



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DA TERAPÊUTICA ANTI-
HIPERTENSIVA E SUAS IMPLICAÇÕES NO METABOLISMO
LIPOPROTEICO**

RENÉ DUARTE MARTINS

FORTALEZA

2003

RENÉ DUARTE MARTINS

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DA TERAPÊUTICA ANTI-
HIPERTENSIVA E SUAS IMPLICAÇÕES NO METABOLISMO
LIPOPROTEICO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Universidade Federal do Ceará para obtenção do título
de mestre em Ciências Farmacêuticas

Fortaleza

2003

**ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DA TERAPÊUTICA ANTI-
HIPERTENSIVA E SUAS IMPLICAÇÕES NO METABOLISMO
LIPOPROTEICO**

Dissertação apresentada por

RENÉ DUARTE MARTINS

Aprovado em : 17 de junho de 2002

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz
Orientadora

Profa. Dra. Alice Maria Costa Martins
Membro da banca examinadora

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro
Membro da banca examinadora

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe, exemplo de ser humano, mãe e esposa, que abdicou do seu precioso sonho de tornar-se médica para dedicar-se à família, cobrindo de amor o marido e igualmente os sete filhos, motivo maior de seu orgulho. Mulher forte e sábia, fiel serva de Deus, a quem recorre a cada dia para seu conforto.

É com todo o meu amor que proclamo, após todas as dificuldades enfrentadas, que se esta dissertação tivesse um sexo, seria este o feminino, se tivesse um nome, seria Maria Dalva, minha amada mãezinha...

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo caminho traçado e pela força e determinação que tem me dado para cumpri-lo.

À minha família, composta por meu pai, José Martins, minha mãe, Maria Dalva e meus queridos irmãos Clarice, Júnior, Fábio, Fabiana, Genêz, e Luciana, por sempre me incentivarem e serem com toda competência o meu porto.

Ao meu irmão Júnior, um grande padrinho, o melhor amigo, alguém que me ajudou e ajuda com muito carinho.

Aos meus cunhados, cunhadas, sobrinhos e sobrinhas, pessoas que complementam e enchem minha vida de muito carinho.

À minha orientadora, Dra. Maria Goretti, pela orientação e exemplo de simplicidade e vontade, uma pessoa vencedora.

Ao meu amigo Luís, pelo conforto e exemplo de persistência e companheirismo.

A Dra. Alice Maria, com quem divido disciplina, uma pessoa aplicada e inteligente, digna de toda minha admiração.

Às amigas Shirleyde, Izabel e Cláudia (as bejuzinhas) que dividiram comigo as dificuldades do início em uma cidade estranha, com muito humor e a amiga Ana Cristina, completa responsável pela minha vinda para Fortaleza.

A Dra Nylane Alencar e Helena Serra Azul, pelas preciosas observações como componentes da banca de qualificação.

À minha queridíssima amiga Renata Sousa (Renatinha), uma pessoa muito doce e inteligente, sempre muito disposta a me ajudar e ao meu amigo Roberto Falcão, alguém muito prestativo e de uma inteligência admirável.

Aos amigos de mestrado, Sueli, Silvana, Izabel, Djanilson, Adriana, Eugenie, Francineide, Wânia e Renata, pelo companheirismo e torcida.

Ao Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão, em nome de Dra. Enir Terezinha, Dra. Ana Lúcia, Dra. Adriana Fortí e a sempre presente Valdívia, pelo espaço na instituição onde demos os nossos primeiros passos para a concretização deste.

À Dra. Socorro Sena, que me levou ao hospital Gonzaguinha e abriu as portas para a concretização definitiva deste trabalho, meu carinho mais do que especial e a Dra. Paula, da Santa Casa, que nos abriu as portas do Laboratório e acreditou no projeto.

Ao Hospital Gonzaguinha da Barra do Ceará, pela experiência adquirida, e recepção afável do nosso projeto.

A Dra. Ângela Damasceno, enfermeira do Gonzaguinha, uma amiga que me ajudou com uma dedicação surpreendente e as funcionárias do Hospital Gonzaguinha, Fátima, Angélica e Arizai, sempre muito dispostas a me assessorar, pessoas admiráveis, grandes profissionais.

Aos pacientes hipertensos estudados, sem os quais esta pesquisa jamais se realizaria.

Aos professores e funcionários do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas pela calorosa recepção quando assumi o cargo de professor substituto.

À Vânia e Grazielle, bolsistas de pesquisa, pela realização de grande parte dos meus exames laboratoriais.

Aos amigos de Fortaleza, Garcia Júnior, Paulo Probo, Zuleica, Benigno, Aninha, Ângela, Itamar, Paulo Diógenes, Luciano Lopes, Ivan, Julinho, Henrique, Débora, Ricardo e tantos outros que me receberam com carinho.

Aos amigos de Campina Grande, que nunca me esqueceram e mesmo espalhados sempre me ligam e incentivam, Martinha, Teo, Rossandro, Janine, Márcio (Primo), Remo, Andresson, Sheila, Elânia, Tatá (Belém/PA), etc.

À Dra. Helena Lutécia, coordenadora do mestrado e as secretárias “Dona Catarina” e Raimundinha.

Ao professor Marcelo Bezerra pelos conhecimentos estatísticos trocados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (Capes) pela bolsa auxílio para execução deste projeto.

A Vaccuete e Biotécnica pelo material cedido, imprescindível para execução deste trabalho, e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para execução deste trabalho,

Com todo meu carinho,

Obrigado!!!!

EPÍGRAFE

“Estar no mundo sem fazer história, sem por ela ser feito, sem fazer cultura, sem tratar sua própria presença no mundo, sem sonhar, sem cantar, sem musicar, sem pintar, sem cuidar da terra, das águas, sem usar as mãos, sem esculpir, sem filosofar, sem pontos de vista sobre o mundo, sem fazer ciência, ou teologia, sem assombro em face ao mistério, sem aprender, sem ensinar, sem ideais de formação, sem politizar...não é possível.”

Paulo Freire

ESTUDO EPIDEMIOLOGICO DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA E SUAS IMPLICAÇÕES NO METABOLISMO LIPOPROTEICO. René Duarte Martins, Orientação: Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, Universidade Federal do Ceará, Mestrado em Ciências Farmacêuticas, 2003.

A identificação de pacientes com hipertensão arterial, as atitudes e as práticas face aos casos individuais são determinantes para o controle da doença e prevenção e para prevenção das complicações associadas. Dislipidemia e hipertensão são comuns e poderosos fatores de risco para doenças cardiovasculares e frequentemente coexistem num mesmo indivíduo. Os diuréticos e beta bloqueadores elevam o perfil lipídico e podem agir sinergicamente, com dislipidemia e hipertensão, na elevação dos riscos para doenças cardíacas. Nós investigamos a influência da hipertensão e seu tratamento sobre os lipídios circulantes. Foram estudados 169 indivíduos, com idades entre 32 – 87 anos. De acordo com os resultados obtidos, a maioria da população foi composta por mulheres (72,6%), e a média de pressão era $144,23 \pm 14,86$ (média \pm DP) para pressão sistólica e $90,45 \pm 9,91$ para pressão diastólica. Hidroclorotiazida (HCTZ), captopril (CPT) e propranolol (PPL) foram as drogas mais prescritas. Monoterapia foi utilizada por 33,53% dos pacientes, e captopril foi a droga mais prescrita. Em associação (66,47%) a droga mais prescrita foi HCTZ, principalmente associada com CPT. Propranolol foi predominantemente utilizada no sexo feminino ($p= 0,01$) e verapamil no sexo masculino ($p=0,009$), sendo que o controle da hipertensão foi significativamente ($p=0,04$) mais freqüente nos indivíduos tratados com monoterapia do que naqueles em uso de associação. Pacientes em uso de hidroclorotiazida tiveram efeitos significantes sobre as concentrações séricas de lipídios, enquanto aqueles em uso de CPT e/ou PPL não apresentaram efeitos expressivos. As principais associações que elevaram lipídeos séricos foram HCTZ+CPT e HCTZ+PPL. Estes resultados sugerem que quando a terapêutica antihipertensiva envolver o uso de HCTZ, a monitorização do perfil lipídico se faz necessária.

Palavras-chave: Hipertensão, tratamento e dislipidemia.

EPIDEMIOLOGIC STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE TERAPEUTIC AND ITS EFFECTS ON LIPOPROTEIC METABOLISM. René Duarte Martins, Orientação: Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, Federal University of Ceará, Pharmaceutical Sciences Pos Graduation, 2003.

The identification of patients with arterial hypertension, and the attitudes and practices related to individual cases of the condition, are fundamental to its control and to the prevention of associated complications. The dyslipidemia and hypertension are common and powerful risk factors for cardiovascular disease (CVD) and often coexist in the same individual. The diuretics and beta blockers affect the lipid profile and they can act synergistically, with dyslipidemia and hypertension, in terms of increased risk for CVD. We investigated the influence of hypertension and its treatment on circulating lipids. One hundred and sixty-nine individuals with aged between 32-87 years were studied. According to the results the population was predominantly women (72,6%), and the subjects had a mean blood pressure of $144,23 \pm 14,86$ (mean \pm SD) for systolic pressure, and $90,45 \pm 9,91$ for diastolic pressure. Hydrochlorothiazide (HCTZ), captopril (CPT) and propranolol (PPL) were the most prescribed drugs. Monotherapy was used in 33,53% of the patients, and CPT was the most prescribed drug. In association therapy (66,47%) the most used drug was HCTZ, specially in prescriptions associated to CPT. Propranolol was used proportionally more by women ($p=0,01$) and verapamil more by men ($p=0,009$), and the control of hypertension was significantly ($p=0,04$) more frequent in individuals being treated with monotherapy than in the subjects being treated with combination therapy. Patients taking HCTZ had significant effects in theirs lipid serum concentrations while that ones taking CPT and/or PPL have no expressive effects. The main associations which lead to lipid serum alterations were HCTZ+CPT and HCTZ+PPL. Theses results suggest that any therapy with includes HCTZ as an hypertensive drug, must be associated to a lipid monitoring process.

Key-words: Hypertension, treatment and dyslipidemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Importância das mudanças de estilo de vida em indivíduos hipertensos	24
Figura 2. Distribuição dos indivíduos hipertensos por sexo.....	49
Figura 3. Distribuição dos indivíduos hipertensos de acordo com as elevações de pressão arterial.....	51
Figura 4. Comportamento das pressões sistólica e diastólica por faixa etária	52
Figura 5. Índice de massa corpórea em indivíduos hipertensos com pressão arterial controlada e não controlada.	53
Figura 6. Tempo de diagnóstico de hipertensão arterial.....	55
Figura 7. Distribuição dos pacientes hipertensos, em uso de terapia medicamentosa, nos diferentes regimes terapêuticos.	57
Figura 8. Prevalência da prescrição de agentes anti-hipertensivos.....	60
Figura 9. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos em monoterapia.	61
Figura 10. Distribuição dos indivíduos hipertensos tratados de acordo com o controle da pressão arterial nos diferentes regimes terapêuticos.	62
Figura 11. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos em terapia combinada.....	63
Figura 12. Principais associações de agentes anti-hipertensivos encontradas em terapia combinada.....	64

Figura 13. Prevalência da prescrição de agentes anti-hipertensivos por regime terapêutico.....	65
Figura 14. Prevalência do uso de ácido acetil salicílico (AAS) e cloreto de potássio (KCl) em indivíduos hipertensos	70
Figura 15. Prevalência de eventos adversos relatados pelos pacientes hipertensos.....	71
Figura 16. Distribuição dos indivíduos hipertensos conforme os níveis séricos de glicose.....	73
Figura 17. Comportamento das enzimas hepáticas AST e ALT e dos marcadores de função renal, uréia e creatinina em indivíduos hipertensos.....	74
Figura 18. Distribuição dos pacientes hipertensos segundo a presença ou ausência de alterações do perfil lipídico.....	75
Figura 19. Classificação laboratorial das dislipidemias em indivíduos hipertensos com alterações de perfil lipídico	76
Figura 20. Distribuição dos indivíduos hipertensos conforme as alterações dos componentes do perfil lipídico	78
Figura 21. Níveis séricos de triglicerídeos em indivíduos hipertensos com HDL baixo e HDL normal.....	79
Figura 22. Comparação entre os níveis séricos dos componentes do perfil lipídico e apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos, por faixas etárias	80

- Figura 23.** Comparação entre os níveis séricos médios dos componentes do perfil lipídico em indivíduos hipertensos com concentrações plasmáticas de apo AI normais e diminuídas. 83/84
- Figura 24.** Comparação entre os níveis séricos de apo AI e apo B em indivíduos hipertensos..... 85
- Figura 25.** Comparação entre o perfil lipídico e os níveis séricos diminuídos, normais e elevados de apo B, em indivíduos hipertensos. 86/87
- Figura 26.** Comparação entre os níveis séricos de lipoproteína (a), colesterol total, LDL e apo B em indivíduos hipertensos normolipêmicos e dislipidêmicos 88
- Figura 27.** Comparação entre os níveis séricos de lipoproteína (a), triglicerídeos, HDL e apo AI em indivíduos hipertensos normolipêmicos e dislipidêmicos. 89
- Figura 28.** Comportamento do perfil lipídico e das apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos com níveis séricos de Lp (a) normais e alterados..... 90
- Figura 29.** Comparação entre o perfil lipídico e apo AI e B de indivíduos que usam agentes anti-hipertensivos de ação neutra e que elevam os lipídios séricos. 93
- Figura 30.** Comparação entre o perfil lipídico e as apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos tratados através de hidroclorotiazida e propranolol com captopril..... 95
- Figura 31.** Comparação do perfil lipídico e das apo AI e B em indivíduos hipertensos tratados em regime de associação terapêutica.. 96/97
- Figura 32.** Distúrbios do metabolismo lipídico em indivíduos tratados com hidroclorotiazida e cloreto de potássio.. 100/101

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da pressão sanguínea em adultos (idade \geq 18 anos).....	21
Quadro 2. Classes de Agentes Anti-hipertensivos	25
Quadro 3. Princípios Gerais do Tratamento Medicamentoso	26
Quadro 4. Estudos Clínicos com Agentes Anti-hipertensivos.....	28
Quadro 5. Relação Epidemiológica entre Pressão Arterial e Lipídeos Séricos	32
Quadro 6. Efeitos dos Agentes Anti-hipertensivos no Perfil Lipídico	33
Quadro 7. Agentes Anti-hipertensivos padronizados no Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota/Barra do Ceará	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Idades dos indivíduos hipertensos estudados	50
Tabela 2. Percentual de pacientes dos sexos masculino e feminino com pressões arteriais sistólica e/ou diastólica normais e alteradas	52
Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto ao uso de álcool e/ou fumo	54
Tabela 4. Complicações decorrentes e associadas à hipertensão	54
Tabela 5. Prevalência dos medicamentos prescritos por classe terapêutica	59
Tabela 6. Prescrição de anti-hipertensivos nos diferentes regimes terapêuticos.....	65
Tabela 7. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos por sexo	66
Tabela 8. Distribuição dos agentes anti-hipertensivos conforme sexo e regimes terapêuticos.....	67
Tabela 9. Perfil das doses dos principais agentes anti-hipertensivos prescritos.....	68
Tabela 10. Relação entre fatores de risco para doenças ateroscleróticas e dislipidemias.....	77
Tabela 11. Relação apo B / apo AI em hipertensos que possuem níveis séricos de apo AI normais e diminuídos e de apo B normais, diminuídos e elevados	85
Tabela 12. Perfil lipídico dos pacientes hipertensos conforme a realização de reposição de potássio	99

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
All	Antagonistas do receptor AT1 da Angiotensina II
ALT	Alanina Aminotransferase
Apo AI	Apolipoproteína AI
Apo B	Apolipoproteína B
AST	Aspartato Aminotransferase
ATC	Classificação Anatômica, Química e Terapêutica
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
CPT	Captopril
CR	Creatinina
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DP	Desvio Padrão
FDA	Food and Drug Administration
FFOE	Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
FRS	Furosemida
GJ	Glicemia de Jejum
HCTZ	Hidroclorotiazida
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
KCI	Cloreto de Potássio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Lp (a)	Lipoproteína (a)
MEV	Mudança de Estilo de Vida
MTD	Metildopa
NHANES	National Health and Nutritional Examination Survey

OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Significância estatística
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PPL	Propranolol
r	Coefficiente de correlação
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
UFC	Universidade Federal do Ceará
UR	Uréia
VI JNC	The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Elevation and Treatment of High Blood Pressure (1997)
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VRP	Verapamil

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
1.1.	Considerações gerais sobre Hipertensão	19
1.2.	Classificação da Hipertensão	19
1.3.	Epidemiologia da Hipertensão.....	20
1.4.	Tratamento da Hipertensão.....	22
1.4.1.	Tratamento não farmacológico.....	23
1.4.2.	Tratamento farmacológico.....	24
1.4.2.1.	Agentes anti-hipertensivos	27
1.5.	Metabolismo Lipoprotéico da Hipertensão	31
1.6.	Ação dos agentes anti-hipertensivos no metabolismo lipídico	33
2.	JUSTIFICATIVA	35
3.	OBJETIVOS	36
3.1.	Geral	36
3.2.	Específicos	36
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1.	Desenho do estudo	37
4.2.	Amostra.....	37
4.3.	Seleção da amostra.....	37
4.3.1.	Critérios de seleção	38
4.4.	Descrição das variáveis estudadas	38
4.4.1.	Variáveis de identificação	38
4.4.2.	Variáveis relacionadas à hipertensão	38
4.4.3.	Variáveis relacionadas à medicação	39
4.4.4.	Variáveis relacionadas ao perfil lipídico.....	40

4.5. Estudo do perfil de utilização dos agentes anti-hipertensivos.....	41
4.6. Investigação laboratorial	43
4.6.1. Determinação do perfil lipídico	44
4.6.2. Determinação das apoproteínas.....	44
4.6.3. Determinação da lipoproteína (a)	45
4.6.4. Determinação da glicemia de jejum.....	45
4.6.5. Determinação das enzimas hepáticas	45
4.6.6. Função renal	45
4.7. Análise estatística	46
4.8. Aspectos Éticos	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1. Caracterização do grupo estudado	49
5.2. Perfil de utilização dos agentes anti-hipertensivos.....	57
5.3. Análise do perfil lipídico dos indivíduos hipertensos	73
5.4. Efeitos dos agentes anti-hipertensivos no metabolismo lipoprotéico.....	93
6. CONCLUSÕES	103
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
ANEXOS	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

Hipertensão arterial, uma entidade clínica multifatorial, é conceituada como síndrome caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, iguais ou superiores a 140mmHg/ 90mmHg, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

A pressão sanguínea foi primeiramente medida pelo reverendo Stephen Hales da Inglaterra, que criou o termo “pressão sanguínea”, no século 18. Todavia somente cerca de cem anos mais tarde, em 1828, o primeiro manômetro com mercúrio foi inventado na França, cabendo ao médico russo Nicolai Korotkoff, em 1905, a descrição do método atualmente empregado para verificação da pressão arterial (HANSSON, 2002).

1.2 Classificação da Hipertensão

A categorização da hipertensão arterial deve ocorrer baseada em diagnóstico seguro e ainda assim qualquer classificação pode ser insuficiente. Portanto devem-se considerar no diagnóstico da hipertensão, além dos níveis tensionais, os fatores de risco, a lesão de órgão-alvo e as comorbidades associadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

A associação entre pressão sistólica e ocorrência de eventos cardiovasculares é mais forte do que para a pressão diastólica (KANDEL, 2000) e elevações isoladas de pressão sistólica, o que é comum entre pessoas idosas, é particularmente perigoso (STAESSEN *et al.*, 2001).

Monitorização ambulatorial ou domiciliar da hipertensão arterial pode identificar "hipertensão do avental branco", ou seja, elevação da pressão arterial que ocorre em alguns indivíduos no ambiente médico-hospitalar, mas não no cotidiano (AUGUST, 2003).

A classificação da hipertensão arterial em estágios foi proposta pelo VI JNC (The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – VI JNC, 1997), encontrando-se representada no quadro 1 (VI JNC, 1997; TREADWAY, 2001; AUGUST, 2003).

Quadro 1. Classificação da pressão sanguínea em adultos (idade ≥ 18 anos).

Categoria	Pressão Sanguínea (mm/Hg)* (Pressão sistólica / pressão diastólica)
Ótima	< 120 / < 80
Normal	< 130 / < 85
Normal alta	130-139 sistólica ou 85-89 diastólica
Hipertensão	
Estágio I	140-149 sistólica ou 90-99 diastólica
Estágio II	160-179 sistólica ou 100-109 diastólica
Estágio III	≥ 180 sistólica ou ≥ 110 diastólica

Fonte: August, 2003 e Treadway, 2001

* Quando as pressões sistólica ou diastólica situam-se em categorias diferentes, a mais alterada deve ser utilizada para classificação em estágios.

1.3 Epidemiologia da Hipertensão

Nos países ocidentais, a prevalência de hipertensão arterial está altamente associada com a elevação da idade, onde os dados dos Estados Unidos em 1997, mostram uma prevalência de hipertensão de 4% entre pessoas na faixa etária de 20-29 anos, enquanto para indivíduos com idades superiores a 80 anos, este índice sobe para 65%. Elevada prevalência também é observada na raça negra (AUGUST, 2003; PETER e WILSON, 1997), enquanto que prevalências semelhantes são encontradas entre brancos e hispânicos (WILSON, 1997).

A hipertensão é uma condição clínica de alta prevalência em nosso meio, atingindo cerca de 20% da população adulta brasileira (AKASHI *et al.*, 1998; SIMONETTI *et al.*, 2002), o que representa cerca de 12 milhões de pessoas (SIMONETTI *et al.*, 2002), constituindo um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares, que representam a principal causa de morte no Brasil desde a década de 60 (LOTUFO, 1998).

Nos países industrializados, a hipertensão arterial é a principal causa de doenças cardiovasculares e é responsável por um aumento marcante do risco de eventos coronarianos, de acidente vascular cerebral e insuficiência renal (CASTELLI e Anderson, 1996; BATISTA, 2000).

Nos Estados Unidos, um em cada quatro americanos tem hipertensão (BEN-YEHUDA, 2003) num total de aproximadamente 50 milhões de indivíduos (LLOYD-JONES *et al.*, 2002). Estima-se que se não tratados, 50% destes indivíduos morreriam por doença coronariana, 30% por acidente vascular cerebral e 10% a 15% por insuficiência renal (LARAGH *et al.*, 1972; BATISTA, 2000), esses dados são reprodutíveis para os países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil (BATISTA, 2000), onde somente na década de 80, houve um aumento do coeficiente de mortalidade por doenças cardiovasculares, de 30% para 34%, sendo 13,3% maior o risco de morte por doenças cardiovasculares em um período de 9 anos (SIMONETTI *et al.*, 2002).

Estimativas da prevalência de hipertensão em algumas regiões brasileiras variaram de 11% a 25% da população adulta nos anos 90, o que provavelmente ocorre também em função da presença de fatores de risco como dieta inadequada, sobrepeso e stress de natureza psicossocial (FAERSTEIN *et al.*, 2001).

Os estudos de Framingham mostraram que a elevação da pressão sanguínea é fator de risco comum e determinante na maioria das doenças cardiovasculares, incluindo doenças arteriais coronarianas, acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial periférica, doença renal e insuficiência cardíaca, principalmente quando acompanhada por outros fatores de risco, como intolerância à glicose, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda e dislipidemia (elevação de colesterol total, LDL, triglicerídeos e redução de HDL) (KWITEROVICH, 2002; KANNEL, 2000).

Entre os indivíduos hipertensos, cerca de 40% dos eventos coronarianos em homens e 68% em mulheres são atribuídos a presença de dois ou mais fatores de risco adicionais, visto que, somente 14% dos eventos coronarianos em homens hipertensos e 5% em mulheres ocorrem na ausência de fatores de risco adicionais (KANNEL, 2000), sobretudo distúrbios de origem metabólica, principalmente hipercolesterolemia (ZANCHETTI, 1997).

Entre os anos 60 - 90, período do estudo NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey), a proporção de pacientes conscientes das suas situações de hipertensos aumentou de 53% para 89%. Durante o mesmo período a porcentagem de indivíduos recebendo medicação anti-hipertensiva aumentou de 35% para 79%. Entretanto, a quantidade de sujeitos que mantiveram o controle dos níveis tensóricos só aumentou discretamente, de 45% para 55%. Todavia, a elevação na proporção de indivíduos hipertensos também pode estar associada à diminuição dos valores de referência para detecção de indivíduos hipertensos (que era < **160/95 mmHg** em 1960 para < **140/90 mmHg** nos anos 90) (JULIUS, 1997)

1.4 Tratamento da Hipertensão

Os avanços nas pesquisas referentes aos mecanismos patofisiológicos e o estabelecimento da relação entre hipertensão e riscos de morbimortalidade, evoluíram bastante nos últimos 30 anos. Assim, o desenvolvimento de novos agentes anti-hipertensivos, o estabelecimento e aplicação de “*guidelines*” para monitorização da hipertensão e o reconhecimento da hipertensão como um importante problema de saúde pública, permitiram uma maior compreensão desta patologia (HANSSON, 2002).

Evidências mostram que apesar da hipertensão arterial constituir um dos principais problemas de saúde pública, o número de pacientes hipertensos tratados ainda é pequeno e cerca de 50% dos indivíduos desconhece sua condição. Dos que sabem, metade não se trata, e destes, 50% não mantêm sua pressão arterial sob controle. Portanto, apenas 10% dos hipertensos são tratados efetivamente (SIMONETTI *et al.*, 2002; WILSON, 1997), e cerca de 65% da

população ainda não possui controle adequado da pressão arterial (BEN-YEHUDA, 2003).

O interesse pelo tratamento das doenças cardiovasculares tem aumentado significativamente e numerosas opções farmacológicas encontram-se agora disponíveis, todavia o controle da hipertensão arterial não avançou substancialmente nos últimos 10 anos, e mesmo com o arsenal terapêutico disponível para o tratamento desta condição clínica, somente 29% dos americanos hipertensos tratados mantêm o controle adequado dos níveis tensóricos (<140/90 mmHg) (GAVRAS, 2001).

O tratamento, tanto farmacológico quanto não-farmacológico, tem como finalidade prevenir a morbidade e a mortalidade, objetivando a redução lenta e progressiva da pressão arterial para aliviar os sintomas, diminuir os riscos de complicações e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (LAHDENPERÄ *et al.*, 2002; SIMONETTI *et al.*, 2002).

A falta de adesão ao tratamento constitui-se em um dos maiores obstáculos no controle da hipertensão arterial, ocorrendo em até 40% dos pacientes (SIMONETTI *et al.*, 2002), principalmente associada com indivíduos mais jovens, sexo masculino, presença de efeitos adversos (GRÉGOIRE *et al.*, 2002), regimes com doses múltiplas (GRÉGOIRE *et al.*, 2002; ISKEDJIAN *et al.*, 2002), duração crônica e estado assintomático da hipertensão (ISKEDJIAN *et al.*, 2002).

1.4.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico tem como principal objetivo diminuir a morbidade e mortalidade cardiovasculares por meio de modificações no estilo de vida que favoreçam a redução da pressão arterial. De acordo com as IV diretrizes brasileiras de hipertensão arterial 20% a 30% dos casos de hipertensão arterial ocorrem em associação com o excesso de peso.

