

# I. II MÓDULO 1 - FASCÍCULO 2 - ANO 1 - 2002 HIPERTENSÃO ARTERIAL

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA DA  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA



- INVESTIGAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL. BASES EM EVIDÊNCIAS: O QUE EXISTE. POPULAÇÕES-ALVO (PARTE I)
  1. HIPERALDOSTERONISMO
  2. FEOCROMOCITOMA
- EFEITOS E PARAEFEITOS DOS HIPOTENSORES: O QUE DOS ESTUDOS MULTICÊNTRICOS SE APLICA NA PRÁTICA?
- O EXAME CLÍNICO: *HIGH TECH* OU *LOW TECH*? QUAL O SEU PAPEL NA CARDIOLOGIA MODERNA?

**47% dos pacientes vivem esquecendo de tomar a medicação corretamente.<sup>1,2</sup>**



Comprimidos de 8 e 16 mg  
Caixas com 20 e 30 comprimidos



ATCA-08-A-004

1. LEE JY et al. - Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) pilot study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 719-25. 2. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - Sexto relatório internacional do Joint National Committee sobre prevenção, detecção, ação e tratamento da Hipertensão arterial. *NH*, Nov.1997, 66p. 3. LACOURCIÈRE Y et al. - Comparação de eficácia e duração de ação entre candesartana cilexetil e losartan, conforme avaliação da pressão arterial clínica e ambulatorial após a não-utilização intencional de uma dose, em pacientes efetivamente hipertensos. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181-7.

AstraZeneca do Brasil Ltda.  
Rod. Raposo Tavares km 26,9  
0714-025 Cotia SP Brasil  
ACCESS net / SAC 0800 14 55 78  
www.astrazeneca.com.br

Mais informações sobre o produto à disposição  
da classe médica mediante solicitação.  
ACCESS net / SAC 0800 14 55 78

AstraZeneca   
CARDIOVASCULAR  
Segurança. Com a responsabilidade do líder.

**PRESIDENTE**

Juarez Ortiz

**DIRETOR CIENTÍFICO**

Rubens Nassar Darwich

**EDITOR RESPONSÁVEL**

Edson A. Saad

**EDITORES ASSOCIADOS**

Emílio Francischetti

Max Grinberg

**EDITOR**

Newton Marins

**DIREÇÃO DE ARTE**

Hélio Malka Y Negri

**COORDENAÇÃO EDITORIAL**

Beatriz Couto

**ASSISTÊNCIA EDITORIAL**

Helio Cantimiro

**REVISÃO**

Claudia Gouvêa

Leila Dias

**PROJETO GRÁFICO**

Roberta Carvalho

**EDITORIAÇÃO ELETRÔNICA**

Karla Lemos

UMA PUBLICAÇÃO DE



Diagraphic

Projetos Gráficos e Editoriais Ltda.

Av. Paulo de Frontin 707 – Rio Comprido

CEP 20261-241 – Rio de Janeiro-RJ

Telefax: (21) 2502.7405

e-mail: editora@diagraphic.com.br

www.diagraphic.com.br

As matérias assinadas, bem como suas respectivas fotos de conteúdo científico, são de responsabilidade dos autores, não refletindo necessariamente a posição da editora.

Distribuição exclusiva à classe médica.

COMERCIALIZAÇÃO E CONTATO MÉDICO



# SUMÁRIO

## ESCOLHA DO EDITOR

4

## INVESTIGAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL.

### BASES EM EVIDÊNCIAS: O QUE EXISTE. POPULAÇÕES-ALVO

(PARTE I) *Emílio Antonio Francischetti; Virgínia Genelhu de Abreu*

6

## 1. HIPERALDOSTERONISMO

8

## 2. FEOCROMOCITOMA

13

## EFEITOS E PARAEFEITOS DOS HIPOTENSORES: O QUE DOS ESTUDOS MULTICÊNTRICOS SE APLICA NA PRÁTICA?

*Antonio Alves de Couto*

18

## O EXAME CLÍNICO: HIGH TECH OU LOW TECH? QUAL O SEU PAPEL NA CARDIOLOGIA MODERNA?

*Edson A. Saad*

32

## NO PRÓXIMO FASCÍCULO...

### ESCOLHA DO EDITOR – EDSON A. SAAD

1. ARTIGO DO DR. EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI E DA DRA. VIRGÍNIA GENELHU DE ABREU – *Investigações diagnósticas em hipertensão arterial. Bases em evidências. O que existe. Populações-alvo (Parte II)*

2. ARTIGO DO PROF. EDSON A. SAAD – *Sobrevida e morbidade na hipertensão arterial tratada: um estudo crítico*

3. ARTIGO DO DR. EDMAR ATIK – *Cardiopatias congênitas no adulto*

## ESCOLHA DO EDITOR

*Diretrizes são para ser seguidas no cuidado médico aos pacientes. No entanto, tem-se observado que isto freqüentemente não acontece. As diretrizes oriundas dos Estados Unidos são longas (próximo a 100 páginas), exaustivas, e, embora bastante informativas, de difícil leitura pelo seu tamanho. As diretrizes oriundas da Inglaterra são muito mais curtas (em torno de dez páginas), mais fáceis de manusear, e vão direto ao ponto principal do assunto. Ambas são úteis para o médico e o cardiologista, mas as inglesas são de maior valor quando se compara o tempo gasto para ler.*

*Um outro aspecto destas diretrizes é que, embora úteis e informativas, trazem à baila o papel da sua autoridade. Elas devem ser exatamente aquilo que o nome diz – diretrizes. Contudo, a atmosfera médica crescentemente nervosa torna a sua observância mandatária. A qualidade da Medicina e conseqüentemente do cuidado dos pacientes sofrerá se o tratamento for baseado em diretrizes desse tipo, que não são interpretadas e ajustadas à luz da experiência dos médicos com o paciente e com o assunto. Além disso, um outro aspecto particularmente importante é que tendo sido feitas para serem baseadas em evidências, elas são freqüentemente incompletas quando examinadas sob esse ponto de vista. Na realidade, grande parte é baseada em opiniões de experts. O perigo potencial do mau uso das diretrizes é enfatizado pela possibilidade real de que companhias comerciais cujos produtos são recomendados nestas diretrizes usem a sua própria interpretação das mesmas para pressionar os médicos e influenciar o uso dos seus produtos. Assim, embora as diretrizes sejam extremamente importantes, elas devem permanecer diretrizes, ou de outro modo a Medicina será praticada por rotina e não por uma orientação de pensamento inteligente.*

H667 Hipertensão arterial : programa de educação continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia . – Ano 1, n. 1 (2002) – fasc. 2 (2002) . – Rio de Janeiro : Diagraphic, 2002.  
v . : il. ; 28cm.

Bimestral

ISBN 85-87266-04-7.

1. Cardiologia – Periódicos. I. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

CDD 616.1205

## ESCOLHA DO EDITOR

*Comunicamos, com prazer, o lançamento do Projeto Intranet do Programa de Educação Continuada, que objetiva:*

- incentivar o compartilhamento de idéias, sugestões, críticas, novos temas, discussões de trabalhos;*
- promover maior interação e aproximação entre os autores e editores associados, diretamente envolvidos neste programa avançado.*

*• Como entrar na intranet:*

*O site estará disponível para ser acessado de qualquer lugar do mundo, no endereço <http://intranet.cardiol.br>, selecionando-se em seguida Programa de Educação Continuada/PEC no menu principal, seguido do e-mail do usuário e de sua senha na Sociedade Brasileira de Cardiologia.*

*• O que estará disponível:*

- 1) Informações gerais sobre o Programa de Educação Continuada;*
- 2) relação atualizada dos membros participantes e convidados com seus respectivos e-mails (particulares e da cardiologia);*
- 3) um fórum eletrônico;*
- 4) um chat para conversas on-line;*
- 5) um manual completo de utilização da intranet; e, ainda,*
- 6) um e-mail oficial da intranet ([pec@cardiol.br](mailto:pec@cardiol.br)) para informações administrativas sobre o programa, da editora, etc.*

*• Lançamento:*

*O lançamento do projeto será a partir do recebimento deste fascículo. Recomendo e incentivo a utilização da intranet como mais um recurso de comunicação que poderá agilizar e trazer maior qualidade ao PEC/SBC.*

*Atenciosamente,*

*Edson A. Saad  
Editor Responsável*

### **Nota importante**

*As referências bibliográficas de todos os artigos publicados estarão disponíveis para consulta, via internet, no Portal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, no endereço [www.cardiol.br/pec](http://www.cardiol.br/pec).*

# INVESTIGAÇÕES DIAGNÓSTICAS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL. BASES EM EVIDÊNCIAS: O QUE EXISTE. POPULAÇÕES-ALVO (PARTE I)

**Autores**  
**Emílio Antonio**  
**Francischetti<sup>1</sup>**  
**Virginia Genelhu de**  
**Abreu<sup>2</sup>**

*Nos últimos 30 anos, várias séries de casos mostraram que a proporção de pacientes nos quais se identificaram mecanismos etiopatogênicos responsáveis pelo aumento da pressão arterial não chegava a 10%, justificando, assim, o epônimo de hipertensos essenciais ou primários aos mesmos atribuído<sup>(1, 5)</sup>. Nos dias atuais, porém, reconhece-se que esta prevalência não se aplica a todos os grupos de hipertensos, é muito variável e depende, principalmente, de três fatores: da idade do doente, da gravidade e da resistência da hipertensão ao tratamento usual.*

Embora não existam informações confiáveis sobre a prevalência e incidência de hipertensão em crianças e adolescentes, é possível que 60% dos participantes dessa faixa etária tenham hipertensão secundária, a maior parte de origem renal<sup>(6)</sup>. Além disso, o sobrepeso e a obesidade são importantes causas de hipertensão nesse grupo, onde se identificam mecanismos fisiopatológicos bem definidos<sup>(7, 8)</sup>, em que pese alguns autores admitirem que esses pacientes deveriam ser considerados um subgrupo à parte. Por outro lado, tomando-se ainda a idade como referência, a hipertensão que se inicia após os 50 anos não deveria, *a priori*, ser considerada essencial, levantando sempre a suspeição de hipertensão secundária.

À medida que a hipertensão se torna mais grave (acima de 180mmHg/110mmHg) e mais resistente ao tratamento, aumentam as possibilidades de hipertensão secundária<sup>(9)</sup>. Mesmo não sendo uma afirmação suportada por evidências, sempre deve ser considerada na rotina da prática clínica. Em contrapartida, os que trabalham com hipertensão sabem, também, que é pouco provável confirmar-se um diagnóstico de hipertensão secundária em pacientes portadores de formas leves e assintomáticas da doença.

A **Tabela** reproduz a frequência dos vários diagnósticos de hipertensão secundária em séries de casos publicados até 1987<sup>(1, 5)</sup>. Atualmente, assiste-se a uma mudança neste cenário, pois o percentual de casos de hiperaldosteronismo primário vem aumentando tanto em populações que procuram clínicas de hipertensão como nas que freqüentam serviços de atenção primária, chegando à prevalência de 10%<sup>(10, 11)</sup>. Para isto têm

contribuído as novas estratégias de diagnóstico que incluem métodos que passam pela genética e biologia molecular.

Embora nos dias atuais se disponha de um eficiente e eficaz tratamento farmacológico para o controle da hipertensão arterial, os médicos, e talvez os próprios pacientes, ainda se seduzem com a possibilidade de *curar* a hipertensão pela remoção, muitas vezes cirúrgica, do agente causal. Desse modo, a procura de causas diagnosticáveis de hipertensão faz parte da avaliação de todo hipertenso que não esteja respondendo adequadamente ao esquema terapêutico; que apresente lesões em órgãos-alvo, principalmente o coração (cardiomegalia e hipertrofia ventricular esquerda) e o rim (proteinúria ou creatinina sérica superior a 1,4mg/dl); e que mostra indicadores clínicos da hipertensão secundária (sopro abdominal, hipopotassemia espontânea, a tríade hipertensão, palpitação e sudorese, e história familiar de doença renal ou endócrina). Contudo a ausência de qualquer destes itens não exclui o diagnóstico de hipertensão secundária.

O **Quadro** é um guia muito geral, que apresenta as principais causas de hipertensão secundária e possíveis esquemas iniciais e confirmatórios de diagnóstico.

A probabilidade de uma investigação diagnóstica ser positiva, indicando uma causa de hipertensão, pode ser estimada quando se utiliza a inferência ou fator de Bayes na forma de razões de probabilidades<sup>(12, 13)</sup>. A probabilidade também depende de quanto o teste em questão está acima de um valor considerado normal, e que é estabelecido por curvas operacionais características, onde a frequência de resultados verdadeiros positivos, em di-

<sup>1</sup>Professor Titular de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

<sup>2</sup>Professora Adjunta Livre-Docente de Medicina Interna da Uerj.

ferentes níveis de referência, é cotejada contra a frequência de resultados falsos positivos. Nos valores superiores de referência, embora a sensibilidade do teste seja reduzida, a especificidade e a probabilidade do mesmo em apontar uma causa de hipertensão podem chegar a 100%. A aplicação desta análise para julgar o valor de um teste nas estratégias de rastreamento ou confirmação de diagnóstico deve sempre ser considerada pelo médico que solicita o exame. Em doenças com baixa prevalência, como é o caso das formas secundárias de hipertensão, um teste positivo de rastreamento não re-

presenta uma prova e tampouco é uma forte evidência de que a doença está presente. Nos capítulos deste fascículo tentaremos seguir estas diretrizes.

Obviamente não discorreremos aqui sobre todas as causas e respectivas investigações diagnósticas de hipertensão secundária. Não seria apropriado nem haveria espaço. Optamos pelas formas de hipertensão secundárias a doenças renovascular e parenquimatosa renal, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma, não só por serem mais frequentes, como pelos avanços e perspectivas de reconhecimento registrados nos últimos anos.

TABELA – FREQUÊNCIA DE CAUSAS DE HIPERTENSÃO EM VÁRIAS SÉRIES DE CASOS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL (1969 – 1987)

	Frequência diagnóstica (%)				
	Gilford (1969)	Berglund <i>et al.</i> (1976)	Rudnick <i>et al.</i> (1977)	Danielson e Dammström (1981)	Sinclair <i>et al.</i> (1987)
<b>Nº de pacientes</b>	<b>4.339</b>	<b>689</b>	<b>665</b>	<b>1.000</b>	<b>3.783</b>
Hipertensão essencial	89	94	94	95,3	92,1
Doença renal crônica	5	4	5	2,4	5,6
Hipertensão renovascular	4	1	0,2	1	0,7
Coarctação da aorta	1	0,1	0,2	–	–
Aldosteronismo primário	0,5	0,1	–	0,1	0,3
Síndrome de Cushing	0,2	–	0,2	0,1	0,1
Feocromocitoma	0,2	–	–	0,2	0,1
Uso de contraceptivo oral	–	(Apenas homens)	0,2	0,8	1

QUADRO – INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DE ALGUMAS CAUSAS SECUNDÁRIAS DE HIPERTENSÃO

	Procedimento diagnóstico	
	Inicial	Confirmatório
Doença parenquimatosa renal	Elementos anormais e sedimento da urina, creatinina sérica, US renal	Renograma radioisotópico, biópsia renal
Hipertensão renovascular	<i>Duplex scan</i> de artérias renais	Renograma radioisotópico 1 hora após captopril, arteriografia
Aldosteronismo primário	Relação aldosterona plasmática/atividade plasmática renina (HPLC)	Teste de sobrecarga salina, TC adrenal, dosagem de aldosterona no sangue de veias adrenais
Feocromocitoma	Metanefrinas livres no plasma	Repetir metanefrinas no plasma, teste da clonidina, teste do glucagon, TC e RNM

### 1. HIPERALDOSTERONISMO

*Em 1955 Jerome Conn<sup>(1)</sup> descreveu o caso de uma paciente de 34 anos que apresentava quadro clínico de hipertensão severa e hipopotassemia, revertido inteiramente após a remoção cirúrgica de um adenoma da supra-renal direita que secretava aldosterona. A nova síndrome clínica – síndrome de Conn ou hiperaldosteronismo primário (HAP) – caracterizava-se por aumento da excreção urinária de potássio, taxas elevadas de secreção de aldosterona e diminuição da atividade plasmática de renina, além de hipopotassemia e hipertensão arterial. Descrições subseqüentes de casos de HAP mostraram que não só adenomas solitários, mas também a hiperplasia bilateral das supra-renais, causavam as mesmas alterações clínicas e laboratoriais. Outros subtipos de HAP, como formas familiares, hiperplasia adrenal primária e carcinoma adrenocortical, foram publicados entre a década de 1970 e o início dos anos 1990<sup>(2-4)</sup>. Em que pese o melhor conhecimento da síndrome de Conn e suas causas, até 1990 a prevalência de HAP na população de hipertensos ficava entre 0,05% e 2%<sup>(5,6)</sup>. Era então considerada causa incomum de hipertensão arterial.*

Nos últimos anos, vários grupos independentes de investigadores comprovaram que a doença não só era muito mais freqüente, como ocorria em hipertensos normopotassêmicos<sup>(7,9)</sup>. Contribuem para este cenário os critérios de rastreamento mais eficientes e o desenvolvimento de métodos ancorados nos mais recentes avanços da bioquímica, da genética e da biologia molecular. Novas técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada, também tiveram um papel importante.

