em um ácido graxo trans, o ácido elaídico. Os ácidos graxos trans são encontrados em pequena quantidade na natureza, principalmente na carne e no leite¹². Na maioria das vezes os ácidos graxos trans são produzidos por meio de hidrogenação catalítica, um processo usado nos óleos vegetais líquidos à temperatura ambiente para mudar a consistência de semissólida para sólida. A gordura trans está presente em vários alimentos, principalmente os industrializados, e do ponto de vista cardiovascular ela aumenta o LDL-colesterol e está associada a doença arterial coronária.

Sal

O sal em excesso não tem relação direta com DCV, porém tem relação direta com hipertensão arterial naqueles indivíduos com predisposição genética para tal e a hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para DCV. O estudo *INTERSALT*¹³ avaliou mais de dez mil indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 20–59 anos, em 52 países. Nesse estudo foi observada a associação positiva entre excreção urinária de sal e pressão arterial, de modo que o sal consumido nos alimentos representa um risco para a saúde cardiovascular.

Vitaminas

As vitaminas são compostos orgânicos com propriedades antioxidantes muito estudados em termos de suplementação para a proteção cardiovascular. Porém, os resultados observados em grandes estudos não são animadores. Elas não podem ser digeridas pelo ser humano. Há estudos *in vitro* e em animais¹⁴⁻¹⁶ usando suplementos vitamínicos para prevenir e controlar DCV. Como as vitaminas têm papel antioxidante e o estresse oxidativo tem papel importante no desenvolvimento das DCV, o uso dessas na prevenção e controle das DCV é muito atrativo. Como já mencionado, estudos realizados previamente em animais mostram efeito benéfico da suplementação com antioxidantes no controle de fatores de risco cardiovascular (RCV)^{16,17}.

Do ponto de vista epidemiológico, há uma relação inversa entre a ingestão de antioxidantes e eventos cardiovasculares¹⁸. Por outro lado, há estudo em que foram usados suplementos vitamínicos para maior proteção CV e a resposta a esses suplementos foi paradoxal¹⁹.

A vitamina E é lipossolúvel, pode ser encontrada no plasma e também na partícula de LDL. Das quatro isoformas encontradas, alfa, beta, gama e delta-tocoferol, o alfa-tocoferol é a forma mais ativa e a mais estudada até o momento²⁰. Os tocoferóis têm a capacidade de doar átomo de hidrogênio e combater assim o estresse oxidativo. Um aspecto a ser salientado é que a vitamina E transforma-se em tocoferil ao evitar a oxidação dos lipídios e precisa sofrer transformação para recuperar a sua capacidade antioxidante. A enzima glutatión-reduzida e o ácido ascórbico têm papel importante na regeneração da vitamina E. O *Nurse's Health Study* (NHS) mostrou uma relação inversa entre o consumo, a longo prazo, de vitamina E, com RCV²¹.

Em outro estudo avaliando indivíduos do sexo masculino, sem doença, o maior consumo de vitamina E teve relação inversa com risco de doença arterial coronária (DAC)²². No entanto, esses resultados não foram confirmados em metanálise envolvendo sete estudos²³. Além dos efeitos da vitamina E, também já foi testado o benefício CV da vitamina C ou ácido ascórbico. Ela tem papel na regeneração da vitamina E e também reage com o oxigênio antes de iniciar o processo oxidativo. Assim como a vitamina E, as propriedades antioxidantes da vitamina C não são de todo confirmadas e ela pode



TABELA 1

COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DAS CASTANHAS

Castanha	SFA (g/100g)	MUFA (g/100g)	PUFA (g/100g)
Amêndoa	3,7	30,8	12,1
Cajueiro	7,8	23	7,8
Avelã	4,5	45,6	7,9
Amendoim	6,8	24	15,5
Castanha da Índia	0,4	0,8	0,9
Noz	6,1	9	47
Castanha do Pará	15	24,5	20,6
Macadâmia	12	59	1,5
Noz pecan	6,2	41	21,6
Pinhão	9,4	23	25,6
Pistache	5,4	23	13,4

Abreviações:

MUFA: ácido graxo monoinsaturado;

PUFA: ácido graxo poli-insaturado;

SFA: ácido graxo saturado.

atuar inclusive como pró-oxidante *in vitro*²⁴, além de estimular a glicação de proteínas²⁵. Há estudos mostrando efeito benéfico da vitamina C em relação a risco de desenvolver diabetes²⁶. No entanto, a complementação na dieta de vitamina C não resultou em benefício em relação a resistência à insulina e disfunção endotelial em indivíduos com síndrome metabólica²⁷. A vitamina A faz parte do grupo das vitaminas lipossolúveis, cuja estrutura principal é o retinol ou vitamina A pré-formada. Os carotenoides denominados α -caroteno, β -caroteno e criptoxantina têm efeito pró-vitamina A e são precursores do retinol nos alimentos²⁸. Os carotenoides são encontrados nas frutas e hortaliças e a vitamina A pré-formada é encontrada em produtos alimentícios de origem animal. Há centenas de carotenoides descritos, porém os que merecem maior destaque são o α -caroteno, o α -criptoxantina, o β -caroteno, o licopeno, a capsatina, a capsorubina, a luteína e a zeaxantina²⁹.

Em estudo a longo prazo envolvendo mais de 4.500 indivíduos, os níveis séricos de carotenoides totais e individuais (com exceção do licopeno) tiveram associação inversa com marcadores de inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial, mesmo após diferentes ajustes. Esses efeitos devem ser os mecanismos pelos quais os carotenoides exercem proteção CV³⁰.

Por outro lado, no *Scottish Heart Health Study*, que avaliou homens e mulheres sem cardiopatias, foi encontrada uma associação inversa entre ingestão desses nutrientes e risco de

eventos CV, em homens³¹. A ingestão de frutas e hortaliças, ricas em carotenoides, tem relação inversa com mortalidade CV em idosos³².

Apesar de alguns resultados favoráveis associados com a suplementação de vitaminas terem sido demonstrados em vários estudos, a *American Heart Association* (AHA) não recomenda o uso de suplementos com vitaminas em termos de prevenção cardiovascular e recomenda, sim, o consumo dos alimentos que contêm essas vitaminas, ou seja, uma alimentação rica em verduras, legumes, frutas, oleaginosas e com baixo teor de gordura saturada e trans.

Oleaginosas

Estudos epidemiológicos têm associado frequentemente o consumo de nozes com a redução do risco para doença coronariana, diabetes tipo 2 e morte por todas as causas³³. Muitos estudos relacionados a hipercolesterolemia ou diabetes que usaram diferentes tipos de oleaginosas nos projetos mostram uma melhora no perfil lipídico após o consumo de castanhas³⁴.

O perfil favorável dos ácidos graxos das castanhas faz com que o consumo destas tenha um efeito benéfico no nível de lipídios plasmáticos e lipoproteínas, sendo esse o principal benefício cardiovascular³⁵. De qualquer modo, tem-se observado o benefício de outros mecanismos na redução do RCV³⁵;



por exemplo, a redução da susceptibilidade a oxidação do LDL-colesterol, redução do processo inflamatório e melhora da função endotelial³⁶. Em função dos efeitos benéficos à saúde, as sementes oleaginosas são recomendadas nas diretrizes de dietas publicadas nos Estados Unidos, Canadá e Espanha³⁷⁻⁴⁰.

Os efeitos favoráveis, do ponto de vista cardiovascular, das oleaginosas estão relacionados principalmente com os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA). Entretanto, as oleaginosas têm diferentes tipos de ácidos graxos e em diferentes proporções (tabela 1), além de conterem antioxidantes, tais como as catequinas, flavanois e flavanonas⁴¹. Amendoim e pistache, que também fazem parte do grupo de alimentos denominado oleaginosas, contêm flavanoides e têm alta concentração de resveratrol quando comparados com outras oleaginosas⁴². Por outro lado, a noz contém grande variedade de polifenóis e tocoferol⁴³ e a castanha de caju tem os alquifenóis como principal antioxidante⁴⁴. Outros fitoquímicos presentes nas oleaginosas podem trabalhar em sinergia e promover atividade antioxidante⁴⁵.