A meta da mudança de estilo de vida (MEV) é alcançar um índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 Kg/m² e circunferência de cintura inferior a 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, visto que a distribuição de gordura, com

localização predominantemente no abdome, está freqüentemente associada com a resistência à insulina e elevação da pressão arterial, indicando que a obesidade central abdominal é um fator preditivo de doença cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002). As modificações que comprovadamente reduzem a pressão arterial estão representadas na figura 1 (AUGUST, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

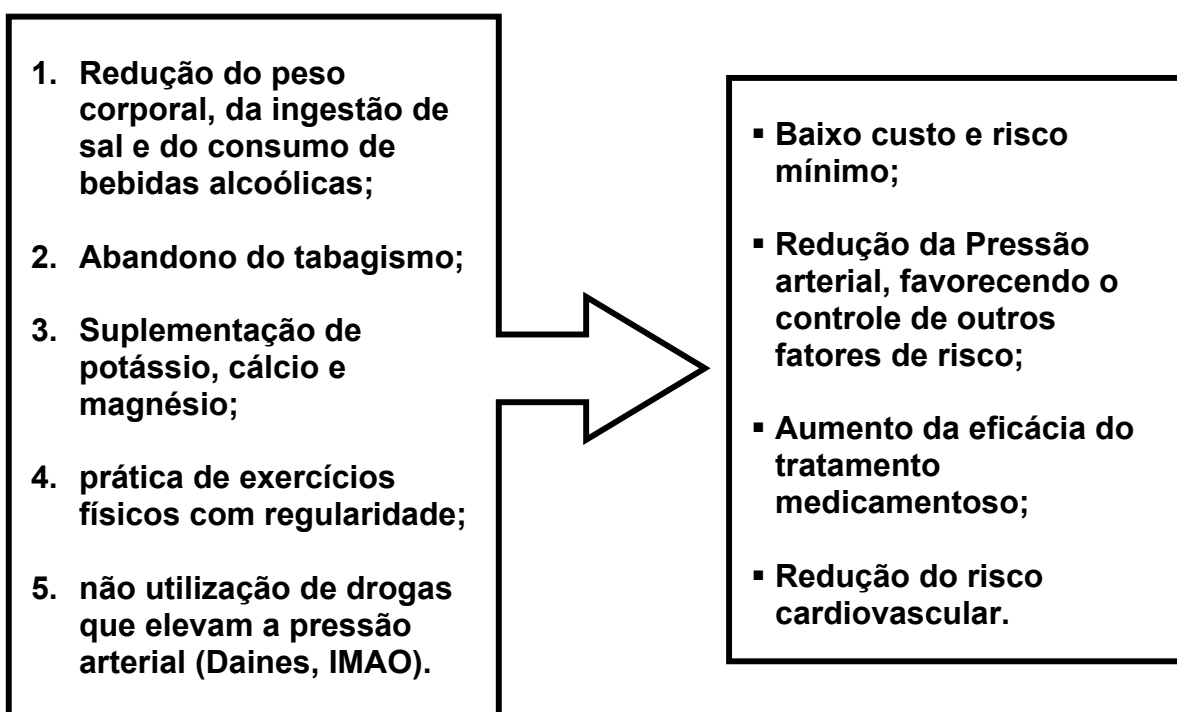


Figura 1. Importância das mudanças de estilo de vida em indivíduos hipertensos.

1.4.2 Tratamento Farmacológico

A indicação da terapia medicamentosa ocorre principalmente quando o uso isolado da terapia não farmacológica é insuficiente para o controle da hipertensão. Assim os agentes anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento do paciente hipertenso devem permitir não somente a redução dos níveis tensionais, mas também a redução da taxa de eventos mórbidos cardiovasculares fatais e não-fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Diversas drogas encontram-se disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial (Quadro 2), contudo ao se optar pelo tratamento medicamentoso da hipertensão é importante que sejam considerados os critérios apresentados no quadro 3.

Quadro 2. Classes de Agentes Anti-hipertensivos.

- ⇒ Diuréticos;
- ⇒ Inibidores adrenérgicos;
- ⇒ Vasodilatadores diretos;
- ⇒ Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA);
- ⇒ Bloqueadores dos canais de cálcio;
- ⇒ Antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II (AII).

Diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas do cálcio, bloqueadores α -1 e bloqueadores de receptores de angiotensina II são disponíveis para a abordagem terapêutica inicial da hipertensão arterial (PRISANT e DOLL, 1997).

Para terapêutica inicial da hipertensão, o VI JNC (1997) recomenda a utilização dos diuréticos e betabloqueadores, devido à comprovada eficácia destes fármacos na redução da morbidade e na mortalidade de indivíduos hipertensos.

Quadro 3. Princípios Gerais do Tratamento Medicamentoso.*

- ⇒ Ser eficaz por via oral;
- ⇒ Ser bem Tolerado;
- ⇒ Permitir administração em menor número possível de tomadas diárias, com preferência para aqueles com posologia de dose única diária;
- ⇒ Iniciar com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente. Deve-se levar em conta
- ⇒ que quanto maior a dose maior a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos;
- ⇒ Não é recomendado o uso de agentes anti-hipertensivos obtidos por manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, biodisponibilidade e/ou de interação química dos compostos;
- ⇒ Pode-se considerar o uso combinado de agentes anti-hipertensivos em pacientes com hipertensão nos estágios II e III;
- ⇒ Respeitar o período mínimo de quatro semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança da associação de fármacos;
- ⇒ Instruir o paciente sobre a doença hipertensiva, particularizando a necessidade do tratamento continuado, a possibilidade de efeitos adversos dos medicamentos utilizados, a planificação e os objetivos terapêuticos;
- ⇒ Considerar as condições socioeconômicas.

*Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão, IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Entretanto, conforme as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial organizada pela Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia (2002), qualquer grupo de medicamentos anti-hipertensivos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, pode ser apropriado para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial, especialmente para pacientes com hipertensão arterial em estágio I (leve) que não responderam às medidas não-medicamentosas.

Monoterapia nas doses preconizadas geralmente produz uma resposta satisfatória em aproximadamente 50% a 60% dos pacientes. Para os indivíduos não responsivos, usualmente prescrevem-se duas drogas na prática clínica, comumente um diurético em combinação com um dos outros agentes anti-hipertensivos, o que pode elevar a resposta terapêutica para cerca de 80%. A combinação terapêutica não somente aumenta a eficácia, mas, quando drogas anti-hipertensivas com diferentes mecanismos de ação são combinadas, a dose efetiva de cada droga freqüentemente diminui, reduzindo assim o potencial para efeitos adversos relacionados com a dose (GAVRAS, 2001).

No grupo de indivíduos portadores de hipertensão arterial nos estágios II e III, pode-se considerar a associação de fármacos até mesmo como terapia inicial, contudo esta escolha deve estar pautada no uso de combinações consagradas através do uso e/ou de ensaios clínicos em larga escala (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

1.4.2.1 Agentes Anti-hipertensivos

O valor de cada agente anti-hipertensivo no tratamento da hipertensão arterial tem sido avaliado por diversos estudos clínicos (Quadro 4). Não obstante, quando se trata de hipertensão, o problema dos efeitos adversos, principalmente aqueles relacionados à dose, permanece sendo uma preocupação relevante para os clínicos.

A primeira droga realmente eficaz utilizada no tratamento da hipertensão arterial foi a hidroclorotiazida (HCTZ), descoberta em 1958. Nos últimos anos tem sido a pedra angular da terapêutica anti-hipertensiva. Se não for usada como primeira droga deve ser sempre o segundo medicamento escolhido (LUNA *et al.*, 1998). Entre os efeitos adversos dos diuréticos, destaca-se a hipopotassemia, por vezes acompanhada de hipomagnesemia, que pode induzir arritmias ventriculares, e a hiperuricemia. O emprego de baixas doses diminui o risco de efeitos adversos, sem prejuízo da eficácia anti-hipertensiva. Os diuréticos também

podem provocar intolerância à glicose, além de promover aumento da trigliceridemia, em geral dependente da dose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002; PLAITI e SAINI, 1997).

Quadro 4. Estudos Clínicos com Agentes Anti-hipertensivos.

Ensaio	Idade (anos)	N (1000)	Tratamento
ALLHAT	55+	40	BCC X IECA ou α -bloqueadores X diuréticos
ANBP2	65-84	6	IECA X diuréticos
CAPPP	25-66	7	IECA X diuréticos/ beta-bloqueadores
CONVINCE	> 55	15	BCC X diuréticos/ beta-bloqueadores
INSIGHT	55-80	6,6	BCC X diuréticos
LIFE	55-85	9,2	All X beta-bloqueadores
NORDIL	50-69	12	BCC X diuréticos/ beta-bloqueadores
PROGRESS	-	6	BCC X diuréticos
SCOPE	>65	4	All X Placebo
SHELL	>60	4,8	BCC X diuréticos
STOP2	70-84	6,6	BCC X beta-bloqueadores X IECA
SYST-EUR	>60	3,7	BCC X IECA X Placebo
SYST-CHINA	60-79	2,3	CCB X placebo
Santello e Mion Jr	18-75	0,43	Diuréticos/ beta-bloqueadores

Fonte: Julius S., 1997. ALLHAT, *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment Prevent Attack Trial*; ANBP2, *Second Australian National Blood Pressure Trial*; CAPPP, *Captopril Prevention Project*; CONVINCE, *Controlled Onset Verapamil Investigation for Cardiovascular Endpoints Trial*; INSIGHT, *International Nifedipine-GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment*; LIFE, *Losartan Intervention for Endpoint Reduction Trial*; NORDIL, *Nordic Diltiazem Study*; SCOPE, *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance Study*; STOP2, *Second Hypertension in Elderly Chinese Trial*; SYST-EUR, *Systolic Hypertension in the Elderly in Europe Trial*; SYST-CHINA, *Systolic Hypertension in Elderly Chinese Trial*; BCC, Bloqueador dos canais de cálcio; IECA, inibidores da enzimas conversora de angiotensina; All, antagonistas dos receptors de angiotensina II.

Entre os inibidores adrenérgicos, os agentes beta-bloqueadores foram introduzidos na terapêutica em 1963. Todos os betabloqueadores antagonizam

competitivamente os efeitos das catecolaminas nos receptores beta-adrenérgicos (LUNA *et al.*, 1998). Estas drogas reduzem morbidade e mortalidade cardiovascular e cerebrovascular em indivíduos hipertensos, assim como tem sido comprovado prevenirem a recorrência de infarto do miocárdio em pacientes com doenças cardíacas isquêmicas (MOSER e FRISHMAN, 1998). Os principais eventos adversos associados ao uso destas drogas são, broncoespasmo, bradicardia excessiva (inferior a 50 bat/min), distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Entre os α -adrenérgicos a ação na monoterapia é de baixa eficácia, sendo que o principal representante deste grupo, a metildopa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina representam um dos mais efetivos grupos de agentes anti-hipertensivos, produzindo efeitos benéficos em um largo espectro de doenças cardiovasculares, inclusive infarto do miocárdio. Agem inibindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, com isso reduzem a produção deste potente vasoconstrictor, o que também diminui a produção de aldosterona, com conseqüente diminuição na retenção de água e sódio. Apresentam excelentes resultados quando associados com diuréticos (PLAITI e SAINI, 1997). Possuem como principais efeitos adversos a tosse seca, alteração do paladar, e mais raramente reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e edema angioneurótico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Os antagonistas dos canais de cálcio reduzem a morbimortalidade cardiovascular em idosos. Em comparação com outros anti-hipertensivos, levam a menor redução nas taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. Seus efeitos adversos mais comuns são cefaléia, tontura e rubor facial, não sendo indicados na gravidez. Em adolescentes e em mulheres em idade fértil seu emprego deve ser cauteloso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Os vasodilatadores de ação direta são preferencialmente utilizados em associação com diuréticos e/ou β -bloqueadores, sendo contra indicados em monoterapia. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II apresentam bom perfil de tolerabilidade. Seus efeitos adversos são representados por tontura e, raramente, por reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”) (AUGUST, 2003). O losartan, primeiro bloqueador de angiotensina comercializado, provou ser seguro e eficaz. Em um estudo randomizado, todas as causas de mortalidade foram significativamente reduzidas com o losartan, quando comparado com o captopril, em 722 pacientes com idades acima de 65 anos com insuficiência cardíaca (PRISANT e DOLL, 1997).

No tratamento da hipertensão todas as características raciais, fisiológicas e/ou patológicas dos pacientes, como cor negra, gravidez e comorbidades, tem que ser consideradas na seleção de agentes anti-hipertensivos. Alguns trabalhos (KLUNGEL *et al.*, 1997; LUNET e BARROS, 2002) abordam a existência de diferenças entre os sexos na prevalência de tratamento da hipertensão arterial, na seleção e na associação de diferentes grupos farmacológicos para o tratamento. Acredita-se que estas diferenças podem corresponder à expressão da valorização social de cada sexo, conhecida como efeito de gênero, ou simplesmente refletir uma correta adequação do perfil dos medicamentos à especificidade sexual (LUNET e BARROS, 2002).

Tem havido um aumento no interesse pelo uso da terapia de combinação para o tratamento da hipertensão. Como citado anteriormente, a combinação de dois fármacos em doses menores, diminui os riscos de ocorrerem eventos adversos relacionados a dose dos medicamentos utilizados (GAVRAS, 2001; PRISANT e DOLL, 1997). Todavia, quando esta combinação implica na ocorrência de doses múltiplas, a tendência é que muitos pacientes abandonem a terapêutica, implicando em baixa adesão ao tratamento medicamentoso (GRÉGOIRE *et al.*, 2002; ISKEDJIAN *et al.*, 2002).

Para contornar tal ocorrência tem-se apelado para a terapia de combinação em doses fixas, onde duas drogas de mecanismos de ação distintos participam da composição de uma formulação única, com a finalidade de se obter efeitos aditivos ou sinérgicos no controle da pressão sanguínea minimizando os efeitos adversos. Todavia o FDA (Food and Drug Administration) exige que um produto

de combinação fixa seja superior àquele agente sozinho e que cada componente contribua para o efeito terapêutico total. Algumas combinações são tidas como controversas, principalmente na formulação de doses fixas, como associações entre antagonistas do cálcio e diuréticos, beta-bloqueadores e estimulantes centrais α_2 , antagonistas do cálcio e α -bloqueadores e entre beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio não-diidropiridínicos (PRISANT e DOLL, 1997).

1.5 Metabolismo Lipoprotéico na Hipertensão

Uma das maiores contribuições científicas que ocorreu na área da cardiologia nos últimos 40 anos foi, certamente, a identificação dos fatores de risco para a doença arterial coronariana (DAC). E dentre esses eventos, identificou-se que a elevação sérica de colesterol e outros lipídeos participavam como elementos preponderantes no processo da aterogênese e suas manifestações clínicas, sendo que o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) atuava como agente atenuador do processo de aterosclerose, enquanto que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) atuava no processo de instabilidade clínica (MANFROI *et al.*, 1999).

Fatores de risco cardiovasculares são identificados como fisiológicos, bioquímicos e ambientais, incluindo hipertensão, anormalidades lipídicas e hiperglicemia, que constituem a “síndrome metabólica cardiovascular” (SANDER e GILES, 2002; COBBE, 1998).

Múltiplos fatores de risco, particularmente hipertensão e hipercolesterolemia, freqüentemente coexistem num mesmo indivíduo (SANDER e GILES, 2002; FERRARIO *et al.*, 2002; COBBE, 1998; ZANCHETTI, 1997). Portanto as alterações do metabolismo dos lipídios em pacientes hipertensos têm sido objeto de investigação de diversos estudos ao longo dos anos (quadro 5).

Kannel (2000), ao estratificar os riscos para doença aterosclerótica cardíaca a partir dos estudos de Framingham, correlaciona hipertensão e anormalidades metabólicas, onde caracteriza a dislipidemia no indivíduo hipertenso através da elevação de colesterol, LDL e triglicerídeos, com diminuição do HDL.

Quadro 5. Relação Epidemiológica entre Pressão Arterial e Lipídeos Séricos.

Estudo	N	Fração lipídica positivamente associada com pressão sanguínea	Coefficiente de correlação	p
Tecumseh Community Health	3064	Colesterol total Triglicerídeos	0.16 PAS 0.18 PAS	< .001 < .001
Southern California	4839	Colesterol total + Triglicerídeos	0.28 PAS	< .05
Lipid Research Clinics Program Prevalence	7747	Triglicerídeos + VLDL	-	< 0.5
Framingham	5127	Colesterol total	0.15 PAS e 0.2 PAD	-
Tromso	16.744	Colesterol total Frações não-HDL	0.19 PAS 0.25 PAS e 0.13 PAD	< .001 < .001
Zavaroni <i>et al.</i>	64	Triglicerídeos	-	< .05
Williams <i>et al.</i>	6218	LDL colesterol	-	<.0001

Adaptado de Goode et al., 1995. VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Gaziano *et al.* (1999), realizaram estudo para verificação da associação entre risco de infarto do miocárdio, em indivíduos hipertensos que apresentaram o primeiro episódio de infarto não fatal, e alterações do metabolismo lipídico. Os achados indicaram que o risco de infarto do miocárdio associado com pacientes hipertensos tratados pode ter um mecanismo lipídico envolvendo HDL e/ou triglicerídeos.

Com o objetivo de identificar parâmetros mais sensíveis e/ou mais específicos para a predição de risco da cardiopatia isquêmica, tem-se aumentado as especulações em torno das apolipoproteínas AI e B (MANFROI *et al.*, 1999).

Resultados de vários estudos têm sugerido que apolipoproteína B (apo B) está presente em partículas aterogênicas, principalmente LDL, mas também em VLDL, lipoproteína de densidade intermediária e lipoproteína (a). Enquanto que

apolipoproteína AI (apo AI) encontra-se em partículas não aterogênicas, como os tipos de HDL (WALLDIUS *et al.*, 2001).

1.6 Ação dos agentes anti-hipertensivos no metabolismo lipídico

A redução de complicações ateroscleróticas é o maior objetivo da terapêutica anti-hipertensiva. Entretanto alguns estudos têm mostrado que mesmo com a pressão sanguínea reduzida significativamente, os eventos cardiovasculares ainda permanecem consideravelmente presentes (NAEGELE *et al.*, 1998).

Isto provavelmente ocorre porque alguns agentes anti-hipertensivos, como os diuréticos e beta-bloqueadores atuam adversamente sobre o perfil lipoprotéico (DISLIPIDEMIA..., 2001; PAPADAKIS *et al.*, 1999; COBBE, 1998; LARDINOIS e NEUMAN, 1988), o que pode ser aterogênico e contrabalançar, em parte, os seus efeitos benéficos na pressão arterial. Este efeito adverso provavelmente ocorre devido ao aumento na resistência à insulina (COBBE, 1998). Os principais efeitos dos agentes anti-hipertensivos sobre o metabolismo lipídico encontram-se resumidos no quadro 6.

Quadro 6. Efeitos dos Agentes Anti-hipertensivos no Perfil Lipídico.					
Drogas	CT	LDL	VLDL	HDL	TG
Diuréticos Tiazídicos	(↑)	(↑)	↑	↓	↑
beta-bloqueadores:					
Não- seletivos	-	-	-	↓	↑
beta1 – seletivos	-	-	-	(↓)	↑
α1-bloqueadores	(↓)	(↓)	↓	↑	↓
BCC	-	(↓)	-	-	-
IECA	-	-	-	-	-

Fonte: Cobbe, 1998. BCC, bloqueadores dos canais de cálcio; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina. CT= Colesterol total, TG= Triglicerídeos, LDL = Lipoproteína de baixa densidade, HDL= Lipoproteína de alta densidade, VLDL= lipoproteína de densidade intermediária.

A influência dos agentes anti-hipertensivos como fatores de risco adicionais para doenças cardiovasculares deve ser considerada na seleção da terapêutica medicamentosa para hipertensão arterial (PAPADAKIS *et al.*, 1999), a fim de evitar-se a presença de riscos adicionais para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas cardíacas. Indivíduos hipertensos em uso de diuréticos tiazídicos e/ou beta-bloqueadores necessitam de uma monitorização constante do perfil lipídico.

2 JUSTIFICATIVA

A monitorização do perfil lipídico de indivíduos hipertensos constitui um importante método para a prevenção de doenças ateroscleróticas cardíacas (DAC). Indivíduos hipertensos em uso de agentes β -bloqueadores e diuréticos tiazídicos apresentam riscos adicionais para o desenvolvimento de doenças coronarianas, uma vez que estas drogas anti-hipertensivas interferem adversamente sobre o metabolismo lipoprotéico.

No Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota/ Barra do Ceará, o atendimento a indivíduos portadores de hipertensão arterial ocorre através do programa de diabetes e hipertensão do governo federal. . Entretanto, neste programa, a monitorização do perfil lipídico dos pacientes não é um procedimento padrão, o que pode dificultar a detecção precoce de fatores de risco importantes para DAC, principalmente em indivíduos em uso dos agentes anti-hipertensivos acima mencionados.

Com a finalidade de descrever a situação desta população carente e alertar sobre a necessidade da estratificação dos riscos cardíacos para indivíduos hipertensos realizou-se este trabalho, cujo foco foi avaliar os pacientes do referido programa, com vistas a uma melhoria na prestação dos serviços de atenção em saúde à população desprovida de recursos, a qual depende integralmente da rede pública para consultas e aquisição de medicamentos no controle da hipertensão arterial.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O presente trabalho tem como objetivo descrever e avaliar o perfil de utilização dos agentes anti-hipertensivos adotados pelo Programa de Diabetes e Hipertensão do Governo Federal no Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota – Barra do Ceará, bem como investigar o comportamento do perfil lipídico e das Apolipoproteínas AI e B e correlacionar a farmacoterapêutica da hipertensão com dislipidemia.

3.2 Específicos

- ⇒ Determinar a prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos;
- ⇒ Investigar as alterações do perfil lipídico nos pacientes hipertensos tratados;
- ⇒ Estudar os níveis das apolipoproteínas AI e B e nestes indivíduos;
- ⇒ Estudar os níveis de lipoproteína (a) em uma amostra desta população;
- ⇒ Avaliar a relação entre os agentes anti-hipertensivos e alterações no metabolismo lipoprotéico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O estudo delineado foi do tipo observacional descritivo transversal prospectivo, em um grupo de pacientes hipertensos, atendidos pelo Programa de Diabetes e Hipertensão do Governo Federal no Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota – Barra do Ceará (Gonzaguinha da Barra).

4.2 Amostra

A amostra estudada foi composta de **169** indivíduos hipertensos cadastrados dentro de um programa constituído de **582** pacientes.

4.3 Seleção da Amostra

A seleção da amostra ocorreu no período de 01 de Setembro de 2002 até 01 de Fevereiro de 2003, sendo selecionados os indivíduos que concordaram em participar voluntariamente, mediante assinatura de termo de consentimento.

A triagem dos pacientes ocorreu através de atendimento semanal aos indivíduos hipertensos, que eram encaminhados através do serviço de enfermagem do programa de diabetes e hipertensão, no hospital Gonzaguinha da barra do Ceará. Os instrumentos utilizados para coleta de dados foram o formulário de entrevista para avaliação de origem verbal e observacional, o termo de consentimento assinado com a autorização expressa do participante da pesquisa ou responsável e o soro, para realização dos exames laboratoriais.

4.3.1 Critérios de seleção

Foram incluídos no estudo os pacientes com idades superiores a 30 anos, portadores de Hipertensão tratada com agentes anti-hipertensivos e/ou mudança de estilo de vida (MEV) com disponibilidade para pesquisa.

A exclusão obedeceu aos critérios referentes aos estudos de utilização do medicamento e do metabolismo lipídico. Foram excluídos do estudo os pacientes que não apresentaram prescrição médica e/ou não conseguiram responder as questões referentes ao uso da medicação. No estudo do perfil lipídico foram eliminados os pacientes hipertensos com glicemia de jejum > 110mg/dL, presença de outras patologias e/ou alterações que provocassem interferências no metabolismo lipídico, como diabetes, hipotireoidismo e síndrome nefrótica; Portadores de hipertensão Secundária; indivíduos em uso de medicação hipolipemiante ou em tratamento com medicação que interfira no perfil lipídico (ácido retinóico e derivados, tamoxifen, andrógenos, estrógenos, progesteronas, óleos de peixe, ciclosporina); Pacientes gestantes e indivíduos que apresentaram alterações clinicamente significantes das funções renal e hepática.

4.4 Descrição das Variáveis Estudadas

4.4.1 Variáveis de Identificação

- ⇒ **Idade:** Considerada em anos, variável quantitativa numérica.
- ⇒ **Sexo:** Masculino ou Feminino foram classificadas como variáveis dicotômicas.

4.4.2 Variáveis relacionadas à Hipertensão

- ⇒ **Tempo de diagnóstico:** Variável Qualitativa Ordinal expressa em anos da seguinte maneira: <1ano, entre 1-3 anos, entre 3-5 anos, mais de 5 anos, ignorado.

- ⇒ **Pressão Arterial (PA):** Variável quantitativa contínua, expressa em mm/Hg.
- ⇒ **Classificação da Hipertensão:** A classificação da hipertensão ocorreu da seguinte maneira, hipertensão sistólica, diastólica ou sistólica e diastólica (variável nominal) e hipertensão no estágio I, estágio II e estágio III (variável ordinal).
- ⇒ **Fatores de risco:** Álcool, diabetes, AVC, infarto, angina e trombose foram estudadas como variáveis dicotômicas, enquanto a variável fumo foi estudada como qualitativa nominal, sendo codificada em: sim, não ou ex-fumante.

O índice de massa corpórea (IMC) foi estudado como variável quantitativa contínua. O critério adotado para considerar obesidade como fator de risco para a doença aterosclerótica foi $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, de acordo com o III Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias (1998), e o IMC foi obtido a partir da razão entre peso corporal e a estatura: $[IMC = \text{peso (em quilogramas)} / \text{estatura ao quadrado (em metros)}]$ (JELLIFE e JELLIFE, 1979). Foi considerado com sobrepeso aquele indivíduo com IMC entre 27-30 kg/m^2 , e obesidade quando $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

- ⇒ **Antecedentes Familiares Patológicos:** Antecedentes de AVC, diabetes, hipertensão e Infarto. Variáveis qualitativas nominais, categorizadas em: Não, ignorado, parente(s) de 1º grau (pai, mãe e/ou irmãos) e parente(s) de 2º grau (avós, tios e primos).

4.4.3 Variáveis relacionadas à Medicação

- ⇒ **Medicação de uso:** Variável qualitativa nominal
- ⇒ **Dose e posologia do medicamento:** As variáveis foram expressas em mg/dia. Variáveis quantitativas numéricas.
- ⇒ **Tempo de uso da medicação:** Variável Qualitativa Ordinal expressa em anos da seguinte maneira: <1ano, entre 1-3 anos, entre 3-5 anos, mais de 5 anos, ignorado.

- ⇒ **Regime terapêutico:** Variável qualitativa nominal que descreve os esquemas terapêuticos com relação ao uso isolado ou em combinação dos agentes anti-hipertensivos. Descrita como: Monoterapia, Terapia Combinada ou Mudança do estilo de vida (MEV)
- ⇒ **Outros Medicamentos Utilizados:** Variável qualitativa nominal, descrita através da nomenclatura oficial dos medicamentos citados. Sua finalidade era identificar indivíduos em uso de agentes terapêuticos, diferentes dos agentes anti-hipertensivos, que interferissem no perfil lipídico, para exclusão da pesquisa.
- ⇒ **Eventos Adversos Citados:** Variável qualitativa nominal, descrita através da nomenclatura oficial dos anti-hipertensivos citados, não houve investigação de causa efeito. Neste item coletaram-se informações referentes à presença de reações indesejáveis e o provável medicamento associado.