Atualmente admite-se que uma estratégia de diagnóstico corretamente aplicada à população de hipertensos poderá identificar pelo menos um entre dez hipertensos atendidos em clínicas de hipertensão como portadores de HAP<sup>(10)</sup>. A mesma proporção pode se repetir em hipertensos que procuram serviços de atenção médica primária<sup>(11)</sup>. Embora não haja unanimidade, entre os grupos que estudam HAP, quanto à maior prevalência da síndrome, não se pode negar que o tema tem grande importância, principalmente se levarmos em conta que um número razoável de pacientes não está se beneficiando de tratamentos mais específicos e até mesmo curativo de sua hipertensão arterial.

#### CAUSAS DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Adenomas secretores de aldosterona e hiperplasia adrenal bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático são as causas mais freqüentes de HAP<sup>(7)</sup>. Entre os adenomas secretores existe uma variante, o adenoma secretor responsivo à angiotensina, em que a secreção de aldosterona não é autônoma, respondendo ao ortostatismo e à angiotensina<sup>(12)</sup>. Outra variante é a hiperplasia adrenal unilateral ou hiperplasia adrenal

primária, que tem características bioquímicas idênticas às de adenomas secretores, apresenta níveis urinários elevados, de 18-OH-cortisol e 18-oxocortisol, podendo ser controlada pela adrenalectomia unilateral<sup>(13)</sup>. A ocorrência familiar de HAP é rara, menos de 3% dos casos de HAP, existindo um subtipo herdado por transmissão autossômica dominante, o FH-I, que se associa a um gene híbrido. O FH-I apresenta-se clinicamente com hipertensão severa e resistente aos agentes anti-hipertensivos usuais; os pacientes são habitualmente normopotassêmicos e o quadro clínico pode ser revertido pela administração de dexametasona<sup>(14)</sup>. O outro tipo familiar de HAP, o FH-II, não responde à supressão com glicocorticoide, não se relaciona à presença de mutação genética e se manifesta por características clínicas e bioquímicas indistinguíveis dos adenomas solitários ou da hiperplasia adrenal bilateral<sup>(14)</sup>. Os carcinomas adrenocorticais são muito raros e acabam por ser descobertos como massas tumorais funcionantes, geralmente volumosas, com mais de 6cm de diâmetro.

#### DIAGNÓSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO (ver Figura 1)

##### Testes de screening Níveis séricos de potássio

Embora a hipopotassemia esteja presente em muitos pacientes com HAP, é um indicador pouco sensível e pouco específico da doença. Por exemplo, a administração de dieta hipossódica prolongada interfere nos mecanismos de perda de potássio pelo rim, diminuindo sua excreção urinária, o que atenua a hipopotassemia. Por outro lado, algumas séries

de casos têm mostrado que apenas 20% a 30% dos pacientes com HAP são portadores de hipopotassemia <sup>(14-15)</sup>.

embora a maioria dos mesmos não tenha sido cuidadosamente estudada para se excluir HAP normopotassêmico.

### Atividade plasmática de renina (APR)

Por conta da expansão do volume extracelular, a APR está suprimida em quase todos os pacientes com HAP (< 1ng/ml/h), e não aumenta apropriadamente (> 2ng/ml/h) após 120 minutos em posição ereta, restrição de sódio ou administração de furosemida<sup>(16)</sup>. O teste é um indicador mais sensível que a hipopotassemia ou os níveis elevados de aldosterona no plasma ou na urina. Contudo tem pouca especificidade, pois a APR diminui com a idade. Além disso, pacientes que apresentam níveis baixos de APR e aldosterona normal têm sido rotulados como *hipertensos essenciais com renina baixa*<sup>(17)</sup>,

### Relação aldosterona plasmática/atividade plasmática de renina (AP/APR)

A relação AP/APR vem sendo considerada um dos testes de *screening* mais confiáveis para o possível diagnóstico de HAP, mostrando altas sensibilidade e especificidade<sup>(4)</sup>. Uma relação (quando a APR for expressa em ng/ml/h e a AP, em ng/dl) maior que 25 é sugestiva, e quando igual ou maior que 50, virtualmente diagnostica HAP. Numerosos investigadores, de várias partes do mundo – Lim (Reino Unido)<sup>(10)</sup>, Gordon (Austrália)<sup>(7)</sup>, Young (Estados Unidos)<sup>(16)</sup> e Loh (Cingapura)<sup>(18)</sup> –, e que vêm publicando as maiores séries de casos de HAP, mostram que a relação AP/APR

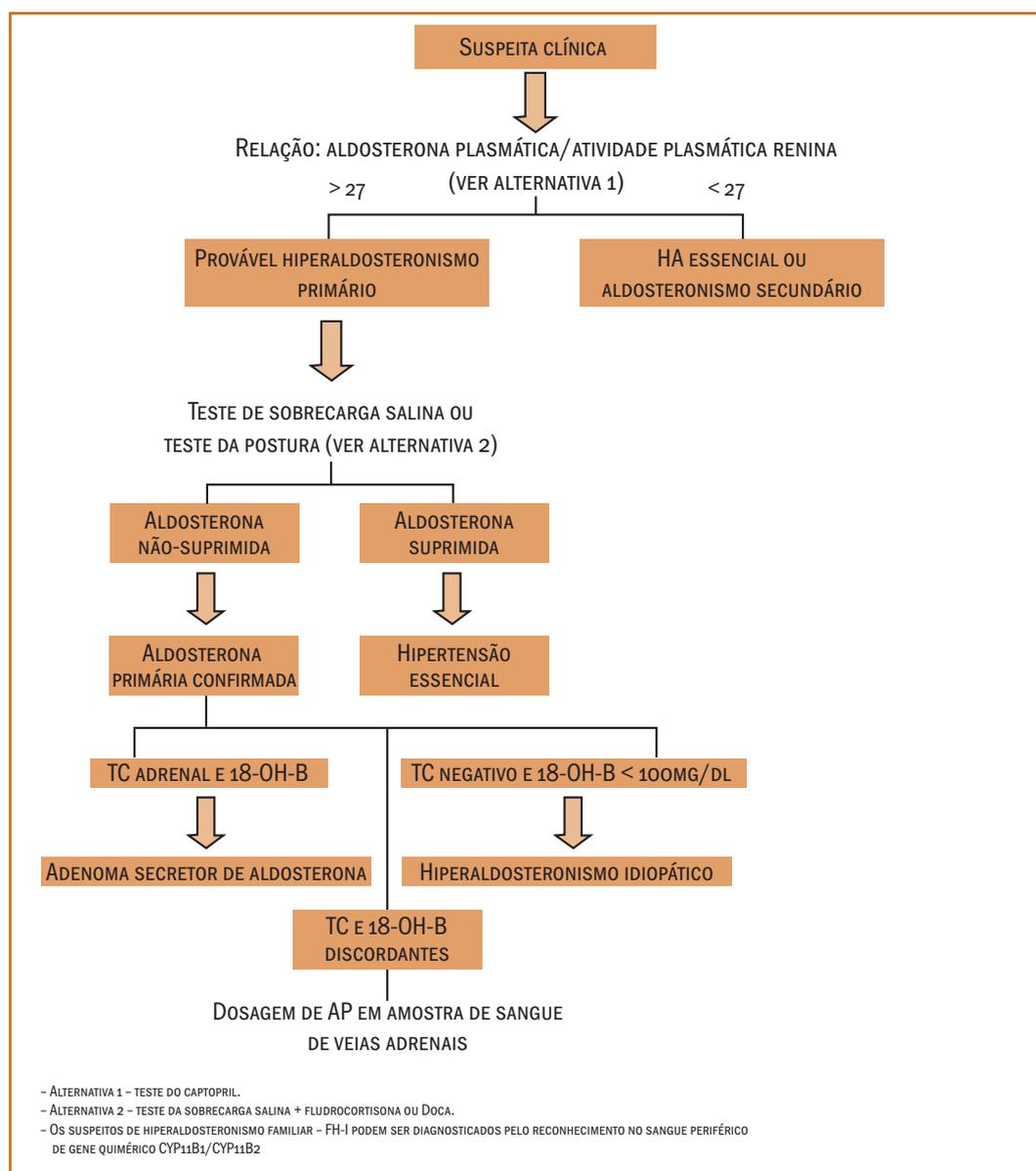


Figura 1. Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

aumentou em mais de dez vezes a frequência de detecção da doença, não só em hipertensos hipotassêmicos, mas também naqueles com hipertensão resistente e normotassêmicos (Tabela). Para um destes autores, a relação AP/APR teve sensibilidade de 93% quando comparada ao teste de supressão com fludrocortisona ou à presença de HAP comprovado cirurgicamente<sup>(10)</sup>. Por outro lado, em estudos prospectivos envolvendo pacientes com AP/APR elevada, o tratamento com espirolactona diminuiu significativamente a pressão arterial e o número de medicamentos necessários para controlar a hipertensão<sup>(19)</sup>.

Embora os valores da relação AP/APR, a partir dos quais o diagnóstico de HAP passa a ser sugestivo, não sejam os mesmos nas várias séries de casos publicados, já que foram diferentes as condições locais e as características dos grupos estudados<sup>(20, 21)</sup>, os seguintes pontos devem ser observados para o melhor rendimento do teste: 1) drogas anti-hipertensivas como inibidores de ECA, betabloqueadores e clonidina deverão ser suspensas duas a quatro semanas antes da obtenção das amostras de sangue; quanto à espirolactona, este prazo aumenta para seis a oito semanas. Quando for necessário, controlar a hipertensão com bloqueadores  $\alpha_1$  pós-sinápticos, diuréticos tiazídicos e bloqueadores de canal de cálcio; 2) os pacientes precisam estar repletados de potássio, já que a hipotassemia reduz os níveis de aldosterona; 3) as amostras de sangue deverão ser obtidas no meio da manhã e duas horas após, em posição ereta devido à variação circadiana e aos efeitos da postura sobre os níveis de AP e APR; 4) atentar-se a AP está expressa em unidades internacionais (pmol/l) e se o laboratório utiliza a renina plasmática ativa ao invés da APR em ng/ml/h. Neste caso, a relação AP/renina plasmática ativa estará acima de 140 no HAP e abaixo de 100 em hipertensos essenciais. Entre 100 e 140, recomenda-se a repetição do teste<sup>(5)</sup>.

### Teste do captopril

Nos pacientes com produção autônoma de aldosterona, a administração de captopril tem pouco ou nenhum efeito sobre as concentrações de aldosterona e níveis de APR, podendo, assim, diferenciar casos de HAP dos pacientes hipertensos essenciais. Em hipertensos essenciais, com sistema renina-angiotensina normal, o captopril diminui a angiotensina II e a aldosterona, embora níveis elevados de renina estejam presentes devido à inibição da angiotensina. O protocolo é muito simples e consiste na mensuração dos níveis plasmáticos de aldosterona antes e 2 horas após a administração por via oral de 25mg de captopril. Recomenda-se que os pacientes permaneçam em jejum por 12h, que o sangue seja coletado na posição sentada e que anti-hipertensivos como espirolactona, bloqueadores betadrenérgicos e

clonidina sejam suspensos<sup>(5)</sup>. O teste tem correlação altamente significativa com os valores obtidos após sobrecarga salina<sup>(22)</sup>, é bem tolerado, a pressão arterial permanece estável durante o estudo e parece não ser afetado pelas variações individuais da ingestão de sódio. A redução em mais de 20% dos níveis de aldosterona pós-captopril – usualmente menos que 410pmol/l (< 15ng/dl) – é considerada resposta normal. Este teste tem sensibilidade excelente, entre 90% e 100%, mas sua especificidade é de 50% a 80%<sup>(4)</sup>.

### Testes confirmatórios

A relação AP/APR não estabelece o diagnóstico de HAP. A síndrome precisa ser confirmada pela demonstração de que a secreção de aldosterona é autônoma. Entre os protocolos frequentemente utilizados, e sobre os quais se tem maior experiência, podemos citar os que se seguem.

### Teste da sobrecarga salina

O teste de sobrecarga salina consiste em se administrar por via oral, durante três dias, aproximadamente 10g de cloreto de sódio ou, como alternativa, dois litros de soro fisiológico, durante quatro horas, visando a suprimir a produção de aldosterona que ocorre com a expansão do volume extravascular. Se a excreção urinária de 24h de aldosterona, após sobrecarga oral de sódio, for superior a 28mmol/dia a 39mmol/dia (10mg/dia a 14mg/dia), na presença de excreção urinária de sódio maior de 250mmol/dia, o diagnóstico de HAP está praticamente confirmado, com excelentes sensibilidade e especificidade (96% e 93%, respectivamente)<sup>(8)</sup>. Se utilizarmos os níveis fisiológicos de AP após expansão do volume intravascular com soro, valores acima de 280pmol/d (> 10ng/dl) também são fortemente consistentes com o diagnóstico de HAP<sup>(23)</sup>.

Alguns autores combinam a sobrecarga salina por via oral com a administração de acetato fludrocortisona, 0,1mg a cada seis horas<sup>(4)</sup>. Níveis de AP superiores a 240pmol/l (8,5ng/dl) ou de aldosterona urinária maiores que 12mg/24h confirmam que a secreção de aldosterona não foi suprimida, o que praticamente confirma o diagnóstico da HAP. Pode-se usar a desoxicorticosterona (Doca) em substituição à fludrocortisona, administrando-se 10mg do mineralocorticóide de 12h/12h, por via intramuscular, durante três dias consecutivos, e medindo-se a excreção urinária de aldosterona 24 horas antes do início e no terceiro dia após o uso de Doca. Em hipertensos essenciais pode haver diminuição de pelo menos 50% na aldosteronúria, enquanto nos pacientes com HAP a queda é inferior a 10%. Atentar para o fato de que pacientes com hiperplasia adrenal bilateral comportam-se, em relação à supressão com Doca ou fludrocortisona, como hipertensos essenciais. Assim, a não-supressão da

TABELA – PREVALÊNCIA DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO EM SÉRIES DE CASOS PUBLICADAS A PARTIR DE 1981 E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO UTILIZADOS

Estudo/Referência/Ano	Características dos grupos estudados	Crítérios de diagnóstico de hiperaldosteronismo primário	Prevalência (%)
Danielson <i>et al.</i> <sup>(6)</sup> (1981)	1.000 hipertensos atendidos em clínica de hospital geral	Hipopotassemia	0,1
Gordon <i>et al.</i> <sup>(15)</sup> (1993)	199 hipertensos normopotassêmicos referidos à clínica de hipertensão	Teste de fludrocortisona positivo e AP/APR > 30	8,5
Gordon <i>et al.</i> <sup>(7)</sup> (1994)	52 voluntários admitidos em ensaios clínicos	Teste de fludrocortisona positivo	12
Widimsky <i>et al.</i> <sup>(20)</sup> (1996)	110 hipertensos atendidos em unidade de hipertensão	AP/APR > 30	11,8
Rossi <i>et al.</i> <sup>(21)</sup> (1998)	574 hipertensos, 59% normopotassêmicos	Análise logística multivariada discriminante incluindo APR supina, teste captopril e níveis séricos de potássio	13
Lim <i>et al.</i> <sup>(19)</sup> (1999)	125 hipertensos selecionados em clínica de medicina de família	AP/APR > 27	13,4
Lim <i>et al.</i> <sup>(10)</sup> (2000)	495 hipertensos referidos à clínica de hipertensão	AP/APR > 27	16
Fardella <i>et al.</i> <sup>(9)</sup> (2000)	305 hipertensos envolvidos em programa de atenção primária	Teste de fludrocortisona positivo	9,5
Nishikawa <i>et al.</i> <sup>(39)</sup> (2000)	1.020 hipertensos atendidos em ambulatório de hospital geral	Aldosterona em ortostatismo > 12 e APR < 12h após furosemida; AP/APR > 20 após teste com captopril	5,4

AP – aldosterona plasmática (ng/dl); APR – atividade plasmática de renina (ng/ml/h).

secreção de aldosterona, além de caracterizar o HAP, permite o diagnóstico diferencial entre adenoma secretor de aldosterona (ASA) e hiperplasia adrenal bilateral (HAI). É útil também a relação da AP (em ng/dl) e as concentrações de cortisol no plasma (em mg/dl), que costuma ser inferior a 3 nos pacientes com HAI. Em contrapartida, em portadores de ASA, o valor é geralmente superior a 3, mostrando a autonomia do adenoma.

Deterioração da função diastólica ventricular esquerda e aumento do intervalo QT têm sido descritos com o protocolo de sobrecarga salina associado à fludrocortisona, principalmente se o paciente tiver hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca subclínica<sup>(24)</sup>.

#### Teste da postura

Outro protocolo que permite distinguir os ASA da

HAI é a resposta da AP e do cortisol à mudança postural<sup>(25)</sup>. Em indivíduos normais e hipertensos essenciais, as concentrações plasmáticas de aldosterona se elevam pelo menos 50% duas a quatro horas após deambulação ou adoção da posição ereta. A acurácia do teste aumenta quando se medem simultaneamente os níveis de cortisol e AP. Em pacientes com ASA, ambas as variáveis não se elevam com a mudança postural, podendo mostrar até redução quando em ortostatismo. Em contrapartida, os portadores de HAI, quando assumem a postura ereta, respondem à mesma com aumento de dois a três níveis da AP e da APR em relação aos níveis basais<sup>(26)</sup>. O valor preditivo do teste da postura em distinguir os ASA e casos de HAI é de 90%, embora sua especificidade seja menor devido aos subtipos de ASA e de HAI. O declínio postural da AP também acontece

nos subtipos (FH-I), que são controlados pela administração de dexametasona.