Fibras

As fibras da dieta representam o componente não-digerível do alimento vegetal. Elas não são digeridas e absorvidas pelo intestino, porém sofrem fermentação completa ou parcial no intestino grosso. São consideradas fibras na dieta: celulose, hemicelulose, pectinas, oligossacarídeos, gomas, polissacarídeos indigeríveis e não-amilosos, lignina, ceras e outras substâncias encontradas nas plantas⁴⁶. Elas são classificadas como solúveis e insolúveis. Fazem parte do grupo das fibras solúveis as pectinas, gomas, mucilagens (o *psyllium*, um polissacarídeo viscoso) e polissacarídeos de armazenagem. São consideradas fibras insolúveis a celulose, as hemiceluloses e a lignina. A aveia é rica em fibras solúveis, principalmente o seu farelo. As frutas e vegetais são fontes de fibras solúveis, mas em menor quantidade. Por outro lado, os legumes (lentilha, feijões e ervilhas) e cereais são fontes de fibras solúveis e insolúveis. Mas eles têm na sua composição maior teor de fibras insolúveis, como por exemplo os grãos integrais (cevada, farinha integral), o arroz e o centeio. As fibras também são

encontradas em suplementos como o *psyllium*, a inulina, as gomas, como a guar (fibras solúveis). O consumo de fibras recomendado pela FAO e OMS para prevenir o aparecimento de doenças crônicas relacionadas à dieta é de pelo menos 25 g/dia. Há estudos que sugerem que as fibras dos cereais e de produtos à base de grãos integrais são capazes de prevenir a obesidade e o ganho de peso, resultando na redução do risco para o desenvolvimento de DM2⁴⁷. Porém, os resultados, como um todo, não são concordantes.

Oligoelementos

Os dois micronutrientes mais discutidos em termos de prevenção cardiovascular são zinco e selênio. O zinco tem efeito antioxidante por inibir a NADPH-oxidase – enzima que está envolvida na produção de espécies reativas em oxigênio e também atua como cofator da superóxido dismutase (SOD), uma das principais enzimas do sistema antioxidante endógeno⁴⁸. O consumo de 30 mg de zinco por dia por pacientes diabéticos resultou no aumento da concentração plasmática de zinco e na redução de marcadores de estresse oxidativo em comparação com o grupo placebo⁴⁹. Idosos têm menor concentração plasmática de zinco em relação a jovens, e a suplementação de zinco nos idosos reduz marcadores de estresse oxidativo⁵⁰. No entanto, a associação do consumo de zinco com risco de desenvolver DM2 foi fraca na *Nurses Health Study*⁵¹. Porém, já foi observada maior prevalência de DCV, DM2 e de intolerância à glicose em indivíduos com baixa ingestão de zinco⁵². O selênio é um micronutriente essencial que se liga a proteínas (selenoproteínas) para exercer importantes funções no organismo, inclusive funciona como um antioxidante, tem função no sistema imune e na regulação da função da tireoide⁵³.

O aumento da concentração e atividade da glutatona peroxidase, uma selenoproteína e enzima antioxidante, resulta no aumento da capacidade antioxidante no plasma⁵⁴. A dose terapêutica e tóxica do selênio é muito próxima, o que requer cuidado na prescrição desse oligoelemento como suplemento nutricional. A suplementação com selênio tem mostrado resultados negativos ou neutros em relação a risco de DM, perfil lipídico, mortalidade geral e eventos cardiovasculares^{55,56}.