4.4.4 Variáveis relacionadas ao perfil lipídico

- ⇒ **Dosagens Laboratoriais:** Variáveis quantitativas contínuas. Todos os parâmetros do perfil lipídico (Colesterol total e frações e triglicerídeos), assim como apolipoproteínas AI e B (apo AI e apo B), lipoproteína (a) (Lp (a)), uréia (UR), creatinina (CR), glicemia de jejum (GJ) medidos em mg/dL e as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em U/L.
- ⇒ **Dislipidemia:** Variável dicotômica.
- ⇒ **Tipo de Dislipidemia:** Variável qualitativa nominal. Descrita como: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia combinada.

Os critérios adotados para classificação das dislipidemias seguiram as recomendações das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em:

- ⇒ **Hipercolesterolemia Isolada:** Aumento do colesterol total (CT) e/ou do LDL. Foram considerados hipercolesterolêmicos os indivíduos com CT>200mg/dL, sem alterações no perfil de triglicerídeos.
- ⇒ **Hipertrigliceridemia Isolada:** Aumento de triglicerídeos (TG). Foram considerados hipertrigliceridêmicos os indivíduos com TG>150mg/dL, sem alterações do colesterol total.
- ⇒ **Hiperlipidemia Mista ou Combinada:** Aumento do colesterol total e de triglicerídeos. Este grupo é composto por indivíduos que possuem CT>200mg/dL e TG>150mg/dL.

4.5 Estudo do Perfil de Utilização dos Agentes anti-hipertensivos

A medicação anti-hipertensiva distribuída pelo Hospital Gonzaguinha / Barra do Ceará obedece principalmente à padronização da instituição e do programa de Diabetes e Hipertensão desenvolvido no mesmo, conforme apresentado no quadro 7.

Quadro 7. Agentes Anti-hipertensivos padronizados no Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota / Barra do Ceará				
	Diuréticos	Inibidores adrenérgicos	IECA	Antagonistas do Cálcio
Fármacos	De alça: Furosemida Tiazídicos: Hidroclorotiazida	Ação Central: Metildopa Betabloqueadores: Propranolol	Captopril	Verapamil, Nifedipina, Diltiazem

A investigação referente à utilização dos agentes anti-hipertensivos realizou-se de acordo com a quantidade de fármacos prescritos para cada paciente e baseando-se na classificação utilizada por LUNET e BARROS (2002), considerando-se quatro diferentes regimes terapêuticos, usuários de monoterapia, associação em dose fixa, terapia combinada (associação de especialidades

farmacêuticas diferentes e com posologias variadas) e mudança de estilo de vida (MEV).

A prevalência de medicamentos prescritos e/ou associações, assim como o perfil de doses foi expresso em mg/dia. Procedeu-se também a investigação referente à utilização terapêutico-profilática de ácido acetil salicílico (AAS) e do cloreto de potássio (KCl).

Os agentes anti-hipertensivos foram classificados de acordo com a:

- Classificação anatômica, química e terapêutica (ATC) da Organização Mundial de Saúde – OMS, estes fármacos correspondem aos subgrupos terapêuticos C02 (anti-hipertensivos: antiadrenérgicos e outros), C03 (diuréticos), C07 (agentes beta-bloqueadores), C08 (bloqueadores dos canais de cálcio), C09 (agentes que agem no sistema renina angiotensina);
- Classe terapêutica e/ou representantes mais prescritos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002):
 - ⇒ **Diuréticos**
 - De alça: Furosemida.
 - Tiazídicos: Hidroclorotiazida, Clortalidona.
 - ⇒ **Inibidores Adrenérgicos**
 - Ação Central: Alfametildopa.
 - β -bloqueadores: Atenolol, propranolol.
 - ⇒ **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)**
 - Captopril.
 - ⇒ **Antagonistas dos canais de cálcio:**
 - Fenilalquilaminas: Verapamil.
 - Diidropiridinas: Nifedipina.
 - Benzotiazepínicos: Diltiazem.

- ⇒ **Vasodilatadores Diretos:**
 - Minoxidil, Hidralazina.
- ⇒ **Antagonistas dos Receptores AT1 da angiotensina II:**
 - Losartan, Telmisartan, Valsartan.
- Capacidade de alterar o perfil lipídico (PAPADAKIS *et al.*, 1999):
 - ⇒ **Agentes Anti-hipertensivos que elevam perfil lipídico.**
 - Diuréticos tiazídicos e/ou beta-bloqueadores.
 - ⇒ **Agentes Anti-hipertensivos que reduzem perfil lipídico.**
 - Alfa-bloqueadores.
 - ⇒ **Agentes Anti-hipertensivos com ação neutra sobre o perfil lipídico.**
 - IECA, bloqueadores dos canais de cálcio, Antagonistas da angiotensina II e indapamida de liberação contínua.

Na combinação de medicamentos pertencentes a diferentes grupos, prevaleceu a classe terapêutica mais envolvida em alterações do perfil lipídico. Por exemplo, a associação hidroclorotiazida e captopril, predominou a ação da hidroclorotiazida sobre os lipídios séricos e o indivíduo foi classificado no grupo que contém medicamentos que alteram perfil lipídico.

4.6 Investigação Laboratorial

As análises bioquímicas foram realizadas em amostras séricas obtidas do sangue coletado a vácuo em tubos de 6 mL, contendo gel de separação. A coleta foi feita no laboratório do Hospital Distrital Gonzaga Mota – Barra do Ceará com os pacientes em jejum de 12 horas e os testes bioquímicos no laboratório de bioquímica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da FFOE/UFC. A centrifugação das amostras ocorreu em centrífuga MACRO EV: 04, a 2.500 rpm por 10 minutos.

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos foram empregando kits comerciais com técnicas padronizadas baseadas em métodos cinéticos,

enzimáticos e colorimétricos através de espectrofotometria, segundo as orientações do fabricante (LABTEST). As transaminases AST (TGO) e ALT (TGP) no método cinético. A uréia no método enzimático (Bergmeyer, 1985) e a creatinina a metodologia modificada também pela Labtest baseada no método clássico de Jaffé (1977).

4.6.1 Determinação do perfil lipídico

Os princípios dos testes de triglicérides, colesterol e a fração HDL se baseiam no método enzimático colorimétrico de Trinder (1969), modificado e otimizado pela Labtest Diagnóstica. A fração HDL foi determinada após precipitação das frações VLDL e LDL.

As absorbâncias foram obtidas por espectrofotometria (MICRONAL B 382). A fração colesterol LDL foi calculada com a utilização da fórmula de FRIEDEWALD ($LDL = CT - (VLDL + HDL)$) (FRIEDWALD, 1972).

Os valores de referência adotados seguiram as recomendações das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001), sendo 200 mg/dL para colesterol total, 150 mg/dL para triglicérides, 40 mg/dL para o Colesterol HDL e 130 mg/dL para Colesterol LDL.

4.6.2 Determinação das apoproteínas

As apoproteínas AI e B foram determinadas no soro dos pacientes através de imunoturbidimetria quantitativa (BioTécnica), sendo a leitura das reações realizadas no espectrofotômetro SPECTRONIC 20 GÊNESIS.

Os valores de referência adotados para as apolipoproteínas AI e B foram de 110 a 210mg/dL e 60 a 155mg/dL respectivamente.

4.6.3 Determinação da Lipoproteína (a)

A lipoproteína (a) foi determinada no soro dos pacientes através de turbidimetria, sendo a leitura das reações realizadas no aparelho de semi-automatização BIOTRON (Laboratório de Patologia Dr Edílson Gurgel). Foi adotado como valor de referência até 30 mg/dL.

4.6.4 Determinação da glicemia de jejum

A glicemia de jejum foi dosada através da utilização de metodologia enzimática e colorimétrica, seguindo-se as recomendações do fabricante (Labtest). Os valores de referência para glicemia de jejum foram de 70 – 110 mg/dL.

4.6.5 Determinação das enzimas hepáticas

Foram dosadas as enzimas AST (TGO) e ALT (TGP), através de metodologia enzimática e colorimétrica, seguindo-se as recomendações do fabricante (Labtest). A curva de calibração foi traçada no software para construção de gráficos “Microcal origin”. Os valores de referência para AST foram de 13 – 40 U/L e para ALT foram 10-40 U/L.

4.6.6 Função Renal

A avaliação da função renal ocorreu através da dosagem dos níveis séricos de uréia e creatinina, seguindo-se a metodologia enzimática e colorimétrica, conforme instruções do fabricante (Labtest). Os valores de referência seguidos foram para creatinina 0,4 – 1,3 mg/dL e para a uréia de 15 – 40 mg/dL.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e analisados no software Epi info versão 6.04 (DEAN et al., 1996). A análise descritiva ocorreu através do cálculo de medidas de tendência central (médias e medianas) e medidas de dispersão (desvio padrão, amplitude), sendo os resultados apresentados em média \pm desvio padrão para variáveis que apresentam distribuição normal, e em mediana e/ou valores mínimo e máximo para variáveis que não seguem distribuição normal.

Na estatística analítica não houve emparelhamento e para comparação entre mais de dois grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para dados contínuos e ordinais com distribuição normal. Para comparação entre dois grupos de dados contínuos ou ordinais com distribuição normal, utilizou-se o teste “*t de Student*”.

Quando o teste de Bartlett indicava que as variâncias nas amostras eram diferentes, o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado.

Para dados nominais utilizaram-se os testes Qui – quadrado (X^2) com correção de Yates e teste exato de Fischer, este último para amostras pequenas, ou seja, com “ $n < 5$ ”.

Para estudar as relações entre dados contínuos foi utilizada a correlação linear de Pearson, representada através do coeficiente de correlação “*r*”, que pode variar de -1 a 1. As correlações foram classificadas em perfeita ($r = 1$), forte ($r > 0,75$), média ($r > 0,5$), fraca ($r < 0,5$) e inexistente ($r = 0$) (DORIA FILHO, 1999).

Em todas as análises foram considerados significantes os resultados obtidos com $p < 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

4.8 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa em seres humanos da Universidade Federal do Ceará sob protocolo de número 112/02, recebendo igual parecer do comitê de Ética do Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota – Barra do Ceará.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etapa I: Caracterização do Grupo Estudado

Etapa II: Perfil de Utilização dos Agentes Anti-hipertensivos

Etapa III: Análise do perfil lipídico dos indivíduos hipertensos

Etapa IV: Efeitos da Terapêutica anti-hipertensiva no metabolismo lipoprotéico

Etapa I: Caracterização do Grupo Estudado

5.1 Caracterização do Grupo Estudado

Nesta etapa da pesquisa foram estudados 169 pacientes hipertensos, destes 72,6% (122/169) eram do sexo feminino e 27,4% (46/169) do sexo masculino, demonstrando a predominância do sexo feminino no grupo estudado (figura 2).

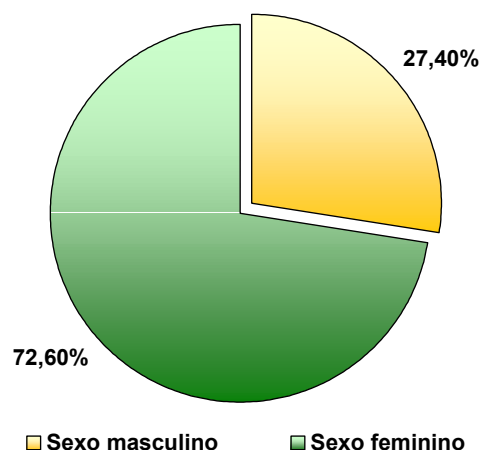


Figura 2. Distribuição dos indivíduos hipertensos por sexo. Teste estatístico aplicado = Qui-quadrado com correção de Yates ($\chi^2 = 70,17$, com $p < 0,009$).

A maior percentagem de mulheres hipertensas no grupo talvez se deva a maior procura por tratamento por pessoas do sexo feminino (LUNET e BARROS, 2002), visto que a literatura relata a maior prevalência de hipertensão entre indivíduos do sexo masculino, chegando a ser duas vezes mais comum o desenvolvimento de hipertensão em homens do que em mulheres até os 40 anos de idade. Este fato é atribuído aos efeitos benéficos do estrogênio na musculatura vascular, bem como ao equilíbrio hemodinâmico pré-menopausa, que envolve baixa resistência vascular periférica e elevado débito cardíaco. Após a menopausa, com a diminuição do estrogênio, ocorre aumento da resistência vascular periférica, e por volta dos 70 anos a incidência de AVC e doenças coronarianas se equivalem em ambos os sexos (TREADWAY, 2001).

As idades conforme o sexo, expressas em média \pm desvio padrão, foram $63,5 \pm 9,87$ (46-84) no sexo masculino e $56,92 \pm 11,67$ (32-87) no sexo feminino, havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,0008$), portanto no estudo as idades foram divididas por décadas e em três faixas etárias, indivíduos com idades inferiores a 40 anos, entre 40-60 anos e igual ou superior a 60 anos (tabela 1).

Tabela 1. Idades dos indivíduos hipertensos estudados

Idade	Feminino		Masculino	
	(n)	(%)	(n)	(%)
< 40 anos	6	4,1%	-	-
40-59 anos	65	53,28%	19	41,3%
>59 anos	51	41,8%	27	58,7%
Total	122	100%	46	100%

Os valores da verificação de pressão arterial no grupo estudado foram $144,23 \pm 14,86$ mmHg para pressão sistólica e $90,45 \pm 9,91$ mmHg para pressão diastólica, havendo controle dos níveis tensóricos (PA < 140/90 mmHg) em somente 14,9% do grupo, fato semelhante também foi demonstrado por Markowsky *et al.* (2000), em estudo transversal que avaliou a terapêutica medicamentosa em 603 pacientes hipertensos ambulatoriais, verificando que somente 24,24% destes tinham seus níveis tensóricos controlados.

A média de pressão arterial no presente trabalho pode ser considerada elevada, visto que são indivíduos tratados e monitorizados. O Estudo NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) realizado pelo NCHS (National Center for Health Statistics) com o objetivo de coletar informações sobre saúde e nutrição da população americana relatou que a média de pressão arterial para os indivíduos não tratados é de 144/88 mmHg, para os tratados 135/83 mmHg e para os normotensos 117/71 mmHg. Todavia são estudos em realidades diferentes, visto que o NHANES foi realizado em pacientes que dispõem de atendimento e qualidade de vida com estrutura de primeiro mundo, enquanto os indivíduos da presente pesquisa são tratados em um hospital situado na periferia de um país em desenvolvimento, suportando condições de vida muitas vezes lamentáveis e que interferem no controle dos seus níveis tensóricos.

Entre os hipertensos não controlados, 49,65% apresentaram hipertensão arterial no estágio I, enquanto 41,26% e 22,03% possuíam elevação de pressão arterial nos estágios II e III, respectivamente (figura 3a). Elevações simultâneas das pressões sistólica e diastólica predominaram (70%) sobre elevações isoladas de pressão sistólica (23%) ou diastólica (7%), como apresentado na figura 3b.

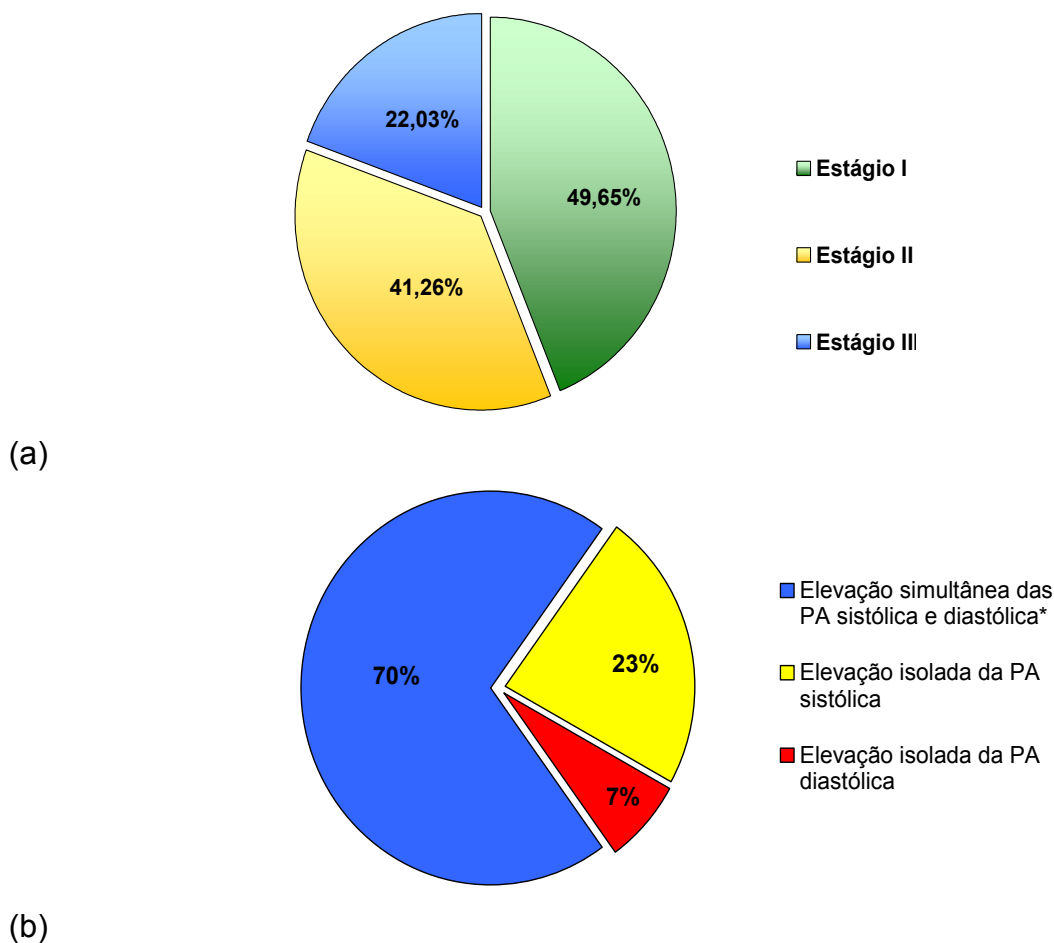


Figura 3. Distribuição dos indivíduos hipertensos de acordo com as elevações de pressão arterial. (a) Classificação dos indivíduos hipertensos de acordo com estágios da hipertensão arterial. (b) Classificação dos indivíduos hipertensos conforme elevação das pressões sistólica e/ou diastólica. * Teste estatístico aplicado = Qui-quadrado com correção de Yates ($\chi^2 = 161,59$, com $p < 0,001$)

A pressão diastólica mostrou-se mais elevada nos indivíduos com idades compreendidas na faixa etária de 40-59 anos ($p < 0,05$), sendo mais evidente entre 40-49. Não houve diferença entre as faixas etárias com relação à pressão sistólica ($p = 0,33$), contudo os hipertensos com idades entre 80-89 anos apresentaram como média de pressão sistólica $150 \pm 19,15$, a maior no grupo (figura 4).

Não foram identificadas diferenças significativas entre as médias de pressão arterial na estratificação dos grupos por sexo, na pressão sistólica ($p = 0,45$) nem na pressão diastólica ($p = 0,92$), conforme apresentado na tabela 2.

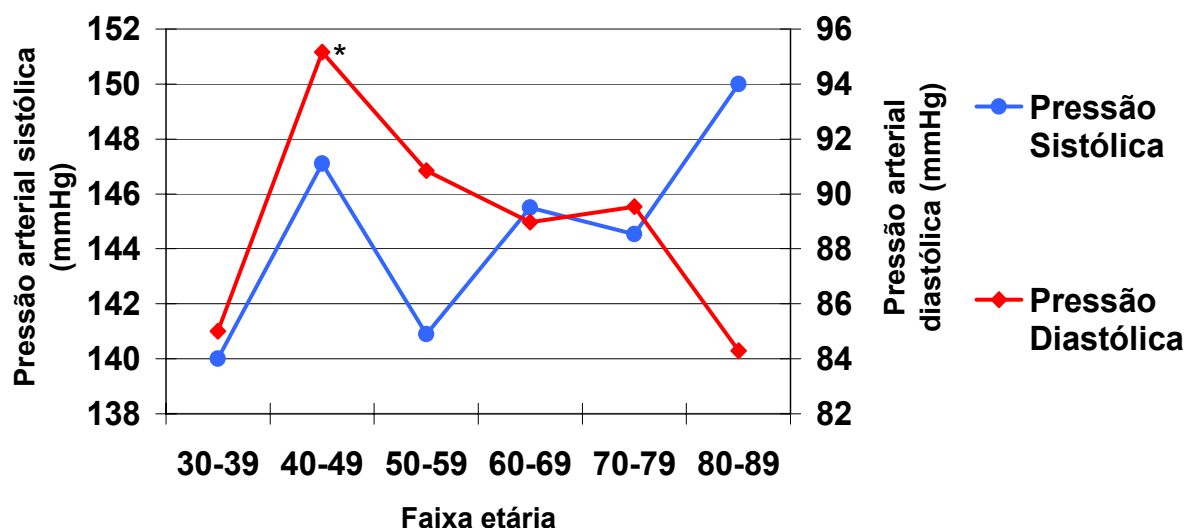


Figura 4. Comportamento das pressões sistólica e diastólica por faixa etária.
* Teste estatístico aplicado = ANOVA, com $p < 0,05$.

Baseado nos estudos de Framingham, Kannel (2000) relata que o aumento do risco de eventos cardiovasculares sofre maior influência da pressão sistólica do que da pressão diastólica em todas as idades e em ambos os sexos. Entre os sujeitos avaliados para o MRFIT (Multiple risk factor interventional trial), foi observada uma forte associação positiva entre os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e a mortalidade por DAC (HANSSON, 2002).

Tabela 2. Percentual de pacientes dos sexos masculino e feminino com pressões arteriais sistólica e/ou diastólica normais e alteradas

Pressão Arterial (mmHg)	Feminino		Masculino		P*
	n	%	n	%	
Sistólica					
< 140	28	23	7	15,2	0,45
= 140	94	77	39	84,8	
Diastólica					
< 90	40	32,8	17	37	0,92
= 90	82	67,2	29	63	

* Teste aplicado: Qui-quadrado

A avaliação do índice de massa corporal (IMC) identificou obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) em 45,1% das mulheres e 33,3% dos homens, não havendo relação entre o sexo e a obesidade ($p=0,48$). A média do IMC dos pacientes estudados foi $29,2 \pm 5$, sendo superior nos hipertensos que não possuíam controle adequado da pressão arterial ($29,78 \pm 5,09$) do que nos indivíduos hipertensos com pressão arterial controlada ($26,4 \pm 3,4$), como mostrado na figura 5.

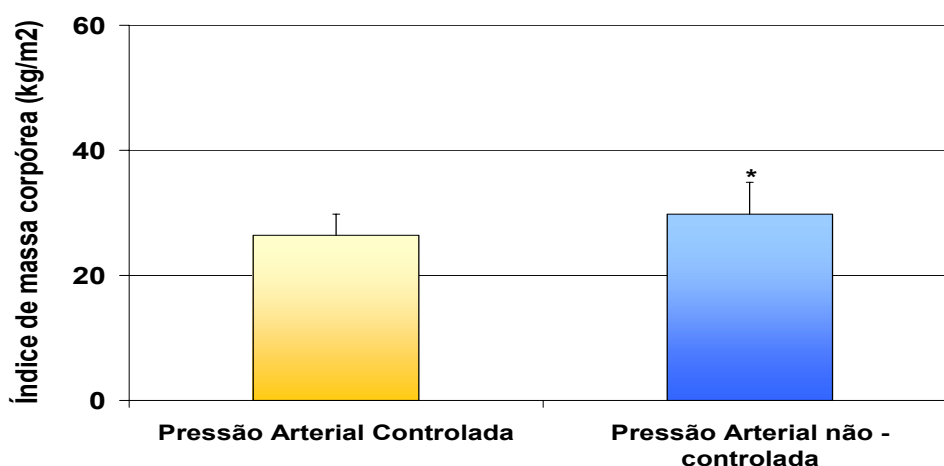


Figura 5. Índice de massa corpórea em indivíduos hipertensos com pressão arterial controlada e não controlada. Teste estatístico aplicado: Teste “*t de Student*”. * $p = 0,02$.

A obesidade com predomínio da deposição de gordura na região abdominal, freqüentemente associa-se à intolerância à glicose, alterações do perfil lipídico e, principalmente, a hipertensão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002, ZANELA e RIBEIRO, 2002), havendo correlação entre ganho ponderal e o excesso de peso com riscos de doenças cardiovasculares. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para sobrepeso e 8% para obesidade. De acordo com o Consenso Latino Americano de Obesidade, cerca de 200 mil pessoas morrem por ano devido a doenças associadas ao excesso de peso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002, SANTOS *et al.*, 2001).

Quanto ao uso de fumo e bebida alcoólica pelos pacientes foi registrado que 30,4% dos pacientes são ex-fumantes, 8,9% são fumantes ativos, 60,7% nunca fumaram, 3% fazem uso de álcool regularmente e 97% não o fazem (tabela 3). Os hipertensos fumantes possuem riscos significativamente superiores de desenvolver complicações cardiovasculares, do que os hipertensos não fumantes, enquanto que a ingestão excessiva de álcool pode induzir hipertensão através da liberação do fator estimulante de corticotrofina do hipotálamo, que estimula a atividade simpática e eleva a pressão arterial (TREADWAY , 2001).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes quanto ao uso de álcool e/ou fumo

	Sim n (%)	Nunca n (%)	Passado n (%)
Álcool	5 (3)	161 (95,8)	2 (1,2)
Fumo	15 (8,9)	103 (60,95)	51 (30,4)

Conforme demonstrado na tabela 4, a presença de acidente vascular cerebral (AVC) foi identificada em 4,8% dos pacientes e 1,2% por Infarto agudo do miocárdio, estas doenças coronarianas são decorrentes da hipertensão e são responsáveis por altas taxas de mortalidade na população. As análises mostram que 12,5% dos pacientes apresentaram glicemia de jejum alterada, enquanto 4,2% referiam diabetes, contudo somente 28,57% destes últimos faziam uso de terapia medicamentosa para diabetes e os demais atribuíam o controle da doença a mudança de estilo de vida.

Tabela 4. Complicações decorrentes e associadas à hipertensão

Fatores de Risco	Presença		Ausência	
	n	%	n	%
AVC	8	4,73	161	95,26
Diabetes	7	4,14	162	95,86
Infarto	2	1,18	167	98,82

Alderman *et al.* (1998), ao tratarem sobre a epidemiologia de risco em hipertensos, consideraram infarto do miocárdio e AVC como sendo os principais eventos adversos relacionados a morbimortalidade de indivíduos hipertensos. Gaziano *et al.* (1999), ao realizarem um estudo com hipertensos que sofreram o primeiro caso de infarto do miocárdio (IM), observaram que estes indivíduos possuíam história pessoal para o diabetes e antecedentes familiares de IM em proporções significativamente superiores aos controles sadios.