A dosagem na urina de 24h dos compostos cortisólicos híbridos 18-oxigenados-18-oxocortisol e 18-OH-cortisol pode diagnosticar a variante FH-I e diferenciar os ASA dos casos de HAI. Ambos são importantes marcadores de FH-I, podendo apresentar níveis dez vezes superiores aos valores de referência. Estes níveis estão discretamente aumentados no ASA e normais em pacientes com HAI<sup>(27)</sup>.

Por outro lado, os níveis sanguíneos de 18-hidrocorticosterona (18-(OH)-B), que é produto intermediário da via de síntese da aldosterona, estão usualmente acima de 2.800nmol/ml (100mg/dl) em indivíduos com ASA, diferenciando-os, assim, daqueles com HAI que mostram níveis significativamente menores<sup>(28)</sup> (Figura).

### DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

A tomografia computadorizada (TC) é o método radiológico mais utilizado para a avaliação anatômica das adrenais em pacientes suspeitos de HAP. Os ASA, quando têm entre 1cm e 3cm de diâmetro, podem ser detectados pela TC, principalmente se o exame for feito utilizando-se cortes de 3mm.

Tendo-se em vista os resultados de várias séries de casos de ASA publicados recentemente<sup>(8, 9)</sup>, chega-se à conclusão de que a TC não pode ser considerada padrão-ouro de diagnóstico. Por exemplo, a TC detectou apenas 47% dos ASA comprovados cirurgicamente em uma das maiores séries de casos de HAP, não diagnosticando um quarto dos tumores medindo menos de 1cm de diâmetro<sup>(14)</sup>. Isto é significativo quando se sabe que um entre cinco adenomas de supra-renal tem menos de 1cm de diâmetro. Nesta mesma série, a TC mostrou-se claramente equivocada, diagnosticando massas nas adrenais contralaterais, mas não nas ipsilaterais. Em outra série menor, estudada por McAlister e Lewanczuk<sup>(29)</sup>, dos 18 pacientes com HAP, 13 tiveram o diagnóstico de ASA comprovado cirurgicamente e os demais mostraram HAI não-funcionante. É importante ressaltar que 2% a 10% dos tumores diagnosticados pela TC não são produtores de aldosterona<sup>(14)</sup>. Mas em pacientes com HAI as adrenais poderão parecer normais ou bilateralmente aumentadas, com ou sem micronódulos<sup>(30)</sup>.

Os dados mencionados acima, outras evidências da prática clínica e estudos de séries de casos têm apontado que a coleta de sangue por cateterismo seletivo de uma das veias adrenais é o único método confiável para diferenciar o aumento unilateral de produção de aldosterona, passível portanto de correção cirúrgica, de casos de HAI. Deve-se, também, considerar que os adenomas responsivos à angiotensina

II são bioquimicamente indistintos dos casos de HAI. Isto reforça, ainda mais, a importância do exame como método indispensável para este diagnóstico. O cortisol plasmático deve ser estimado simultaneamente, mas em alíquota de sangue coletada separadamente, para que se comprove a origem da amostra obtida. O gradiente cortisol/veia adrenal e cortisol/veia cava inferior deve ser igual ou superior a 3 para que os resultados possam ser considerados confiáveis. Em mãos experientes, e quando o cateterismo da veia adrenal direita for feito com sucesso, o procedimento faz o diagnóstico em mais de 95% dos casos. Contudo a incidência de insucesso pode chegar a 25%<sup>(4)</sup>.

### MUTAÇÕES GENÉTICAS E HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Em 1992, Lifton *et al.*<sup>(31)</sup> descreveram um teste utilizando metodologia *Southern blot* para reconhecer no sangue periférico o DNA de um gene híbrido que firmaria o diagnóstico de HAP familiar, subtipo FH-I. Três anos depois, Jonsson *et al.*<sup>(32)</sup> relataram um método mais rápido utilizando PCR, com os mesmos objetivos. Estes foram uns dos passos mais importantes para a caracterização de formas primárias e familiares de aldosteronismo, passíveis de serem controláveis pelo uso de dexametasona administrada em doses orais de 0,5mg a 2mg por dia<sup>(33)</sup>. Estes casos, até então, eram diagnosticados pela demonstração de supressão da secreção de aldosterona pelo teste da dexametasona sujeito a falsos positivos e falsos negativos<sup>(9, 34)</sup>. A partir daí inúmeros casos de HAP foram reconhecidos em famílias de várias partes do mundo<sup>(9, 35, 36)</sup>, estabelecendo-se que o subtipo da doença é causado pela herança de um gene mutante ou quimérico formado pela combinação do CYP11B1, gene que codifica a enzima 11 $\beta$ -hidroxilase (promove a 11 $\beta$ -hidroxilação da DOC, para formar corticosterona na zona glomerular e zona fasciculata, e do 11-deoxicortisol, para formar cortisol na zona fasciculata) e o gene CYP11B2, que codifica a aldosterona sintase (participa da conversão na zona glomerulosa da corticosterona em aldosterona) e que, nos casos de HF-I, sintetiza 18-OH-cortisol e 18-oxocortisol. O gene mutante resulta na expressão ectópica de aldosterona sintase, que passa a ser controlada pelo ACTH, e não pela angiotensina II<sup>(31, 37, 38)</sup>. Embora raros, menos de 3% dos pacientes com HAP, os portadores de FH-I podem ser reconhecidos numa fase bastante precoce, pré-clínica, de HAP quando nem hipertensão arterial nem hipocalcemia estão presentes. Como já foi mencionado, o outro subtipo de HAP familiar, FH-II, não se associa a mutação de gene híbrido, tem características clínicas, bioquímicas e morfológicas indistinguíveis de casos de ASA ou HAI e parecem ser mais frequentes que o subtipo FH-I<sup>(34)</sup>.

### 2. FEOCROMOCITOMA

*Feocromocitomas são tumores de células cromafins do eixo simpático-adrenomedular que, embora raros – 0,5% entre os hipertensos com sintomas sugestivos<sup>(1)</sup> e 4% entre pacientes com incidentalomas da supra-renal<sup>(2)</sup> –, devem ser considerados na avaliação de pacientes hipertensos, em portadores de doença do pânico e arritmias cardíacas e ao longo do curso evolutivo de doenças familiares como neoplasia endócrina múltipla II (MEN II), doença de von-Hippel-Lindau, neurofibromatose do tipo 1 e tumores do corpo carotídeo.*

Os testes bioquímicos e os métodos de imagem utilizados para o rastreamento e localização dos tumores têm, usualmente, pouca sensibilidade e especificidade. Isto explica por que muitas vezes o diagnóstico correto se torna difícil, predispondo os pacientes às consequências por vezes catastróficas da liberação de significativa quantidade de catecolaminas pelo tumor, em resposta a estímulos por vezes banais. Corretamente diagnosticado, e adequadamente tratado, o feocromocitoma é curável; quando não, acaba tendo curso fatal<sup>(3)</sup>.

A suspeita clínica emerge diante das manifestações de efeitos fisiológicos e farmacológicos do excesso de catecolaminas e que incluem: hipertensão arterial sustentada e resistente ao tratamento convencional; crise hipertensiva manifestada sob a forma de hipertensão maligna, encefalopatia hipertensiva, infarto do miocárdio ou dissecação aórtica; e episódios paroxísticos de convulsões, ansiedade e hiperventilação pulmonar. Mais raramente, o feocromocitoma pode causar hipotensão e choque ou hipertensão severa na vigência de cirurgia ou trauma. A tríade clínica cefaléia, sudorese e palpitações deve sempre levantar a suspeita de feocromocitoma, apresentando sensibilidade de 89% e especificidade de 67% no diagnóstico da doença<sup>(1)</sup>. Em uma série de 21 mil hipertensos, a ausência destes sintomas praticamente excluiu o diagnóstico<sup>(4)</sup>. A **Tabela 1** mostra a frequência de sintomas descritos em uma série de casos de cem pacientes com feocromocitoma<sup>(5)</sup>.

#### DIAGNÓSTICO DO FEOCROMOCITOMA (ver Figura 1)

O diagnóstico depende de se estabelecer uma estratégia para demonstrar excesso de catecolaminas e

de seus metabólitos no plasma e na urina. A **Tabela 2**, do National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos<sup>(6)</sup>, reproduz os principais testes bioquímicos de dosagem das catecolaminas, as respectivas metodologias e situações onde o tumor é considerado improvável, possível ou provável, tendo como referência as concentrações de catecolaminas ou seus metabólitos no sangue e na urina.

A dosagem do ácido vanilmandélico (VMA) na urina, ainda muito solicitada entre nós, é pouco sensível. Uma excreção urinária normal de VMA não exclui o diagnóstico da doença<sup>(7, 8)</sup>. Atualmente a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), com detecção eletroquímica ou fluorométrica, é o método que muitos laboratórios preferem para se estimar os níveis de catecolaminas no plasma ou urina<sup>(9)</sup>. Outros ensaios, com menos interferência analítica, como cromatografia gasosa ou líquida associada a espectroscopia de massa (GC-MS, LC-MS), começam a ser implementados e logo estarão sendo utilizados em laboratórios comerciais, inclusive no Brasil.

#### QUAL SERIA O MELHOR TESTE BIOQUÍMICO PARA EXCLUIR O DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA?

A pergunta é importante. Excluir o diagnóstico de feocromocitoma por conta de um resultado falso negativo pode representar graves consequências, inclusive fatais, ao paciente. Em contrapartida, um resultado falso positivo tem impacto menor, pois poderá ser refutado posteriormente por outros procedimentos<sup>(6)</sup>.

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DE SINTOMAS EM CEM PACIENTES PORTADORES DE FEOCROMOCITOMA

Sintomas	%	Sintomas	%
Cefaléia	80	Tonteira	8
Sudorese excessiva	71	Convulsões	5
Palpitações (com ou sem taquicardia)	64	Dor no pescoço e no ombro	5
Palidez	42	Dor nas extremidades	4
Náuseas (com ou sem vômitos)	42	Dor nos flancos	4
Tremores	31	Zumbido	3
Fraqueza e exaustão	28	Disartria	3
Nervosismo e ansiedade	22	Engasgo	3
Dor epigástrica	22	Bradycardia	3
Dor torácica	19	Lombalgia	3
Dispneia	19	Tosse	1
Rubor	18	Bocejos	1
Parestesia ou dormência	11	Síncope	1
Visão turva	11	Sensação de insegurança	1
Aperto na garganta	8	Fome	1

Thomas, J. E. *JAMA*, v. 197, p. 754-8, 1966.

A abordagem para se comprovar bioquimicamente o excesso de catecolaminas é fundamental para o diagnóstico da doença, embora apresente algumas limitações que precisam ser consideradas: 1) as catecolaminas e seus metabólitos são liberados pelas terminações nervosas simpáticas e pelas adrenais, não sendo, portanto, específicas de feocromocitoma, podendo elevar-se não só em condições fisiológicas, como em vários outros estados patológicos; 2) não é infrequente um feocromocitoma secretar catecolaminas intermitentemente; 3) alguns tumores não secretam catecolaminas em quantidade suficiente, por isso não são sintomáticos nem alteram os ensaios bioquímicos. Assim, os testes comumente empregados para se estimar as catecolaminas no plasma e na urina, ou mesmo outros ensaios bioquímicos, como a mensuração da cromogranina A, não excluem nem confirmam, de modo confiável, um tumor<sup>(8)</sup>.

As sensibilidade e especificidade de vários métodos bioquímicos de diagnóstico de feocromocitoma são apresentadas na **Tabela 3**<sup>(6)</sup>.

A dosagem plasmática das metanefrinas livres (metabólitos O-metilados das catecolaminas) por HPLC, que mede a normetanefrina e a metanefrina, é atualmente o meio mais efetivo de se diagnosticar feocromocitoma<sup>(10, 11)</sup>. Em-

bora recentemente desenvolvido, está hoje disponível inclusive em vários laboratórios e hospitais brasileiros. Detalhes sobre sua metodologia podem ser acessados *on-line* no *site* [www.catecholamine.org/lab.procedures](http://www.catecholamine.org/lab.procedures). Concentrações de normetanefrina superiores a 2,5pmol/ml ou de metanefrina superiores a 1,4pmol/ml indicam feocromocitoma com 100% de especificidade<sup>(12)</sup>. Além disso, a determinação das metanefrinas livres no plasma oferece sensibilidade de 99%, quando comparada à sensibilidade de 85% e 83% das catecolaminas plasmáticas e urinárias, respectivamente. Por outro lado, as metanefrinas livres sofrem menos interferência das mudanças posturais e do estresse pré e peroperatório<sup>(13)</sup>. Um resultado negativo (consultar Tabela 2 para valores de referência) praticamente exclui o diagnóstico de feocromocitoma, exceto em situações de tumores pequenos, como acontece nas formas familiares da doença<sup>(6)</sup>.

Quando os níveis plasmáticos de metanefrinas livres não estiverem disponíveis, pode-se optar pela mensuração das frações das metanefrinas na urina por HPLC. Há que se estar atento para resultados que ainda utilizam as metanefrinas totais na urina de 24 horas dosadas por ensaio espectrofotométrico. Este teste tem sensibilidade de apenas 76%, contra 83% das catecolaminas urinárias fracionadas por HPLC.

Níveis elevados de metanefrina e normetanefrina no plasma não significam, porém, que o paciente tem feocro-

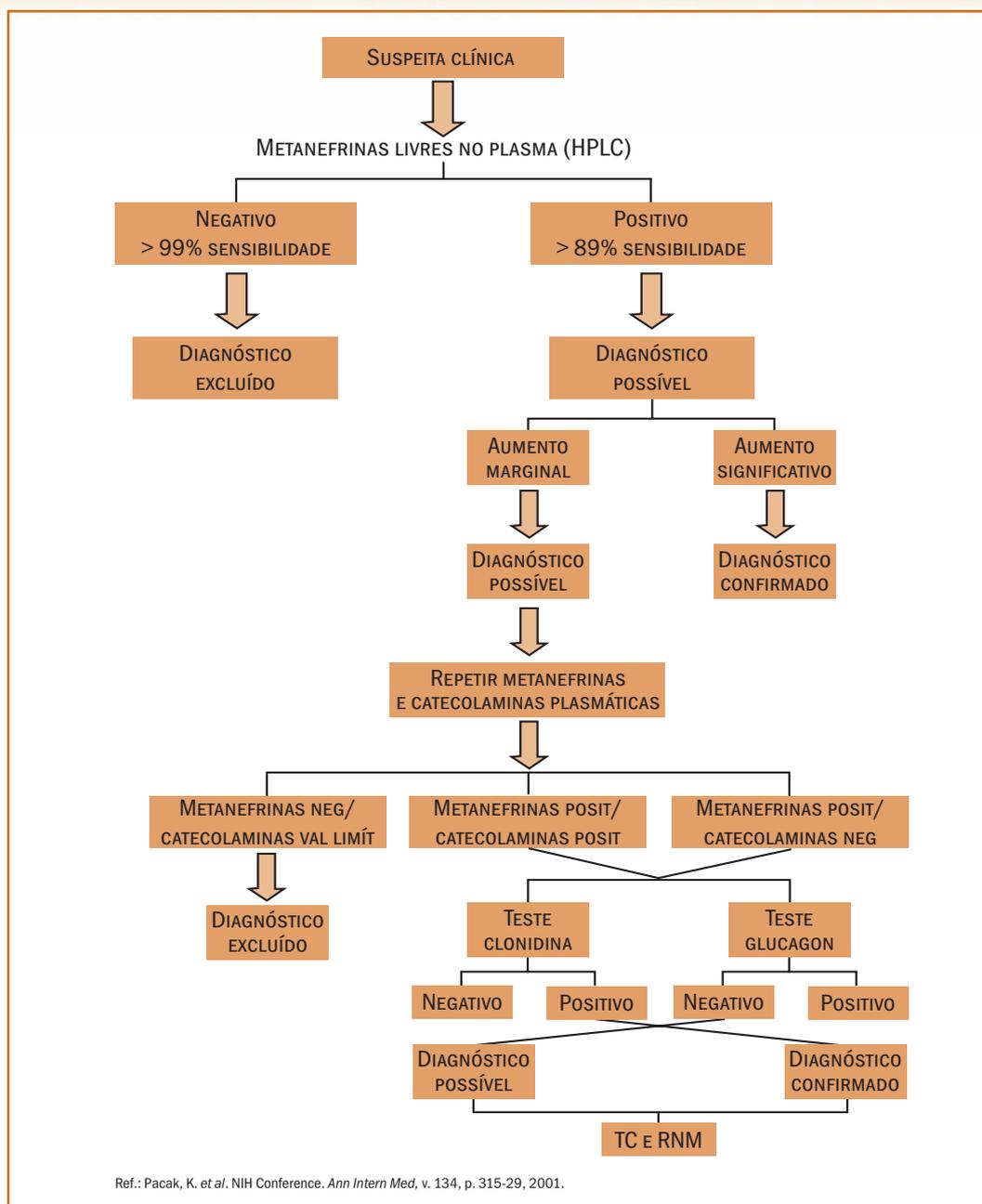


Figura 1. Algoritmo proposto pela conferência de 2001 do NIH para o diagnóstico de feocromocitoma

mocitoma. Em verdade, o número de resultados falsos positivos ultrapassa os resultados verdadeiros positivos. Contudo pode-se esperar que 80% dos pacientes com feocromocitoma comprovado cirurgicamente apresentem resultados verdadeiros positivos<sup>(12)</sup>.