Referências bibliográficas

1. IQBAL, R.; ANAND, S.; OUNPUU, S.; ISLAM, S.; ZHANG, X.; RANGARAJAN, S.; CHIFAMBA, J.; AL-HINAI, A.; KELTAI, M.; YUSUF, S.; INTERHEART STUDY INVESTIGATORS. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*, v. 118, n. 19, p. 1929–1937.
2. ASAKURA, L.; LOTTENBERG, A.M.P.; NEVES, M.Q.T.S.; NUNES, V.S.; ROCHA, J.C.; PASSARELLI, M.; NAKANDAKARE, E.R.; QUINTÃO E.C.R. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71, n. 3, p. 701–705, 2000.
3. BENNETT, A.J.; BILLET, M.A.; SALTER, A.M.; MANGIAPANE, E.H.; BRUCE, J.S.; ANDERTON, K.L.; MARENAH, C.B.; LAWSON, N.; WHITE, D.A. Modulation of hepatic apolipoprotein B, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and low-density lipoprotein receptor mRNA and plasma lipoprotein concentrations by defined dietary fats. Comparison of trimyristin, tripalmitin, tristearin and triolein. *Biochem. J.*, v. 311, Pt 1, p. 167–173, 1995.
4. GRUNDY, S.M.; VEGA, G.L. Plasma cholesterol responsiveness to saturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 47, n. 5, p. 822–824, 1988.
5. NICOLOSI, R.J.; STUCCHI, A.F.; KOWALA, M.C.; HENNESSY, L.K.; HEGSTED, D.M.; SCHAEFER, E.J. Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. *In vivo* studies of receptor and nonreceptor-mediated catabolism of LDL in cebus monkeys. *Arteriosclerosis*, v. 10, p. 119–128, 1990.
6. BONANOME, A.; GRUNDY, S. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.*, v. 318, n. 19, p. 1244–1248, 1988.
7. HU, F.B.; STAMPFER, M.J.; MANSON, J.E.; RIMM, E.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.A.; HENNEKENS, C.H.; WILLETT, W.C. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.*, v. 337, n. 21, p. 1491–1499, 1997.
8. TRIPODI, A.; LORIA, P.; DILENGITE, M.A.; CARULLI, N. Effect of fish oil and coconut oil diet on the LDL receptor activity of rat liver plasma membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1083, n. 3, p. 298–304, 1991.
9. REAVEN, P.D.; GRASSE, B.J.; TRIBBLE, D.L. Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler. Thromb.*, v. 14, p. 557–566, 1994.
10. JONES, P.J.; LICHTENSTEIN, A.H.; SCHAEFER, E.J.; NAMCHUK, G.L. Effect of dietary fat selection on plasma cholesterol synthesis in older, moderately hypercholesterolemic humans. *Arterioscler. Thromb.*, v. 14, n. 4, p. 542–548, 1994.
11. DE LORGERIL, M.; SALEN, P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health. Nutr.*, v. 9, n. 1A, p. 118–123, 2006.
12. SOMMERFELD, M. Trans unsaturated fatty acids in natural products and processed foods. *Prog. Lipid Res.*, v. 22, n. 3, p. 221–233, 1983.
13. STAMLER, J.; ROSE, G.; STAMLER, R.; ELLIOTT, P.; DYER, A.; MARMOT, M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*, v. 14, p. 570–577, 1989.
14. DEVARAJ, S.; HARRIS, A.; JIALAL, I. Modulation of monocyte-macrophage function with alpha-tocopherol: implications for atherosclerosis. *Nutr. Rev.*, v. 60, n. 1, p. 8–14, 2002.
15. KORISH, A.A.; ARAFAH, M.M. Catechin combined with vitamins C and E ameliorates insulin resistance (IR) and atherosclerotic changes in aged rats with chronic renal failure (CRF). *Arch. Gerontol. Geriatr.*, v. 46, p. 25–39, 2008.
16. MINAMIYAMA, Y.; TAKEMURA, S.; BITO, Y.; SHINKAWA, H.; TSUKIOKA, T.; NAKAHIRA, A.; SUEHIRO, S.; OKADA, S. Supplementation of alpha-tocopherol improves cardiovascular risk factors via the insulin signalling pathway and reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *Free Radic. Res.*, v. 42, n. 3, p. 261–271, 2008.
17. GRIENDLING, K.K.; FITZGERALD, G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: animal and human studies. *Circulation*, v. 108, n. 17, p. 2034–2040, 2003.
18. DIAZ, M.N.; FREI, B.; VITA, J.A.; KEANEY, J.F. JR. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 337, n. 6, p. 408–416, 1997.
19. VIVEKANANTHAN, D.P.; PENN, M.S.; SAPP, S.K.; HSU, A.; TOPOL, E.J. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, v. 361, n. 9374, p. 2017–2023, 2003.
20. HONARBAKHSH, S.; SCHACHTER, M. Vitamins and cardiovascular disease. *Br. J. Nutr.*, v. 101, p. 1113–1131, 2009.
21. STAMPFER, M.J.; HENNEKENS, C.H.; MANSON, J.E.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.; WILLETT, W.C. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N. Engl. J. Med.*, v. 328, n. 20, p. 1444–1449, 1993.
22. RIMM, E.B.; STAMPFER, M.J.; ASCHERIO, A.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.*, v. 328, n. 20, p. 1450–1456, 1993.
23. EIDELMAN, R.S.; HOLLAR, D.; HEBERT, P.R.; LAMAS, G.A.; HENNEKENS, C.H. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, v. 164, n. 14, p. 1552–1556, 2004.
24. HALLIWELL, B. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant *in vivo*? *Free Radic. Res.*, v. 25, n. 5, p. 439–454, 1996.
25. LEE, K.W.; MOSSINE, V.; ORTWERTH, B.J. The relative ability of glucose and ascorbate to glycate and crosslink lens proteins *in vitro*. *Exp. Eye Res.*, v. 67, n. 1, p. 95–104, 1998.
26. HARDING, A.H.; WAREHAM, N.J.; BINGHAM, S.A.; KHAW, K.; LUBEN, R.; WELCH, A.; FOROUHI, N.G. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 *Diabetes mellitus*: the European prospective investigation of cancer—Norfolk prospective study. *Arch. Intern. Med.*, v. 168, n. 14, p. 1493–1499, 2008.
27. CHEN, H.; KARNE, R.J.; HALL, G.; CAMPBELL, U.; PANZA, J.A.; CANNON, R.O. 3RD.; WANG, Y.; KATZ, A.; LEVINE, M.; QUON, M.J. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 290, n. 1, p. H137–145, 2006.
28. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
29. RAO, A.V.; RAO, L.G. Carotenoids and human health. *Pharmacol. Res.*, v. 55, n. 3, p. 207–216, 2007.
30. HOZAWA, A.; JACOBS, D.R. JR.; STEFFES, M.W.; GROSS, M.D.; STEFFEN, L.M.; LEE, D.H. Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. *Clin. Chem.*, v. 53, n. 3, p. 447–455, 2007.
31. TODD, S.; WOODWARD, M.; TUNSTALL-PEDOE, H.; BOLTON-SMITH, C. Dietary antioxidant vitamins and fiber in the etiology of cardiovascular disease and all-causes mortality: results from the Scottish Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, v. 150, n. 10, p. 1073–1080, 1999.
32. GAZIANO, J.M.; MANSON, J.E.; BRANCH, L.G.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; BURING, J.E. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann. Epidemiol.*, v. 5, n. 4, p. 255–260, 1995.
33. KELLY, J.H. JR.; SABATE, J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br. J. Nutr.*, v. 96, suppl 2, p. s61–67, 2006.
34. MUKUDDER-PETERSEN, J.; OOSTHUIZEN, W.; JERLING, J.C. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J. Nutr.*, v. 135, n. 9, p. 2082–2089, 2005.
35. KRIS-ETHERTON, P.M.; HU, F.B.; ROS, E.; SABATE, J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J. Nutr.*, v. 138, n. 9, p. 1746S–1751S, 2008.
36. SALAS-SALVADO, J.; CASAS-AGUSTENCH, P.; MURPHY, M.M.; LOPEZ-URIARTE, P.; BULLO, M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, v. 17, suppl 1, p. 333–336, 2008.
37. HADDAD, E.H.; SABATE, J.; WHITTEN, C.G. Vegetarian food guide pyramid: a conceptual framework. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 70, suppl 3, p. 615S–619S, 1999.
38. JOHNSON, R.K.; KENNEDY, E. The 2000 Dietary Guidelines for Americans: what are the changes and why were they made? The Dietary Guidelines Advisory Committee. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 100, n. 7, p. 769–774, 2000.
39. KRAUSS, R.M.; ECKEL, R.H.; HOWARD, B.; APPEL, L.J.; DANIELS, S.R.; DECKELBAUM, R.J.; ERDMAN, J.W. JR.; KRIS-ETHERTON, P.; GOLDBERG, I.J.; KOTCHEN, T.A.; LICHTENSTEIN, A.H.; MITCH, W.E.; MULLIS, R.; ROBINSON, K.; WYLIE-ROSETT, J.; EDD, R.D.; ST. JEOR, S.; SUTTIE, J.; TRIBBLE, D.L.; BAZZARRE, T.L. AHA Dietary Guidelines: revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, v. 102, p. 2284–2299, 2000.
40. SALAS-SALVADO, J.; GARCIA-LORDA, P. The metabolic puzzle during the evolution of HIV infection. *Clin. Nutr.*, v. 20, n.5, p. 379–391, 2001.
41. SANG, S.; LAPSLEY, K.; JEONG, W.S.; LACHANCE, P.A.; HO, C.T.; ROSEN, R.T. Antioxidative phenolic compounds isolated from almond skins (*Prunus amygdalus Batsch*). *J. Agric. Food Chem.*, v. 50, n. 8, p. 2459–2463, 2002.
42. LOU, H.; YUAN, H.; YAMAZAKI, Y.; SASAKI, T.; OKA, S. Alkaloids and flavonoids from peanut skins. *Planta Med.*, v. 67, n. 4, p. 345–349, 2001.
43. ZAMBON, D.; SABATE, J.; MUNOZ, S.; CAMPERO, B.; CASALS, E.; MERLOS, M.; LAGUNA, J.C.; ROS, E. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann. Intern. Med.*, v. 132, n. 7, p. 538–546, 2000.
44. TREVISAN, M.T.; PFUNDSTEIN, B.; HAUBNER, R.; WÜRTELE, G.; SPIEGELHALDER, B.; BARTSCH, H.; OWEN, R.W. Characterization of alkyl phenols in cashew (*Anacardium occidentale*) products and assay of their antioxidant capacity. *Food Chem. Toxicol.*, v. 44, n. 2, p. 188–197, 2006.
45. CHEN, C.Y.; BLUMBERG, J.B. Phytochemical composition of nuts. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, v. 17, suppl 1, p. 329–332, 2008.
46. DEVRIES, J.W. On defining dietary fibre. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 62, p. 37–43, 2003.



47. LIU, S.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B.; ROSNER, B.; COLDITZ, G. Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, n. 5, p. 920–927, 2003.
48. PRASAD, A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. **Exp. Gerontol.**, v. 43, n. 5, p. 370–377, 2008.
49. ROUSSEL, A.M.; KERKENI, A.; ZOUARI, N.; MAHJOUR, S.; MATHEAU, J.M.; ANDERSON, R.A. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 *Diabetes mellitus*. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 22, n. 4, p. 316–321, 2003.
50. PRASAD, A.S. Zinc: mechanisms of host defense. **J. Nutr.**, v. 137, n. 5, p. 1345–1349, 2007.
51. SUN, Q.; VAN DAM, R.M.; WILLETT, W.C.; HU, F.B. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. **Diabetes Care**, v. 32, n. 4, p. 629–634, 2009.
52. SINGH, R.B.; NIAZ, M.A.; RASTOGI, S.S.; BAJAJ, S.; GAOLI, Z.; SHOUMIN, Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 17, n. 6, p. 564–570, 1998.
53. RAYMAN, M.P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, v. 356, n. 9225, p. 233–241, 2000.
54. BURK, R.F. Selenium, an antioxidant nutrient. **Nutr. Clin. Care**, v. 5, n. 2, p. 75–79, 2002.
55. FLORES-MATEO, G.; NAVAS-ACIEN, A.; PASTOR-BARRIUSO, R.; GUALLAR, E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 84, n. 4, p. 762–773, 2006.
56. BLEYS, J.; NAVAS-ACIEN, A.; GUALLAR, E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. **Arch. Intern. Med.**, v. 168, n. 4, p. 404–410, 2008.