A combinação de hipertensão, dislipidemia e a história dos antecedentes familiares se definem como fatores de risco precoces das coronariopatias. Dos entrevistados, 59,5% relatam ter conhecimento da existência de algum parente de 1º grau hipertenso, enquanto que em 32,1% há história familiar positiva em 1º grau para diabetes. Complicações como AVC e infarto em parentes de 1º grau foram relatadas por 18,5% e 7,7% dos entrevistados, respectivamente. Entre os indivíduos que não possuíam histórico pessoal de AVC verificou-se, em parentes de primeiro grau, ausência deste evento ($p = 0,036$).

O tempo de diagnóstico de hipertensão encontra-se representado na figura 6, onde pode ser observado que a maioria dos indivíduos possui diagnóstico de hipertensão há mais de 5 anos (44,9%), sem contudo haver relação com idade ($p=0,12$).

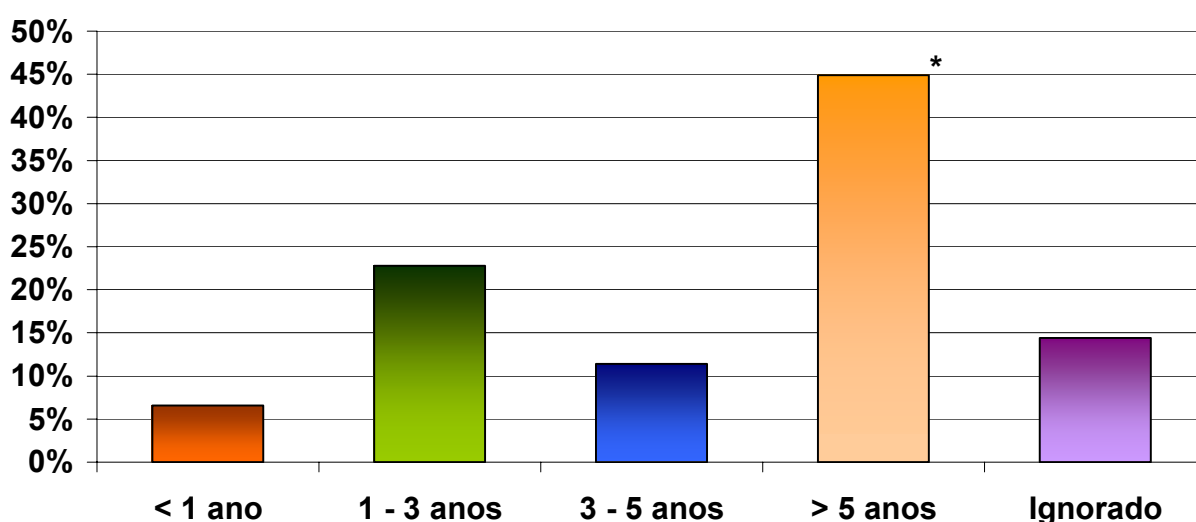


Figura 6. Tempo de diagnóstico de hipertensão arterial. * Testes estatísticos aplicados (ANOVA e teste "t de Student", com $p < 0,05$).

Etapa II: Perfil de Utilização dos Agentes Anti-hipertensivos

5.2 Perfil de Utilização dos Agentes Anti-hipertensivos

A meta da terapêutica com agentes anti-hipertensivos é reduzir a pressão sanguínea e assim, prevenir o excesso de morbimortalidade por doenças cardiovasculares e lesões em órgãos alvo devido à hipertensão (PLAT e SAINI, 1997).

Todos os indivíduos entrevistados no corrente trabalho, adquirem seus medicamentos na farmácia do Hospital Gonzaguinha da Barra do Ceará. Quando não há determinado medicamento na farmácia, os pacientes o compram, quando a droga é de baixo custo, ou simplesmente interrompem a terapêutica com o agente em falta, solicitando quando possível, a substituição do fármaco ao médico responsável pelo programa de diabetes e hipertensão.

A figura 7 mostra a porcentagem de indivíduos que fazem o uso de medicamentos e revela que 33,53% dos pacientes utilizam a monoterapia, enquanto 66,47% fazem uso de dois ou mais agentes anti-hipertensivos combinados. Akashi *et al.* (1998), observaram a utilização da monoterapia em 60,7% e de terapia combinada em 39,3% na amostra de pacientes estudada no Hospital das Clínicas da FMUSP, entre outubro de 1995 e abril de 1996. Da mesma maneira, Lunet e Barros, (2002) também observaram o predomínio do uso de monoterapia (69,1%) sobre terapêutica associada (30,9%) em estudo realizado na cidade do Porto em Portugal.

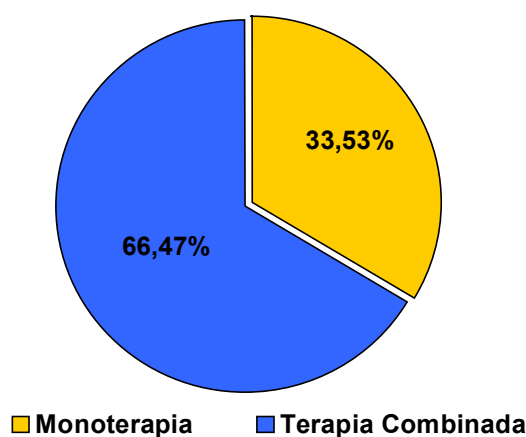


Figura 7. Distribuição dos pacientes hipertensos, em uso de terapia medicamentosa, nos diferentes regimes terapêuticos. Teste estatístico aplicado = Qui-quadrado ($\chi^2 = 35,8$, com $p < 0,05$).

Tasca (1998) observou semelhança entre a prevalência dos regimes terapêuticos observados, onde 46,2% e 46,4% dos hipertensos faziam uso de monoterapia e terapia combinada, respectivamente, em estudo de utilização de agentes anti-hipertensivos numa unidade básica de saúde, na cidade de Maringá/PR.

Ojeda *et al.* (2000), descreveram a predominância do regime de monoterapia (68%) sobre a terapia combinada (32%), ao determinar a prevalência do uso de agentes anti-hipertensivos, em uma amostra de pacientes ambulatoriais do Instituto de Previdência Social da província de Misiones na Argentina. Entretanto, Villalba *et al.* (2001), descreveram uma prevalência de 65,3% de hipertensos que utilizavam combinação de agentes anti-hipertensivos, enquanto 34,7% seguiam regime de monoterapia, num estudo realizado em hipertensos hospitalizados, na cidade de Havana/Cuba.

Os resultados apresentados na literatura não corroboram os dados observados na presente pesquisa, o que talvez se deva a características próprias da padronização terapêutica local, com seguimento de diferentes *guidelines* ou mais precisamente por diferenças observadas entre os grupos como idade, grau e tipo de hipertensão, nível sócio-econômico.

Os regimes de tratamento observados distribuíram-se proporcionalmente em ambos os sexos ($p=0,97$), o que está concordante com estudo realizado por Lunet e Barros (2002), no qual se avaliou a diferença entre os sexos no tratamento da hipertensão arterial.

O número de vezes em que cada agente anti-hipertensivo foi prescrito encontra-se representado na tabela 5, na qual se pode observar que os diuréticos constituem a classe mais prescrita (68,26%) e os diuréticos tiazídicos (61,08%), mais precisamente a hidroclorotiazida, foram os fármacos mais utilizados, seguidos dos IECA e inibidores adrenérgicos com 52,69% e 40,14%, respectivamente. Nenhum paciente utilizava vasodilatadores diretos e/ou antagonistas do receptor da angiotensina II.

Tabela 5. Prevalência dos medicamentos prescritos por classe terapêutica

Classe Farmacológica	(n)	(%)*
Diuréticos (C03)	114	68,26
De alça (C03C A)	12	7,2
Tiazídicos (C03A A)	102	61,08
IECA (C09)	88	52,69
Inibidores Adrenérgicos (C02)	67	40,14
Ação Central (C02A)	18	10,8
beta – bloqueador (C07)	49	29,34
Antagonistas do Cálcio (C08)	21	12,57
Fenilalquilaminas (C08D A)	18	10,8
Diidropiridinas (C08C A)	2	1,2
Benzotiazepínicos (C08D B)	1	0,6

* A prevalência de cada classe terapêutica foi calculada com base no número total de pacientes pesquisados que faziam uso de terapêutica medicamentosa (n=168)

As especialidades farmacêuticas mais prescritas estão representadas na figura 8, sendo a hidroclorotiazida o fármaco mais prevalente com 60,11%, achado este concordante com trabalho realizado por Tasca (1998), cujo estudo revelou os diuréticos como fármacos mais prescritos, sendo a hidroclorotiazida responsável por 41,7% das prescrições.

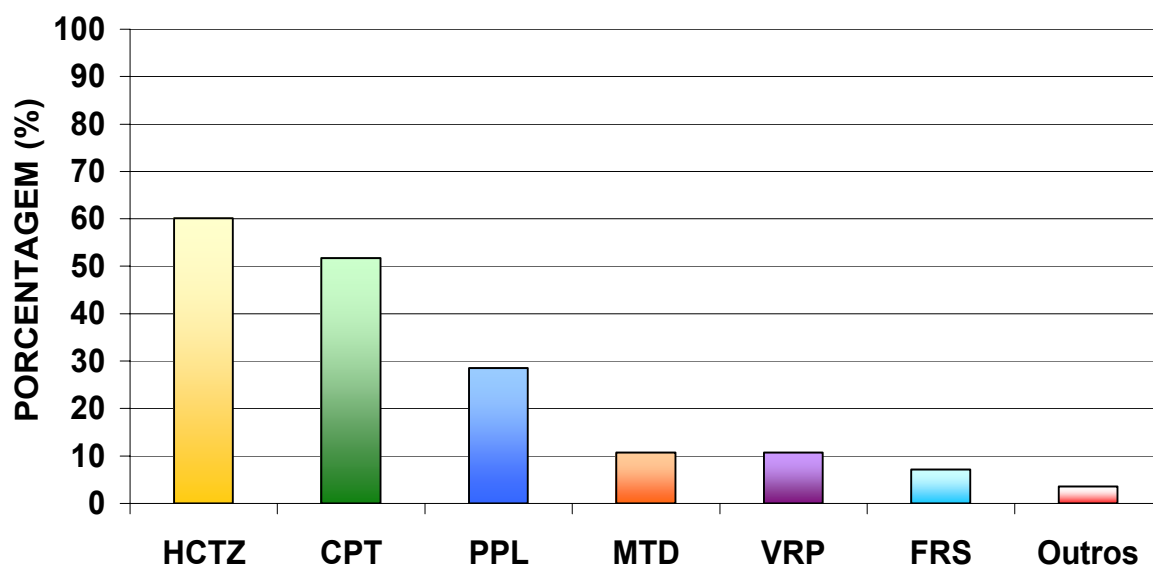


Figura 8. Prevalência da prescrição de agentes anti-hipertensivos. * A prevalência de cada medicamento foi calculada com base no número total de pacientes pesquisados que faziam uso de terapêutica medicamentosa (n=168). HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemida.

Mendelson *et al.* (1999), demonstraram que o uso de diuréticos, IECA e β -bloqueadores foi adotado em 49%, 42% e 28% respectivamente do grupo de pacientes estudados.

Akashi *et al.* (1998) fazem referência a uma pesquisa realizada em várias cidades brasileiras, na qual observou-se que os agentes anti-hipertensivos mais prescritos nos consultórios de cardiologia são os IECA, seguidos dos beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e metildopa, em ordem decrescente de preferência. Contudo, estudo realizado pelo mesmo autor mostrou um perfil de utilização de agentes anti-hipertensivos diferente, visto que prevaleceu o uso de diuréticos tiazídicos, seguidos por metildopa, IECA, bloqueadores dos canais de cálcio e beta-bloqueadores, respectivamente.

Os resultados obtidos por Ojeda *et al.* (2000), mostram os IECA como grupo de fármacos mais prescrito, seguido dos bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores, diuréticos, antagonistas dos receptores de angiotensina II e inibidores adrenérgicos de ação central.

Quanto ao perfil de utilização dos medicamentos a literatura mostra que a prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos varia nas diferentes pesquisas. No presente estudo os critérios de exclusão adotados (diabéticos e

gestantes, dentre outros) direcionou mais o trabalho tornando-o mais preciso ao analisar o perfil de prescrições, visto que, muitos medicamentos são preconizados para hipertensos em situações especiais (ex: metildopa na gravidez), enquanto outros são contra-indicados (ex: β -bloqueadores na asma).

Outro fato que pode estar contribuindo para as diferenças entre o perfil de utilização de agentes anti-hipertensivos quando comparada com os estudos anteriormente citados, é o predomínio da terapêutica combinada no grupo analisado, o que difere de alguns dos estudos analisados.

O captopril foi a droga mais prescrita em regime de monoterapia com 37,5% das indicações, seguido por propranolol (23,2%), hidroclorotiazida (19,6%), metildopa (8,9%), verapamil (5,4%) e furosemida (3,6%), como mostra a figura 9.

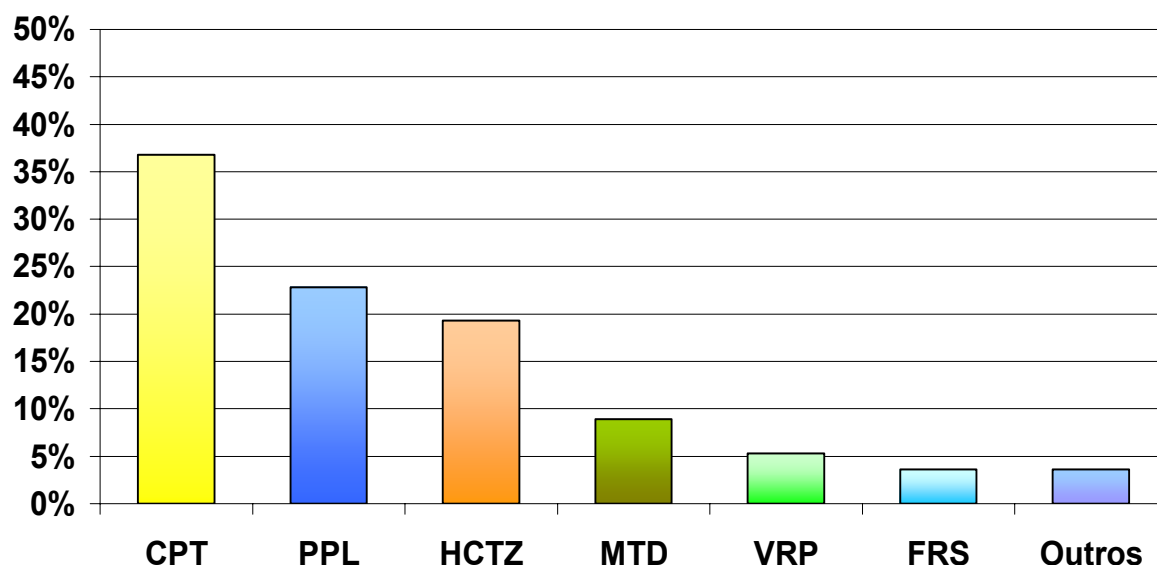


Figura 9. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos em monoterapia. n = 56. HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemida

As drogas a serem utilizadas como primeira opção na terapêutica anti-hipertensiva, segundo o VI JNC são os diuréticos e os beta-bloqueadores (VI JNC, 1997; OJEDA *et al.*, 2000), contudo as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial sugerem o uso de qualquer grupo de anti-hipertensivos para o tratamento inicial, especialmente para pacientes no estágio I que não responderam a mudanças de estilo de vida, com exceção dos vasodilatadores de ação direta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Não houve relação entre o regime terapêutico adotado e o tempo de diagnóstico ($p=0,13$), o que dificulta uma reflexão mais elaborada a cerca dos regimes terapêuticos. A maior prevalência do uso de captopril em monoterapia contraria o VI JNC, mas está de acordo com as IV diretrizes brasileiras de hipertensão arterial.

Sendo a medida da pressão arterial o melhor parâmetro de avaliação da eficácia terapêutica dos agentes anti-hipertensivos, pode estar havendo uma possível inadequação na indicação de alguns fármacos ou monitorização ineficiente, visto que somente 23,22% dos indivíduos em uso de monoterapia e 10,8% em uso de terapia combinada mantêm o controle de seus níveis tensóricos (figura 10).

Mesmo havendo um controle inadequado dos níveis tensóricos dos indivíduos hipertensos em uso de monoterapia, estes ainda possuem melhor controle da pressão arterial do que os indivíduos em uso de combinações terapêuticas ($p=0,03$).

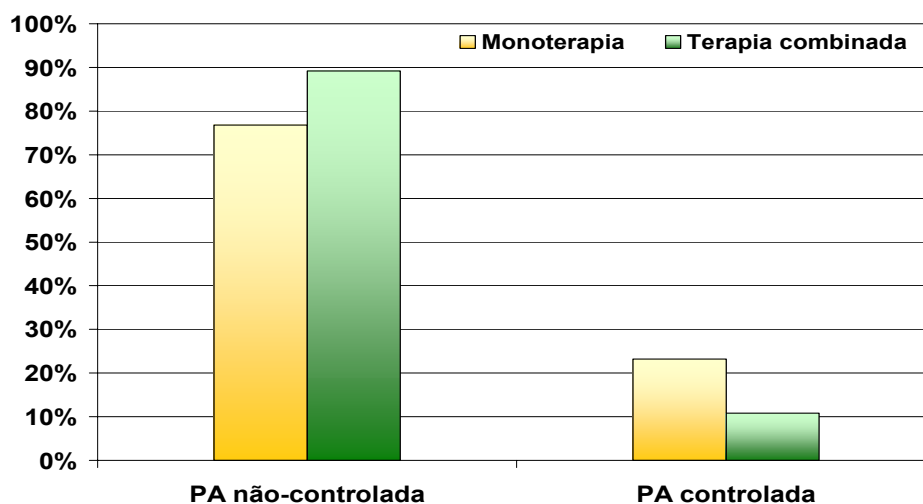


Figura 10. Distribuição dos indivíduos hipertensos tratados de acordo com o controle da pressão arterial nos diferentes regimes terapêuticos. Teste estatístico aplicado= Qui-quadrado ($\chi^2 = 3,88$, com $p = 0,04$).

Nas associações medicamentosas verificou-se elevada prescrição de hidroclorotiazida (81,8%), seguida por captopril (59,5%), propranolol (31,5%),

verapamil (13,5%), metildopa (11,7%) e furosemida (9%), como mostra a figura 11.

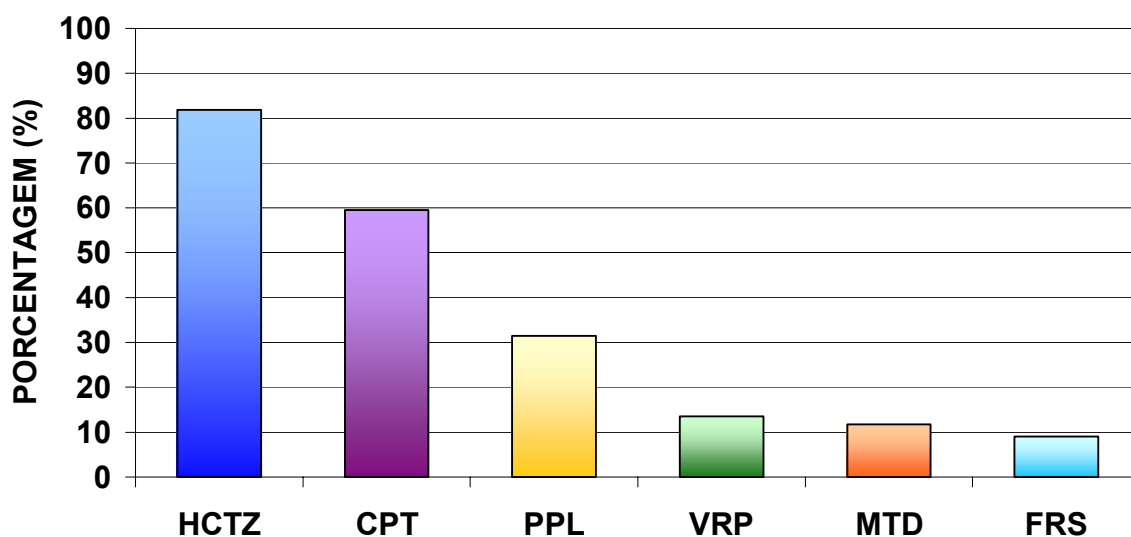


Figura 11. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos em terapia combinada. n = 111. HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemida

O estudo realizado por Akashi *et al.* (1998) também apresenta elevada prevalência de tiazídicos (66,7%) na terapêutica combinada, principalmente em associações com metildopa, IECA e bloqueadores dos canais de cálcio.

No presente estudo, as combinações mais prevalentes foram aquelas que envolveram o uso de hidroclorotiazida associada com captopril, propranolol e verapamil, respectivamente (figura 12).

Ojeda *et al.* (2000), também referem como combinação mais freqüente o uso simultâneo de diurético e IECA.

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial apresenta um fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial, bem como ressalta a importância da disponibilização de pelo menos quatro diferentes classes de agentes anti-hipertensivos pelo governo, para o tratamento da hipertensão na população carente. Este documento também enfatiza a necessidade do uso de diuréticos na vigência de esquemas terapêuticos que envolvam mais de duas diferentes classes de agentes anti-hipertensivos. Não foi verificada nesta pesquisa nenhuma associação tripla que contrarie essa indicação.

Utilização simultânea de hidroclorotiazida e captopril foi a combinação terapêutica mais freqüentemente observada, distribuindo-se proporcionalmente em ambos os sexos.

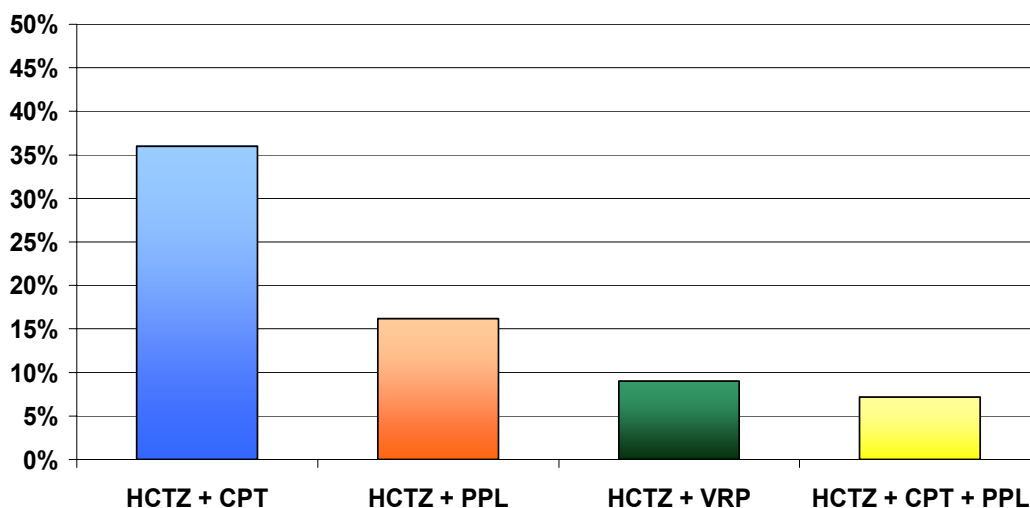


Figura 12. Principais associações de agentes anti-hipertensivos encontradas em terapia combinada. n = 111. HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemida.

Segundo a literatura, a associação de captopril, o mais conhecido IECA, à hidroclorotiazida, o mais prescrito diurético tiazídico, em doses baixas, oferece vantagens características do anti-hipertensivo ideal, como, controle da pressão arterial, redução da mortalidade cardiovascular, proteção cardíaca e renal, custo acessível e baixa incidência de efeitos colaterais (SANTELLA e MION JÚNIOR, 1998) justificando-se ainda pelo fato de que a diurese produzida por tiazídicos normalmente produz elevação compensatória nos níveis de angiotensina II, isto é prevenido pela adição de um IECA (PLAT E SAINI, 1997).

O uso de hidroclorotiazida associada ao propranolol ocorreu em 16,2% dos indivíduos. Os betabloqueadores reduzem a secreção de renina, exercendo importante ação ao ser associado com um diurético, visto que estes últimos elevam a angiotensina II através do aumento dos níveis séricos de renina (PRISANT e DOLL, 1997).

A hidroclorotiazida e o captopril foram mais prescritos em associação do que em monoterapia (tabela 6), enquanto os demais agentes anti-hipertensivos distribuíram-se proporcionalmente entre os dois regimes terapêuticos (figura 13).

Mesmo sendo o fármaco mais prescrito em monoterapia, o captopril ainda foi mais prescrito em terapia combinada, fato este que pode ser atribuído ao bom

controle dos níveis tensóricos observados em pacientes tratados com a associação terapêutica entre captopril e hidroclorotiazida (SANTELLA e MION JÚNIOR, 1998).

Tabela 6. Prescrição de anti-hipertensivos nos diferentes regimes terapêuticos

Drogas	Monoterapia*		Terapia Combinada **		p
	n	%	n	%	
Hidroclorotiazida*	11	19,6	91	81,8	< 0.001
Propranolol*	13	23,2	35	31,5	0.26
Captopril*	21	37,5	66	59,5	0.007
Verapamil**	3	5,4	15	13,5	0,12
Metildopa**	5	8,9	13	11,7	0,79
Furosemina**	2	3,6	10	9	0,34

* Teste estatístico = Qui- quadrado (X^2 Hidroclorotiazida = 60,85; X^2 Propranolol = 1,26; X^2 Captopril = 7,19). ** Teste estatístico = Teste Exato de Fisher.

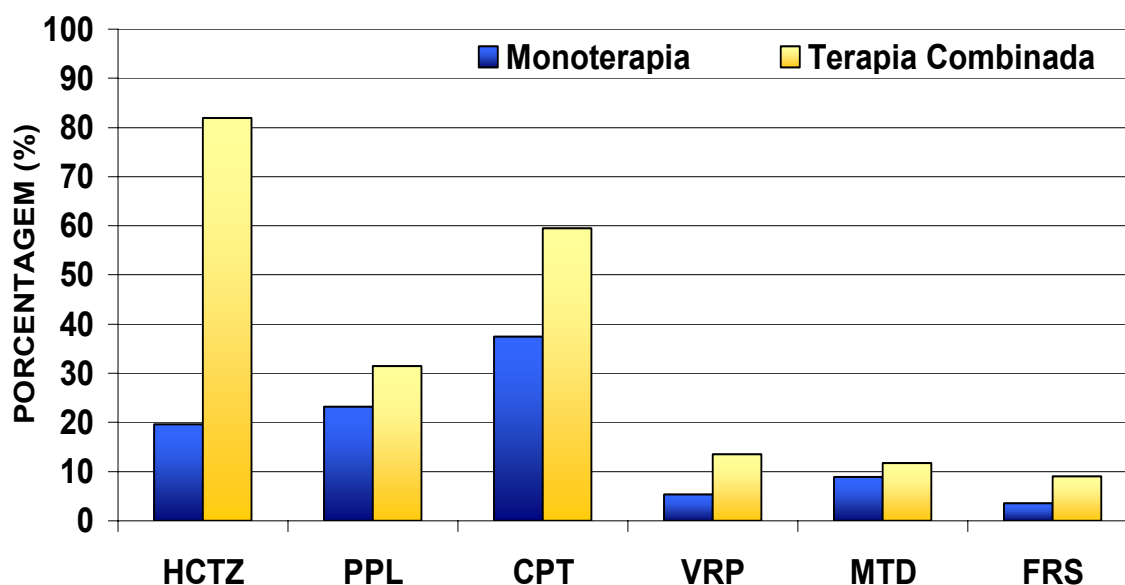


Figura 13. Prevalência da prescrição de agentes anti-hipertensivos por regime terapêutico. HCTZ ($p < 0,001$), CPT ($p < 0,007$), PPL ($p = 0,26$), VRP ($p = 0,12$), MTD ($p = 0,79$), FRS ($p = 0,34$). HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemina. Testes estatísticos aplicados: Qui-quadrado com correção de Yates e Teste exato de Fisher.