Várias interferências analíticas explicam os resultados falsos positivos. Medicamentos como acetaminofen, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e fenoxibenzamina ativam reflexamente o sistema nervoso simpático e devem ser suspensos pelo menos 72 horas antes da coleta de san-

gue. A composição da dieta também interfere no ensaio, recomendando-se que bebidas cafeinadas e descafeinadas sejam interrompidas 12 horas antes da realização do exame. A obtenção da amostra de sangue deverá ser feita somente após o paciente permanecer deitado, em repouso, por pelo menos 20 minutos, a fim de se evitar a ativação fisiológica do sistema simpático. Lembrar, também, que insuficiência cardíaca, hipertensão renovascular e disautonomia são situações que se associam a hiperatividade simpático-adrenérgica e podem contribuir para resultados falsos positivos<sup>(13)</sup>.

TABELA 2 – MARCADORES BIOQUÍMICOS DE EXCESSO DE CATECOLAMINAS NO DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

Teste bioquímico (método de ensaio)	Tumor improvável (verdadeiros negativos > falsos negativos)	Tumor possível (falsos positivos > verdadeiros positivos)	Tumor provável (verdadeiros positivos > falsos positivos)
<b>Urina</b>			
Catecolaminas (HPLC)			
Norepinefrina (µg/24h)	< 80	> 80 e < 300	> 300
Epinefrina (µg/24h)	< 20	> 20 e < 50	> 50
Metanefrinas fracionadas (HPLC)			
Normetanefrina (µg/24h)	< 500	> 500 e < 1.400	> 1.400
Metanefrina (µg/24h)	< 200	> 200 e < 1.000	> 1.000
Metanefrinas totais (espectrofotometria)			
Soma de normetanefrina e metanefrina (mg/24h)	< 1	> 1 e < 2	> 2
Ácido vanilmandélico (espectrofotometria)			
Ácido vanilmandélico (mg/24h)	< 6	> 6 e < 12	> 12
<b>Sangue</b>			
Catecolaminas (HPLC)			
Norepinefrina (pg/ml)	< 500	> 500 e < 2.000	> 2.000
Epinefrina (pg/ml)	< 80	> 80 e < 400	> 400
Metanefrinas livres (HPLC)			
Normetanefrina (pg/ml)	< 110	> 110 e < 400	> 400
Metanefrina (pg/ml)	< 60	> 60 e < 240	> 240

HPCL – cromatografia líquida de alta pressão.

Eisenhofer, G. *et al. Curr Hypertens Rep*, v. 4, p. 250-5, 2002.

### TESTES DE SUPRESSÃO E ESTÍMULO

Se ainda persistir qualquer dúvida sobre a positividade das metanefrinas no plasma, o procedimento subsequente é mensurá-las novamente, pois, como são produzidas continuamente pelo tumor, a repetição de valores normais exclui a suspeita de feocromocitoma. Se permanecerem elevadas, solicita-se o teste de supressão pela clonidina.

O teste da clonidina é particularmente útil para distinguir entre concentrações elevadas de norepinefrina plasmática, que refletem sua liberação pelas terminações simpáticas, daquelas liberadas pelo tumor<sup>(14, 15)</sup>. A diminuição de 50% ou mais dos níveis plasmáticos de norepinefrina três horas após a administração de 0,3mg de clonidina por via oral, ou a redução destes níveis para valores inferiores a 2,96nmol/l, indica resposta normal. Se os valores permanecerem elevados, antes e após a clonidina, o diagnóstico passa a ser muito provável, exceto nas condições em que o tumor secreta intermitentemente, levando a resultados falsos negativos<sup>(16, 17)</sup>.

Resultados falsos positivos com o teste da clonidina podem aparecer em pacientes que utilizam antidepressivos tricíclicos ou diuréticos<sup>(16)</sup>. Neste caso, indica-se o teste de estímulo pelo glucagon. Um aumento três vezes acima dos níveis basais de norepinefrina dois minutos após a infusão de glucagon indica, com alta especificidade, a presença de feocromocitoma<sup>(18)</sup>. O teste, porém, não é sensível, e um resultado negativo não exclui o diagnóstico. Lembrar que tanto o teste de supressão – que pode levar a hipotensão severa, como o teste de estímulo, que pode induzir hipertensão arterial, deverão ser realizados com o paciente internado e conduzidos por equipe experiente.

### LOCALIZAÇÃO DO FEOCROMOCITOMA

A tomografia computadorizada tem sensibilidade de 93% a 100% para detectar feocromocitomas localizados nas supra-renais<sup>(19, 20)</sup>. Nos casos de tumores extra-adrenais, a sensibilidade diminui para menos de

TABELA 3 – SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS TESTES BIOQUÍMICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

Teste bioquímico	Sensibilidade % (n = 195)	Especificidade % (n = 499)
Metanefrinas plasmáticas	99	90
Catecolaminas plasmáticas	83	82
Catecolaminas urinárias	86	88
Metanefrinas totais (urina)	76	93
Ácido vanilmandélico (urina)	65	96

90%<sup>(21)</sup>. Em contrapartida, a ressonância nuclear magnética tem sensibilidade igual ou menor para tumores adrenais, mas é superior para detectar tumores extra-adrenais<sup>(19, 20)</sup>. Ambos os métodos têm, porém, baixa sensibilidade, que pode chegar a 50%, em virtude de revelarem, com relativa frequência, massas nas supra-renais que não são feocromocitomas<sup>(22, 23)</sup>.

Se os resultados da tomografia computadorizada e da ressonância magnética forem negativos, deve-se solicitar a repetição de uma destas técnicas de imagem para o rastreamento de corpo inteiro em busca de feocromocitomas, muitas vezes diminutos e localizados em sítios anatômicos como tórax, áreas justacardiácas e justavasculares<sup>(20, 24)</sup>.

A cintigrafia com 131-I-meta-iodobenzilguanidina oferece especificidade de 95% a 100%, sendo útil no diagnóstico de tumores extra-adrenais, nas formas re-

correntes ou metastáticas de feocromocitoma e tumores com importante grau de fibrose que distorce a anatomia da glândula. O mapeamento, porém, não tem sensibilidade suficiente para excluir feocromocitoma<sup>(21, 22, 25)</sup>.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é ainda método de diagnóstico restrito a poucos centros de imagem e que depende da captação e retenção de radiofármacos por diferentes tecidos. Diferentemente da imagem obtida com 131-I-meta-iodobenzilguanidina, que requer 24 a 48 horas para uma adequada definição, a PET visualiza o tumor quase imediatamente após a administração do radiofármaco<sup>(26)</sup>.

Por fim, deve-se considerar que um paciente pode ter feocromocitoma sem que a tomografia ou a ressonância o tenham detectado. Nesses casos, a mensuração de catecolaminas e metanefrinas plasmáticas no sangue colhido da veia cava inferior poderá auxiliar o diagnóstico<sup>(12)</sup>.

# EFEITOS E PARAEFEITOS DOS HIPOTENSORES: O QUE DOS ESTUDOS MULTICÊNTRICOS SE APLICA NA PRÁTICA?

**Autor**  
**Antonio Alves de Couto**

*São cinco os grandes grupos de hipotensores utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), a saber: diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio e antagonistas dos receptores da angiotensina II (Quadro 1). Na ausência de doença associada iniciamos o tratamento com qualquer deles, entretanto a maioria dos pacientes apresenta doença associada ou complicação da hipertensão. Assim, é mister, na prática, individualizar o tratamento para que não haja agravamento e não piore o quadro metabólico, bem como as funções cerebral, cardíaca, renal e a circulação periférica<sup>(1)</sup>.*

Torna-se importante a análise dos grandes estudos, considerando-se a significância estatística, o intervalo de confiança e o número de pacientes tratados para um bom desfecho (NNT, que, quanto menor, melhor). Aliás, a medicina baseada em evidências surge não para destruir nossa criatividade, mas para estimulá-la. Por esta razão, ao considerarmos efeitos e paraefeitos das drogas, é muito relevante o conhecimento dos *trials* para uma prática aplicação correta dos mesmos.

São vários os mandamentos para tratamento da hipertensão, tarefa difícil na prática diária, que inclui controle da PA, bloqueio neuro-humoral e ação na remodelagem cardíaca e vascular, além da aderência. A recomendação geral (Figura 1) tornou-se mais abrangente, já que, após os estudos HOT e UKPDS, aprendemos que duas ou mais drogas combinadas são requeridas em pelo menos 70% dos casos<sup>(2, 3)</sup>, além da evidente mudança de paradigma após o estudo Life, em que se reconheceu nos doentes de risco a necessida-

de de algum grau de bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em particular com os *sartans*<sup>(4)</sup>.

## DIURÉTICOS

Muito usados até alguns anos atrás, quando sofreram restrições devido à sua ação deletéria sobre o perfil metabólico, como aumento de triglicerídeos e de LDL, diminuição de HDL, hipocalcemia, hiperuricemia, resistência à insulina e alcalose metabólica. Estas alterações metabólicas podem ser responsáveis pela manutenção da aterosclerose, apesar do controle pressórico e da diminuição de outras complicações (AVE, ICC, etc.). Atualmente, quando utilizados, o são em pequenas doses e, geralmente, em associação com outros medicamentos (Quadro 2). Aliás, quando a baixa dose é ineficaz, pode ser combinado com antagonistas dos canais do cálcio (ACC), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina, rilmenidina, etc. Em verdade, o segredo para a baixa dose de diurético ser efetiva é proceder-se à restrição do sódio.

Podemos dividir os diuréticos em quatro grupos, pelo seu sítio de ação (Tabela 1):

- No túbulo proximal. Por exemplo: inibidores da anidrase carbônica, que apresentam limitada ação hipotensora.
- Alça de Henle. Por exemplo: ácido etacrínico e furosemida. Não usados na HAS, a não ser quando esta estiver associada a insuficiência renal ou a ICC com disfunção sistólica.

QUADRO 1 – PRINCIPAIS GRUPOS DE DROGAS HIPOTENSORAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA HAS

Diuréticos		
Simpatolíticos	Ação central	Betabloqueadores Alfabloqueadores
Vasodilatadores	Antagonistas do cálcio Inibidores da ECA Antagonistas da AII	

Professor Titular da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense e Coordenador da disciplina de Cardiologia.

- Túbulo distal. São agentes poupadores de potássio, pouco eficientes no controle da PA, mais utilizados em associação com tiazídicos. Por exemplo: amilorida, triantereno e espironolactona.

- Porção final da alça de Henle e túbulo contornado distal – diuréticos tiazídicos. Os mais utilizados para controle pressórico. Por exemplo: hidroclorotiazida e indapamida.

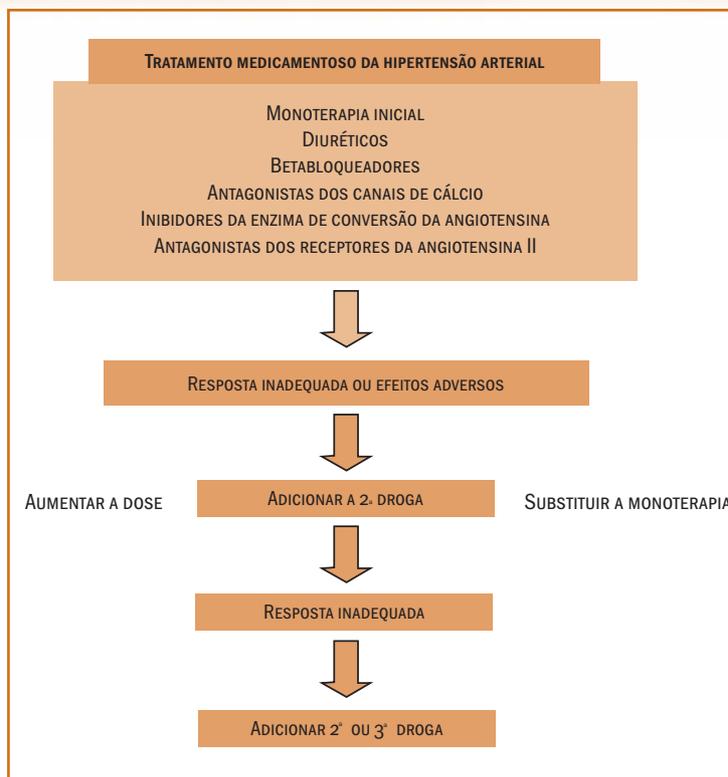
O diurético mais utilizado no tratamento da HAS é a hidroclorotiazida em doses inferiores a 12,5mg/dia, situação em que a eficácia anti-hipertensiva é satisfatória e praticamente sem efeitos adversos, não agravando a hiperinsulinemia e não alterando os lipídios. Diuréticos de longa ação, como a clortalidona, são freqüentemente utilizados e recomendam-se doses inferiores a 15mg/dia. Uma dose de 25mg/dia eleva o colesterol sérico em 8% a 10%. A clortalidona em baixas doses (15mg/dia) é tão eficaz quanto com 25mg e com menos hipocalcemia. A dose de 15mg foi utilizada no estudo Tomhs em pacientes com hipertensão leve<sup>(5)</sup>.

Obviamente, os estudos iniciais demonstraram superioridade em relação ao placebo nos hipertensos, com resultados variáveis e não-definitivos em relação à coronariopatia, como se pode notar: Shep (6% x 4%); Stop-H (3,9% x 3,8%); MRC (7,2% x 5,9%); Ewphe (13,9% x 11,5%) e Coope (8,2% x 8,1%), ou seja, a prevenção coronariana foi atingida nos pacientes tratados com diurético, mas não houve prevenção naqueles distribuídos aleatoriamente ao betabloqueador<sup>(6-8)</sup>.

Atingindo a meta atual, nova análise do estudo Shep demonstra que tratamento da hipertensão sistólica reduz AVC isquêmico e hemorrágico. Este foi um ensaio multicêntrico no qual foram distribuídos de modo aleatório 4.736 pacientes com 60 anos ou mais para receberem clortalidona ou comprimidos de placebo.

### Ensaio sueco em idosos com hipertensão (Swedish Trial of Old People with Hypertension [Stop-H])

Este ensaio multicêntrico acerca do tratamento da hipertensão diastólica confirmou em grande parte os achados de todos os outros estudos, com uma redução significativa dos acidentes vasculares cerebrais e alguma prevenção coronariana. Não se pode ter certeza se um grupo tratado medicamentosamente foi melhor do que o outro quanto à prevenção coronariana<sup>(8)</sup>.



### Ensaio Medical Research Council (MRC) de hipertensão nos idosos

À luz deste ensaio, pode ser hoje afirmado que o tratamento da hipertensão sistólica isolada foi validado, embora permaneça incerto qual nível de pressão sistólica ideal deve ser tratado<sup>(7)</sup>.

O tiazídico modificado (indapamida) tem ação lipídica neutra. Habitualmente se inicia com 1,25mg/dia, por quatro semanas, e a seguir pode-se aumentar a dose. As alterações no potássio, na glicose e no ácido úrico são leves. Entretanto é superior à hidroclorotiazida em induzir regressão de HVE, reduzir microalbuminúria e não levar a insuficiência renal. É um diurético de referência pelo VI JNC. O estudo Live

Figura 1. Tratamento segundo sugestão do III Congresso Brasileiro de Hipertensão

QUADRO 2 – EFEITO DOS DIURÉTICOS NA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL
Relaxam a musculatura vascular (efeito direto)
Enxugam Na e água da parede vascular
Diminuem a responsividade vascular a substâncias pressoras (por exemplo: AII e catecolaminas)
São adrenolíticos – diminuem a resposta às catecolaminas
Aumentam a sensibilidade às PG vasodilatadoras (PGI2 e bradicinina)
Não são meros enxugadores de volume

TABELA 1 – DIURÉTICOS E SUAS DOSAGENS

<b>Dose diária normal para a hipertensão</b>	
<b>Tiazídicos</b>	
Bendrofluazida	1,25-2,5mg 1x
Ciclopentiazida	0,25mg 1x
Hidroclorotiazida	12,5-25mg 1x
<b>Compostos relacionados com os tiazídicos</b>	
Clortalidona	12,5-25mg 1x
Indapamida	1,25-2,5mg 1x
Metolazona	5mg 1x
<b>Diuréticos de alça</b>	
Bumetanida	1mg bid
Furosemida	20-40mg bid
<b>Diuréticos poupadores de potássio</b>	
Amilorida	5-10mg 1x
Espironolactona	25-100mg 1x
Triantereno	500mg 1x

mostrou até mesmo superioridade em relação ao enalapril na redução da HVE. Já se pode utilizar a forma com maior aderência de liberação lenta de 1,5mg SR. Tem ação estrutural vascular, reduzindo a rigidez arterial. É também o único dos diuréticos que preserva a função diastólica do VE.

Os diuréticos de curta duração, como a furosemida e a bumetanida, só são utilizados, conforme já referimos, nos pacientes edemaciados, para os quais múltiplas doses se tornam necessárias. A metolazona tem a mesma eficiência e pode ser utilizada uma vez ao dia.

Diversos estudos têm demonstrado que os diuréticos se aplicam com vantagem aos hipertensos em que se identifique um componente volêmico importante, como nos obesos e nos negros. Nestes, os diuréticos são melhores em monoterapia do que os betabloqueadores. Porém não constituem, necessariamente, como já vimos, a primeira opção nestes casos. Na raça branca dá-se o inverso. Já a combinação de diuréticos com qualquer das drogas citadas apresenta eficácia comparável em ambas as raças. Devemos, entretanto, ressaltar que os obesos, por exemplo, têm hiperinsulinemia que não é reduzida pelos diuréticos.