BIOLOGIA MOLECULAR

Novos aspectos do sistema renina-angiotensina: inibidores de renina

New aspects of the renin-angiotensin system:
renin inhibitors

Autor:

Anderson J. Ferreira

Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências
Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais,
Belo Horizonte, MG

Palavras-chave: receptor Mas, ECA2, angiotensina-(1-7),
receptor de prorenina/renina; angiotensina II.

Key words: Mas receptor, ACE2, angiotensin-(1-7), prorenin/
renin receptor; angiotensin II.

Resumo

Durante muito tempo o sistema renina-angiotensina (SRA) foi descrito como uma cascata enzimática linear em que a renina, sintetizada pelas células justaglomerulares do rim, cliva o angiotensinogênio hepático produzindo o fragmento inativo angiotensina (Ang) I. Este peptídeo é metabolizado pela enzima conversora de angiotensina (ECA), gerando a Ang II. Recentemente, esse conceito simplista do SRA tem sofrido importantes mudanças, uma vez que novos membros e conceitos estão sendo incorporados a este sistema, tornando-o extremamente complexo e, ao mesmo tempo, abrindo novas possibilidades de desenvolvimento de terapias anti-hipertensivas inovadoras baseadas nesses avanços. Entre as recentes descobertas, que contribuíram para ampliar o entendimento da fisiopatologia do SRA, incluem-se a identificação de novos fragmentos biologicamente ativos [Ang III, Ang IV e Ang-(1-7)], a descoberta da ECA2 como a principal enzima formadora de Ang-(1-7), a identificação do receptor Mas como um receptor funcional para as ações da Ang-(1-7) e a identificação do receptor de prorenina/renina. Nesta revisão serão abordados, brevemente, alguns aspectos relacionados a esses novos componentes do SRA, com destaque para os inibidores de renina.

Abstract

Originally, the renin-angiotensin system (RAS) was described as a linear enzymatic cascade. According to this view, the renin, synthesized by the justaglomerular cells of the kidneys, cleaves the angiotensinogen producing the inactive fragment, Angiotensin (Ang) I. This peptide is metabolized by the angiotensin-converting enzyme (ACE) to generate Ang II. However, novel findings such as identification of new biologically active components [Ang III, Ang IV e Ang-(1-7)], discovery of ACE2 as an Ang-(1-7)-forming enzyme, recognition of Mas as a receptor for Ang-(1-7) and identification of the prorenin/renin receptor have changed the simplistic concept of the RAS to a more complex view of this system. These findings raised new possibilities for exploring physiologically and pharmacologically the RAS. In this brief review, we will summarize some aspects of this new concept of the RAS, focusing on the renin inhibitors.

Endereço para correspondência:

Departamento de Morfologia
Av. Antônio Carlos, 6.627 – ICB – UFMG
31270-901 – Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-2811
Fax: (31) 3409-2810
E-mail: anderson@icb.ufmg.br

Financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
Recebido em 30/09/2009. Aceito em 23/10/2009.



Introdução

Durante décadas o sistema renina-angiotensina (SRA) foi definido como uma cascata enzimática linear em que a renina, sintetizada pelas células justaglomerulares do rim, cliva o angiotensinogênio de origem hepática produzindo o fragmento inativo angiotensina (Ang) I. Este peptídeo é degradado pela enzima conversora de angiotensina (ECA) gerando a Ang II. Este fragmento é o mais importante e estudado do SRA, sendo que desequilíbrios em sua produção/ação estão relacionados com o desenvolvimento e progressão de várias doenças, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, remodelamento cardíaco e vascular, insuficiência renal crônica, hipertrofia ventricular e outras condições cardiovasculares¹⁻³. Recentemente, esta definição simplista do SRA está sofrendo várias e importantes alterações, uma vez que novos conceitos e componentes estão sendo incorporados a este sistema, tornando-o extremamente complexo e, ao mesmo tempo, abrindo novas possibilidades de desenvolvimento de inovadoras terapias anti-hipertensivas e cardioprotetoras baseadas nessa mudança de paradigma^{1,3,4}. Estes avanços tornam-se extremamente relevantes diante dos altos índices de prevalência da hipertensão arterial, apesar da comprovada eficácia dos agentes

farmacológicos usados no controle desta doença, como aqueles fármacos que inibem a formação da Ang II (inibidores da ECA, iECA) ou que bloqueiam a ação desse peptídeo (bloqueadores do receptor AT₁ da Ang II, ARBs)^{5,6}. Estas observações indicam que o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e drogas anti-hipertensivas é necessário.

A figura 1 ilustra o atual conhecimento sobre o SRA. Entre as recentes descobertas que contribuíram para a mudança de paradigma no entendimento da fisiopatologia do SRA incluem-se:

1. a identificação de novos fragmentos biologicamente ativos, como por exemplo, Ang III, Ang IV e Ang-(1-7);
2. a descoberta e descrição da ECA2 como a principal enzima formadora de Ang-(1-7)^{7,8};
3. a descoberta do receptor acoplado à proteína G, Mas, como o receptor funcional para as ações da Ang-(1-7)⁹;
4. identificação e crescente ratificação da importância do receptor de prorenina/renina. Atuando neste receptor, a renina é capaz de induzir a fosforilação de quinases (MAP quinases) intracelulares que poderiam estar implicadas em lesões cardíacas e renais. Assim, a renina deixa de ser simplesmente uma enzima formadora de Ang I e passa a ter também ações diretas nos sistemas cardiovascular e renal através da ligação ao seu receptor^{10,11}.