Akashi *et al.* (1998) não encontraram diferenças importantes relacionadas à prevalência da prescrição dos agentes anti-hipertensivos em monoterapia ou terapia combinada, contudo Lunet e Barros (2002) observaram variações na prevalência de agentes anti-hipertensivos nos diferentes regimes terapêuticos, entretanto esta diferença encontrava-se ligada ao sexo.

A preferência pelo regime da terapia combinada ao se prescrever hidroclorotiazida reflete a provável aplicação das recomendações das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, que sugere a adição de diuréticos a associações de agentes anti-hipertensivos, principalmente quando se trata de combinações triplas.

Alguns fármacos foram mais prescritos em um determinado sexo, o propranolol foi mais prevalente em mulheres ($p = 0,01$), enquanto o verapamil nos homens ($p = 0,01$), os demais agentes anti-hipertensivos foram indicados proporcionalmente em ambos os sexos (tabela 7). Hidroclorotiazida e captopril foram os fármacos mais utilizados em ambos os sexos.

Tabela 7. Prevalência dos agentes anti-hipertensivos por sexo

Droga	Feminino		Masculino		p
	n	%	n	%	
Hidroclorotiazida*	75	62,5	26	56,5	0,48
Propranolol*	41	33,9	7	15,2	0,01
Captopril*	61	50,4	26	56,5	0,45
Verapami**	8	6,6	10	21,7	0,009
Metildopa**	13	10,7	5	10,9	1,0
Furosemida**	7	5,8	5	10,9	0,32

* Teste estatístico aplicado = Qui-quadrado com correção de Yates (X^2 Hidroclorotiazida = 0,5; X^2 Propranolol = 5,81; X^2 Captopril = 0,57). ** Teste estatístico = Teste Exato de Fisher.

Klungel *et al.* (1997) ao revisar estudos populacionais sobre o tratamento da hipertensão concluiu que as mulheres utilizam mais freqüentemente os diuréticos, enquanto os homens usam beta-bloqueadores, IECA e antagonistas do cálcio. Contudo Carvalho *et al.* (2003), observaram através de estudos epidemiológicos que a hidroclorotiazida foi o medicamento mais utilizado em

indivíduos hipertensos de ambos os sexos, atendidos em uma unidade básica de saúde na cidade de Londrina/PR.

Lunet e Barros (2002) observaram diferenças ligadas ao sexo na terapêutica anti-hipertensiva, principalmente associadas ao tipo de regime. No estudo realizado por estes autores foi verificado que na monoterapia os IECA e AAll foram mais freqüentes nos homens, enquanto os diuréticos foram mais prescritos no sexo feminino. Na terapêutica combinada, os IECA, AAll e diuréticos eram proporcionalmente mais utilizados nas mulheres e os bloqueadores dos canais de cálcio e beta-bloqueadores eram mais prevalentes nos homens.

Neste estudo, observamos que houve um padrão semelhante na prevalência dos agentes anti-hipertensivos prescritos em ambos os sexos, nos diferentes regimes terapêuticos. A hidroclorotiazida e foi mais prescrita em combinação do que em monoterapia em ambos os sexos, enquanto os demais agentes anti-hipertensivos distribuíram-se proporcionalmente entre os dois regimes terapêuticos observados (tabela 8).

Tabela 8. Distribuição dos agentes anti-hipertensivos conforme sexo e regimes terapêuticos

Droga	Sexo Feminino*					Sexo Masculino **				
	Monoterapia		Combinada		p	Monoterapia		Combinada		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
HCTZ	8	20	67	83,3	0,0002	3	18,8	23	76,7	0,02
PPL	10	25	31	38,3	0,13	3	18,8	4	13,3	0,36
CPT	15	37,5	46	56,8	0,053	6	37,5	20	66,7	0,057
VRP	1	2,5	7	8,6	0,68	2	12,5	8	26,6	1,0
MTD	4	10	9	11,1	0,52	1	6,3	4	13,3	1,0
FRS	1	2,5	6	7,4	1,0	1	6,3	4	13,3	1,0

* Testes estatísticos aplicados = Qui-quadrado com correção de Yates (X^2 HCTZ = 43,46; X^2 PPL = 1,87; X^2 CPT = 3,54), e teste exato de Fisher (VRP, MTD e FRS). ** Testes estatísticos = Qui-quadrado com correção de Yates (X^2 CPT = 3,61) e Teste Exato de Fisher (HCTZ, PPL, VRP, MTD e FRS). HCTZ= Hidroclorotiazida, PPL= Propranolol, CPT= Captopril, MTD= Metildopa, VRP= Verapamil, FRS= Furosemida.

Prevaleceram as doses terapêuticas intermediárias, não havendo pacientes fazendo uso de doses de anti-hipertensivos consideradas acima da

dose terapêutica, assim como não foi observada a existência de doses sub-terapêuticas, como se pode observar na tabela 9. Entretanto o que se pode observar no grupo estudado é a opção pelo uso de terapia combinada em baixas doses, o que pode ser importante na prevenção de eventos adversos dose-dependentes.

Todavia as IV diretrizes brasileiras de hipertensão arterial (2002) recomenda o uso de monoterapia inicial, e se mesmo que esta seja bem tolerada pelo paciente, mas não houver controle adequado da pressão arterial, deve-se tentar elevar a dose ao máximo antes de se adicionar um novo agente anti-hipertensivo, salvo em situações nas quais se desenvolvam efeitos adversos dose-dependentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Tabela 9. Perfil das doses dos principais agentes anti-hipertensivos prescritos

Droga	Doses Prescritas (mg/dia)	Mediana das doses (mg/dia)	Doses Preconizadas (mg/dia)**
HCTZ	25*, 50	25	12,5 – 50
CPT	25, 50*, 75	80	25 – 150
PPL	40, 60, 80*, 120	50	40 – 240
MTD	250, 500, 1000*	750	250 – 1500
VRP	80, 160*, 240	160	120 – 360
FRS	40*	40	20 - ***

* Doses utilizadas com maior frequência. ** Doses mínimas e máximas recomendadas pelo IV Consenso Brasileiro de Hipertensão. *** Variável de acordo com a indicação clínica

No indivíduo hipertenso, além do uso dos agentes que controlam esta patologia crônica, também tem se tornado de grande importância a realização de profilaxia com aspirina (AAS), na prevenção de eventos cardiovasculares. (HASSAN e AMONKAR, 1998)

Estudo realizado por Hassan e Amonkar (2001), mostram que a prevalência do uso de ácido acetil salicílico (AAS) na prevenção primária e

secundária de doenças cardiovasculares aumentou entre os anos de 1997 e 1999, período da pesquisa, sendo mais evidente entre brancos, homens e na faixa etária de 65 a 74 anos.

Na presente pesquisa foi observado que 11,9% dos hipertensos utilizavam o AAS juntamente com a medicação anti-hipertensiva (figura 14). Houve relação entre o uso de AAS e ausência de AVC ($p < 0,05$), contudo é importante observar-se que não foi realizado um estudo de coorte ou caso-controle para se estabelecerem relações de causa e efeito, como também os indivíduos que desenvolveram AVC não foram questionados quanto à realização de prevenção primária com AAS ou se a prescrição do AAS só ocorreu após os mesmos terem desenvolvido episódio de AVC, o que caracterizaria uma prevenção secundária.

Nos indivíduos do sexo masculino, a prescrição de AAS prevaleceu naqueles em uso de monoterapia ($p < 0,05$), o mesmo não ocorreu no sexo feminino.

O uso do cloreto de potássio (KCl) também foi avaliado como meio de reposição do potássio, visto que a hipocalemia é a alteração metabólica mais freqüente entre os hipertensos que utilizam diuréticos (PLAT E SAINI, 1997; WEINBERGER, 1983).

Foi observado que 16,1% dos indivíduos utilizavam o cloreto de potássio (figura 14), tendo sido este mais prescrito juntamente com a hidroclorotiazida ($p < 0,009$), com a finalidade de prevenir a hipocalemia, bem como de corrigir a depleção de potássio naqueles indivíduos que já manifestavam características clínicas da diminuição das concentrações séricas de potássio.

A combinação de diuréticos com beta-bloqueadores pode reduzir a perda de potássio em comparação com diurético isolado (PRISANT e DOLL, 1997).

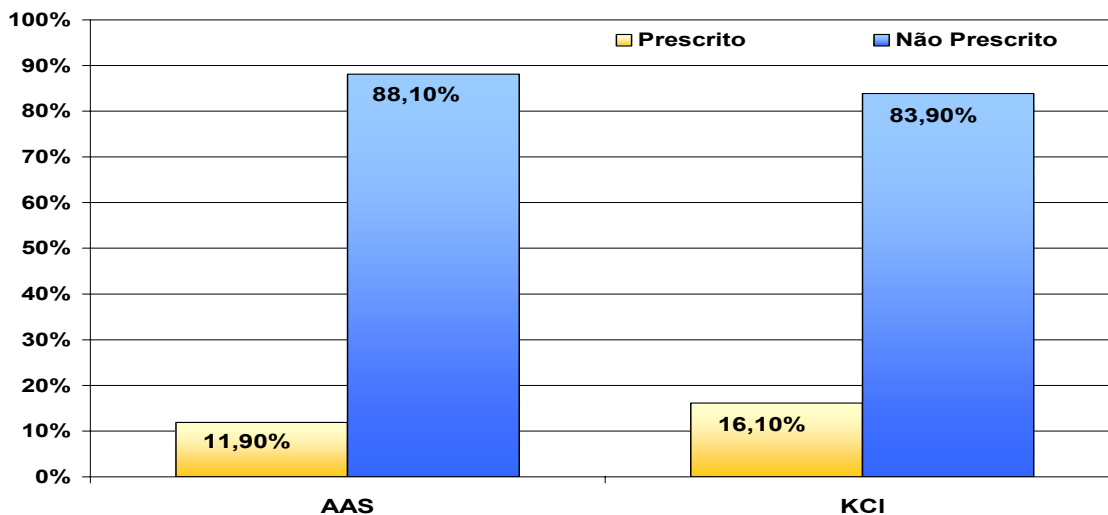


Figura 14. Prevalência do uso de ácido acetil salicílico (AAS) e cloreto de potássio (KCl) em indivíduos hipertensos. n= 168

Evidências clínicas comprovam que a redução da pressão sanguínea reduz os riscos de mortalidade cardiovascular prematura (GRÉGOIRE *et al.*, 2002; MACMAHON *et al.*, 1990; PSATY *et al.*, 1997), entretanto alguns estudos têm mostrado que a eficácia do tratamento anti-hipertensivo esbarra na baixa aderência ao tratamento, o que ocorre principalmente em indivíduos jovens, homens e em regimes de doses de mais de uma vez ao dia (GRÉGOIRE *et al.*, 2002; BLOOM, 1998; CARO *et al.*, 1999).

Grégoire *et al.* (2002), ao realizarem um estudo para avaliar os determinantes do abandono da terapêutica anti-hipertensiva, identificaram que os indivíduos que detectaram alguma reação adversa à terapêutica anti-hipertensiva possuíam probabilidade 1,91 (IC 95%: 1.47 – 2.47) vezes maior de abandonar o tratamento do que aqueles indivíduos que não identificaram efeitos relacionados à medicação.

Dentre os indivíduos analisados, 18,93% relataram a presença de algum sintoma atribuído à medicação anti-hipertensiva utilizada (figura 15), destes 37,5% associavam os sintomas ao uso de um determinado fármaco. Tontura, cefaléia, insônia e tosse foram os efeitos indesejados mais citados e segundo os entrevistados, o captopril foi o medicamento mais associado a estas ocorrências.

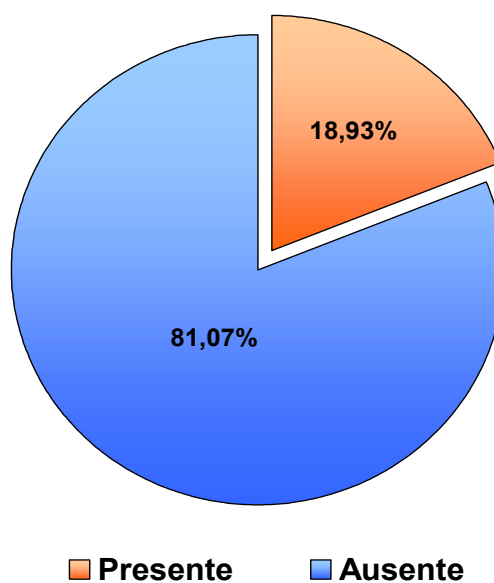


Figura 15. Prevalência de eventos adversos relatados pelos pacientes hipertensos.

Etapa III: Análise do perfil lipídico dos indivíduos hipertensos

5.3 Análise dos Parâmetros Laboratoriais dos Pacientes hipertensos

Compareceram para coleta sanguínea 144 dos 169 indivíduos entrevistados e destes 18 apresentaram glicemia de jejum maior que 110 mg/dL (figura 16), sendo portanto excluídos da investigação do perfil lipídico pela presença de diabetes ou suspeita de intolerância à glicose, uma vez que indivíduos com estes distúrbios metabólicos apresentam alterações do metabolismo lipídico que poderiam interferir na interpretação dos dados nesta etapa do estudo.

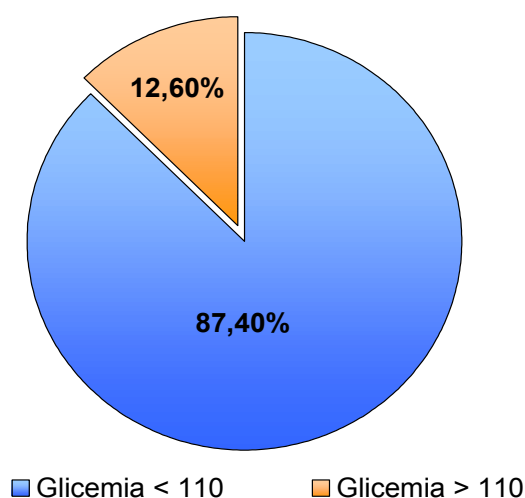


Figura 16. Distribuição dos indivíduos hipertensos conforme os níveis séricos de glicose.

Elevações séricas das enzimas hepáticas AST e ALT ocorreram em 32,00% e 5,70% dos pacientes, respectivamente. Enquanto que elevações de uréia ocorreram em 8,70% dos indivíduos e creatinina em 14,30%, todavia nenhum diagnóstico de insuficiência renal ou hepática foi concluído, e desta maneira nenhum paciente foi excluído da pesquisa em função de alterações hepáticas e/ou renais (figura 17).

O tratamento da hipertensão em pacientes com função renal normal geralmente não causa disfunção renal. Entretanto, em pacientes com hipertensão e insuficiência renal crônica, não é incomum que ocorra elevação das concentrações séricas de creatinina quando a pressão sanguínea está baixando (PALMER, 2002), contudo na presente pesquisa não houve acompanhamento

destes indivíduos desde o início da terapêutica, não sendo portanto, pertinente afirmar que as alterações encontradas na função renal estejam agravadas pela terapêutica medicamentosa.

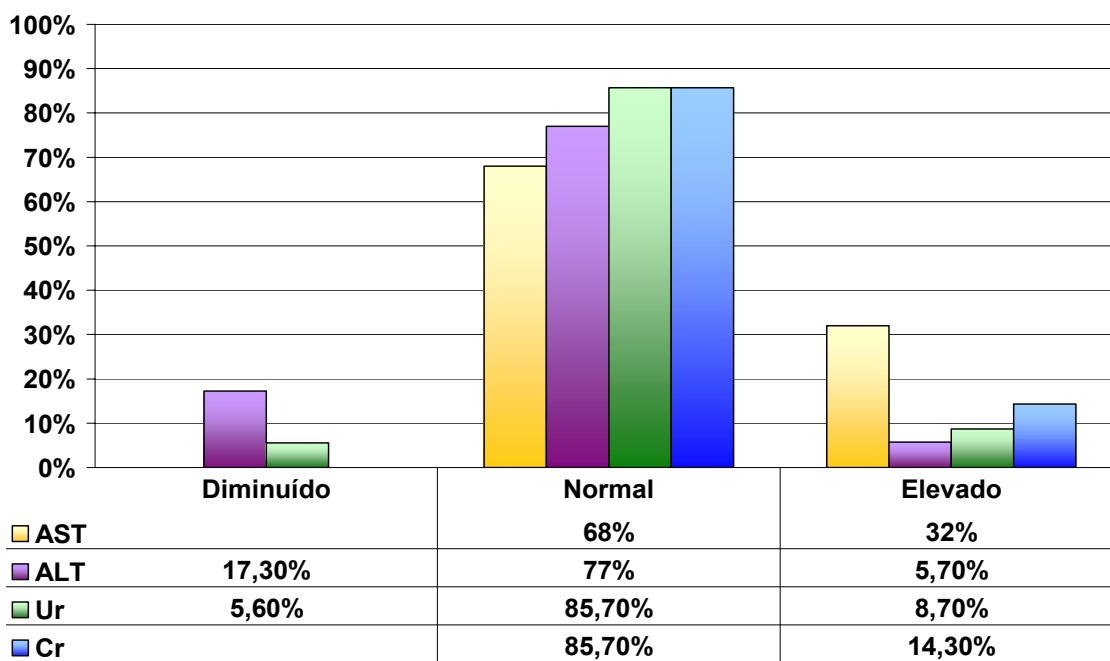


Figura 17. Comportamento das enzimas hepáticas AST e ALT e dos marcadores de função renal, uréia e creatinina em indivíduos hipertensos.

Trabalhos recentes mostram associações específicas entre a hipertensão e dislipidemia em uma proporção substancial. As anormalidades do metabolismo lipídico em indivíduos hipertensos caracterizam-se por elevação de colesterol, LDL e triglicerídeos, com diminuição do HDL (KANNEL, 2000; COBBE, 1998; ESCRIBÁ, 2002) e de menores e mais densas partículas de LDL do que em indivíduos não hipertensos (COBBE, 1998; ESCRIBÁ *et al.*, 2002; GRUNDY, 1998).

No presente trabalho observou-se que não houve diferença significativa nos lipídios séricos entre os grupos de pacientes com PA controlada e não controlada, entretanto 64,80% dos indivíduos mostraram alterações metabólicas relacionadas ao perfil lipídico, enquanto 35,20% apresentaram níveis de lipídios dentro dos valores aceitáveis (figura 18).

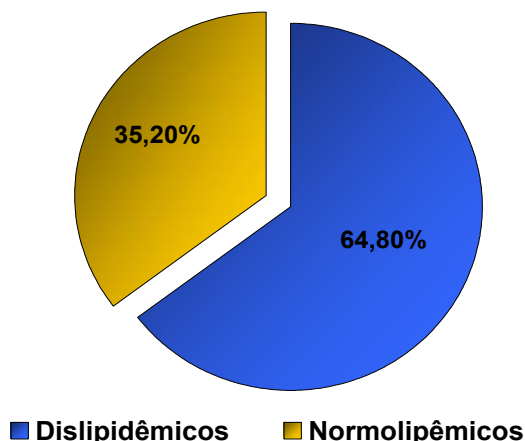


Figura 18. Distribuição dos pacientes hipertensos segundo a presença ou ausência de alterações do perfil lipídico

Não houve correlação entre a presença de dislipidemia e variáveis como sexo, idade, história familiar, fumo, alcoolismo, pressão arterial e regime terapêutico ($p > 0,05$). No entanto a existência de uma associação entre sexo e a presença de dislipidemia pode ser uma realidade para algumas populações, como observou González *et al.* (1999), ao relatar a existência de uma associação significativa entre sexo feminino e elevações de colesterol, LDL e triglicédeos, em estudo realizado em mexicanos hipertensos.

Vários estudos mostram que o fumo também eleva os riscos associados a dislipidemia, sendo que o seu impacto aterogênico parece derivar do efeito no transporte de oxigênio, adesividade plaquetária, irritabilidade miocárdica, valores de HDL, níveis de catecolaminas, ácidos graxos e resistência vascular periférica (KANNEL *et al.*, 1981). É provável que prostaglandinas estejam envolvidas nos efeitos do cigarro sobre a adesividade plaquetária (KANNEL *et al.*, 1981).

Natarajan *et al.* (2003), com o objetivo de investigar prevalência e o tratamento de fatores de risco cardiovasculares na população americana no período de 1984 a 1998, relataram que a prevalência de hipercolesterolemia aumentou de 47% em 1987 para 70% em 1998, um aumento de cerca de 1,70% ao ano.

A população estudada apresentou elevada prevalência de alterações do perfil lipídico e controle inadequado dos níveis tensóricos. O uso de tratamento medicamentoso para controle do metabolismo lipídico não é aplicado aos referidos

pacientes, e isto ocorre porque a medicação hipolipemiante possui um custo elevado e não figura na lista de medicamentos essenciais distribuídos gratuitamente pelo Governo Federal. Contudo algumas abordagens referentes à correção dos hábitos alimentares e a prática de atividade física constituiriam alternativas de tratamento eficazes para esta população.

A figura 19 apresenta a porcentagem de pacientes com os diferentes tipos de dislipidemias, onde se observa que a dislipidemia mista, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia foram encontradas em 46,40%, 39%, 14,6%, respectivamente.

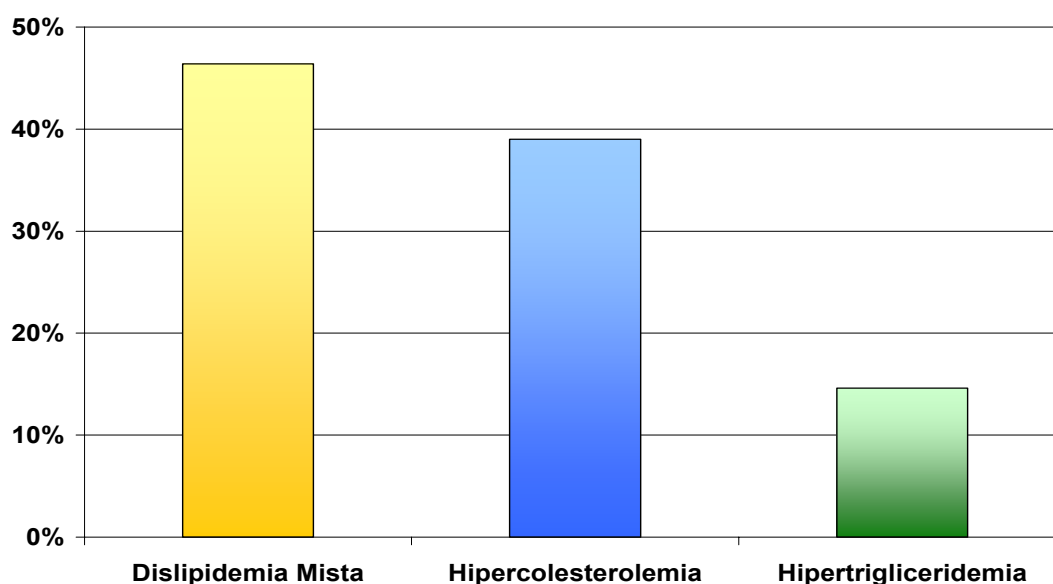


Figura 19. Classificação laboratorial das dislipidemias em indivíduos hipertensos com alterações de perfil lipídico

A tabela 10 apresenta a relação entre os tipos de dislipidemias presentes no grupo e algumas das variáveis estudadas, a fim de verificar a existência de possíveis associações relevantes, o que não foi identificado nesta análise, havendo uma certa proporcionalidade na distribuição destas variáveis entre os diferentes grupos de dislipidêmicos, segundo classificação laboratorial.

Tabela 10. Relação entre fatores de risco para doenças ateroscleróticas e dislipidemias

Fatores de Risco	Tipo de Dislipidemia			p
	HCT	HTG	Mista	
Sexo (%)				
Masculino*	18,57	25,00	23,68	0,85
Feminino*	81,25	75,00	76,32	
Idade (anos)**	58,53	56,92	61,53	0,35
IMC (Kg/m²)**	27,98	28,67	29,62	0,5
Pressão Arterial (mmHg)***				
Sistólica	144,37	143,33	147,10	0,87
Diastólica	93,12	90,83	88,42	0,08
Antecedentes Pessoais Patológicos (%)****				
AVC	3,12	-	5,26	0,41
Diabetes	3,12	8,33	-	0,54
Infarto	-	-	-	-
Hábitos Sociais (%)****				
Fumo	9,37	-	7,89	0,81
Álcool	3,12	8,33	-	0,25
Antecedentes Familiares Patológicos (%)*				
AVC	9,37	16,70	13,16	0,55
Diabetes	40,62	25,00	28,95	0,66
Hipertensão	53,12	66,70	60,53	0,73
Infarto****	6,25	8,33	5,26	0,65

Foram considerados nesta análise os antecedentes pessoais patológicos em primeiro grau. Testes estatísticos aplicados: *Qui-quadrado com correção de Yates (χ^2), ** ANOVA, *** "t de Student", **** exato de Fisher. HCT=hipercolesterolemia. HTG = hipertrigliceridemia. IMC = Índice de massa corpórea. AVC = acidente vascular cerebral.

As investigações referentes ao perfil lipídico revelaram que 55,60% dos pacientes apresentaram níveis de colesterol superior a 200mg/dL, 40,50% triglicerídeos acima de 150 mg/dL e 56% LDL acima de 130mg/dL.

Os níveis séricos de HDL mostraram-se abaixo dos valores de referência em 53,60% dos pacientes, como representado na figura 20.