A clortalidona e os tiazídicos representam os diuréticos de escolha na HAS. A par dos efeitos diuréticos das substâncias deste grupo, trabalhos recentes relatam um efeito vasodilatador com o uso de doses

mais baixas, como 6,25mg/dia a 12,5mg/dia de clortalidona, admitindo-se, inclusive, que este seja o principal mecanismo responsável pela diminuição da PA. Não se observou incremento na ação vasodilatadora com doses acima de 25mg, e, sim, aumento da diurese, que, provavelmente, não é responsável pelo controle pressórico, podendo, como veremos adiante, levar à hipertensão paradoxal. A vasodilatação é provocada por efeito direto na musculatura vascular. Há, também, uma retirada de sódio e água da parede do vaso, diminuição da responsividade a substâncias vasopressoras, como a angiotensina II e as catecolaminas, e aumento da sensibilidade às prostaglandinas vasodilatadoras, do tipo PGI<sub>2</sub> e bradicinina. O efeito diurético pleno é conseguido após quatro a seis semanas de tratamento.

Para os pacientes portadores de patologia renal, indicamos os diuréticos de alça quando a creatinina plasmática for maior que 2mg%. Outra indicação na HAS refere-se àquela decorrente de alterações de prostaglandinas, situação que cursa com a hipopotassemia.

#### **Efeitos adversos**

Pela diurese induzida, há diminuição da volemia com queda do fluxo plasmático renal, o que leva ao aumento da liberação de renina com a conseqüente vasoconstricção, que prejudicaria o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos. Devido ao seu mecanismo de ação, os tiazídicos

provocam perda de potássio na urina, o que pode induzir uma hipocalemia grave, principalmente nos indivíduos portadores de arritmias cardíacas ou em uso de digitálicos. Verificou-se, também, que há alteração no perfil lipídico, com aumento dos níveis plasmáticos de LDL, VLDL, colesterol e diminuição de HDL, constituindo-se, portanto, numa evidente desvantagem quando analisamos o risco do paciente hipertenso para o desenvolvimento de doença aterosclerótica. O mesmo vale para o aumento da resistência à insulina, que por si só é fator de risco isolado para doença cardiovascular e HAS primária.

Após 12 meses de uso em pacientes com mais de 60 anos, o aumento do colesterol é discreto; nos indivíduos jovens, os níveis podem manter-se 20mg acima dos observados antes do tratamento. Em jovens e velhos, o ácido úrico pode elevar-se em um ponto no decurso de um ano, com possibilidade de desenvolver gota. A resistência à insulina também está aumentada, podendo ocorrer hiperglicemia, especialmente em diabéticos (**Quadro 3**).

Outros efeitos colaterais: sabor desagradável, boca seca, fraqueza, câibras musculares, irritação gastrointestinal, erupção cutânea, fotossensibilidade, hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipercalemia, surdez neurossensorial (ácido etacrínico, bumetanida e furosemida IV), impotência sexual, pancreatite, melodepressão, púrpura, hirsutismo (espironolactona).

Em conclusão, apesar dos efeitos adversos metabólicos, os diuréticos em baixas doses permanecem como os de preferência em idosos, obesos e negros. Comparados com placebo, reduzem AVC no idoso. Aachamos muito promissora, entre os diuréticos, a indapamida, quer isoladamente, quer em associação.

Estudos de aderência com diuréticos convencionais revelam que, em cinco anos usando diurético isoladamente, só 46% ainda toleram o medicamento<sup>(9)</sup>.

## BETABLOQUEADORES

Estas drogas atuam na redução da PA através de um mecanismo multifatorial que inclui queda do DC em 15% a 20%, redução na liberação de renina em cerca de 60% e bloqueio adrenérgico central, com diminuição da descarga simpática. Porém levam a um aumento na resistência periférica total, que tende a diminuir com a continuação do tratamento, mantendo-se, no entanto, acima dos níveis pré-tratamento. Outro aspecto importante é que, exceto o carvedilol, os betabloqueadores aumentam indesejavelmente a resistência insulínica.

Podemos, através de diversas características, dividir estas substâncias por:

- **Cardiosseletividade:** é relativa, sendo mais evidente em baixas doses. Em altas doses, este efeito pode se perder. São representantes deste grupo o acebutolol (200-1.000mg/dia), o metoprolol (25-150mg, duas vezes ao dia) e o atenolol (25-100mg/dia).
- **Atividade simpática intrínseca (ASI):** apresentam atividade intrínseca simpática, levando à queda da PA com menor diminuição da frequência cardíaca (FC), da *performance* cardíaca e dos níveis de renina. São representantes deste grupo o pindolol (10-30mg, duas vezes ao dia) e o acebutolol (200 a 400mg, três vezes ao dia). São utilizados em pacientes hipertensos e bradicárdicos ou com doença vascular periférica. Apresentam menos efeitos colaterais que outros betabloqueadores, principalmente sobre o metabolismo glicídico.
- **Lipossolubilidade:** os betabloqueadores com esta característica têm uma menor capacidade de atravessar as barreiras hematencefálica e placentária, diminuindo, assim, os efeitos colaterais sobre o SNC e o feto. Os principais representantes são o nadolol (80mg/dia a 240mg/dia) e o atenolol (**Tabela 2**).

O betabloqueador ideal em hipertensos é aquele de longa ação, cardiosseletivo e eficaz em dose padrão; deve ter também farmacocinética simples (sem metabolismo hepático, baixa ligação protéica, nenhuma solubilidade lipídica e sem metabólitos ativos). Às vezes a ação vasodilatadora, particularmente em idosos e negros, representa uma vantagem. A comparação do betabloqueador vasodilatador com o atenolol, ao fim de um ano, em hipertensos jovens, entretanto, não oferece vantagens nos efeitos globais e paraefeitos. A droga ideal deveria ser lipídio-neutra, como os que têm ASI, ou particularmente seletiva, como o acebutolol. Em estudos menores, o celiprolol tem sido promissor, entretanto mesmo os betabloqueadores clássicos como propranolol e atenolol tendem a reduzir o colesterol total no sangue em pacientes com níveis iniciais elevados. Assim, na prática, o betabloqueador uma vez ao dia é o ideal, porém é importante avaliar se a cobertura anti-hipertensiva se mantém após 24 horas.

### QUADRO 3 – ASPECTOS DE DESTAQUE NO USO DE DIURÉTICOS CONVENCIONAIS EM DOSES MAIS ALTAS, BEM COMO BETABLOQUEADORES

#### HAS

Diuréticos e BB convencionais → diabetes

Diuréticos e BB não melhoram a função endotelial

HAS leva a disfunção endotelial que agrava a HAS

*Lancet* 1999/ACC 2000.

TABELA 2 – DOSAGEM DIÁRIA DOS BETABLOQUEADORES

Acebutolol	200-800mg
Atenolol	25-100mg
Bisoprolol	5-10mg
Metoprolol	50-400mg
<b>Betabloqueadores não-seletivos</b>	
Propranolol	80-360mg
<b>Betabloqueadores com atividade agonista parcial</b>	
Celiprolol	200-400mg
Oxprenolol	80-320mg

Os betabloqueadores têm sua principal indicação na terapêutica do hipertenso e do simpaticotônico jovem, já que estes pacientes se beneficiam com a redução da descarga adrenérgica central e suportam bem os efeitos depressores sobre a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca. Entretanto destacamos que, exceto o carvedilol, estas drogas têm efeito metabólico indesejável.

Existem diversos produtos disponíveis que se assemelham em seus efeitos anti-hipertensivos nas doses equipotenciais. Diferenciam-se pela cardiosseletividade, pela atividade simpaticomimética intrínseca e pela lipossolubilidade, dando oportunidade para a adequação de cada composto às necessidades e dificuldades no tratamento de cada paciente. Vale citar que todos eles mantêm intacta sua ação anti-hipertensiva nas várias atividades, posturas e temperaturas corporais.

Com relação à idade, sabe-se que o sucesso da terapia é maior nos pacientes com menos de 40 anos, decrescendo progressivamente a eficácia com o aumento da idade, havendo, inclusive, aumento da suscetibilidade aos efeitos colaterais. No paciente idoso pode ocorrer isquemia de extremidades mediada por alfa-receptores, que, na ausência da oposição dos receptores beta, induzem a uma vasoconstrição potencialmente deletéria para a circulação periférica, muitas vezes já comprometida no idoso. Efeito que não ocorre com betaalbloqueadores

QUADRO 4 – EFEITOS COLATERAIS DOS BETABLOQUEADORES

• Distúrbio do sono	• Insuficiência cardíaca
• Pesadelos	• Redução da tolerância física
• Letargia	• Síndrome de Raynaud
• Broncoespasmo	• Claudicação
• Bradicardia	• Impotência

como o carvedilol. Nos hipertensos com idade média de 59 anos, particularmente os homens brancos, estas drogas também oferecem bons resultados e, em alguns estudos, em combinação com os diuréticos, reduzem a mortalidade. No estudo MRC, em idosos, os diuréticos reduziram a mortalidade por doença coronariana e os betabloqueadores não alcançaram este resultado. Em geral, em negros há níveis reduzidos de renina, bem como nos idosos, o que justifica a ineficácia do atenolol em homens negros hipertensos.

Uma regra prática no uso de betabloqueadores consiste no fato de que, se o paciente não responder com queda da PA na primeira semana, não adianta substituir por outro betabloqueador.

Na gravidez, o uso do betabloqueador deve ser cauteloso, visto que aumenta a contratilidade uterina e promove hipoglicemia e bradicardia fetal.

O emprego isolado destas drogas também é desaconselhável, pois, por mecanismos que envolvem aumento da retenção de sódio e vasoconstrição periférica e renal mediada por receptores alfa, pode levar à hipertensão paradoxal, sobretudo em pacientes com renina plasmática baixa, já que nos hiperreninêmicos a significativa redução da renina contrabalançaria os efeitos hipertensivos citados.

Pelos motivos já enumerados, é importante avaliar os efeitos metabólicos advindos da terapia betabloqueadora. Há, portanto, redução nos níveis de HDL da ordem de 13% e aumento nos níveis de triglicérides em torno de 24%. Analisando-se estes dados em conjunto, com referência aos diuréticos, no que concerne às alterações no perfil lipídico induzidos pelo tratamento, torna-se fácil imaginar o motivo pelo qual a morbimortalidade por doença coronariana mantém-se insistentemente elevada durante tantos anos de sucesso no controle pressórico clássico imposto aos nossos pacientes.

No Happy Trial foi comparado betabloqueador com diurético em hipertensos de 40 a 64 anos (HCT2 50mg x atenolol 100mg), e não houve diferença de mortalidade.

#### Efeitos colaterais

Fadiga, sonolência, irritação gastrointestinal, depressão, bradicardia, impotência sexual, aberrações mentais, hipoglicemia, pesadelos e insônia. Estes efeitos são mais graves e comuns com o propranolol e menos intensos com os outros betabloqueadores. Há relato de síndrome *lupus like* com o uso de acebutolol (Quadro 4).

#### Precauções de uso

Deve haver precauções de uso em ICC, bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau, asma brônquica,

doença arterial oclusiva crônica e diabetes melito insulino dependente.

Em realidade, os betabloqueadores constituem, hoje, com manuseio adequado, as drogas de primeira linha para tratamento da insuficiência cardíaca, inclusive grau IV (Copernicus), tendo como pilar o carvedilol.

O labetalol é um alfabloqueador combinado mas com atividades predominantemente alfabloqueadoras quando dado por via endovenosa ou oral. Ele irá diminuir a pressão arterial rapidamente quando administrado na forma de infusão. Este modo é favorecido pelos obstetras no tratamento de pacientes com eclâmpsia grave.

Verdadeira revolução ocorreu recentemente, quando se comparou droga ativa (atenolol) com antagonista da angiotensina (losartan) nos pacientes de alto risco. O *trial* denominado Life mostrou vantagens nos desfechos do antagonista da angiotensina, inclusive com redução temporal do número de diabéticos. Mais recentemente ainda se demonstrou a utilidade nos hipertensos leves moderados (Scope Trial).

O **Quadro 5** e a **Figura 2** apontam estes aspectos importantes na utilização dos betabloqueadores.

No AASK Trial foram comparados tratamentos ativos na HAS – ramipril x metoprolol x anlodipina –, todos com função renal reduzida, e a doença renal terminal e a morte reduziram-se mais significativamente com ramipril em relação a metoprolol e anlodipina.

A adesão dos betabloqueadores convencionais em cinco anos é de apenas 46%.

### INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

É a classe de drogas que determina melhor qualidade de vida ao hipertenso após os *sartans*. Os principais produtos incluem o captopril, cuja dose inicial é de 6,25mg de 8h/8h, e o lisinopril, com dose inicial diária de 10mg, que pressupõe uma menor necessidade do ajuste da dose do que os outros fármacos do grupo. Ultimamente, têm-se utilizado também o ramipril, o benazepril e o fosinopril, já disponíveis no Brasil, além do cilazapril e do trandolapril (o único que faz perder peso)<sup>(11, 12)</sup>.

Mais recentemente, outros inibidores da ECA têm sido utilizados, entre os quais os de maior destaque são o perindopril e o ramipril (**Tabela 3**)<sup>(13, 14)</sup>.

Os novos inibidores da ECA podem ser classificados de acordo com o íon zinco ligado à cininase II. Em decorrência teremos radicais sulfidril, carboxil e fosforil. Entre os inibidores da ECA com radical sulfidril, e que são pró-drogas, podemos citar o

## HAS

\* ANGINA, PÓS-IAM, ICC (CARVEDILOL)

ALTERA RI PARA MELHOR

Figura 2. Situações de maior relevância na indicação dos BB na HAS. Notar que o carvedilol altera a resistência insulínica (RI) para melhor

alacepril e o moveltipril. O benazepril e o ramipril apresentam uma meia-vida maior do que o enalapril; já o perindopril tem um pico de ação maior, enquanto o quinapril e o espirapril têm uma meia-vida menor. Produzem queda da PA por aumento de substâncias vasodilatadoras (bradicinina e prostaglandina) e diminuição da angiotensina II, que é vasoconstritora.

O captopril possui em sua molécula o radical sulfidril, que lhe confere a propriedade de impedir a progressão da vasculopatia diabética. O lisinopril, desprovido deste radical, promove, no entanto, uma redução da proteinúria em pacientes com doença renal. Todos os compostos do grupo induzem diminuição da resistência à insulina. O que é de particular importância, já que a HAS é uma síndrome endócrino-metabólica com hiper-resistência à insulina.

Os inibidores da ECA atuam favoravelmente no perfil lipídico, sendo sugerido, inclusive, um efeito antiaterogênico. Representam, portanto, as drogas que possibilitam boa qualidade de vida aos pacientes.

Em comparação com a nifedipina, reduzem de forma semelhante a PA, mas com menor incidência de efeitos colaterais que esta. Os efeitos indesejáveis incluem tosse induzida pelo aumento da bradicinina (que pode ser atenuada usando-se sulfato ferroso), diminuição do apetite, alterações hematológicas leves e, principalmente, *rash* cutâneo.

Sob o ponto de vista prático, os inibidores da ECA, e particularmente o benazepril e o ramipril, pela sua

#### QUADRO 5 – ASPECTOS DE REALCE QUANDO SE CONSIDERAM OS BETABLOQUEADORES NO TRATAMENTO DA HAS

Úteis na DAC

Aumentam incidência de diabetes e diminuem HDL

Papel atual do carvedilol

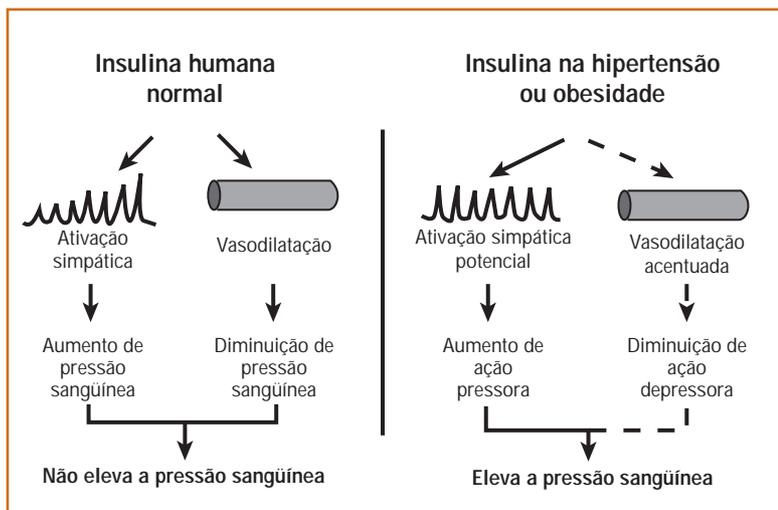
TABELA 3 – INIBIDORES DA ECA E SUAS DOSES

	Dosagem normal diária
Captopril	12,5-50mg bid ou tid
Enalapril	2,5-20mg 1x ou bid
Fosinopril	10-20g 1x ou bid
Lisinopril	2,5-20mg 1x ou bid
Perindopril	1-4mg 1x ou bid
Quinapril	5-20mg 1x ou bid
Ramipril	1,25-5mg 1x ou bid
Trandolapril	1-2mg 1x ou bid

ação prolongada, constituem, em nossa opinião, o baluarte para o tratamento da HAS, além do perindopril. Realçamos, entretanto, que nos negros e velhos estas drogas devem ser evitadas, por apresentarem uma ação subótima, dependendo do polimorfismo genético da ECA e do angiotensinogênio. Por outro lado, casos há em que se obtêm benefícios com estas drogas, isoladamente ou com associações, nestes dois grupos.