FIGURA 1

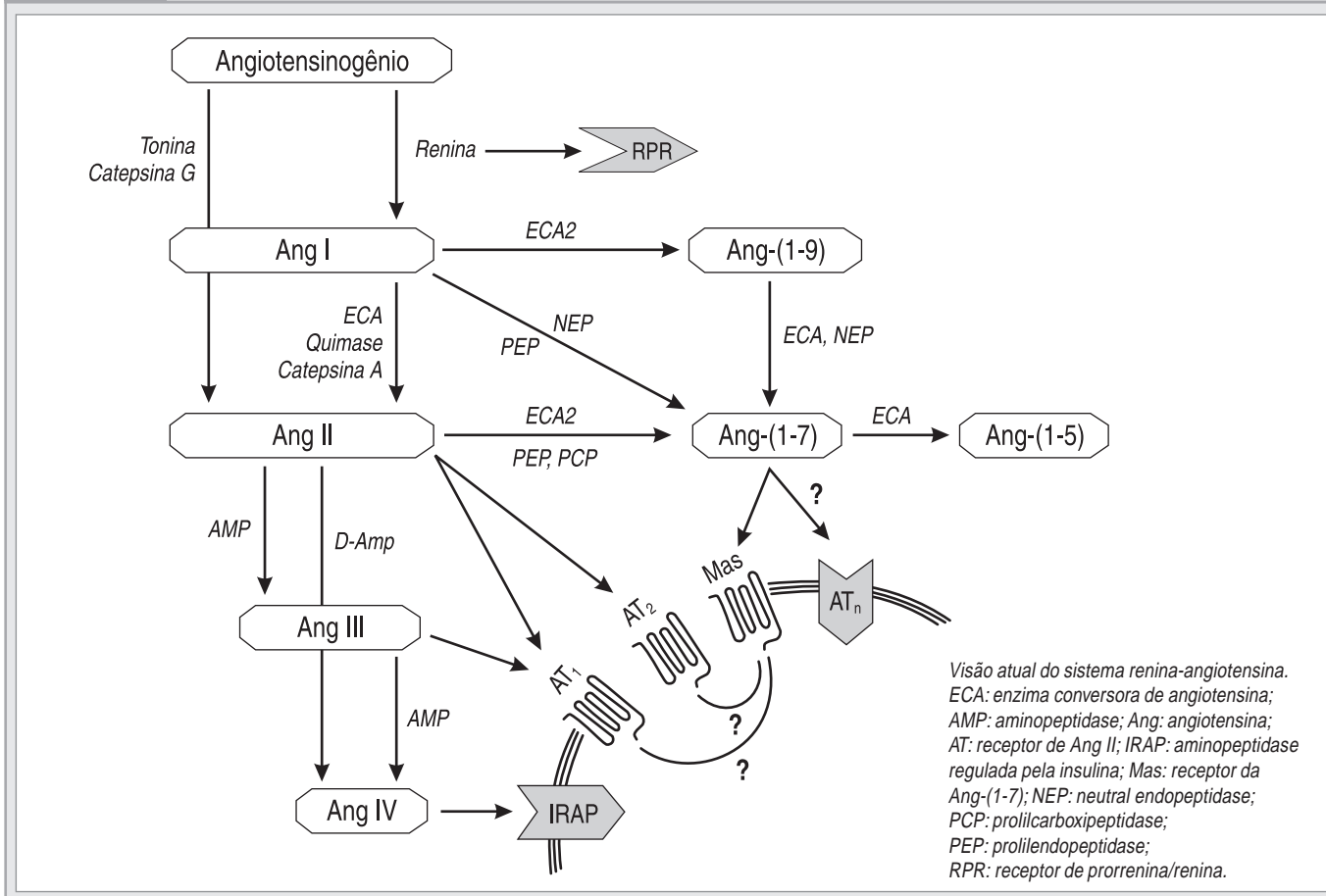


TABELA 1

DIFERENÇAS BIOQUÍMICAS ENTRE OS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

	iECA	ARBs	IR
Atividade da renina plasmática	↑	↑	↓
Prorrenina plasmática	↑	↑	↑
ECA plasmática	↓	-	-
ECA tecidual	↓	-	-
Angiotensinogênio	↓	↓	-
Ang I	↑	↑	↓
Bradicinina	↑	-	-
Receptor AT ₁	-	↓	-
Receptor AT ₂	-	↑	-
Receptor B ₂ da bradicinina	↑	↑	-
Ang II	↓	↑	↓
Ang II não-dependente da ECA	-	↓	↓
Ang III*	↓	↑	↓
Ang IV*	↓	↑	↓
Ang-(1-7)*	↑	↑	↓
Aldosterona	↓	↓	↓

↑ ativação; ↓ inibição; iECA: inibidores da ECA; ARBs: bloqueadores do receptor AT₁ da Ang II; IR: inibidores de renina; Ang: angiotensina. *Alterações bioquímicas esperadas, pois até o momento não há dados experimentais comprovando esses efeitos.

Como consequência imediata desta expansão do SRA, um novo grupo de drogas baseado neste sistema, os inibidores diretos de renina, vem adquirindo reconhecimento no tratamento da hipertensão e das doenças cardiovasculares.

Inibidores diretos de renina

A degradação do angiotensinogênio pela renina é o primeiro passo na cascata enzimática do SRA. Tendo em vista que a atividade da renina é o evento limitante para a formação dos peptídeos angiotensinogênicos, muitos autores têm sugerido que a sua inibição farmacológica pode representar um importante alvo para o controle das doenças cardiovasculares, especialmente naqueles casos em que se observa uma elevada atividade da renina plasmática¹². Embora os iECAs e os ARBs tenham trazido grandes benefícios clínicos, seja por bloquear

a formação da Ang II ou por impedir a ligação deste peptídeo ao receptor AT₁, estas drogas não interferem no mecanismo de alça curta da liberação de renina, pois esse mecanismo só é desligado quando a Ang II se liga ao receptor AT₁ presente nos glomérulos renais. Como isto não ocorre durante o tratamento com iECAs ou com ARBs, a renina continua sendo liberada no plasma em grandes quantidades. Consequentemente, ela pode ser captada pelos tecidos e hidrolisar o angiotensinogênio tecidual, levando a formação local de Ang II. Este fenômeno pode diminuir a eficiência dos iECAs e dos ARBs. Assim, os inibidores de renina baseiam-se no princípio de que, diminuindo a atividade da renina, haverá menor geração de Ang I e, conseqüentemente, de Ang II. Como observado na tabela 1, as diferentes modalidades de bloqueio do SRA resultam em diferentes combinações de alterações dos vários componentes deste sistema que podem ter conseqüências importantes no tratamento dos pacientes. Uma diferença marcante



está relacionada com a atividade da renina plasmática, pois ela só está diminuída durante o tratamento com os inibidores de renina.

Nas últimas três décadas vários inibidores de renina foram desenvolvidos, mas a baixa eficácia, a baixa biodisponibilidade, os efeitos colaterais e o alto custo de produção fizeram com que o seu uso clínico fosse abandonado. Porém, recentemente o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso clínico do inibidor de renina não-peptídeo, Aliskiren, para o tratamento da hipertensão arterial¹². O Aliskiren liga-se ao sítio ativo da molécula de renina impedindo que esta enzima clive a ligação leu¹⁰-val¹¹ do angiotensinogênio, bloqueando, assim, a formação da Ang I, angiotensina precursora do produto ativo do SRA, a Ang II. A eficácia dos inibidores de renina ainda está em discussão, mas certamente eles representam uma nova classe de drogas baseada na inibição do SRA para o tratamento das doenças cardiovasculares⁴. Um dos fatores que podem estar contribuindo para a baixa eficácia dos inibidores de renina é a existência do receptor de prorenina/renina¹⁰. A renina e a prorenina se ligam a estes receptores levando a um aumento na atividade da renina. Além disso, após a ligação da prorenina/renina ao seu receptor, inicia-se uma cascata de eventos intracelulares que resultam em proli-

feração celular e fibrose. Assim, a diminuição na atividade da renina, observada após a administração dos inibidores de renina, causa um aumento na concentração plasmática de renina e de prorenina (tabela 1), o que pode levar a vários eventos deletérios devido à ligação da prorenina/renina ao seu receptor. Desta forma, a existência desses receptores pode estar contribuindo para a diminuição da eficácia da terapia com os inibidores de renina^{4,13,14}.

Conclusões

Estudos recentes têm ampliado a complexidade fisiopatológica do SRA, evidenciando, ainda mais, a importância deste sistema no desenvolvimento e progressão da hipertensão e das doenças cardiovasculares. O sucesso da terapia com os iECA e com os ARBs atesta a relevância do SRA nestas condições patológicas. Estas novas descobertas e conceitos estão culminando em uma mudança de paradigma e, como consequência, estão trazendo à tona novas possibilidades de explorar farmacologicamente este sistema. Neste novo cenário encontra-se a nova geração de inibidores de renina, que, apesar de seu sucesso limitado, surge como uma proposta promissora para o controle da hipertensão e das doenças cardiovasculares.