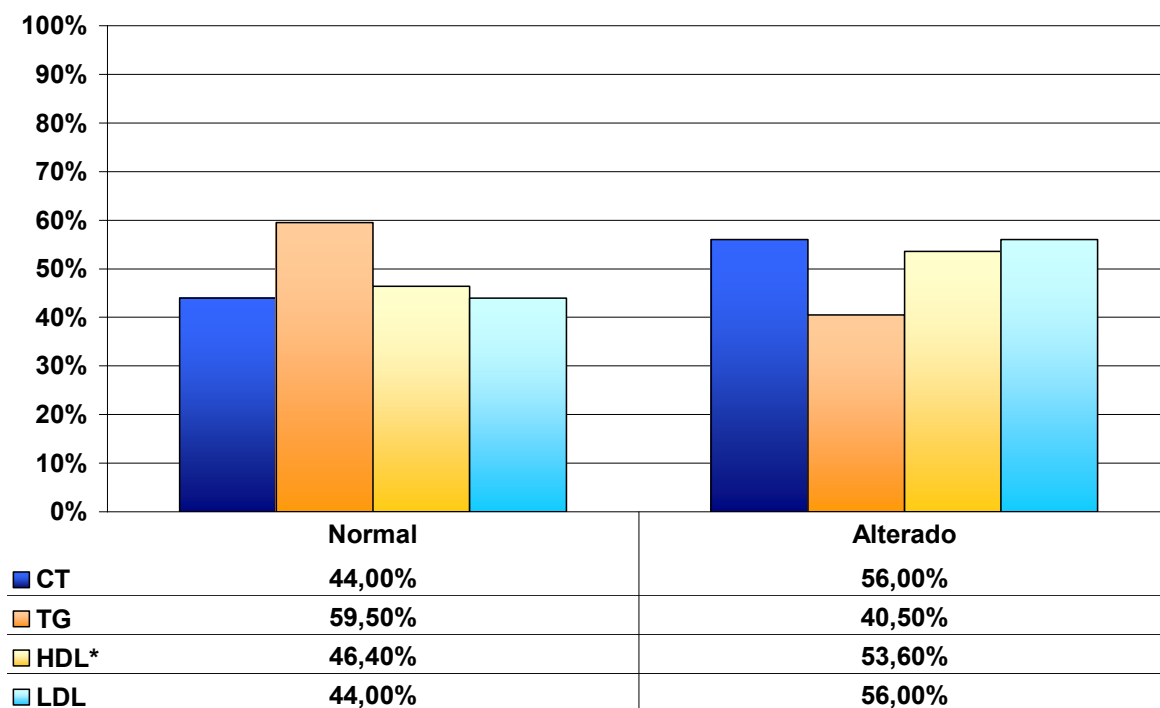


Figura 20. Distribuição dos indivíduos hipertensos conforme as alterações dos componentes do perfil lipídico. *Foi considerado HDL alterado aquele menor que 40 mg/dL.

Elevações simultâneas de colesterol total e LDL ocorreram em 91,30% dos pacientes, mostrando a forte correlação existente entre estes dois parâmetros laboratoriais ($r = 0,93$). Os triglicerídeos apresentaram relação inversa com o HDL, sendo maior a elevação média de triglicerídeos em indivíduos com HDL menor do que 40mg/dL ($p < 0,001$), como mostra a figura 21. Entretanto as concentrações de colesterol total foram maiores nos indivíduos com triglicerídeos superiores a 150mg/dL ($p < 0,001$), todavia a correlação entre estes dois parâmetros foi discreta ($r = 0,29$).

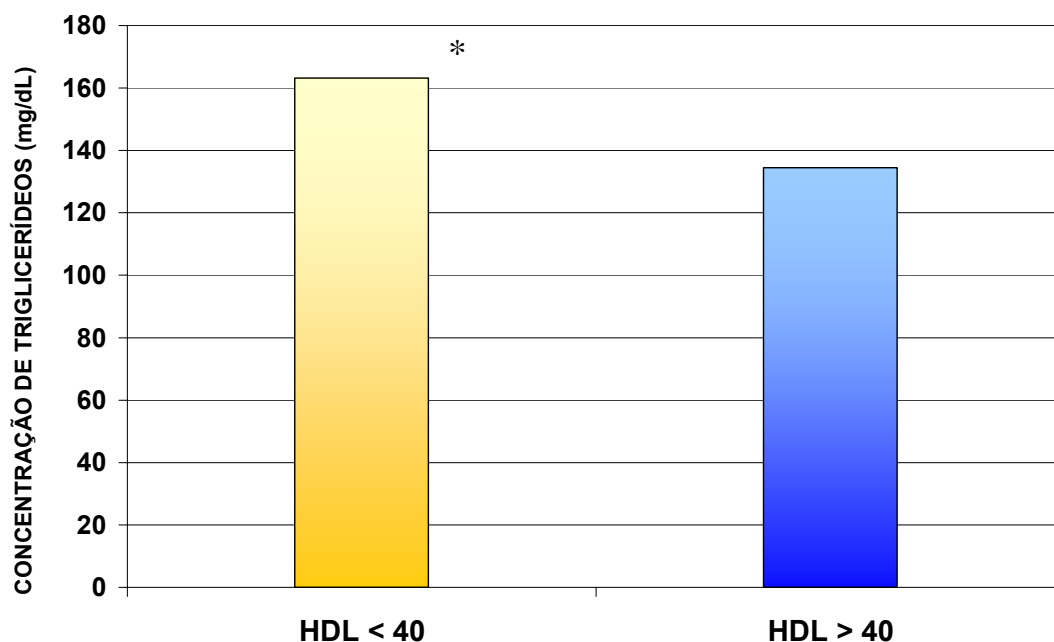
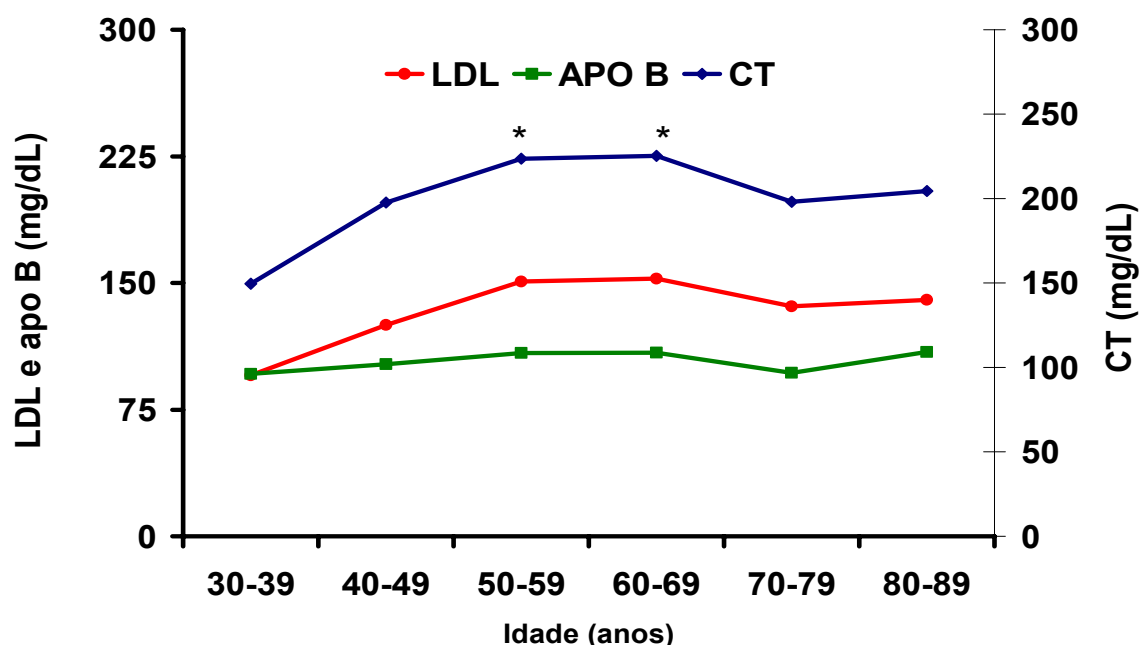


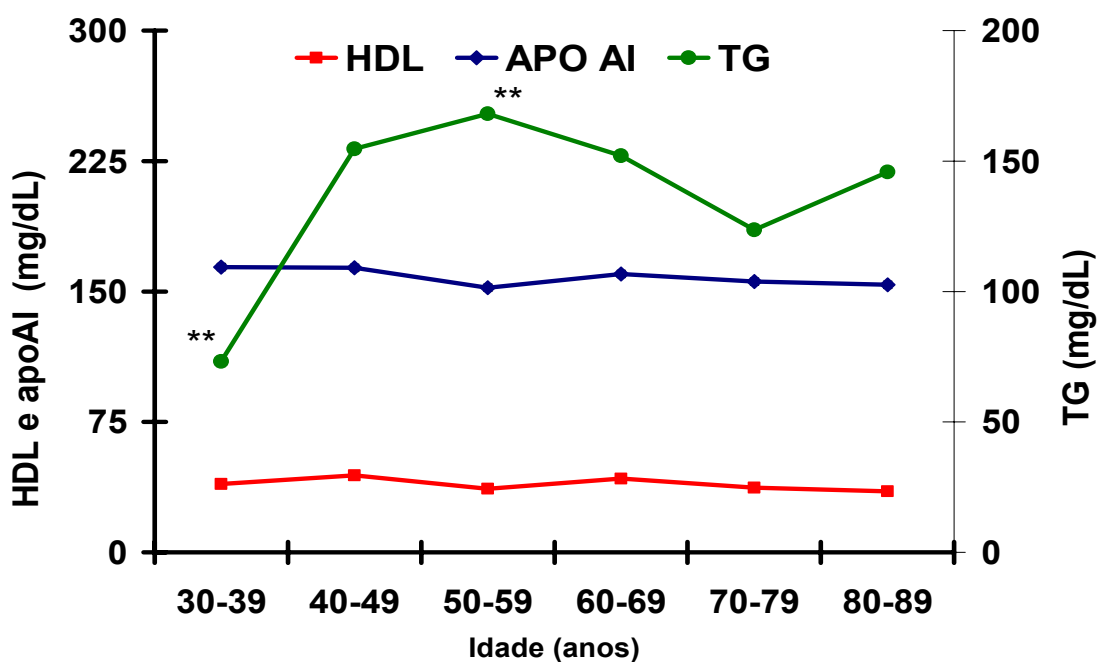
Figura 21. Níveis séricos de triglicéridos em indivíduos hipertensos com HDL baixo e HDL normal. Teste estatístico realizado: Teste “*t de Student*”. Triglicéridos expressos em mediana. * $p < 0,05$

A descrição dos valores médios do perfil lipídico e apolipoproteínas A1 e B encontra-se representada na figura 22, na qual se pode observar que o colesterol total está mais elevado nos indivíduos situados na faixa etária entre 50-69 anos ($p < 0,05$), e entre estes os hipertensos com idades entre 50-59 apresentam os maiores riscos para o desenvolvimento de DAC, visto que a elevação média dos triglicéridos destes indivíduos é a maior apresentada entre os grupos ($p = 0,009$).

Na figura 22 também pode ser observada a relação entre o HDL e a apo A1 (figura 22b) e entre colesterol total, LDL e apo B (figura 22a), que apresentam curvas características, sugerindo um comportamento semelhante entre estes parâmetros quando estratificados por faixas etárias.



(a)



(b)

Figura 22. Comparação entre os níveis séricos dos componentes do perfil lipídico e apolipoproteínas A1 e B em indivíduos hipertensos, por faixas etárias. (a) comparação entre os níveis séricos de colesterol total, LDL e apo B. (b) comparação entre os níveis séricos de triglicerídeos, HDL e apo A1. * $p < 0,05$, ANOVA, ** ANOVA, Kruskal – Wallis e teste “*t de Student*”.

A relação inversa entre os níveis de triglicerídeos e HDL se mostra mais evidente na faixa etária de 50-59 anos, na qual se pode observar a maior elevação de triglicerídeos (principalmente se comparado à faixa etária de 30-39 anos, $p=0,007$), com baixos valores de HDL e apo AI. Esta relação observada na faixa etária entre 50-59 anos ocorreu predominantemente no sexo feminino.

A fração HDL é um importante fator de proteção no mecanismo de aterosclerose, principalmente devido ao seu papel no transporte reverso de colesterol (STEIN e STEIN, 1999), logo a associação entre baixos níveis de HDL e aumento de risco para DAC tem se tornado um conceito largamente aceito (DESPRÉS *et al.*, 2000), principalmente quando ocorre associada a baixos níveis de triglicerídeos.

O papel dos triglicerídeos na gênese da aterosclerose parece ainda permanecer controversa (BRITES *et al.*, 2000). Todavia, resultados de uma metanálise baseada em 17 diferentes estudos sugerem que hipertrigliceridemia é um fator de risco para DAC, independente dos níveis de HDL (HOKANSON e AUSTIN, 1996).

Esta relação negativa entre triglicerídeos e HDL já foi descrita por outros estudos, que relatam que sujeitos que possuem uma baixa concentração de HDL também tendem a apresentar hipertrigliceridemia, havendo nestes indivíduos elevação do risco para desenvolvimento de DAC (DESPRÉS *et al.*, 2000; HALLE *et al.*, 1999; MANNINEN *et al.*, 1992), assim como que baixas concentrações de HDL na ausência de hipertrigliceridemia não estão associados com elevações substanciais de risco para DAC (MANNINEN *et al.*, 1992). Portanto o estudo da relação entre baixos níveis de HDL e elevadas concentrações séricas de triglicerídeos pode contribuir para evidenciar a ligação entre hipertensão, dislipidemia e DAC (GAZIANO *et al.*, 1999)

As concentrações médias de colesterol LDL apresentaram-se mais elevadas nos indivíduos com idades superiores a 50 anos, e as elevações desta fração acompanharam as elevações do colesterol total, isto é, aquelas faixas etárias nas quais o colesterol total mostrou-se mais elevado foram acompanhadas por elevações proporcionais dos níveis séricos de LDL.

Simons *et al.*, 2001 ao investigarem a relação entre os elevados níveis de colesterol total, LDL, apo B e o desenvolvimento de DAC em idosos, sugeriram

que existe uma associação importante somente na faixa etária de 60-69 anos ($p < 0,0001$). Gaziano *et al.*, 1999 não observaram alterações importantes na relação hipertensão e infarto do miocárdio com relação aos níveis de colesterol, LDL e VLDL.

Estudos realizados por Papadakis *et al.* (1999) com a finalidade de observar o efeito do tratamento anti-hipertensivo nos lipídios, lipoproteína (a), fibrinogênio e níveis de bilirrubina em pacientes dislipidêmicos evidenciou a relação entre colesterol total e níveis de LDL em pacientes com DAC quando comparados com indivíduos sem DAC.

A correlação direta entre a incidência de DAC manifestada clinicamente e os níveis plasmáticos de LDL, com relação inversa entre a doença cardíaca e os níveis de HDL (LEON *et al.*, 1988) estão sendo bem discutidas. Sabe-se que a determinação do perfil lipídico é de extrema importância na estratificação de riscos para DAC, entretanto existe a necessidade de se buscar parâmetros laboratoriais mais sensíveis e mais precoces no sentido de detectar e prevenir a aterosclerose. A discussão atualmente gira em torno do papel das apolipoproteínas no metabolismo lipídico e na aterosclerose (MANFROI *et al.* 1999).

Resultados de vários estudos têm sugerido que apo B está presente em partículas aterogênicas, principalmente LDL, mas também VLDL, lipoproteína de intensidade intermediária e lipoproteína (a), enquanto que apo AI está presente em partículas não aterogênicas, como tipos de HDL, devendo melhorar o prognóstico quanto ao risco de doenças ateroscleróticas cardíacas (WALLDIUS *et al.* 2001).

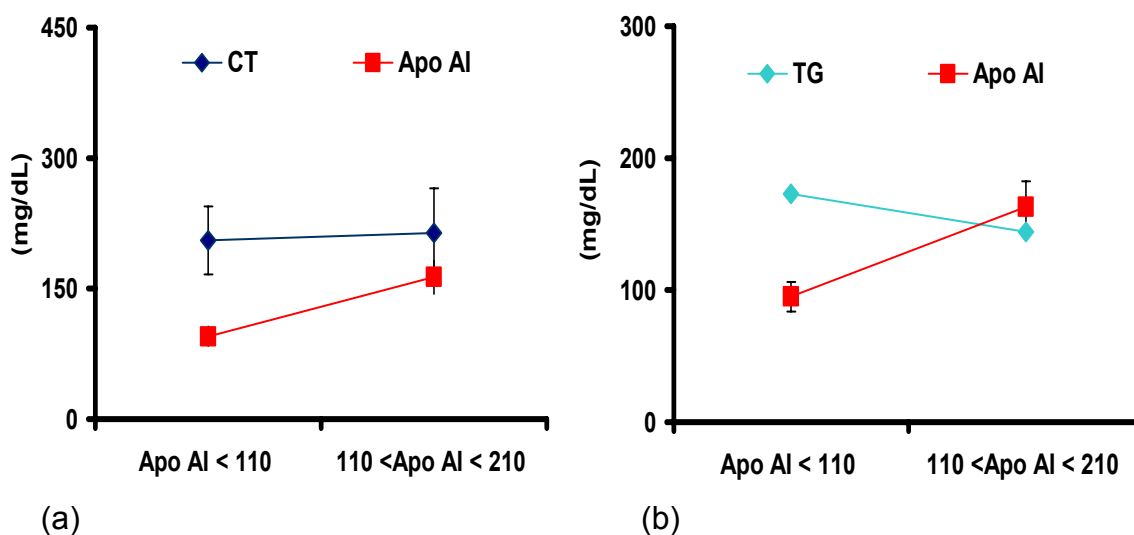
No presente estudo foi observado que a maioria dos pacientes apresentou concentrações séricas de apo AI e apo B dentro da faixa de referência, entretanto no sexo feminino os níveis médios de apo AI apresentaram-se maiores do que no sexo masculino ($p=0,01$), sugerindo que as mulheres possuem um nível de proteção cardiovascular superior aos homens. O mesmo não foi verificado com a apo B. Ao avaliar a relação apoB / apoAI verificou-se que esta foi superior no sexo masculino, achado que corrobora os de Walldius *et al.* (2001) no estudo AMORIS (Apolipoprotein-related mortality risk).

Os indivíduos que apresentaram baixos níveis séricos de apo AI ($< 110\text{mg/dL}$) apresentaram também baixa concentração de HDL (figura 23c)

quando comparados com aqueles que apresentaram concentração média de apo AI normal ($110\text{mg/dL} < \text{apoAI} < 210\text{mg/dL}$), sendo este um achado significativo ($p < 0,05$). Somente um paciente apresentou apo AI superior a 210mg/dL , não sendo possível estudar as correlações entre este grupo e o perfil lipídico, devido ao “n” ser insuficiente (somente uma pessoa). O mesmo não foi observado ao relacionar apo AI com colesterol total (figura 23a), triglicerídeos (figura 23b) e LDL (figura 23d), ou seja, mesmo havendo um comportamento característico entre estes componentes do perfil lipídico com relação aos níveis de apo AI, as diferenças nas médias apresentadas não se mostram significantes ($p > 0,05$), como apresentado na figura 23.

As correlações entre apo AI e o perfil lipídico foram expressos em função dos sexos masculino (r_M) e feminino (r_F) sendo as seguintes para o colesterol total ($r_M = -0,09$, $r_F = 0,10$), triglicerídeos ($r_M = -0,12$, $r_F = 0,05$), HDL ($r_M = 0,30$, $r_F = 0,41$) e LDL ($r_M = -0,14$, $r_F = 0,00$). De onde se pode inferir que no sexo feminino não houve nenhuma correlação entre os níveis séricos de apo AI e LDL e fracamente positiva entre apo AI com colesterol e triglicerídeos, enquanto que no sexo masculino houve correlação fracamente negativa da apo AI com colesterol total, triglicerídeos e LDL.

Apesar da baixa correlação, o HDL foi o componente do perfil lipídico mais correlacionado com apo AI, isso possivelmente se deva ao fato da apo AI exercer papel fundamental na síntese do colesterol HDL, sendo o maior componente estrutural desta fração de colesterol (QUINTÃO *et al.*, 1989; LUC *et al.*, 2000).



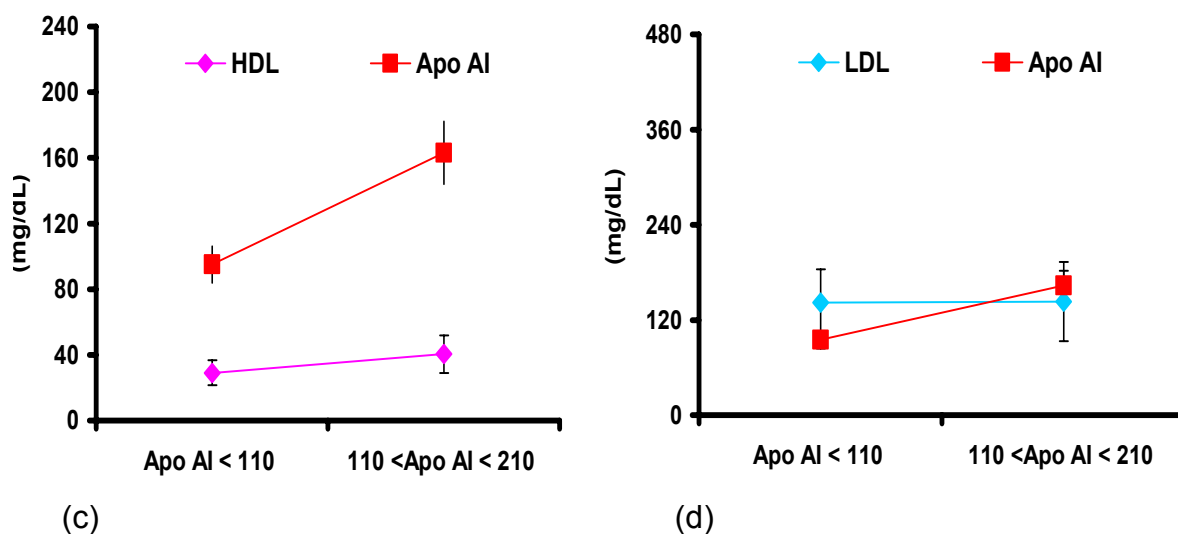


Figura 23. Comparação entre os níveis séricos médios dos componentes do perfil lipídico em indivíduos hipertensos com concentrações plasmáticas de apo AI normais e diminuídas. (a) comparação entre colesterol total (CT) e apo AI, onde $p = 0,6$; (b) comparação entre triglicerídeos (TG) e apo AI, onde $p = 0,09$; (c) comparação entre HDL e apo AI, onde $p = 0,001$; (d) comparação entre LDL e apo AI, onde $p = 0,93$. Teste estatístico aplicado: Teste “*t de Student*”.

Luc *et al.* (2000), relatam que a apo AI e suas frações LpAI e LpAI : All, cujas propriedades biológicas e metabólicas são diferentes, podem ser afetadas positivamente ou negativamente por fatores como ingestão de álcool, atividade física e IMC e tabagismo, respectivamente.

A relação entre apo AI e apo B encontra-se ilustrada na figura 24, na qual podemos observar que houve relação de significância entre os níveis séricos das apolipoproteínas, fato este de importância na análise do metabolismo lipídico de pacientes hipertensos e sua relação com o risco para o desenvolvimento de DAC, tendo-se em vista que a apo AI é cardioprotetora, enquanto a apo B é fator de risco cardiovascular.

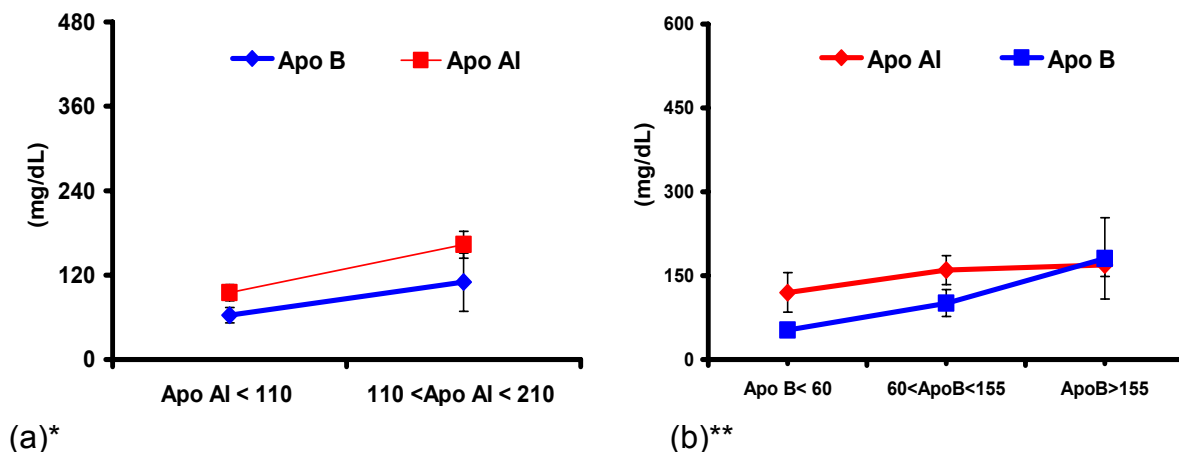


Figura 24. Comparação entre os níveis séricos de apo AI e apo B em indivíduos hipertensos. (a) comparação entre apo B e os níveis séricos diminuídos e normais de apo AI, onde $p = 0,0001$ (b) comparação entre apo AI e os níveis séricos diminuídos, normais e elevados de apo B, onde $p = 0,002$. $M_r = 0,25$, $r = 0,38$. * Teste “*t de Student*”, ** ANOVA e Kruskal Wallis.

A relação apoB / apoAI se faz importante na interpretação destes parâmetros laboratoriais, visto que, como observamos, as apolipoproteínas estudadas possuem comportamento semelhante nestes pacientes. A tabela 11 apresenta a relação apoB /apoAI, revelando maior risco para o desenvolvimento de DAC no grupo de pacientes que possuem níveis séricos de apo B superiores a 155 mg/dL.

Tabela 11 - Relação apo B / apo AI em hipertensos que possuem níveis séricos de apo AI normais e diminuídos e de apo B normais, diminuídos e elevados

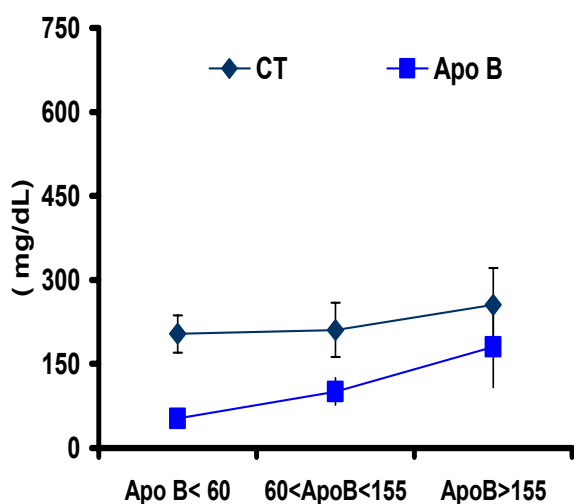
Intervalos (mg/dL)	Relação* apo B/ apo AI
Apo AI < 110	0,66
110 < Apo AI < 210	0,67
Apo B < 60	0,43
60 < Apo B < 155	0,64
Apo B > 155	1,27

* Relação calculada a partir das médias de apo AI e apo B apresentadas pelos grupos.

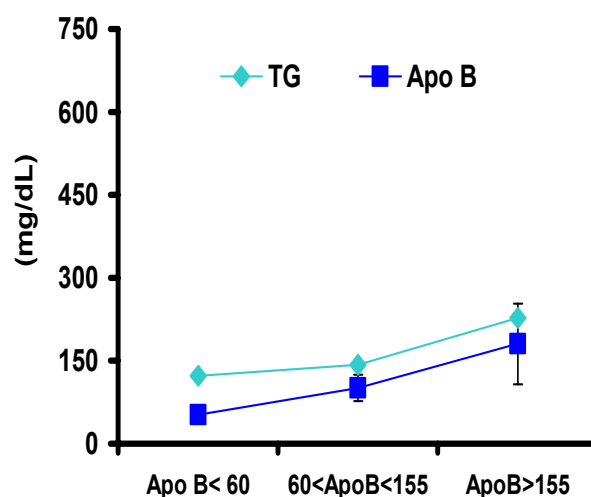
Francis e Frohlich (2000) observaram que baixas concentrações de apo AI foi o fator mais fortemente associado à doença arterial coronariana e a relação

apoB/apoAI mostrou uma relação significativa com a presença desta doença em indivíduos com baixo risco para desenvolvimento de DAC. Manfroi *et al.* (1999) também identificaram relação entre os baixos níveis de apo AI e a presença de aterosclerose, o que não foi correspondente para o estudo com apo B.