São drogas de primeira escolha nos portadores de HAS associada com hiperinsulinemia, diabetes, HVE e doença coronariana. Os inibidores da ECA também são de primeira escolha nos pacientes hipertensos que não sejam negros ou velhos. Como referimos, são indicados aos hipertensos diabéticos, principalmente por causa do benefício contra glomerulosclerose progressiva, e porque não alteram para pior a regulação da glicose. O sítio da vasodilatação é um importante aspecto, tanto é que o captopril diminui a fração de filtração e a nifedipina aumenta; em contrapartida, o captopril reduz a albuminúria e a nifedipina a aumenta. A vasodilatação pré-glomerular dos antagonistas do cálcio pode aumentar a pressão

Figura 3. Mecanismos propostos de resistência insulínica em hipertensos obesos e hipertensão familiar. Mecanismos pelos quais a insulina deflagra a hipertensão



intraglomerular e a albuminúria, enquanto a dilatação pós-glomerular dos inibidores da ECA pode ser benéfica. Na insuficiência renal hipertensiva, estes fármacos alentecem a progressão para estágios mais avançados, diferentemente dos betabloqueadores.

Não devem ser usados em grávidas e nos hipertensos com estenose da artéria renal bilateral ou em rim único. Nestes casos, os inibidores da ECA podem determinar grave insuficiência renal, por abolir o efeito vasoconstritor da artéria eferente, essencial para a função renal, decorrente da ação da angiotensina II. Não devem ser utilizados também no hiperaldosteronismo primário e na coarctação da aorta. Em relação aos idosos, a inibição da ECA em brancos é eficaz. Por outro lado, em hipertensos masculinos negros e idosos, o captopril não é superior ao placebo, talvez porque o estado hiporreninêmico seja importante nestes casos.

Quando associados com hidroclorotiazida, a dose não deve exceder 12,5mg do diurético, já que doses mais elevadas não aumentam o efeito anti-hipertensivo. Inclusive, esta associação é mais lógica do que aumentar a dose do inibidor da ECA. Embora aditiva, a associação de inibidor da ECA com betabloqueador não é de escolha. Em relação à associação com antagonistas do cálcio, há benefício, particularmente com o verapamil.

O entendimento dos múltiplos mecanismos da HAS orienta-nos para a terapêutica adequada, que, obviamente, deverá ser respaldada na modificação de sua história natural. Assim, 68% dos hipertensos brancos apresentam, no mecanismo da HAS, a resistência insulínica, e, em consequência, o inibidor da ECA se torna importante terapêutica nestes casos (Figura 3).

No estudo Race foram comparados ramipril (2,5mg) e atenolol (50mg) em hipertensos com HVE. Ambos reduziram a PA, porém o atenolol praticamente não reduziu a HVE, diferentemente do ramipril (redução de 11% em seis meses).

Um dos mandamentos a ser respeitados no tratamento da HAS é a relação vale/pico, que deve ser superior a 0,50. Quando tal não ocorre, há flutuação da PA, que permite lesão de órgão-alvo, como, por exemplo, o AVC. Entre os IECA de maior relação temos o perindopril (resultado favorável demonstrado no estudo Progress) e o ramipril (resultado muito bom na prevenção cardiovascular de alto risco, como no estudo Hope). Por outro lado, o captopril tem vale/pico de apenas 38%, justificando os resultados subótimos dos estudos Capp e UKPDS. Por esta razão, o captopril na HAS deve ser preferencialmente usado somente na crise hipertensiva<sup>(13)</sup>.

O estudo de Lewis demonstrou que, entre pacientes tratados com anti-hipertensivos (com e sem inibidor de ECA), os que recebiam, além do anti-hipertensivo, também o inibidor da ECA apresentavam uma redução de cerca de 40% da progressão para óbito, diálise e transplante renal ao longo de quatro anos. Este estudo demonstrou então que a redução da pressão é importante, mas que, além disto, precisamos de uma outra ação, a que os antagonistas de AII e os inibidores da ECA apresentam<sup>(14)</sup>.

Outro aspecto importante na HAS é que estudos comprovam que, quando temos três populações, uma com quantidade de excreção de proteína normal (< 150mg/l), outra com quantidade de excreção de proteína começando a aumentar (150-300mg/l), e uma terceira com quantidade de excreção de proteína muito alta (> 300mg/l), geralmente observa-se que a população normal vive mais.

Assim, a proteção renal conferida pelos IECA por bloquearem a ação da angiotensina II na arterióla eferente é responsável pela proteção renal (Figura 4)<sup>(15)</sup>.

No estudo Microhope, por exemplo, houve redução de nefropatia de 24% com o ramipril.

Em resumo, o substancial benefício conferido pelos IECA na HAS se deve a mecanismos múltiplos:

- vasodilatador;
- neuro-humoral;
- remodelagem;
- proteção renal;
- trombose/fibrinólise;
- aterosclerótico.

## BLOQUEADORES DO CÁLCIO

Constituem um grupo quimicamente diverso de drogas que exercem seus efeitos por bloqueio, em variados níveis, da entrada de cálcio na célula. Os bloqueadores do cálcio foram divididos em três tipos. São drogas particularmente eficazes no idoso, sendo igualmente eficazes em negros e brancos. Podem ser selecionados como monoterapia inicial, especialmente se alguma destas condições estiver presente: angina de peito, fenômeno de Raynaud, taquicardia supraventricular ou ventricular (coração normal). Várias formulações estão disponíveis, com liberação que cobre 24 horas, representando a escolha, já que aqueles de meia-vida curta podem até aumentar a mortalidade.

### Tipo I

Composto basicamente pelas diidropiridinas e tendo a nifedipina como principal representante, é admi-

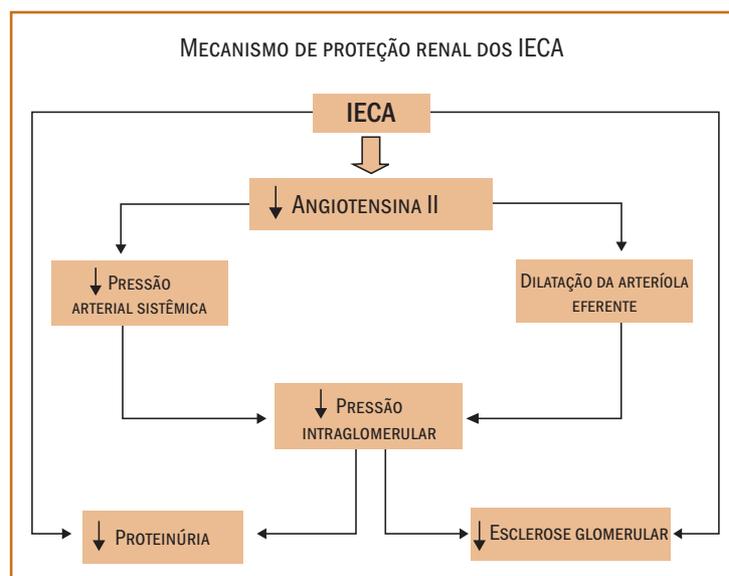
nistrado na dose inicial de 10mg de 8h/8h e produz vasodilatação arterial periférica e coronariana, com diminuição da pós-carga e aumento do fluxo coronariano. Seu discreto efeito vasodilatador é anulado pela resposta simpática à vasodilatação periférica. Não exerce influência sobre o sistema de condução. Pela reduzida relação vale/pico, só se utiliza a forma Gits, que demonstrou benefício na HAS de alto risco (estudo Insight)<sup>(16)</sup>.

Devemos tomar cuidado com a possibilidade de insuficiência cardíaca, que ocorre em 2% dos pacientes em consequência do efeito inotrópico negativo direto desta droga. Pode ser utilizado nos hipertensos coronarianos, particularmente em associação com os betabloqueadores. O modelo ideal de indicação dos bloqueadores do cálcio na HAS é representado pelos casos que cursam com resistência periférica elevada, como ocorre nos hipertensos negros e nos idosos.

O inconveniente da utilização desta droga é a presença de cefaléia, parestesia e edema pré-tibial. É bem absorvida por via oral, sendo metabolizada em nível hepático, não necessitando de redução da dose para qualquer taxa de fibrilação glomerular (Quadro 6).

No estudo Stone, 1.632 pacientes entre 60 e 79 anos de idade com pressão arterial acima de 160/95mmHg foram distribuídos de modo aleatório para receberem nifedipina ou placebo. Este ensaio, sendo conduzido numa população de chineses, não poderia oferecer nenhuma informação acerca da cardiopatia coronariana, pois que esta afecção é rara na China. Portanto houve uma redução estatisticamente significativa nos acidentes vasculares cerebrais (16 no grupo da

Figura 4. Redução da proteinúria dos IECA



#### QUADRO 6 – EFEITOS ADVERSOS DOS ACC

Rubor facial
Cefaléia
Edema maleolar
Nictúria
Constipação
Hiperplasia gengival

nifedipina e 36 no grupo placebo) e, de grande importância, não houve excesso de mortalidade decorrente de câncer ou de outras doenças cardiovasculares.

#### Tipo II

É representado pelo verapamil (dose inicial de 40mg de 8h/8h) e pelo diltiazem (dose inicial de 30mg de 6h/6h). Já há formas de liberação lenta de diltiazem e verapamil, o que se adequou bem ao princípio de tratamento ideal da hipertensão arterial. Reduzem pouco a resistência periférica, deprimem a contratilidade cardíaca, com diminuição do consumo de oxigênio; agem sobre o sistema de condução, sendo providos de efeitos eletrofisiológicos e antiarrítmicos e dificultando a condução do impulso elétrico. Não devem, portanto, ser usados em associação com betabloqueadores.

O estudo Nordil, com utilização do diltiazem, mostrou que esta droga foi tão efetiva quanto a diurética, o betabloqueador ou ambos em prevenir AVC, infarto do miocárdio e outras mortes cardiovasculares<sup>(17)</sup>.

No estudo Vamphyre comparou-se verapamil SR com anlodipina, e a eficácia foi igual, porém houve aumento da atividade simpática com anlodipina e redução com verapamil.

O verapamil é uma boa opção terapêutica na hipertensão da gravidez ou no idoso sem bloqueio cardíaco e com boa reserva muscular ou na dissecação aórtica.

Outros BC sintetizados recentemente compreendem a nimodipina, a nicardipina, a nitrendipina e a isradipina, todas pertencentes ao grupo das diidropiridinas, bem como a anlodipina e a lacidipina. A anlodipina foi avaliada no estudo Tomhs, junto com mais quatro drogas, e foi a eleita para reduzir a PA com mínimos efeitos adversos e por ser a mais bem tolerada. A cefaléia e o edema de tornozelo permanecem como os efeitos adversos mais frequentes das diidropiridinas. O benefício em longo prazo tem relação com o permanente efeito diurético leve. A lacidipina

protege contra dano vascular e mortalidade, mesmo em doses que não cheguem a reduzir a PA. Experimentalmente, os bloqueadores do cálcio protegem lesão glomerular após nefrectomia subtotal, por reduzir o crescimento glomerular compensatório.

Com relação à associação com diuréticos, o benefício vai depender do bloqueador de cálcio. Assim, no caso do verapamil e do diltiazem há benefício, enquanto que para a nifedipina e outras diidropiridinas não há benefício (efeito não-aditivo). Além disso, as diidropiridinas são eficazes mesmo com alta ingestão de sódio, e duvida-se que o sódio baixo na dieta possa potencializar o efeito. A combinação de inibidor da ECA com verapamil reduz mais a microalbuminúria do que qualquer das drogas isoladamente.

Os BC são extensamente metabolizados no fígado, mas possuem diferentes modos de excreção. A nifedipina é excretada preferencialmente por via renal, o verapamil o faz por via hepática, e o diltiazem tem um padrão ambíguo de excreção.

As contra-indicações ao uso dos BC são mais importantes e frequentes com relação ao verapamil, incluindo BAV, choque e insuficiência cardíaca. Evita-se também sua associação com os betabloqueadores e antiarrítmicos. A nifedipina e o diltiazem encontram sua principal restrição na gestação, em virtude de seu potencial teratogênico.

Infelizmente, os bloqueadores de cálcio com relação vale/pico reduzida, aqueles que elevam a frequência cardíaca e aqueles de meia-vida curta, como a nifedipina, aumentam significativamente a morbimortalidade dos pacientes hipertensos. Assim, no momento atual, apenas os bloqueadores do cálcio que não estejam nesta situação, como o verapamil de ação prolongada, a nifedipina Gits, a lacidipina, a anlodipina, a felodipina, a nitrendipina (estes últimos associados a betabloqueador) e o diltiazem de ação prolongada, podem ser usados com segurança na HAS<sup>(18)</sup>. Já se utiliza o verapamil sob a forma de cronoterapia (menor liberação inicial).

Os seguintes estudos comprovaram aumento de sobrevida com uso de diidropiridínicos na HAS: Insight, Syst-Euro e China Syst.

#### Syst-Euro e China Syst

Estes dois estudos, muito bem delineados e com vários desdobramentos, representam um grande marco da medicina baseada em evidências, pois demonstraram o benefício indiscutível do bloqueador de cálcio nitrendipina no tratamento dos hipertensos idosos<sup>(19)</sup>.

A nitrendipina pode ser usada como primeira linha na hipertensão, conforme apontam os estudos.

No estudo Syst-Euro foram incluídos mais de 4 mil pacientes com hipertensão sistólica isolada, e o fármaco reduziu as complicações cardíacas, com mortalidade 41% menor, desfechos cardiovasculares diminuídos em 33% e os cardíacos fatais e não-fatais em 33%. Neste estudo, o número total de pacientes estudados foi de 4.995 em uso de nitrendipina de 10mg a 40mg, e seus resultados apontaram que, em cada mil pacientes tratados por cinco anos, foram evitados 29 AVCs e 53 mortes cardiovasculares. Perplexidade positiva de benefício ocorreu quando se utilizou nitrendipina em diabéticos com hipertensão sistólica. A droga mostrou-se redutora de complicações, em particular de AVC, e neste grupo foi bem superior a diurético e betabloqueadores na proteção contra este evento.

Estudo recente demonstra também que a nitrendipina, diferentemente dos diuréticos e dos betabloqueadores, diminuiu a demência em 50%. Quando há perda de função renal na HAS, não se consegue reduzir a PA para os níveis desejados sem um antagonista do cálcio, e o rim não é prejudicado.

No estudo Syst-China os mesmos benefícios do Syst-Euro foram verificados em grande população chinesa.

As drogas bloqueadoras do cálcio constituem um grupo heterogêneo em que algumas não são benéficas, outras têm efeito neutro e outras têm claro benefício, como é o caso, por exemplo, da nitrendipina. Compreendem-se, assim, os aspectos aparentemente controversos da utilização dos bloqueadores de cálcio, pois não podemos falar em efeito de classe. Na clínica, é necessário o uso dos conhecimentos advindos da medicina baseada em evidências<sup>(20)</sup>.

Para finalizar, realçamos alguns aspectos de fundamental importância a respeito dos bloqueadores dos canais de cálcio: 1) estas drogas representam venda de bilhões de dólares; 2) são mais prescritas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica; 3) não se pode admitir que haja efeito de classe. Portanto as verdades científicas se referem especificamente às drogas utilizadas nos grandes estudos, que apontam para bloqueadores de cálcio específicos, ora com efeito neutro em relação à morbimortalidade cardiovascular, ora com efeito deletério (que pode ser dependente do tipo de formulação com diferentes relações vale/pico), ora com efeitos benéficos, no caso, por exemplo, da nitrendipina.

A aderência dos ACC em cinco anos é de 75%.

## ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II NO RECEPTOR AT-1

Existem receptores específicos para a ação da angiotensina II (AII) em vários locais do organismo. Entre estes, que vão desde AT-1 até AT-7, os mais importantes, de acordo com os conhecimentos atuais, são AT-1 e AT-2. Estes receptores podem ser ativos ou inativos. Em consequência dos efeitos da AII em AT-1, haverá vasoconstrição e proliferação celular.

A AII pode ser produzida por outras vias além da transformação de AI para AII por intermédio da cinase II, local em que atuam os inibidores da ECA e, em consequência, elevam os níveis de bradicinina. Portanto o bloqueio da cinase II permite que haja, com o tempo, o fenômeno de *escape* parcial, que é constatado na clínica após cinco meses de uso destas drogas. Obviamente, se bloquearmos o receptor específico AT-1 da AII, não teremos tal fenômeno.

Os receptores AT-2 estão relacionados com a diferenciação celular, efeitos no embrião e no feto, na angiogênese e na cicatrização. A possível grande implicação clínica do bloqueio AT-1 com liberação AT-2, promovido pelo *sartan*, é a antiproliferação. Assim, enquanto os efeitos AT-1 são proliferadores, a liberação AT-2 é antiproliferante (ação em fosfatases e núcleo celular).

O bloqueio AT-1 promovido por drogas como os *sartans* determina vasodilatação e inibição do crescimento, que serão de utilidade na HAS e na insuficiência cardíaca.

Estas drogas, descobertas em 1982, ligam-se ao receptor de modo específico e, ainda, bloqueiam a resposta da AII.