Referências bibliográficas

1. DZAU, V.J. Circulating *versus* local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. **Circulation**, v. 77, p. 14–113, 1988.
2. GAVRAS, I. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. **Kidney Int.**, v. 42, p. 1020–1029, 1992.
3. FERREIRA, A.J.; SANTOS, R.A.S. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, p. 499–507, 2005.
4. FERREIRA, A.J.; RAZADA, M.K. Are we poised to target ACE2 for the next generation of antihypertensives? **J. Mol. Med.**, v. 86, p. 685–690, 2008.
5. TURNBULL, F.; 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**, v. 362, p. 1527–1535, 2003.
6. BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION; TURNBULL, F.; NEAL, B.; PFEFFER, M.; KOSTIS, J.; ALGERT, C.; WOODWARD, M.; CHALMERS, J.; ZANCHETTI, A.; MACMAHON, S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. **J. Hypertens.**, v. 25, p. 951–958, 2007.
7. DONOGHUE, M.; HSIEH, F.; BARONAS, E.; GOUBOUT, K.; GOSELIN, M.; STAGLIANO, N.; DONOVAN, M.; WOOLF, B.; ROBISON, K.; JEYASEELAN, R.; BREITBART, R.E.; ACTON, S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circ. Res.**, v. 87, p. E1–E9, 2000.
8. TIPNIS, S.R.; HOOPER, N.M.; HYDE, R.; KARRAN, E.; CHRISTIE, G.; TURNER, A.J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 33238–33243, 2000.
9. SANTOS, R.A.S.; SIMÕES E SILVA, A.C.; MARIC, C.; SPETH, R.; MACHADO, R.P.; PINHEIRO, S.V.; LOPES, M.T.; MENDES, E.P.; BADER, M.; SCHULTHEISS, H.P.; CAMPAGNOLE-SANTOS, M.J.; WALTHER, T. Evidence that angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 100, p. 8258–8263, 2003.
10. NGUYEN, G.; DELARUE, F.; BURCKLÉ, C.; BOUZHIR, L.; GILLER, T.; SRAER, J.D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. **J. Clin. Invest.**, v. 109, p. 1417–1427, 2002.
11. BURCKLÉ, C.A.; JAN DANSER, A.H.; MÜLLER, D.N.; GARRELD, I.M.; GASC, J.M.; POPOVA, E.; PLEHM, R.; PETERS, J.; BADER, M.; NGUYEN, G. Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. **Hypertension**, v. 47, p. 552–556, 2006.
12. WOOD, J.M.; MAIBAUM, J.; RAHUEL, J.; GRÜTTER, M.G.; COHEN, N.C.; RASETTI, V.; RÜGER, H.; GÖSCHKE, R.; STUTZ, S.; FUHRER, W.; SCHILLING, W.; RIGOLLIER, P.; YAMAGUCHI, Y.; CUMIN, F.; BAUM, H.P.; SCHNELL, C.R.; HEROLD, P.; MAH, R.; JENSEN, C.; O'BRIEN, E.; STANTON, A.; BEDIGIAN, M.P. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 308, p. 698–705, 2003.
13. LUFT, F.C.; WEINBERGER, M.H. Antihypertensive therapy with aliskiren. **Kidney Int.**, v. 73, p. 679–683, 2007.
14. JAN DANSER, A.H. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 50, p. 105–111, 2007.





ARTIGO EM DESTAQUE

Fatores de risco para doenças cardiovasculares: importância da identificação e controle

Autor:

Fernando Nobre

*Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo,
Coordenador da Unidade de Hipertensão da Divisão
de Cardiologia – HC-FMRPUSP,
Presidente da Sociedade Brasileira de Hipertensão*

Fatores de risco são condições que quando presentes favorecem o aparecimento de doenças cardiovasculares ou as agravam, se já existentes.

A importância de identificá-los e, uma vez conhecendo-os, intervir sobre eles, deve estar entre os procedimentos médicos mais recomendados devido ao seu grande impacto sobre a saúde cardiovascular nas mais diversas populações.

O Estudo *InterHeart* (Lancet, 2004; 364: 937–952) avaliou, em um grande número de indivíduos, no maior estudo caso-controle destinado à avaliação do impacto dos fatores de risco cardiovascular para a ocorrência de infarto do miocárdio, o papel de cada uma dessas circunstâncias.

A figura 1 expressa a razão de chance para que ocorra um evento coronariano agudo, de acordo com a presença isolada ou em associação dos principais fatores de risco.

Observa-se que o risco de cada uma dessas condições pode ser estimado na razão de chance para a ocorrência do evento considerado. Assim, a presença de hipertensão arterial quase triplica a possibilidade de ocorrer um infarto do miocárdio.

É necessário ressaltar, também, que a associação deles faz crescer exponencialmente essa probabilidade.

Em especial no contexto da hipertensão arterial, diagnosticá-la, buscar a terapêutica que concorra para a obtenção de um controle ideal tendo em vista as metas necessárias a serem alcançadas, de acordo com as condições especiais de cada paciente, é absolutamente necessário.

Entretanto, a despeito de claras evidências dos benefícios que são conseguidos com esses procedimentos, boa parte dos pacientes com hipertensão arterial não está diagnosticada, ou não está sob adequado tratamento ou, ainda mais, se tratados, os pacientes não estão com a pressão arterial controlada. Esses dados têm sido observados, ao longo de vários anos, em vários estudos.

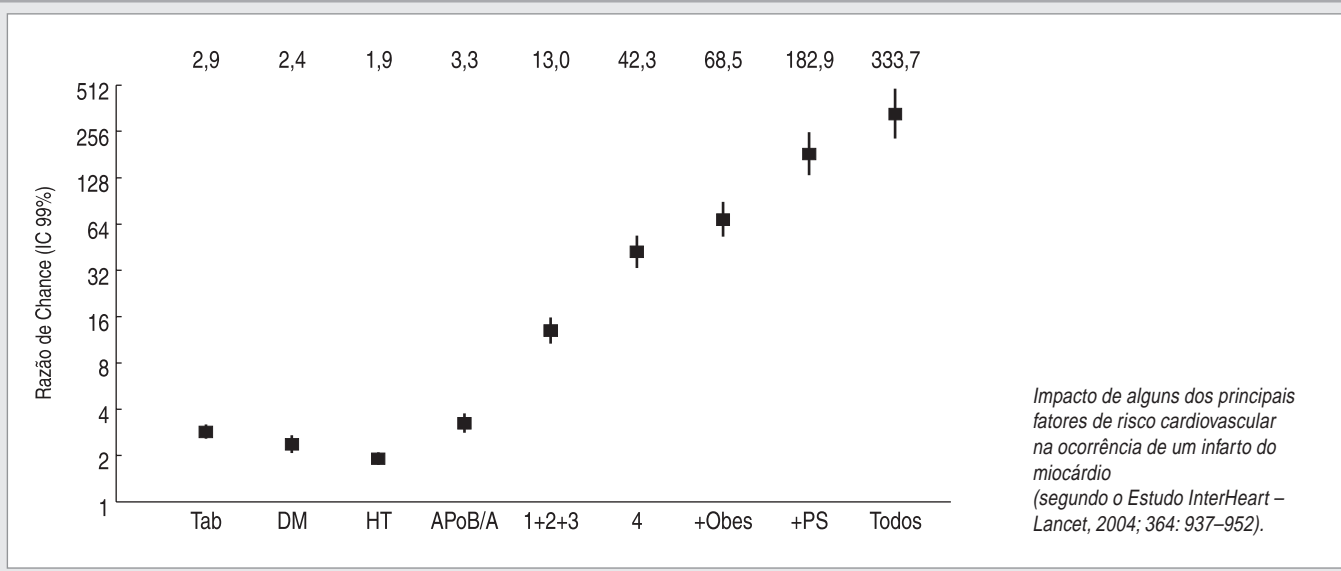
A figura 2, por exemplo, exhibe o controle da pressão arterial de pacientes de alto risco, representados por indivíduos com diabetes melito, insuficiência renal ou ambos ao longo de uma década.

Endereço para correspondência:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Divisão de Cardiologia, Unidade de
Hipertensão. Campus Universitário – USP – Monte Alegre
14048-900 – Ribeirão Preto, SP
Tel.: (16) 3602-2599
Fax: (16) 3620-2020
E-mail: fernando.nobre@uol.com.br



FIGURA 1



Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: um desafio

A adesão ao tratamento anti-hipertensivo é um processo multifatorial e que está afeito a fatores como:

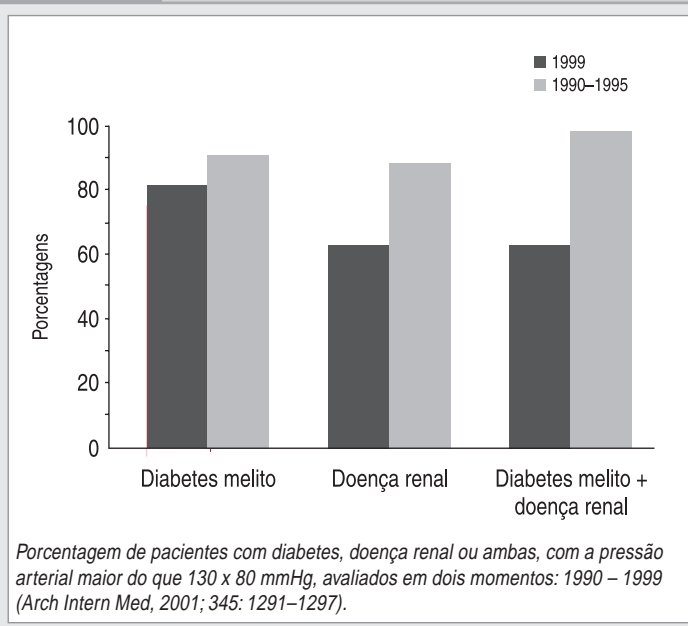
- conhecimento do paciente sobre a doença,
- custo dos medicamentos,
- orientações fornecidas pelo médico,
- número de medicamentos utilizados,
- número de tomadas ao dia,
- efeitos adversos observados com o tratamento, dentre outros.