A figura 25 mostra a relação entre apo B e o perfil lipídico, onde se pode observar que os níveis séricos de colesterol total apresentaram relações fracamente positivas ($r_M = 0,04$, $r_F = 0,41$) e os triglicerídeos de fraca a média ($r_M = 0,15$, $r_F = 0,61$) com os níveis séricos de apo B, ou seja, se elevam juntamente com a elevação de apo B. Na estratificação por sexo observa-se que esta tendência do grupo ocorre relacionada ao sexo feminino (colesterol total: $r_F = 0,30$, com $p=0,001$; triglicerídeos: $r_F = 0,41$, com $p=0,02$), mas não ao sexo masculino (colesterol total: $r_M = 0,04$, com $p=0,93$; triglicerídeos: $r_M = 0,15$, com $p=0,23$). A fração LDL seguiu positivamente as elevações dos níveis séricos de apo B no sexo feminino (LDL: $r_F = 0,32$, com $p=0,01$), mas não no sexo masculino, onde houve relação negativa (LDL: $r_M = -0,11$, com $p=0,56$).



(a)



(b)

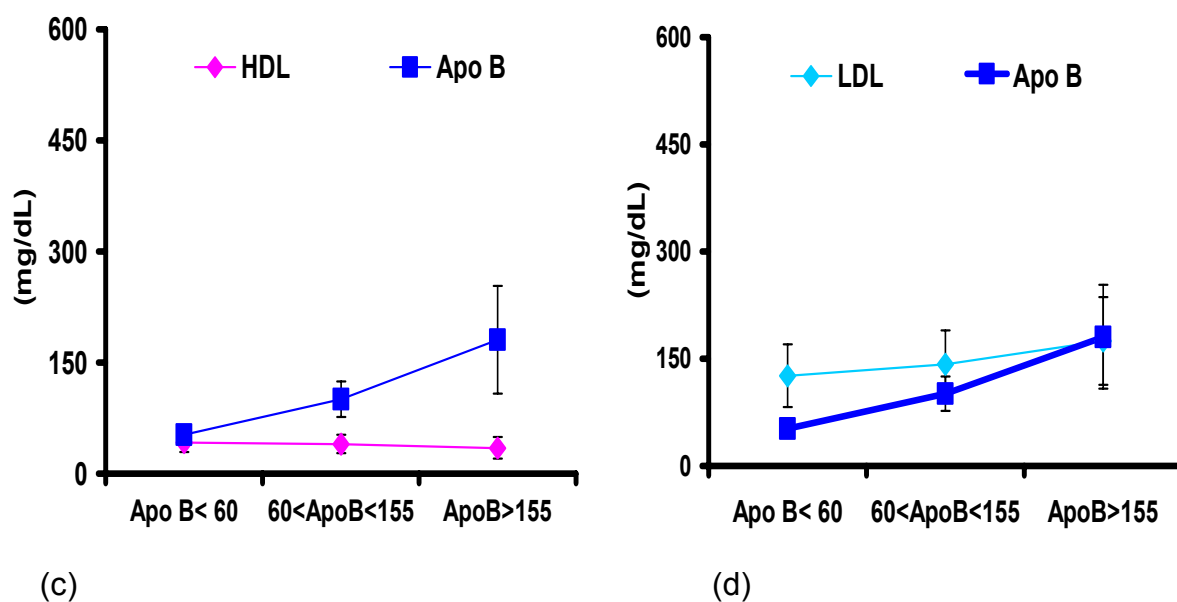


Figura 25. Comparação entre o perfil lipídico e os níveis séricos diminuídos, normais e elevados de apo B, em indivíduos hipertensos. (a) comparação entre colesterol total (CT) e apo B, onde $p = 0,04$; (b) comparação entre triglicédeos (TG) e apo B, onde $p = 0,038$; (c) comparação entre HDL e apo B, onde $p = 0,44$; (d) comparação entre LDL e apo B, onde $p = 0,12$ para a população e $p = 0,044$ para o sexo feminino. Teste aplicado = ANOVA e Kruskal – Wallis.

Já em 1982, De Backer *et al.* concluíram que o colesterol total é um mal discriminador da presença ou ausência de DAC, enquanto que a apo B, como parâmetro individual, mostra ser o melhor marcador da presença ou ausência de DAC. Leon *et al.* (1988) observaram que a apo B mostrava-se diferente entre os grupos com DAC e sem DAC ($p < 0,05$), concluindo que a apo B parece ser um bom discriminador da presença de DAC.

Simons *et al.* (2001) não encontraram diferenças significativas entre os níveis séricos de colesterol total, apo B e LDL de casos e controles em estudo realizado com o objetivo de determinar os melhores preditores de doenças cardiovasculares e AVC isquêmico em idosos.

Na figura 25c a relação entre HDL e apo B mostra-se levemente negativa, o que pode conferir a estes indivíduos um fator de risco evidente para o desenvolvimento de DAC, entretanto este grupo de hipertensos que possui as menores concentrações de HDL parece possuir concentrações satisfatórias de apo A1, o que pode representar proteção contra eventos cardiovasculares, como mostrado anteriormente na figura 24b. No entanto ainda é válido ressaltar que nos

pacientes com apo B superior a 155mg/dL registrou-se os menores valores de colesterol HDL, assim como a maior relação apoB / apoAI.

Na figura 25d as concentrações médias de LDL crescem paralelamente com os níveis séricos de apo B, não sendo este resultado significativo para o grupo total ($p=0,12$), mas somente para o sexo feminino ($p=0,044$).

Diferentes estudos epidemiológicos identificaram uma relação positiva entre elevada concentração plasmática de Lp (a) e aumento na ocorrência de eventos cerebrovasculares e doenças cardiovasculares, como desenvolvimento precoce de aterosclerose relacionada com baixos níveis de HDL e/ou concentração elevada de LDL (PENA-DIAZ *et al.*, 2000).

Foram selecionamos aleatoriamente 28 indivíduos, entre os 126 presentes nesta etapa da pesquisa, divididos proporcionalmente em dois grupos, um grupo composto por hipertensos que possuíam alterações no perfil lipídico (dislipidêmicos) e outro sem alterações nos lipídios séricos (normolipidêmicos). A realização das dosagens de Lp (a) destes indivíduos mostrou uma concentração superior no grupo dislipidêmico, acompanhando as concentrações de colesterol total, LDL e apo B ($p < 0,05$), como mostra a figura 26.

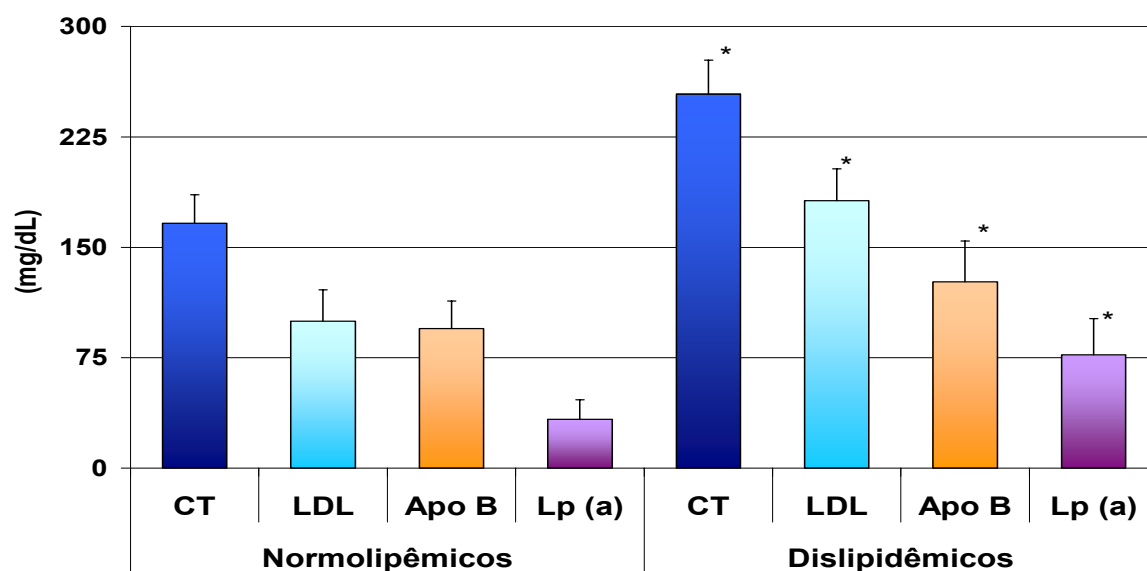


Figura 26. Comparação entre os níveis séricos de lipoproteína (a), colesterol total, LDL e apo B em indivíduos hipertensos normolipidêmicos e dislipidêmicos. *CT $p < 0,001$; LDL $p < 0,001$; apo B $p < 0,001$; Lp (a) $p < 0,001$. CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B, Lp (a) = lipoproteína (a). Teste aplicado: teste “t de Student”.

Os níveis séricos de triglicerídeos foram maiores nos indivíduos dislipidêmicos ($p=0,01$). Contudo não foi observada diferença significativa nas concentrações médias de HDL e apo AI entre os grupos estudados ($p>0,05$), como representado na figura 27.

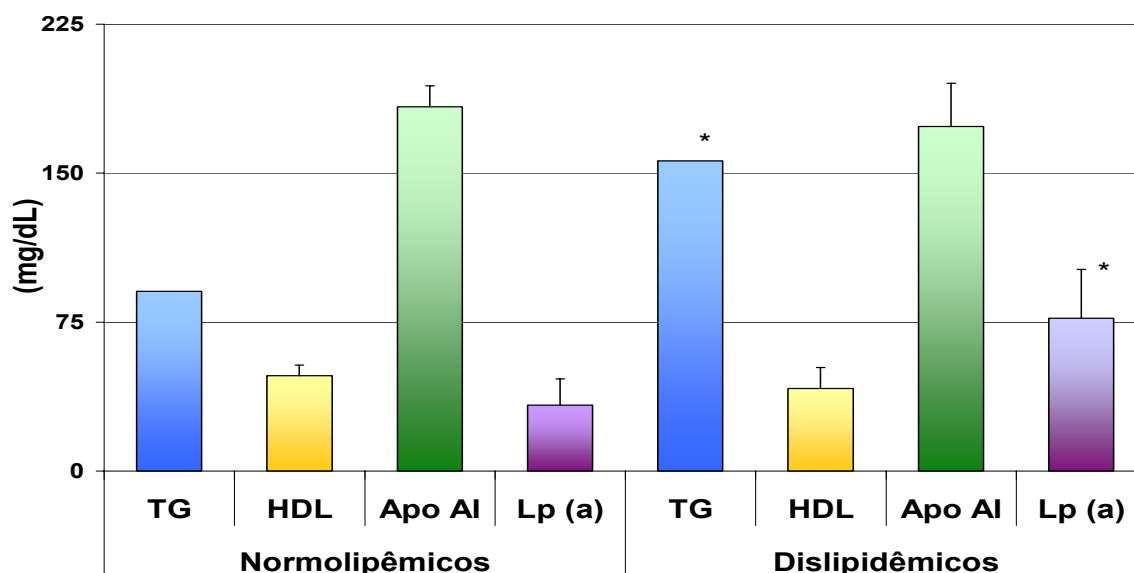


Figura 27. Comparação entre os níveis séricos de lipoproteína (a), triglicerídeos, HDL e apo AI em indivíduos hipertensos normolipêmicos e dislipidêmicos. * TG $p = 0,01$; HDL $p = 0,16$; apo AI $p = 0,22$; Lp (a) $p < 0,001$. TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI; Lp (a) = lipoproteína (a). Teste aplicado: teste “*t de Student*” e Kruskal Wallis. TG expressos em mediana.

Os níveis séricos de Lp (a) também se apresentaram levemente alterados entre os indivíduos normolipêmicos, contudo o quanto essa discreta elevação de Lp (a) em normolipêmicos pode ser indicador de risco ainda permanece obscuro, entretanto concentrações de Lp (a) acima de 50mg/dL associada a níveis elevados de LDL aumentam em 6 vezes o risco de ocorrência da doença arterial coronariana prematura (UTERMAN, 1989).

Relação semelhante também foi observada entre os pacientes com Lp (a) inferior a 30 mg/dL e aqueles com Lp (a) superior a 30 mg/dL, ou seja, os indivíduos com níveis séricos de Lp (a) normais mostraram uma menor probabilidade para o desenvolvimento de dislipidemia, enquanto aqueles com Lp (a) elevada também apresentaram distúrbios de perfil lipídico, como mostra a figura 28. Somente a apo AI não apresentou diferença significativa entre os dois grupos, ou seja, indivíduos que possuem alterações do perfil de Lp (a) também

apresentaram distúrbios do metabolismo de colesterol e frações HDL e LDL, triglicerídeos e apo B, todavia, mesmo mais elevados no grupo com níveis séricos de Lp (a) alterados, triglicerídeos, HDL e apo B apresentaram-se dentro dos valores de referência, o que de fato não representaria risco para DAC, visto que ainda permanecem dúvidas sobre se concentrações elevadas de Lp (a) são fatores de risco significantes para indivíduos normolipêmicos (SOUZA e GARCIA, 1994).

Abdella et al. (2001) verificaram a existência de uma correlação positiva somente entre Lp (a) e colesterol total, não se estendendo o achado aos demais parâmetros do perfil lipídico, ao estudar a relação entre as concentrações de Lp (a) e fatores de risco cardiovasculares em indivíduos diabéticos. No entanto, Sposito *et al.* (2001) ao estudar o perfil lipídico e correlacioná-lo com os níveis séricos de Lp (a) em mulheres menopausadas verificou uma associação positiva entre concentrações séricas de Lp (a) e triglicerídeos.

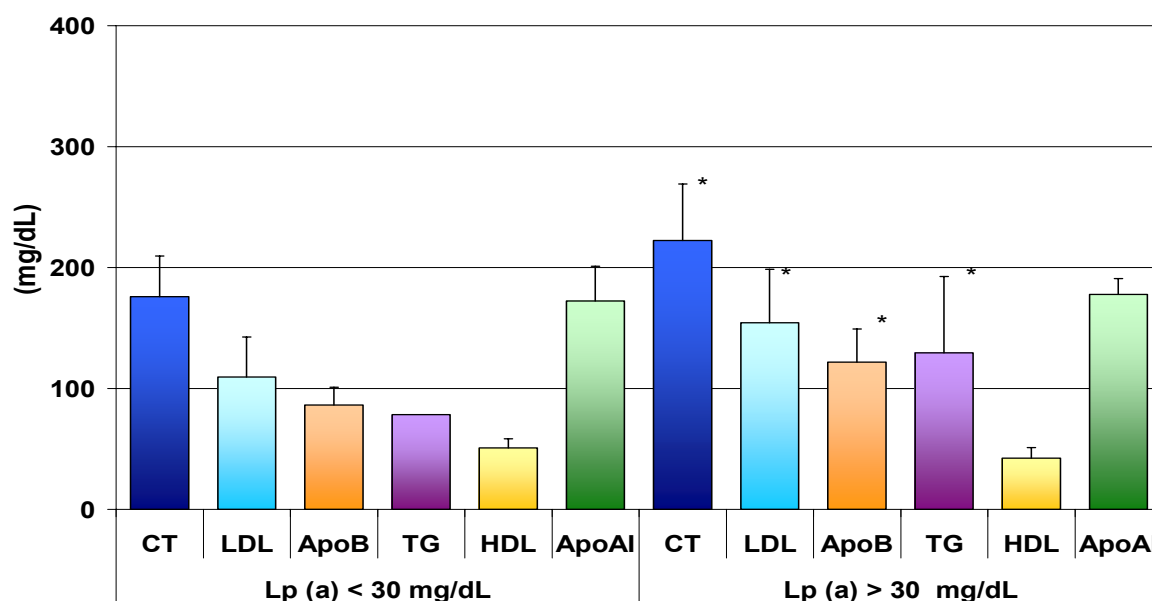


Figura 28. Comportamento do perfil lipídico e das apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos com níveis séricos de Lp (a) normais e alterados. * CT $p=0,01$; LDL $p=0,01$; apo B $p=0,002$; TG $p=0,0078$; HDL $p=0,024$; apo AI $p=0,97$. CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI; Lp (a) = lipoproteína (a). Teste aplicado: teste “*t de Student*” e Kruskal Wallis. TG expressos em mediana.

Papadakis *et al.* (1998), não encontraram diferenças entre as concentrações séricas de triglicerídeos, HDL e Lp (a) ao comparar indivíduos

hipertensos com DAC e sem DAC. Todavia observaram que os níveis séricos de Lp (a) foram significativamente maiores em indivíduos hipertensos não tratados do que em normotensos. Este fato está de acordo com autores que afirmam que Lp (a) encontra-se elevada em pacientes hipertensos (KARIO *et al.*, 1994; VAN WERSCH, 1994).

De fato o estudo do comportamento da Lp (a), assim como sua relação com o perfil lipídico e as apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos, necessita de aprofundamento, com a finalidade de caracterizar o comportamento clínico desta lipoproteína e sua importância para o diagnóstico das doenças cardiovasculares.

Etapa IV: Efeitos da Terapêutica anti-hipertensiva no metabolismo lipoprotéico

5.4 Efeitos da Terapêutica anti-hipertensiva no metabolismo lipoprotéico

A elevada frequência de distúrbios no metabolismo lipídico de indivíduos hipertensos já é bem documentada, o que eleva sobremaneira o risco cardiovascular nestes indivíduos. Na presente pesquisa houve a preocupação em estudar o perfil do uso dos agentes anti-hipertensivos, assim como o comportamento do perfil lipídico e sua relação com as apolipoproteínas plasmáticas em indivíduos hipertensos tratados. Nesta etapa realizamos uma análise relacionando o estudo referente aos agentes anti-hipertensivos e sua relação com o metabolismo lipídico.

A figura 29 apresenta as médias de colesterol total, HDL, LDL, apo AI e B em indivíduos hipertensos tratados com drogas que, segundo a literatura (DISLIPIDEMIA..., 2001; PAPADAKIS *et al.*, 1999; COBBE, 1998), não afetam e que elevam o perfil lipídico. No grupo estudado não existe paciente fazendo uso de anti-hipertensivo que melhore o perfil lipídico.

Não houve diferenças nos parâmetros do perfil lipídico e as apolipoproteínas entre os grupos que utilizam agentes anti-hipertensivos que elevam o perfil lipídico e os que utilizam fármacos considerados neutros corroborando os resultados de Papadakis *et al.* (1999).

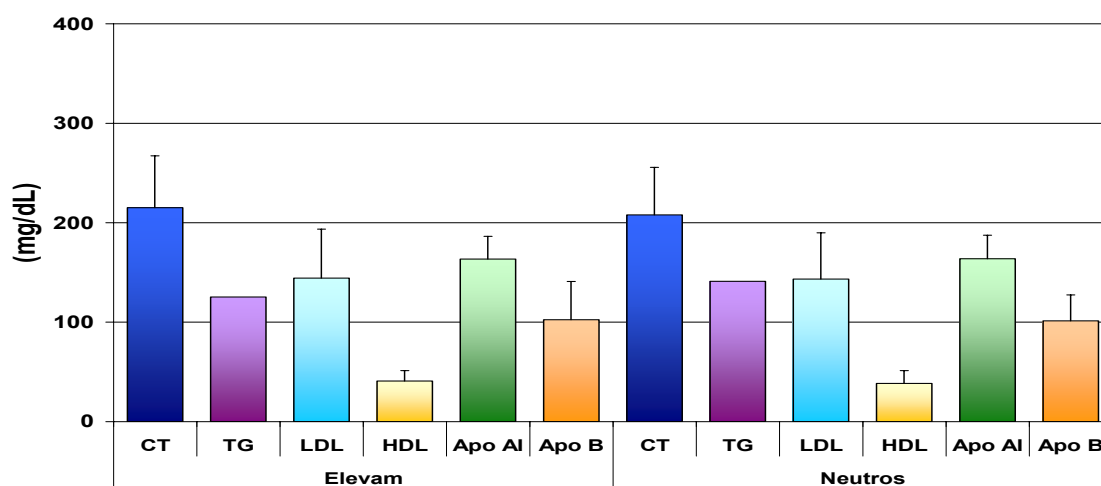
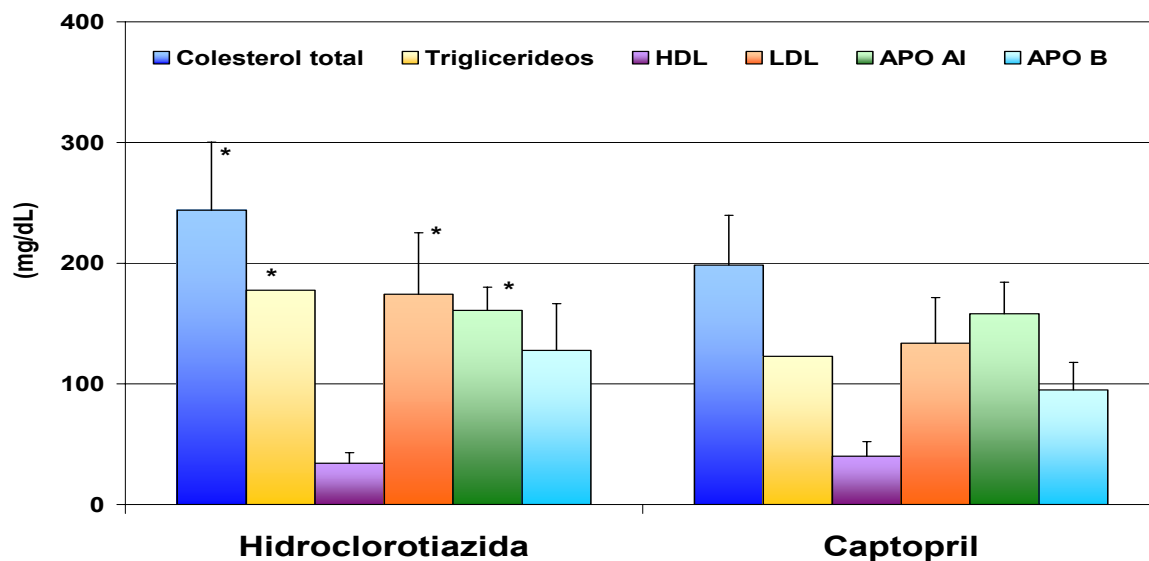


Figura 29. Comparação entre o perfil lipídico e apo AI e B de indivíduos que usam agentes anti-hipertensivos de ação neutra e que elevam os lipídios séricos. CT p=0,74; LDL p=0,89; apo B p=0,87; TG p= 0,81; HDL p= 0,38; apo AI p= 0,93. CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI; Lp (a) = lipoproteína (a). Teste aplicado: teste “*t de Student*” e Kruskal Wallis. TG expressos em mediana.

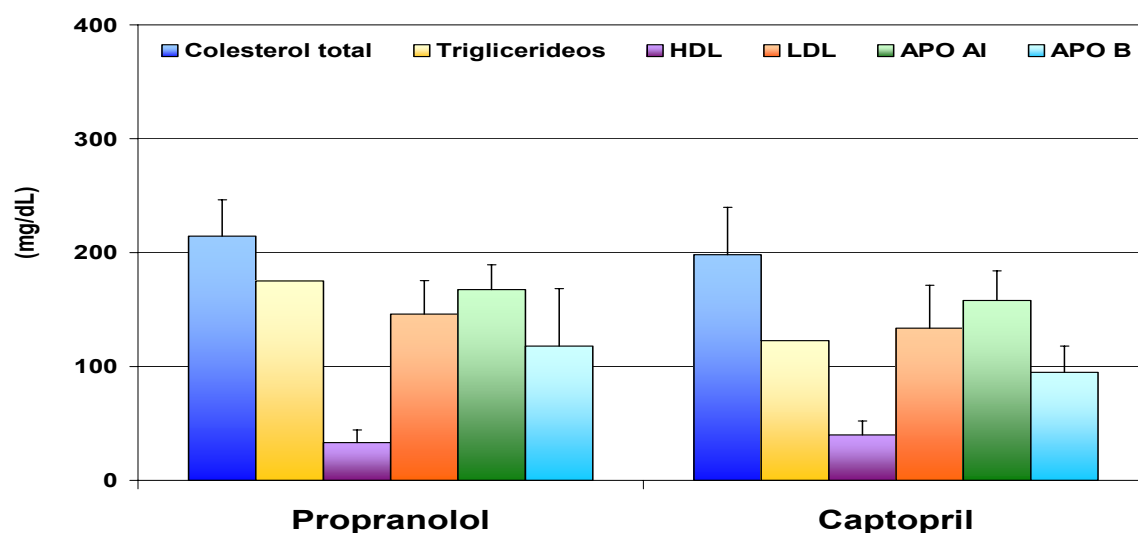
Entre os indivíduos hipertensos tratados em regime de monoterapia, aqueles tratados com hidroclorotiazida apresentaram maiores níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e apo B, quando comparados com um controle de indivíduos em monoterapia com captopril, o mesmo não ocorreu com relação ao propranolol, assim como entre este agente beta -bloqueador e o captopril (figura 30), constituindo estes três os fármacos mais prescritos neste regime terapêutico. Não houve diferenças significativas com relação aos níveis séricos de HDL e apo AI.

A ação dos diuréticos tiazídicos e dos beta -bloqueadores sobre a elevação dos lipídios séricos tem sido bastante discutida (GAVRAS, 2001; DISLIPIDEMIA..., 2001; JACOB *et al.*, 1998; PLAT e SAINI, 1997) e a diminuição a sensibilidade à insulina pode ser o mecanismo responsável pelo agravamento da dislipidemia (JACOB *et al.*, 1998). No entanto o valor dos agentes beta-bloqueadores e dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial tem sido confirmado por importantes estudos clínicos americanos e europeus (LUNA *et al.*, 1998), reduzindo com eficiência a morbimortalidade cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO – SBH; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN, 2002).

Marques-Vidal *et al.* (2000) observaram que a monoterapia com agentes beta-bloqueadores reduzia os níveis séricos de colesterol total e HDL, enquanto que os IECA pareciam diminuir LDL e menos precisamente o colesterol total. No presente trabalho os indivíduos tratados com captopril, também apresentaram concentrações séricas de colesterol total e LDL menores do que os pacientes hipertensos em uso de monoterapia com hidroclorotiazida e propranolol. Todavia as observações relacionadas aos agentes beta-bloqueadores não foi semelhante entre este estudo e o realizado por Marques-Vidal *et al.* (2000), possivelmente porque este autor trabalhou somente com homens de meia idade, enquanto que nesta pesquisa predomina o sexo feminino e com média de idade superior a 50 anos.