Os receptores AT são encontrados, por exemplo, no coração, e os subtipos de AT-3 a AT-7 ainda não são suficientemente conhecidos. Além do coração, são encontrados em vasos, rins, adrenal e cérebro.

Os inibidores da ECA apresentam efeito benéfico, em parte, por aumento do óxido nítrico (NO) e da PGI<sub>2</sub>; entretanto aumentam os níveis de noradrenalina. Em consequência da bradicinina, o paciente poderá apresentar tosse, angioedema, disfunção renal e hipotensão. Tais efeitos não ocorrem com o *sartan*. Como os IECA não liberam os receptores AT-2, sua cardioproteção é menor.

Conforme já referido, os grandes problemas dos IECA são os paraefeitos, bem como o escape da AII. Entretanto os bloqueadores de AT-1, além de melhorarem a hemodinâmica aguda e crônica, como os IECA, têm efeitos mais específicos e seletivos, sem os paraefeitos.

TABELA 4 – SARTANS DISPONÍVEIS E DOSES UTILIZADAS

Losartan	50-100mg 1x
Valsartan	80-160mg 1x
Irbesartan	150-300mg 1x
Telmisartan	20-160mg 1x
Eprosartan	600-800mg 1x
Candesartan	8-16mg 1x

Tal como com os inibidores da ECA, os antagonistas do receptor da angiotensina II devem ser usados com cautela em pacientes com estenose arterial renal. Eles podem causar deterioração da função renal nestes pacientes, embora isto tenha menos propensão de ocorrer com os *sartans* do que com os inibidores da ECA.

Em relação à capacidade para o exercício, esta é pouco modificada tanto pelos IECA como pelos *sartans*.

Entre os *sartans* disponíveis no momento podemos citar o losartan, o valsartan, o candesartan e o telmisartan.

Todos agem de modo semelhante (Quadro 7), entretanto há aspectos a se realçar: 1) o losartan isoladamente tem vale/pico menor que 0,50, enquanto o telmisartan tem valor de 0,90; 2) o losartan reduz o ácido úrico; 3) todos permitem aderência superior a 91% com efeitos adversos não-diferentes do placebo; 4) constituem drogas de uso obrigatório, mesmo que associadas, em diabéticos e em hipertensos de alto risco.

No estudo Renaal, o tempo para dobrar a creatinina, a evolução para insuficiência renal terminal e o desfecho composto de insuficiência renal mais morte diminuíram em 20% no grupo tratado com losartan. O estudo provou que, do ponto de vista renal, não há toxicidade do antagonista de cálcio, porque o antagonista baixou a pressão arterial<sup>(21-23)</sup>.

No estudo Life se comprovou a superioridade de losartan x atenolol.

No Prime Registry com irbesartan, nos estudos IDNT e Irma II, demonstrou-se o benefício deste fármaco em hipertensos diabéticos em estágio inicial e avançado da doença renal<sup>(22, 23)</sup>.

Por outro lado, no estudo Marval se demonstrou a utilidade do valsartan, com superioridade em relação a microalbuminúria, comparando-se nos hipertensos com tal condição valsartan x anlodipina.

A aderência dos *sartans* em cinco anos é de 91%.

Há estudos em andamento com valsartan (Value) e telmisartan (On Target), e já há evidências da superioridade destas drogas, como o candesartan, em HAS leve a moderada (Scope). Deveremos evitar os *sartans* em adolescentes femininas em idade fértil.

## DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS QUE DEPRIMEM O SNC

### Alfametildopa

Age no SNC através do estímulo aos receptores alfa-2-adrenérgicos (pré-sináptico) do tronco cerebral (centro vasomotor). Também pode agir sobre os neurônios periféricos (pouca importância).

No SNC, a alfametildopa é transformada em alfametil norepinefrina, sendo liberada do neurônio adrenergico para estimular alfaadrenorreceptores centrais, reduzindo o influxo simpático do SNC e, com isso, a PA, além de reduzir levemente a frequência e a *performance* cardíaca. Seu uso leva à redução da massa cardíaca, mas infelizmente seu emprego crônico determina, após anos, vários efeitos colaterais severos, como as reações auto-imunes.

### Doses habituais

Via oral, 250-1.000mg, duas vezes ao dia; intravenosa, 250-1.000mg de 4h/4h ou 6h/6h, podendo levar à tolerância. Início da ação: 1h-3h; pico de 3h-5h; duração de 12 horas.

### Efeitos colaterais

Impotência ou perda da ejaculação, congestão nasal, retenção de sal e água, irritação gastrointestinal, hipotensão postural (menos comum do que com a clonidina e o guanabenz), boca seca, galactorréia, fibrose retroperitoneal (rara), colite ulcerativa aguda, ginecomastia, hepatite crônica, provas de função hepática anormais com ou sem necrose hepática, sedação, depressão do SNC, teste de Coombs positivo, febre aguda, miocardite (rara), artralgia, síndrome auto-imune (teste para anticorpo antinuclear positivo em 10% e célula LE em 20%), anemia hemolítica e síndrome de Parkinson (rara). A alfametildopa deve ser evitada no feocromocitoma e na hepatopatia ativa, quando do uso de inibidores da MAO, visto que pode ocorrer crise

### QUADRO 7 – SEQUÊNCIA FISIOPATOLÓGICA DO BLOQUEIO AT-1

#### Mecanismo de ação dos *sartans*

Bloqueio AT-1

Liberção AT-2

Vasodilatação, antitrombose

Antiproliferação

Aumento de sensibilidade do receptor BK2

Aumento de NO

Diminuição de aldosterona e catecolaminas

hipertensiva grave. Pode levar a efeito rebote com a retirada abrupta (não-habitual).

### **Clonidina**

É um derivado imidazólico cujo mecanismo de ação é semelhante ao da alfametilodopa, levando à diminuição da atividade adrenérgica sobre o coração, os rins e os vasos periféricos, diminuindo, assim, a PA, a FC e a *performance* cardíaca. Só deve ser utilizado em pacientes que tenhamos certeza de que não abandonarão o tratamento, devido à freqüente hipotensão postural acarretada pelo seu uso. Vem sendo usada quando outras drogas não conseguem controlar a HAS, como terceira ou quarta droga do esquema terapêutico. Outra aplicação se daria em distúrbios psiquiátricos e na síndrome da retirada de opiáceos. Tem a vantagem de ser de baixo custo. É, depois do captopril, a droga de escolha na urgência hipertensiva, na dose de até 0,100mg de hora em hora.

### **Dose habitual**

Via oral, 0,1-0,6mg, duas vezes ao dia.

No estudo Apis se utilizou clonidina transdérmica em HAS estágios I e II, e 56% estavam sob controle em um ano, sem rebote ou paraefeitos sérios.

### **ALFA-1-BLOQUEADORES**

O prazosin, o terazosin e o doxazosin bloqueiam o receptor alfa-1 pós-sináptico. Relaxam a musculatura lisa da próstata, razão pela qual se opta, nestes casos, pelo doxazosin em hipertensos prostáticos, na dose de 1mg a 2mg ao dia. Pode ser associado com betabloqueador na HAS do feocromocitoma. No estudo All Hat se demonstrou o risco do uso crônico do doxazosin em hipertensos<sup>(25)</sup>.

### **Efeitos colaterais**

Hipotensão postural, sintomas visuais, boca seca, constipação, retenção urinária e impotência. Deve ser evitado em coronariopatia, insuficiência vascular periférica, diabetes melito, glaucoma e prostatismo.

### **VASODILATADORES DE AÇÃO SOBRE A MUSCULATURA LISA**

#### **Hidralazina**

Age no território arterial, tendo uma ação direta e outra mediada pelas prostaglandinas sobre a musculatura lisa destes vasos. Devido a este fato, os antiinflamatórios não-hormonais podem diminuir sua ação.

Diminui a RVP e reflexamente aumenta a FC e a *performance* cardíaca, além de aumentar as circulações renal, coronariana e hepática. Não deve ser usada em doses acima de 200mg/dia, já que são freqüentes os relatos de psicose, pancitopenia, neuropatia, sangramento gástrico, deficiência de piridoxina e síndrome *lupus like*. Particularmente, estes achados são observados em pacientes com baixa capacidade de acetilação da droga e/ou com uso de doses entre 300mg/dia e 400mg/dia por muitos anos. Retém água e sal e sua ação é potencializada pelo uso de diuréticos. Outra associação freqüente é com os betabloqueadores.

### **Doses habituais**

De 50mg a 200mg divididos em quatro tomadas por via oral; 10mg a 20mg por via intravenosa ou 10mg a 50mg por via intramuscular, de 6h/6h (pode haver tolerância). Início de ação em 10-20min, com pico em 20-40min e com duração de 2-6h.

### **Efeitos colaterais**

Além dos já comentados, temos: hipertrofia do VE, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, cefaléia e taquicardia. Evitar seu uso nos portadores de lúpus.

### **DROGAS DE AÇÃO IMIDAZOLÍNICA**

Corte transversal da medula demonstra o núcleo reticular lateral rico em receptores Im1, e drogas como a rilmenidina, que atuam nesta região, promovem redução da PA, com desativação adrenérgica e sem sedação, que decorre de ação alfa-2 em outra região (núcleo do trato solitário). Esta droga tem vários efeitos positivos nos hipertensos (**Quadro 8**).

Trata-se de droga de primeira linha, indicada também para os obesos, na apnéia do sono, no ronco e no hiperadrenérgismo, não tendo efeito rebote. É particularmente útil na síndrome plurimetabólica, já que também reduz a resistência insulínica e a microalbuminúria e melhora a dislipidemia.

Realçamos que a rilmenidina é um simpaticolítico que se distingue inteiramente dos demais, inclusive pela sua aderência, que se iguala à do placebo<sup>(26)</sup>.

### **ASSOCIAÇÃO DE DROGAS**

Temos observado, nos estudos publicados recentemente, que, em grande parte deles, mais de 50% dos indivíduos têm que fazer uso de duas ou três drogas para que o objetivo de controlar a hipertensão arterial seja efetivamente alcançado.

#### QUADRO 8 – FARMACOCINÉTICA E DINÂMICA DA RILMENIDINA

0,5-1mg → não causa boca seca ou sonolência
Reduz PA prolongadamente
Provoca vasodilatação, não é inotrópica (-), não altera função renal, reduz catecolamina (renal), inibe troca de NaH em TCP
Diminui arritmias simpáticas e aumenta vagais
Ação hipotalâmica ( ↓ apetite)
↓ Resistência insulínica; ↓ HVE ( ↑ fluxo)
↑ Natriurese – boa relação vale/pico
Reduz fibrose

Hypertension, 1988.

J Card Pharmacol, v. 34, n. 1, 1999.

Algumas dessas associações são questionáveis, como, por exemplo, betabloqueador e IECA, pois nenhum estudo mostrou qualquer ganho para a redução da pressão, a não ser pós-infarto do miocárdio. Em hipertensão, entretanto, é uma associação não-recomendada.

Com a nova meta terapêutica da HAS, percebe-se a superioridade da associação de drogas, em associação fixa ou não (Tabela 5). No estudo Athes se utilizou ramipril com hidroclorotiazida em associação fixa em 624 pacientes, e houve superioridade significativa da associação e com menos efeitos adversos.

Alguns requisitos são necessários para uma combinação segura e eficaz de duas drogas hipotensoras, tais como: 1) os mecanismos de ação das drogas devem ser diferentes, mas complementares; 2) a eficácia anti-hipertensiva deve ser maior do que com drogas individuais; 3) deve ocorrer somatório total ou parcial das propriedades de proteção tecidual das drogas; 4) os efeitos hemodinâmicos e humorais devem ser minimizados, assim como os efeitos colaterais.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE DROGAS COM A MONOTERAPIA

Monoterapia	Associação
4% a 5% de valor pressórico	8% a 15% de valor pressórico
PA de 160mmHg x 95mmHg	PA de 160mmHg x 95mmHg
PAS menos 7mmHg a 13mmHg	PAS menos 12mmHg a 22mmHg
PAD menos 4mmHg a 8mmHg	PAD menos 7mmHg a 14mmHg

Entretanto há ainda relutância, porque os médicos sempre foram treinados a ajuste de doses, contudo a combinação ajudará a chegar ao alvo, pois é mais fácil e mais barata para médicos e pacientes. Mas certamente há vantagens, como melhor aderência, melhor ajuste de doses e maior eficácia. As melhores combinações, fixas ou não, são uma droga antiga e uma nova (Figura 5).

Em relação à proteção renal, obtêm-se resultados aditivos com a associação de IECA com antagonistas dos canais do cálcio (Quadro 9).

#### OUTRAS DROGAS

Drogas ainda em fase de aplicação clínica incluem omapatrilato e bloqueadores de endotelina.

O omapatrilato age em endopeptidase, elevando o nível de fator natriurético atrial e bloqueando angiotensina II. Foi estudado mais na ICC, no Impress Trial e Overture, mas sem aparentes vantagens com os IECA. Parece determinar com maior frequência edema angioneurótico. Por sua vez, os bloqueadores de endotelina, como o bosentan, têm utilidade em especial na HAS provocada pela ciclosporina.

Os bloqueadores da neurocinina poderão ser úteis para aliviar sintomas e hipertensão da pré-eclâmpsia, já que a placenta produz proteína NKB ou neurocinina B, que leva à HAS.

O fenoldopan é agonista periférico da dopamina com efeitos na pressão arterial.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A comparação de IECA (enalapril e lisinopril) com ACC (felodipina e isradipina) e diurético versus betabloqueadores em hipertensos idosos foi feita no estudo Stop-2, e não houve diferença entre as drogas em relação aos desfechos clínicos relevantes. Mas os IECA foram superiores, principalmente na prevenção do IAM (23% com  $p = 0,018$ ). Notar que os ACC não foram os mais adequados.
- No estudo Nordil se comparou diltiazem com betabloqueador – diurético, e o diltiazem reduziu AVC, mas perdeu pelo aumento de IAM e ICC.
- Nos estudos ABCD (nisoldipina x enalapril) e Facet (fosinopril x anlodipina) demonstraram-se menos eventos cardiovasculares nos diabéticos tratados com IECA em comparação com os tratados com ACC<sup>(27, 28)</sup>.
- Na metanálise de Pahor, o pior desfecho foi para os ACC, que foram inferiores às demais drogas, porém, por exemplo, não se incluiu a nitrendipina<sup>(29)</sup>.

- Na metanálise de Neal compararam-se IECA, ACC e placebo, e os IECA reduziram significativamente DAC, AVC e eventos cardiovasculares, e os ACCs reduziram AVC e eventos, mas não incluíram os estudos Castel, Facet e Midas, em que os resultados com ACC foram inferiores<sup>(30)</sup>.
- Com o estudo Life e os que se seguiram houve mudança de paradigma, de tal modo que os hipertensos de alto risco devem ter incluído no seu tratamento o bloqueio da angiotensina II (*sartan*).
- Não basta a droga reduzir a pressão arterial.
- Dependendo da situação, a escolha do fármaco é fundamental, já que a mesma redução da PA com as várias drogas pode levar a reduções diferentes de mortalidade cardiovascular.
- Deve-se lembrar da real possibilidade de aumento de câncer renal em mulheres jovens com o uso dos diuréticos.
- A associação de drogas aumenta a eficácia e a aderência em relação à dose crescente de uma só droga.

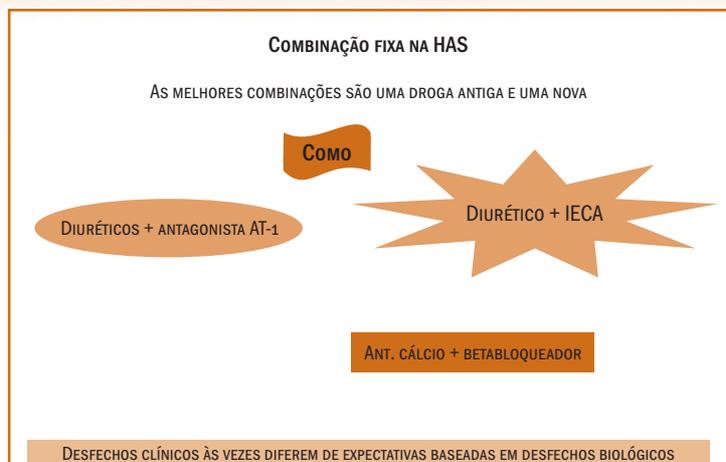


Figura 5. Combinações mais adequadas na HAS

- O atrativo dos IECA e antagonistas da angiotensina II é crescente.
- Os ACC são de primeira escolha na hipertensão sistólica (nitrendipina), e segunda ou terceira alternativa em outras situações.