O conhecimento do paciente sobre a doença tem impacto e deve ser, na nossa percepção, pareado com os benefícios que o tratamento traz. Apenas considerar que hipertensão arterial é doença de alto risco para ocorrência de complicações diversas não será estímulo para o tratamento adequado. É necessário que, paralelamente a essa informação, seja o paciente informado que poderá haver grande benefício se o tratamento for mantido e a pressão arterial, controlada.

O custo do medicamento deve ser visto não apenas sob o ponto de vista de qual o valor que se paga por ele, mas, sobretudo que benefícios ele trará.

As informações do médico têm grande valor particularmente com relação aos efeitos desejáveis e eventuais problemas que poderão decorrer do tratamento instituído. Informar previamente ao paciente que o tratamento poderá, se houver necessidade, ser modificado, ajustado na sua dosagem ou mesmo acrescido de outros medicamentos, é fundamental. Muitas pessoas não se sentem seguras diante dessas situações simplesmente porque não foram orientadas.

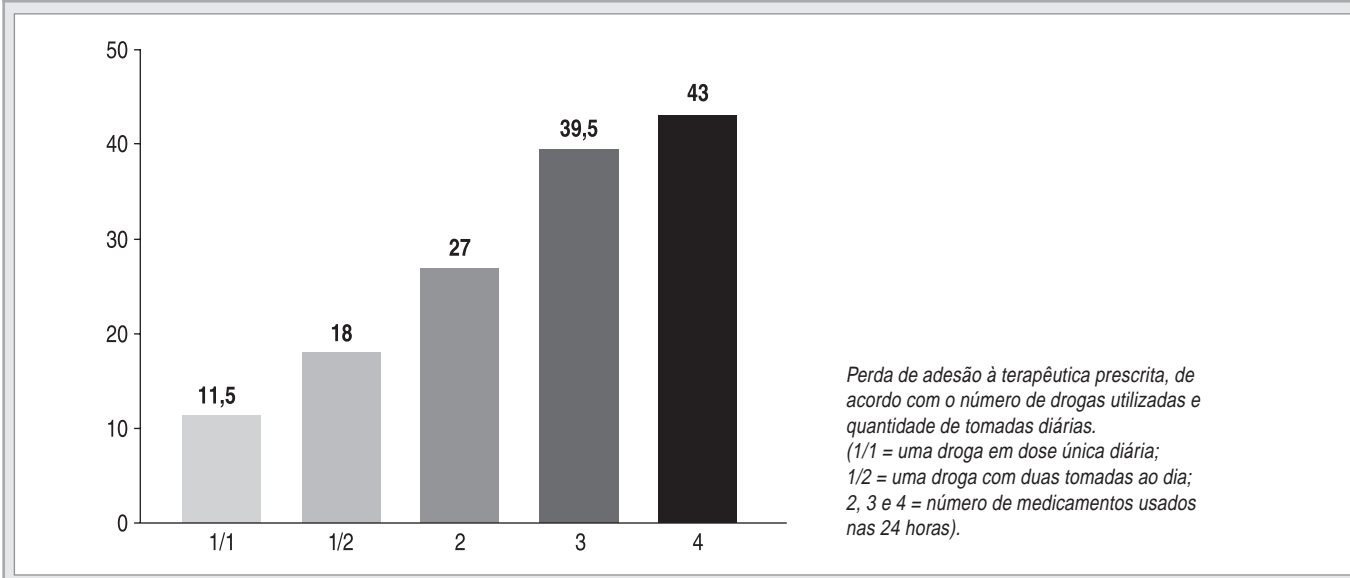
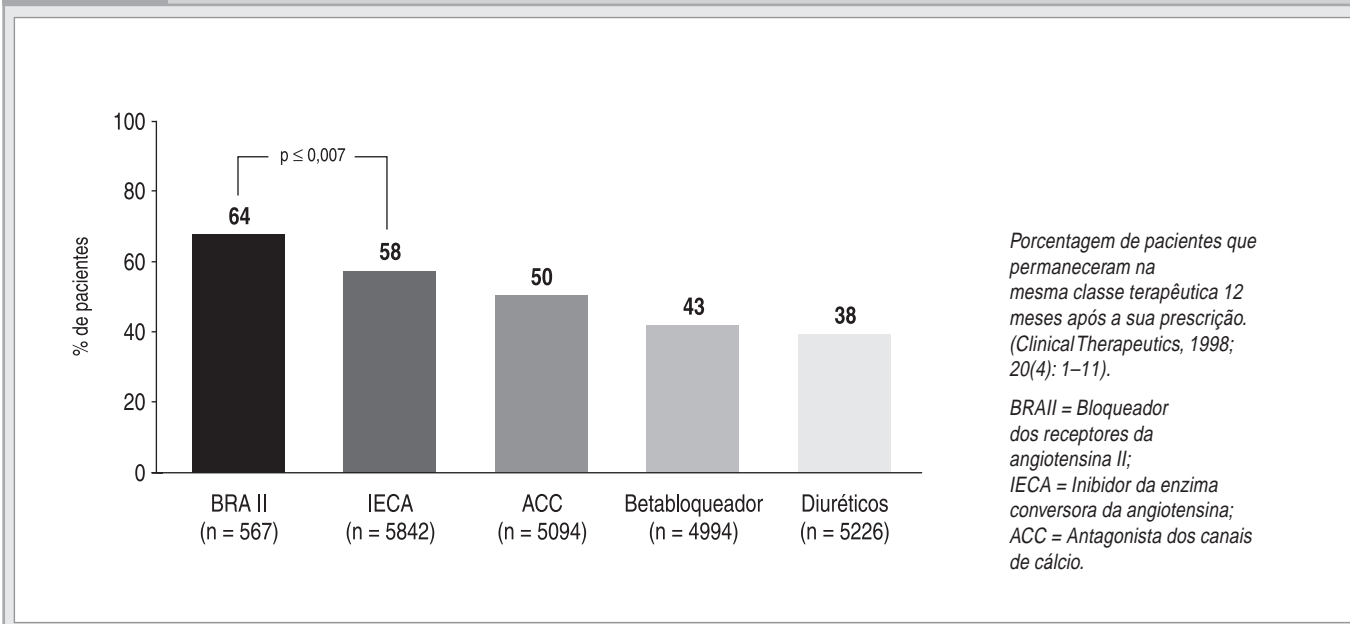
FIGURA 2



Medicamentos que não podem ser utilizados em dose única diária usualmente concorrem para baixa adesão ao tratamento.

A figura 3, decorrente de observação pessoal, mostra como a forma de administração concorre para a adesão ao tratamento.

Nela pode-se observar que quanto maior for o número de medicamentos e tomadas nas 24 horas menor será a adesão ao longo do tempo.

FIGURA 3**FIGURA 4**

Igualmente, deve-se considerar que, sendo a hipertensão arterial doença que usualmente cursa sem sintomas, se com o tratamento instituído houver efeitos adversos este poderá ser um fato de relevância para a não-manutenção da terapêutica prescrita.

Bloom *et al.* (Clinical Therapeutics, 1998; 20(4): 1-11) mostraram, claramente, que as medicações com menor perfil de efeitos adversos podem representar maior probabilidade de adesão em um determinado período de tempo. A figura 4

exibe a porcentagem de pacientes que permaneceram na classe terapêutica inicial, 12 meses após.

Em conclusão, devemos identificar fatores de risco e intervir sobre eles em busca de oferecer aos nossos pacientes o melhor prognóstico.

Em relação à hipertensão arterial em particular, deve-se não só instituir o tratamento e obter o controle ideal, mas fazer com que a adesão a ele seja conseguida.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Revista Hipertensão** é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) catalogada na base de dados BIREME-LILACS.

Ao submeter o manuscrito, os autores respondem pelo fato de o trabalho não ter sido publicado ou analisado por outras revistas. O texto dos artigos solicitados pelos editores ou os encaminhados de forma espontânea deve ser inédito e passará a ser propriedade da SBH não podendo ser reproduzido sem o consentimento prévio da mesma. Os artigos devem ser enviados para sbh@uol.com.br. Serão encaminhados para publicação os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas a seguir.

Formatação dos artigos

Os artigos devem ser digitados no Word, com configuração de tamanho do papel A4, fonte arial, corpo 12, entrelinhamento simples. As colunas deverão ter 15 cm de largura, respeitando margem de 3 cm à direita e à esquerda e margem superior e inferior de 2,5 cm.

Para orientar o autor quanto ao tamanho do texto diagramado, é importante lembrar que, seguidas as orientações acima, duas páginas completas de texto em word correspondem a um página completa de texto da Revista diagramada (cerca de 5.700 caracteres – incluindo os espaços)

Estrutura dos artigos

Os artigos devem ser enviados da seguinte forma:

Na primeira página

Devem constar o título completo do artigo (em português e inglês) e nome completo dos autores e suas afiliações institucionais, além do nome da(s) instituição(ões) que financia os projetos de pesquisa do(s) autor(es).

Na segunda página

Devem constar o resumo em português (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços) e palavras-chave.

Na terceira página

Devem constar o abstract em inglês (com cerca de 980 caracteres – contando os espaços) e key words.

A partir da quarta página

O autor deve redigir o artigo respeitando a quantidade de páginas solicitadas pelo editor, indicando as referências bibliográficas numericamente e formatadas sobrescritas. Caso forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Ex.: 7–10). Caso haja digitação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Ex.: 15,19,23,27).

Tabelas

Devem ser apresentadas em páginas separadas (uma tabela por página) configuradas em espaço duplo e tabuladas de forma clara, evitando dúvidas para a diagramação.

Figuras e Imagens

Devem ter boa resolução para serem reproduzidas (recomenda-se resolução mínima de 300 DPI e enviadas em arquivos com extensão JPEG) e apresentadas em páginas separadas (uma por página).

Referências bibliográficas

Devem seguir as normas da ABNT, conforme explicado a seguir:

As referências devem ser organizadas em **ordem alfabética** (sistema autor-data) ou **com numeração seqüencial** (sistema numérico), na ordem em que a citação aparece no texto. Devem ser digitadas em espaço simples e separadas entre si por espaço duplo.

As **citações de autores**, no texto, devem ser indicadas em **letras maiúsculas e minúsculas** e, quando estiverem entre parênteses, devem ser em letras maiúsculas (ver na seção 3.7 das Diretrizes).

Livro

HUTCHINSON, J. **Biological determinants of sexual behavior**. Toronto: Toronto University Press, 1974.

Capítulo de Livro

DAVIDSON, J. M. The psychobiology of sexual experience. In: DAVIDSON, J. M.; DAVIDSON, R. J. (Ed). **The psychobiology of consciousness**. New York: Plenum Press, 1980. p. 271–332.

Obs: Mais de três autores: **citar o primeiro, seguido da expressão et al.** (e outros) ou **citar todos os autores**.

Ex.: AGMO, A et al.

Revista (Artigos de Periódicos)

AGMO, A. Cholinergic mechanisms and sexual behavior in male rabbits. **Psychopharmacology**, v.1, p.43–45, 1976.

AGMO, A.; PAREDES, R.; FERNÁNDEZ, H. Differential effects of GABA transaminase inhibitors on sexual behavior, locomotor activity, and motor execution in the male rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.28, n. 5, p.47-52, 1987.

In press ou no Prelo

TIAN, D; ARAKI, H; STAHL, E; BERGELSON, J; KREITMAN, M. Signature of balancing selections in Arabidopsis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 2002. In press.

Obs:

- 1) Abreviar título de revista **com mais de uma palavra** e colocar ponto nas abreviações. Ex. **Pharmacol. Biochem. Behav.**
- 2) Não abreviar título de uma palavra. Ex.. **Psychopharmacology**
- 3) Colocar um espaço após a pontuação dos elementos da referência.

Dissertação (Mestrado) / Tese (Doutorado)

GOULART, F. C. **Efeitos da administração pré-natal de uma antagonista GABA A: avaliação comportamental, bioquímica e morfológica da prole de ratos**. 180 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

Nota: Usar **Ph. D. Thesis** para Tese estrangeira, e **Mater Thesis** para Dissertação de Mestrado.

Evento

Trabalho apresentado em evento

TIMENETSKY, J. Rods and cocci adherence on mycoplasma colonies. In: GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, 97., 1997, Miami Beach. **Abstracts..** Washington: American Society for Microbiology, 1997. p.284, res. G-31.

Trabalho de evento publicado em periódico

AMARANTE, J. M. B. Marcadores sorológicos do vírus b da hepatite em pacientes com aids. **Rev. Soc. Bras. Med.**, v. 20, p. 41, 1987. Suplemento. Apresentado no Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 23., 1987, Curitiba.

AGENDA

2010

■ 04/02 a 07/02 IV CONGRESSO PORTUGUÊS DE HIPERTENSÃO

Local: Tivoli Marina
Vilamoura –
Algarve – Portugal
Site: www.sphta.org.pt
Tel.: +351 21 7120778
Fax: +351 21 7120204



EDDP 2010

International Conference on Early
Disease Detection and Prevention

February 25-28, 2010, Munich, Germany

International Conference on Early
Disease Detection and Prevention

■ 25/02 a 28/02 INTERNATIONAL CONFERENCE ON EARLY DISEASE DETECTION AND PREVENTION

Local: Munique – Alemanha
Tel.: + 41-22-5330-948 – Fax: + 41-22-5802-953
E-mail: registration@paragon-conventions.com
Site: www.paragon-conventions.net/eddp2010

■ 4/08 a 7/08 XVIII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO

Local: Centro de Convenções de Goiânia – GO
Tel.: (11) 3284-0215 – E-mail: sbh@sbh.org.br
Site: <http://www.hipertensao2010.com.br>



04 a 07 de Agosto - 2010
Centro de Convenções • Goiânia • Goiás



www.hipertensao2010.com.br

■ 18/06 a 21/06 XX EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION

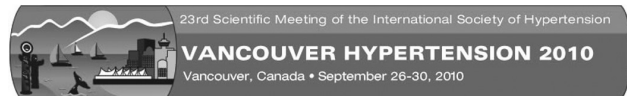
Local: Oslo – Noruega
Site: www.eshonline.org/annualmeeting/futurepastmeetings.aspx#

■ 29/04 a 01/05 XXI CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – SOCESP

Local: Expo Center Norte – São Paulo – SP
Presidente: Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.
Tel.: (11) 3672-6979
Site: www.congressosocesp.com.br/2010

■ 25/09 a 29/09 LXV CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

Local: ExpoMinas – Centro de Exposições e Feiras
– Belo Horizonte – MG
Site: www.cardiol.com.br



■ 26/09 a 30/09 XXIII ENCONTRO CIENTÍFICO DA ISH – INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION

Local: Vancouver – Canadá
Tel.: + 1 604-984-6448 / Fax: + 1 604-984-6434
E-mail: info@vancouverhypertension2010.com
Site: www.vancouverhypertension2010.com

Eventos futuros da ISH – International Society of Hypertension

2012 XXIV Encontro Científico
30/09 a 3/10 – Sidney, Austrália

2014 XXV Encontro Científico
14/06 a 19/06 – Atenas, Grécia