QUADRO 9 – EFEITOS RENAIS DA COMBINAÇÃO ACC E IECA

Ações renais	ACC	IECA
Reduz a pressão intraglomerular	-	+
Melhora a permeabilidade glomerular	+	+
Inibe a hipertrofia glomerular	+	+
Reduz a glomerulosclerose	+	+
Reduz a formação de radicais livres	+	-
Reduz a expansão da matriz mesangial	-	+
Reduz a fibrose intersticial	-	+
Reduz a agregação plaquetária	+	-
Reduz o acúmulo intracelular de Ca <sup>++</sup>	+	-
Reduz o hipermetabolismo renal		-
Inibe a formação de pró-colágeno		+
Aumenta a natriurese		+
Reduz a proteinúria		+
Melhora a sobrevida		+

# O EXAME CLÍNICO: HIGH TECH OU LOW TECH? QUAL O SEU PAPEL NA CARDIOLOGIA MODERNA?

**Autor**  
**Edson A. Saad**

*Freqüentemente nos dias de hoje, na prática clínica, o exame à beira do leito é considerado desnecessário e perda de tempo. Na realidade, os instrumentos investigativos disponíveis hoje em dia são muito superiores ao exame à beira do leito para estabelecer o diagnóstico da anomalia anatômica presente e a severidade das suas conseqüências fisiopatológicas. Contudo, tão-somente o exame à beira do leito nos permite conhecer o paciente, entendê-lo, conhecer o seu sofrimento, as suas expectativas e estabelecer um relacionamento sadio com o mesmo.*

O exame clínico à beira do leito dá informações extremamente úteis sobre o diagnóstico e as possibilidades etiológicas de valvulopatias, miocardiopatias e doença pericárdica, que podem ser confirmadas por testes invasivos ou não-invasivos. O exame físico é também útil para decidir que investigações são apropriadas para estabelecer o diagnóstico. Além disso, uma avaliação clínica adequada é útil para estimar a resposta terapêutica e o prognóstico do paciente. Não há, na realidade, um substituto para a informação derivada de um exame clínico cuidadoso. No entanto é preciso salientar que este exame precisa ser minucioso e constar de todos os detalhes que permitam conclusões fisiopatológicas e etiológicas conforme até aqui descrito. Um exame clínico superficial, sem buscar os dados relevantes na procura dos mecanismos fisiopatológicos e etiológicos, é realmente desnecessário e pode ser substituído por teste diagnóstico, mas *o papel do exame físico adequado é cada vez mais significativo, mesmo na medicina dos nossos dias*. Ele deve por isso ser praticado mais, e não menos, pelos médicos de hoje. Uma limitação importante do exame físico é a falta de conhecimento sobre a especificidade, a sensibilidade e o valor preditivo dos sinais e sintomas. Na realidade, isto diminui um pouco o seu valor diagnóstico, mas esta mesma falta de especificidade, sensibilidade e valor preditivo existe para a grande maioria dos sinais encontrados nos exames complementares, e o exame clínico serve, em conjunto com eles, para avaliar devidamente o diagnóstico e quantificar a severidade das lesões encontradas. Nos anos futuros, novos estudos, até aqui efetuados de maneira tímida e incompleta, precisam ser realizados para se avaliar sensibilidade, especificidade e valor preditivo de cada um dos sinais ao exame físico. Assim, ele se tornará cada vez mais específico e cada vez mais a pedra fundamental do diagnóstico clínico.

Nos últimos anos, avanços tecnológicos de suma importância têm surgido, de sorte a fazer parecer menos importante o exame clínico à beira do leito. No cenário de todas estas alterações é confortador lembrar que muitas das bases da cardiologia continuam as mesmas. Embora muitos paradigmas estejam mudando, alguns permanecem fundamentos e quase imutáveis, e o mais importante deles é o diagnóstico à beira do leito. *Podemos dizer com toda a certeza que o exame clínico do paciente à beira do leito suportou e venceu o que provavelmente é o teste mais severo na ciência: o teste do tempo*. A despeito da confiabilidade dos achados auscultatórios no diagnóstico cardiológico e no prognóstico, e a despeito da grande relação custo/efetividade da escuta cardíaca, uma situação desapontadora surgiu nos últimos anos: a escuta cardíaca é às mais das vezes realizada mal, e a confiabilidade dos relatórios dos achados é extremamente questionável. É uma constatação lamentável que, no presente momento, muitos grandes médicos e até mesmo muitos grandes especialistas em cardiologia não estejam aplicando toda informação que pode ser obtida com uma simples escuta cardíaca. Nesta era de aparelhos complicados é essencial para o diagnóstico e o tratamento um bom exame clínico do paciente, e, como os custos médicos estão aumentando, é cada vez mais necessário e imperativo obter todas as informações e ajuda de métodos tão baratos e confiáveis como o estetoscópio (**Figura**).

É lamentável que, nos dias presentes, a falência do exame à beira do leito não seja resultado da falta de progresso médico, mas sim de uma atrofia pelo desuso. O grande papel do exame clínico é orientar que métodos de exames complementares devam ser solicitados para esclarecer dúvidas diagnósticas. Muito se fala, e até com desprezo, no uso de baixa tecnologia, que inclui a história clínica e o exame físico, em oposição à alta tecnologia, que inclui os exames com-

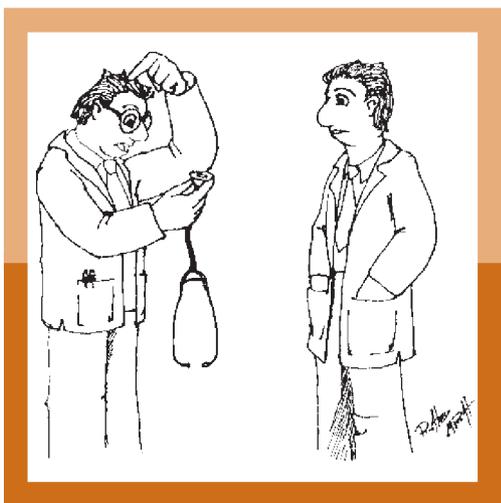
*Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal Fluminense; Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.*

plementares. Quanto menos se conversa com o doente, quanto menos se o examina com proficiência, mais se utilizarão os exames de alta tecnologia, por vezes incluindo uma porcentagem extremamente alta de exames desnecessários. De resto, o termo baixa tecnologia é absolutamente impróprio para qualificar as habilidades de história e exame físico, uma vez que eles usam o mais sofisticado dos instrumentos, que é o cérebro humano, associado ao mais sensível e mais admirável dos instrumentos, que é o coração. Embora esta necessidade de retorno à qualidade básica (*hands on*) como conduta médica esteja se tornando cada vez mais evidente, lamentavelmente os médicos em treinamento atualmente não aprendem os requisitos de habilidades diagnósticas para assegurar que um exame clínico adequado e frutífero possa ser feito. Nos Estados Unidos, inquéritos nacionais têm chamado atenção para deficiências significativas que existem nos programas de treinamento relacionados ao exame clínico cardiológico. Muitas vezes os estudantes ou jovens médicos dão mais valor e acreditam apenas em novos testes laboratoriais dispendiosos, e não nos finos detalhes da história e na realização de um exame físico cardiovascular competente. Além disso, a avaliação clínica do paciente cardiopata, especialmente nos departamentos de emergência e nas unidades de terapia intensiva, evoluiu para um estado de apenas inspeção do paciente e realização de bateria de testes extremamente dispendiosos e intervenções agudas. O resultado é que os médicos nestes departamentos raramente usam o estetoscópio (se é que alguma vez o fazem) e, se o fazem, é de uma maneira muito limitada, como, por exemplo, para confirmar a localização de um tubo endotraqueal, ou para avaliar os sons respiratórios, ou mesmo para declarar um paciente vivo ou morto.

Um estudo recente demonstrou, entre clínicos e médicos de família, que apenas 20% dos sons mais comuns e sopros que poderiam ser diagnosticados com o estetoscópio

são reconhecidos pelos mesmos. Este fato é particularmente perturbador, especialmente no cenário dos cuidados gerenciados, que atribuem cada vez mais a responsabilidade do diagnóstico e do tratamento das doenças cardíacas aos clínicos gerais, que funcionam também como *gatekeepers* para a realização de exames especializados ou exames complementares. Além disso, apenas um quarto dos programas americanos de medicina interna e um terço dos programas cardiológicos oferecem um ensino estruturado da escuta cardíaca; triste porém verdadeiro. No passado, e felizmente sendo revigorado nos dias de hoje, o estetoscópio era considerado uma identificação honrada pelo tempo da profissão médica, e a virtuosidade estetoscópica, uma condição *sine qua non* do clínico consumado; mas os tempos e as modas mudam.

A despeito da economia que ele traz, existe uma crescente concepção errônea, especialmente entre os jovens clínicos hoje em dia, de que o exame clínico cardiovascular é antiquado, alguma coisa do passado, e que a escuta cardíaca é uma perda de tempo. Muitos destes médicos ou estudantes questionam por que eles devem ouvir o paciente quando existe um ecocardiograma disponível facilmente. Contudo, em adição à sua importância diagnóstica, a avaliação clínica ajuda a conservar uma outra *commodity* escassa na prática contemporânea da medicina, qual seja, o reconhecimento da dimensão interpessoal da arte de curar e o valor terapêutico do contato físico entre o paciente e o seu médico. Nesta era de alta tecnologia e cuidados gerenciados, a prática da medicina tornou-se muito impessoal, mais instrumental e desumanizante na sua maneira de ser exercida. A sensação de cuidado e conforto que o paciente recebe com o exame clínico e com a atenção do médico para com ele acelera o estabelecimento de um relacionamento e uma confiança que são muito importantes na privilegiada e sagrada relação médico/paciente. Poderíamos dizer (Perry, 1996) que ninguém se importa com o quanto você conhece até que ele conheça o quanto você cuida dele. No nosso país, com as suas grandes discrepâncias regionais, com uma pobreza lastimável e com os poucos recursos disponíveis em grandes regiões do interior e através do Sistema Único de Saúde, torna-se o diagnóstico clínico ainda mais imperativo e importante. Na realidade, também no mundo de hoje os pacientes estão demandando muito mais cuidados pessoais, embora os médicos continuem a exibir uma fascinação pelos procedimentos diagnósticos *high tech*, mais glamourosos, que cursam paralelamente com sua disponibilidade generalizada e freqüentemente com mais gratificantes aspectos econômicos; tudo isso tem sido responsável pelo treinamento de uma geração de médicos



jovens que não mais sabem examinar adequadamente. Fica muito evidente que *uma das grandes necessidades da educação médica hoje em dia é reenfatar o ensino das habilidades diagnósticas clínicas como um método fundamental de avaliação cardiovascular*. Uma das dificuldades deste procedimento é a necessidade de persistência e treinamento continuado dos métodos de exame físico. À medida que nós adentramos no século XXI, não existe dúvida de que a prática da cardiologia continuará a se desenvolver e mudar com o tempo.

Dentro deste mar de mudanças, contudo, há uma coisa que certamente permanecerá constante: os pacientes continuarão a apresentar os mesmos sintomas e os mesmos sinais clínicos pelas mesmas razões (Richardson e Moody, 2000). O **Quadro** a seguir mostra as possibilidades do exame clínico cardiovascular.

Em que pesem o retorno do clínico às habilidades do exame físico e a quase exigência dos pacientes para tal, o assunto ainda é controverso, como exemplificado em dois comentários ao artigo *Bedside Cardiac Examination: Constancy in a Sea of Change* por Richardson e Moody.

O dr. Pravin M. Shah afirmou que “na sua revisão sobre a ciência e arte da escuta, os drs. Richardson e Moody fazem uma apaixonada defesa para uma maior ênfase nas habilidades e sutilezas da escuta à beira do leito na educação de estudantes e médicos residentes”.

Quando realizada com precisão magistral, a escuta cardíaca oferece uma experiência impressionante, que satisfaz o ego do especialista, especialmente quando ela é realizada em frente a neófitos, tais como médicos e estudantes de medicina. Contudo várias realidades merecem ser também enfatizadas: em primeiro lugar, a escuta cardíaca é subjetiva e, portanto, difícil de ensinar apesar das novas tecnologias. Uma vez aprendida, ela deve ser praticada muito freqüentemente para poder ser realizada com propriedade. Segundo, em comparação com a acurácia da ecocardiografia diagnóstica, por exemplo, a acurácia da escu-

ta cardíaca não é suficiente. Eu estou ainda para cruzar com um cardiologista que não tenha solicitado um ecocardiograma para um paciente com sopro cardíaco antes mesmo de realizar uma escuta cuidadosa à beira do leito. Os médicos residentes que observam esta prática não podem ser acusados por “cortar o homem no meio” e simplesmente requisitar um ecocardiograma.

O currículo das escolas médicas se torna mais amplo com o tempo. A maior parte dos estudantes de medicina não vai ser cardiologista e, portanto, por que ensinar as *nuanças* da escuta cardíaca? Seria melhor enfatizar simples e poucas habilidades, tais como: existe um sopro cardíaco? É este sopro sistólico ou diastólico? Tem ele as características de um sopro inocente ou sopro de fluxo? Pode-se razoavelmente sugerir não ultrapassar estes limites. Um residente de medicina ocupado pode ser ensinado a reconhecer uma terceira e uma quarta bulha, mas a escuta detalhada à beira do leito com manobras diversas deve constituir uma parte importante do currículo somente para o treinando em cardiologia.

Esta minha opinião é baseada em uma experiência pessoal dedicada à escuta cardíaca e ao conhecimento das forças e das limitações da ecocardiografia. Os drs. Richardson e Moody devem ser cumprimentados pela sua revisão do exame à beira do leito, nesta era moderna de alta tecnologia em cardiologia, e por manter viva a paixão. A seguir o dr. Roberts afirma: “O dr. Shah cruzou agora com um cardiologista, o editor deste jornal, que freqüentemente não pede um ecocardiograma para pacientes com um sopro cardíaco. Quando eu acredito que este sopro seja inocente, não pedir um ecocardiograma economiza para o paciente ou o sistema de saúde cerca de R\$1.500,00. Por outro lado, o diagnóstico de regurgitação fisiológica mitral ou tricúspide pelos ecocardiografistas freqüentemente leva confusão ao médico solicitante e ao paciente que não tem nenhuma doença cardíaca ou sintomas de doenças cardíacas. O eco certamente também não é um *standard* perfeito”.

Respondendo à parte de ensino, técnicas modernas podem ser aplicadas com perfeição ao ensino da auscultação por um CD-ROM de escuta cardíaca, no qual os eventos da escuta são marcados e podem ser identificados. Na realidade, sem estes elementos é impossível dizer-se qual é a terceira bulha, ou qual o sopro mesodiastólico de baixa freqüência. Com estas técnicas, a escuta cardíaca deixa de ser ensino subjetivo e passa a sê-lo em bases científicas. O exame físico pode também ser demonstrado em outro CD sobre o exame físico, onde são mostrados desde a atitude do médico até os dados mais aparentemente sutis perceptíveis: *a arte de examinar... com prazer!*

#### QUADRO – O EXAME CLÍNICO DO CORAÇÃO

- Tradição longa e rica em medicina clínica (arte honrada pelo tempo)
- Instrumento diagnóstico rápido, preciso e custo-efetivo
- Estabelece, as mais das vezes, o diagnóstico, a etiologia e a severidade
- Fornece a base para a seleção de testes diagnósticos invasivos e não-invasivos, se necessários
- Mantém honestidade para seleção de testes diagnósticos (controle de qualidade)
- Fortalece a relação médico/paciente
- Treinamento e competência atualmente inadequados (*atrofia de desuso*)

Adaptado de Chizner, M. A. *Current problems in cardiology*, v. 26, p. 295, 2001.

Ser líder é respeitar  
seu direito de escolha  
oferecendo qualidade  
e variedade.

AstraZeneca   
CARDIOVASCULAR

**AstraZeneca Cardiológica.**  
Só uma intensa pesquisa pode transformar inovação  
em marcas consagradas.

**Atacand**  
Candesartana cilexetil 

Antagonista do receptor  
de angiotensina II

**Atacand HCT**  
Candesartana cilexetil + Hidroclorotiazida 

Antagonista do receptor  
de angiotensina II + diurético

**Zestril**  
Lisinopril  
Inibidor de ECA

**SeloZok**  
Metoprolol 

Beta-bloqueador de liberação  
linear e programada

**SelopressZok**  
Metoprolol + hidroclorotiazida 

Beta-bloqueador de liberação linear  
e programada + diurético

**Zestoretic**  
Lisinopril + hidroclorotiazida  
Inibidor de ECA + diurético

**Tenoretic**  
Atenolol + clortalidona  
Beta-bloqueador  
+ diurético

**Atenol**  
Atenolol  
Beta-bloqueador

**Splendil**   
Felodipino  
Antagonista de cálcio

AstraZeneca do Brasil Ltda.  
Rod Raposo Tavares km 26,9  
06714-025 Cota SP Brasil  
ACCESS net / SAC 0600 14 55 78  
www.astrazeneca.com.br

Mais informações sobre o produto à disposição  
da classe médica mediante solicitação.  
ACCESS net / SAC 0600 14 55 78

AstraZeneca   
CARDIOVASCULAR  
Segurança. Com a responsabilidade de

## Quem começa suas pesquisas com 150 anos de experiência tem mais chance de chegar antes ao futuro.

Com mais de um século e meio de história, a AstraZeneca é hoje o quinto maior laboratório farmacêutico do mundo. Além disso, um substancial investimento de cerca de 8 milhões de dólares por dia faz da AstraZeneca uma líder também na pesquisa e desenvolvimento de novos produtos. Como resultado dessa filosofia da AstraZeneca,

a medicina cardiovascular vai contar em breve com uma estatina capaz de controlar o colesterol em um número muito maior de pacientes, aumentando as possibilidades de uma vida melhor. Esta é a realidade que sempre procuramos. Este é o futuro que encontramos com nossas pesquisas.

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Rod. Raposo Tavares km 26,8  
06714-025 Cotia SP Brasil  
ACCESS net / SAC 0800 14 88 78  
[www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br)

AstraZeneca   
CARDIOVASCULAR

Segurança. Com a responsabilidade do líder.