(a)

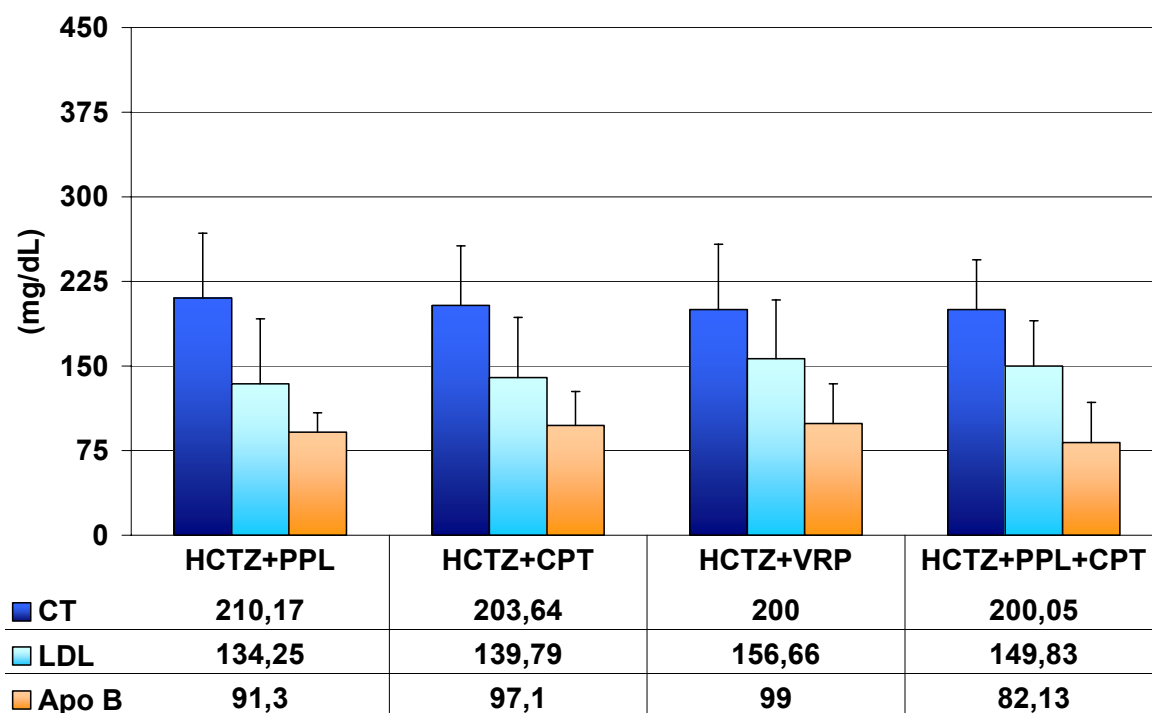


(b)

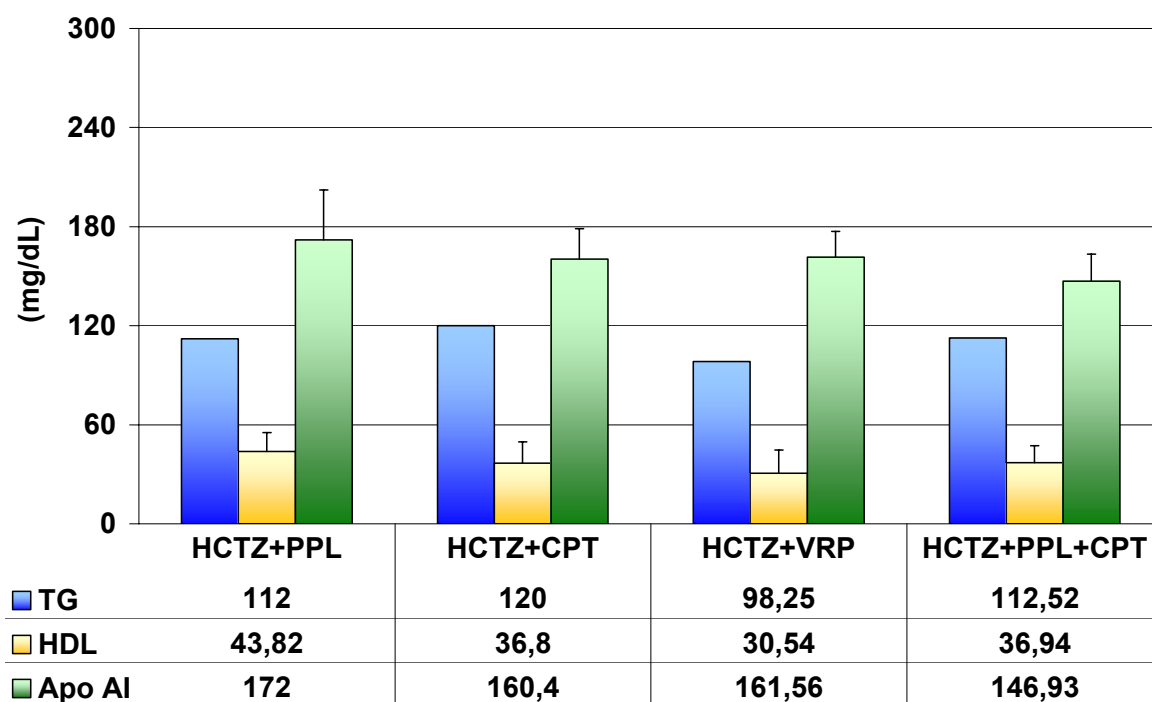
Figura 30. Comparação entre o perfil lipídico e as apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos tratados através de hidroclorotiazida e propranolol com captopril. (a) comparação entre o perfil lipídico e as apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos tratados com hidroclorotiazida e captopril. CT ($p = 0,028$), TG ($0,036$), HDL ($0,19$), LDL ($p = 0,03$), apo AI ($0,77$) e apo B ($p = 0,01$). (b) Comparação entre o perfil lipídico e as apolipoproteínas AI e B em indivíduos hipertensos tratados com propranolol e captopril CT ($p = 0,37$), TG ($p = 0,12$), HDL ($p = 0,22$), LDL ($p = 0,45$), apo AI ($p = 0,41$) e apo B ($p = 0,19$). HCTZ= Hidroclorotiazida; PPL= Propranolol; CPT= Captopril; CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI. * $p < 0,05$. Testes aplicados: teste “*t de Student*” e Kruskal – Wallis. TG expresso em mediana.

As alterações lipídicas observadas em indivíduos hipertensos tratados com hidroclorotiazida pode ser um dos fatores responsáveis pela maior prevalência deste fármaco em associação, tendo-se em vista que os efeitos adversos no metabolismo lipídico ocorrem principalmente em indivíduos que fazem uso de doses consideradas elevadas (DISLIPIDEMIA..., 2001). Com relação aos agentes beta-bloqueadores, não somente a associação a outros agentes anti-hipertensivos, mas a preferência pelo uso de agentes cardioseletivos (seletividade para os receptores beta1) como o bisoprolol, parece desempenhar papel importante no combate aos eventos adversos relacionados ao perfil lipídico produzidos pelos agentes beta-bloqueadores (LUNA *et al.*, 1998).

No presente trabalho não foram observadas diferenças significativas, com relação às alterações lipídicas entre as associações mais prevalentes no regime de terapia combinada, como podemos observar na figura 31.



(a)



(b)

Figura 31. Comparação do perfil lipídico e das apo AI e B em indivíduos hipertensos tratados em regime de associação terapêutica. (a) CT ($p = 0,99$), LDL ($p > 0,056$) e apo B ($p > 0,05$); (b) TG ($p=0,97$), HDL ($p=0,13$), apo AI ($p>0,05$). HCTZ= Hidroclorotiazida; PPL= Propranolol; CPT= Captopril; CT = colesterol total, LDL = lipoproteína de baixa densidade, Apo B = apolipoproteína B; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; apo AI = apolipoproteína AI. Testes aplicados: ANOVA. e Kruskal – Wallis. TG expresso em mediana.

A combinação entre propranolol e hidroclorotiazida apresentou as maiores concentrações para colesterol total, não ocorrendo o mesmo com triglicerídeos, LDL e apo B.

Entre os indivíduos em uso de monoterapia, aqueles tratados com hidroclorotiazida apresentaram as maiores variações médias dos componentes do metabolismo lipoprotéico, seguido pelo propranolol. Era de se esperar que na associação entre estas duas drogas, as alterações no metabolismo dos lipídios fossem ressaltadas, contudo isso não ocorreu. Isto deve ocorrer devido a alguma interação, possivelmente competitiva, com relação ao mecanismo pelo qual diuréticos e beta-bloqueadores elevam o perfil lipídico, uma vez que ambos atuam elevando a resistência à insulina, o que provoca dislipidemia (CIA *et al.*, 2000; PLAT e SAINI, 1997; JACOB *et al.*, 1997), sendo esta dislipidemia principalmente

caracterizada por diminuição de HDL e elevação de triglicerídeos, quando o fármaco envolvido é um beta-bloqueador, e/ou por elevação de LDL, na vigência do uso de um diurético. Todavia as alterações lipídicas induzidas pelos diuréticos tiazídicos são dose-dependente, ou seja, com doses superiores a 12,5mg, e havendo a suspensão da droga o metabolismo se restabelece (PRISANT e DOLL, 1997).

Outro mecanismo importante na diminuição dos níveis séricos de HDL em indivíduos tratados com agentes beta-bloqueadores, é redução da ação da enzima colesterol aciltransferase (LCAT), principal responsável pelo transporte e metabolismo de colesterol e triglicerídeos e síntese de HDL (JACOB *et al.*, 1997), induzida por estas drogas.

As frações do colesterol, HDL e LDL, apresentaram as menores e maiores concentrações séricas, respectivamente, entre os indivíduos em uso da associação entre hidroclorotiazida e verapamil. É possível que as alterações ocorridas nas frações do colesterol nestes indivíduos deva-se a hidroclorotiazida, uma vez que o verapamil é uma droga bloqueadora dos canais de cálcio, sendo considerada inerte sobre o metabolismo lipoprotéico (PAPADAKIS *et al.*, 1999; JACOB *et al.*, 1997).

As apolipoproteínas AI e B não mostraram alterações significativas entre os grupos, contudo foi possível observar que indivíduos em uso de combinação entre hidroclorotiazida, propranolol e captopril apresentaram valores elevados de LDL e em contraposto também mostraram os menores valores médios para apo B, o que pode implicar em diminuição de risco para doenças cardiovasculares, uma vez que a avaliação clínico-laboratorial da apo B pode ser um parâmetro mais acurado do que LDL na estimativa de risco para desenvolvimento de aterosclerose (DEMACKER *et al.*, 2000).

Alterações no metabolismo lipoproteico também foram identificadas entre os indivíduos em uso de suplementação com cloreto de potássio, sendo as concentrações séricas de colesterol total e LDL superiores entre os hipertensos que realizavam a reposição de potássio (Tabela 12).

É provável que as alterações lipídicas observadas no corrente trabalho tenham ocorrido pela ação da hidroclorotiazida, uma vez que a maioria dos pacientes em uso de KCl também utilizam este diurético tiazídico (85,18%).

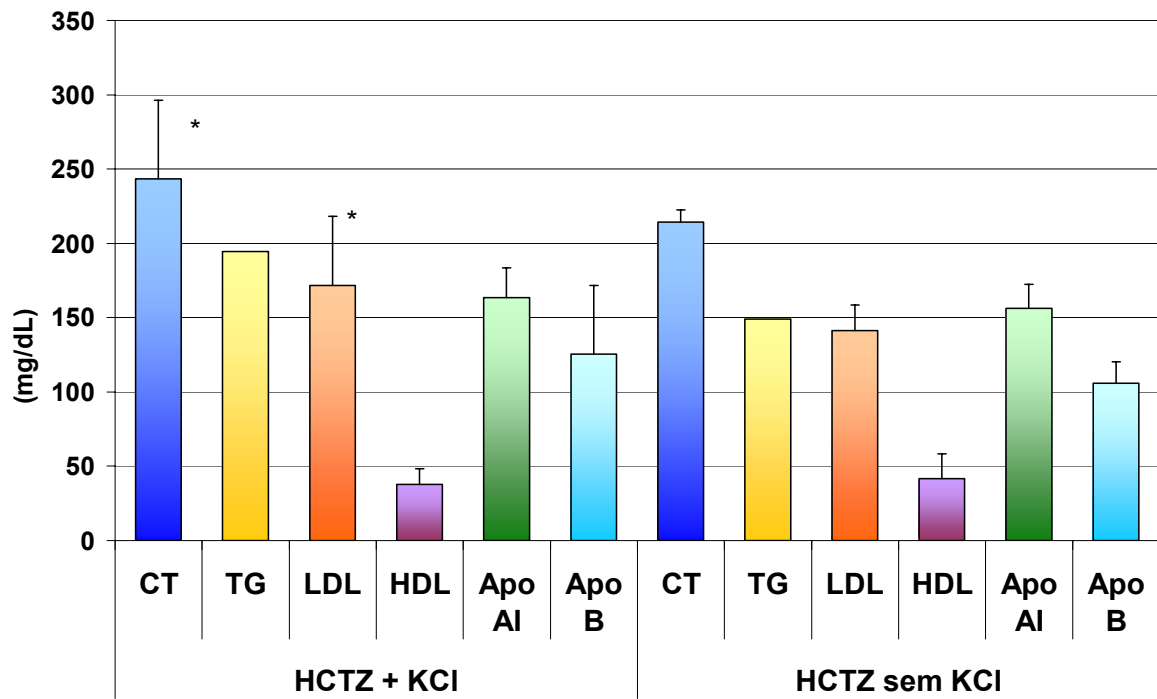
Tabela 12. Perfil lipídico dos pacientes hipertensos conforme a realização de reposição de potássio.

Lipídios séricos	Com uso de Cloreto de Potássio	Sem uso de Cloreto de Potássio	p
Colesterol total*	238,1 ± 49,72	210,27 ± 50,34	0,01
Triglicerídeos**	183,94 ± 146,65	147,17 ± 74,47	0,33
LDL*	166,29 ± 44,21	140,16 ± 49,12	0,01
HDL*	38,97 ± 11,83	39,77 ± 12,76	0,83
Apo A1**	162,12 ± 19,38	157,17 ± 27,68	0,68
Apo B*	118,09 ± 45,45	104,06 ± 41,87	0,14

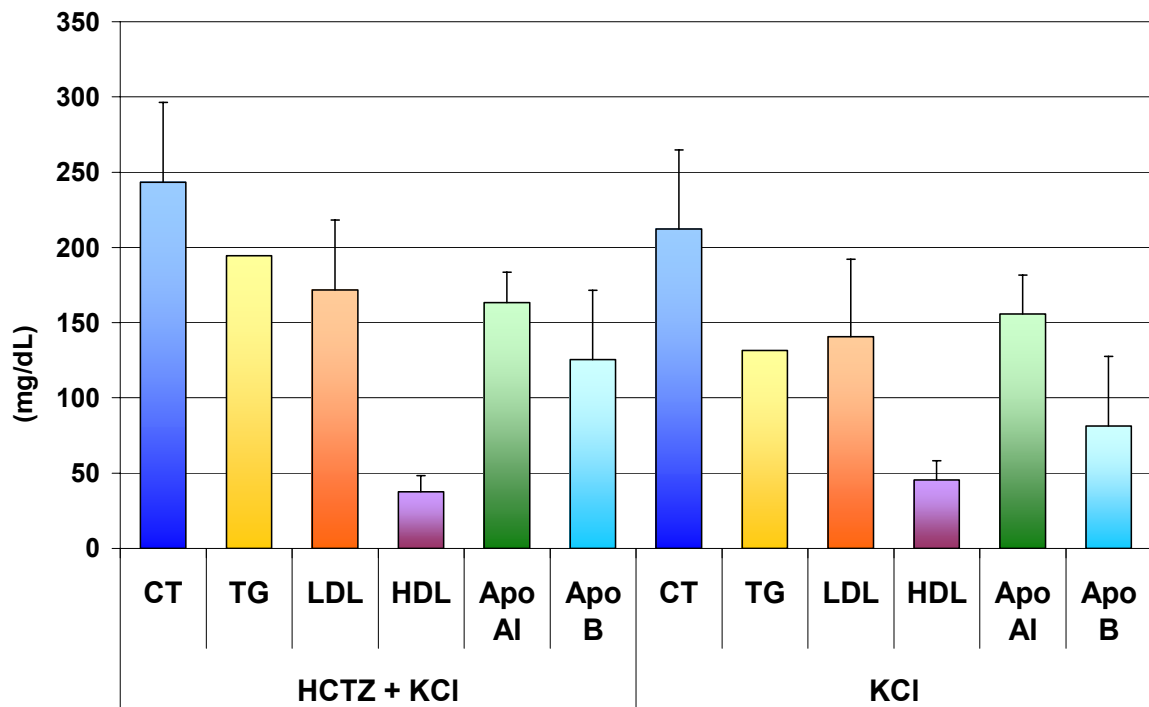
Testes utilizados: * ANOVA, ** Kruskal - Wallis

Oliveira (1997) observou alterações nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos em indivíduos em uso de hidroclorotiazida, todavia estas elevações eram mais evidentes nos indivíduos que não realizavam reposição de potássio.

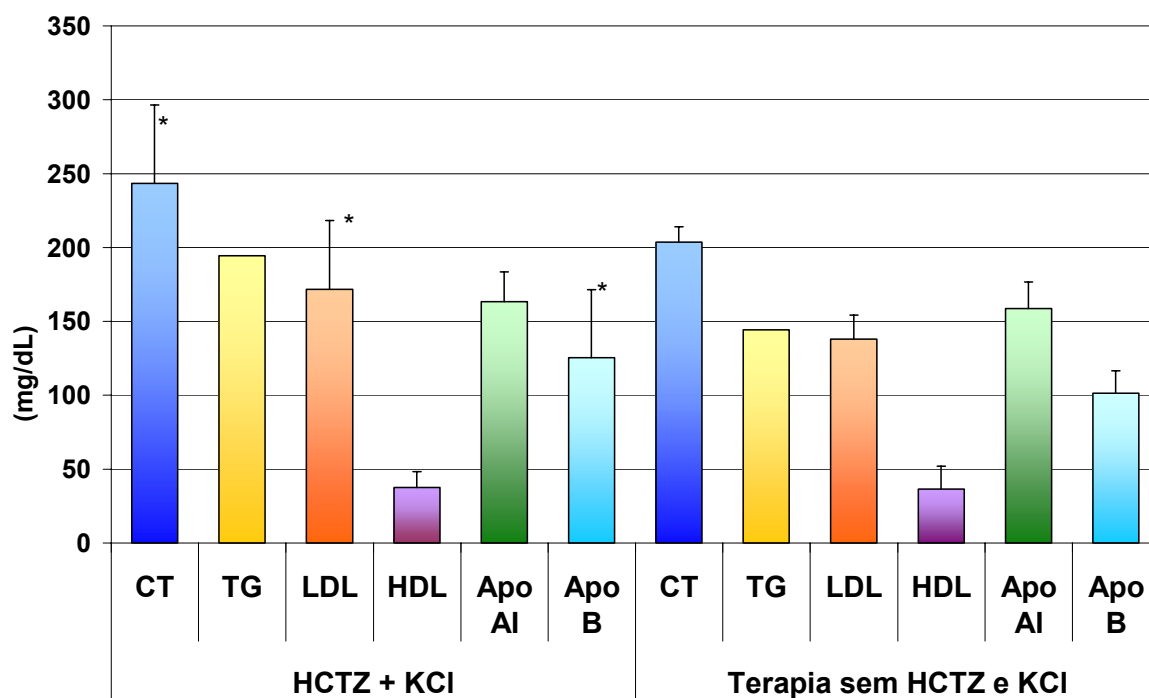
Na presente pesquisa foi observado o contrário, haja vista que os hipertensos em uso da associação entre hidroclorotiazida e cloreto de potássio apresentaram mais distúrbios do metabolismo lipoproteico do que aqueles em uso de hidroclorotiazida (associada ou em monoterapia) sem suplementação de potássio, acentuando-se esta observação quando comparados com indivíduos em uso de outros agentes anti-hipertensivos e sem suplementação de potássio, como mostra a figura 32.



(a)



(b)



(c)

Figura 32. Distúrbios do metabolismo lipídico em indivíduos tratados com hidroclorotiazida e cloreto de potássio. (a) comparação entre hipertensos tratados com hidroclorotiazida e cloreto de potássio, com hipertensos que utilizam hidroclorotiazida sem cloreto de potássio, onde CT ($p=0,03$); TG ($p=0,23$); LDL ($p=0,02$); HDL ($p=0,24$); apo AI ($p=0,26$) e apo B ($p=0,09$). (b) comparação entre hipertensos tratados com hidroclorotiazida e cloreto de potássio, com hipertensos que utilizam cloreto de potássio, mas não utilizam hidroclorotiazida, onde CT ($p=0,18$); TG ($p=0,31$); LDL ($p=0,21$); HDL ($p=0,24$); apo AI ($p=0,48$) e apo B ($p=0,07$). (c) comparação entre hipertensos tratados com hidroclorotiazida e cloreto de potássio, com hipertensos que não utilizam hidroclorotiazida nem cloreto de potássio, onde CT ($p=0,005$); TG ($p=0,32$); LDL ($p=0,008$); HDL ($p=0,73$); apo AI ($p=0,52$) e apo B ($p=0,02$). *Resultados significantes. Testes realizados: Teste “t de Student”, e para os triglicerídeos utilizou-se o Kruskal-Wallis.

Na escolha do agente anti-hipertensivo “ideal” para o tratamento dos indivíduos acometidos por hipertensão arterial é importante considerar o tipo de influência destes agentes no metabolismo lipídico, uma vez que indivíduos hipertensos já apresentam uma tendência natural ao desenvolvimento de dislipidemia (KANNEL, 2000; COBBE, 1998; ESCRIBÁ *et al.*, 2002; GRUNDY, 1998), o que gera elevação no risco para DAC, portanto ao se prescrever um agente anti-hipertensivo que interfira adversamente no perfil lipídico é imprescindível encorajar os pacientes a realizarem mudanças no estilo de vida, assim como proceder a monitorização do perfil lipídico e das apolipoproteínas AI e B, com a finalidade de prevenir a ocorrência de doenças ateroscleróticas.

Vários estudos têm buscado alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento da hipertensão, enfocando a redução dos riscos de eventos adversos e conseqüentemente uma melhor adesão à terapêutica (CIA *et al.*, 2000; LUNA *et al.*, 1998; PLAT E SAINI, 1997; PRISANT e DOLL, 1997; LUNA *et al.*, 1998; JULIUS, 1997; JACOB *et al.*, 1997). Nesse contexto pode-se encontrar estudos que buscam descobrir novas combinações terapêuticas, como o uso das associações em doses fixas entre o beta-bloqueador bisoprolol e baixas doses de hidroclorotiazida (6,25mg) (LUNA *et al.*, 1998) e entre o IECA fosinopril e baixas doses de hidroclorotiazida (12,5mg) (PLAT e SAINI, 1997), ambos com resultados satisfatórios no controle da hipertensão arterial e diminuição da ocorrência de efeitos adversos, dentre estes aqueles relacionados ao metabolismo lipídico.

6 CONCLUSÕES

- A pressão arterial nos pacientes estudados não apresentou um controle satisfatório, mostrando uma forte relação com índice de massa corpórea e associação terapêutica;
- O regime de tratamento farmacológico mais prevalente foi a terapia combinada, sendo a hidroclorotiazida o agente anti-hipertensivo mais prescrito, principalmente associada ao captopril;
- O fármaco mais prescrito em monoterapia foi o captopril;
- O uso de beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio apresentaram relação com o sexo, sendo o propranolol mais prevalente no sexo feminino e o verapamil no sexo masculino;
- A prevalência de alterações do perfil lipídico foi elevada, dentre as quais a dislipidemia mista foi o distúrbio mais freqüente;
- Elevações séricas de colesterol total, triglicerídeos e LDL, associados a diminuição dos níveis de HDL, foram os distúrbios de perfil lipídico mais evidentes, havendo forte correlação positiva entre as concentrações séricas de CT e LDL;
- A relação entre os níveis séricos de triglicerídeos e HDL foi negativa e as correlações da apolipoproteína AI com colesterol HDL e apolipoproteína B com LDL foram fracamente positivas;
- A determinação dos níveis séricos de Lp(a) mostrou ser um exame importante na detecção precoce do risco cardiovascular.

- As principais alterações de perfil lipídico ocorreram nos pacientes em uso de hidroclorotiazida em regime de monoterapia.

Este estudo poderá servir como ferramenta para a otimização das ações em saúde no controle da hipertensão arterial, incorporando a monitorização do perfil lipídico em pacientes tratados com agentes anti-hipertensivos no programa de diabetes e hipertensão do governo federal.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdella, N. A.; Olugesun, A. M.; Abayomi, O. A.; Hisham, A. M.; Mohamed, A. A. M.; Serum lipoprotein(a) concentration as a cardiovascular risk factor in Kuwaiti type 2 diabetic patients. **Journal of diabetis and its complications**, v.15, p. 270-276, 2001.

Akashi, D., Issa, F.K., Pereira, A.C., Tannuri, A.C., Fucciolo, D.Q., Lobato, M.L., Galvão, T.G., Benseñor, I.M., Lotufo, P.A. Tratamento Anti-hipertensivo. Prescrição e custo de medicamentos. Pesquisa em hospital terciário. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, nº 1, p. 55-57, 1998.

Alderman, M. H., Cohen, H., Madhavan, S. Epidemiology of risk in hipertensives: Experience in treated patients. **American Journal of Hypertension**, v. 11, p. 874-876, 1998.

August, P. Initial treatment of hypertension: clinical practice. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, suppl 7, p. 610-617, fev. 2003.

Batista, M.C. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e acidente vascular encefálico. **Revista Brasileira de Hipertensão**, V. 3, p. 243-249, 2000.

Ben-Yehuda, O. Hypertension, Angiotensin II, aldosterone, and race. **Journal of American College of Cardiology**, v. 41, nº 7, p. 1156-1158, 2003.

Bergmeyer, H.U. **Methods of Enzymatic Analisis**. V.9, Florida, VCH Publishers, 1985, p. 449-453.

Bloom, B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. **Clinical Therapy**, v. 20, p. 671-681, 1998.

Brites, F.D., Bonavita, C. D., De Geitere, C., Cloës, M., Delfly, B., Yael, M.J., Fruchart, J.C., Wikinski, R.W., Castro, G.R. Alterations in the steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. **Atherosclerosis**, v. 152, p. 181-192, 2000.

Caro, J.J., Salas, M., Speckman, J.L., Raggio, G., Jackson, J.D. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. **CMAJ**, v. 160, p. 31-37, 1999.

Carvalho, B.C., Manzano, P.M., Nascimento, R. Z., Aroceno, G.L.N. Perfil **Epidemiológico dos hipertensos da unidade básica de saúde da Vila Casoni**. Disponível em < [http:// www.ccs.br/sepiesc/trab2000/degen/ha.doc](http://www.ccs.br/sepiesc/trab2000/degen/ha.doc)>. Acessado em: 26 de abr. 2003.

Castelli, W.P. e Anderson, K.A. Population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. **American Journal of Medicine**, V. 80, supl. 2A, p. 23-27, 1996.

Cia, P., Armario, P., Badimón, L., Redón, J. Hipertensióm arterial en el paciente dislipémico. Disponível em: <http://www.searteriosclerosis.org/recomendaciones/recom_hiper_arte.htm>. Acessado em: 13 fev. 2002.

Cobbe, S. M. Lipids in Hypertensive Patients. **American journal of Hypertension**, v.11, p. 887-889, 1998.

Creatinina, **Instruções de uso**. Catálogo 35, p. 1-5, Labtest Diagnóstica. Disponível em: www.labtest.com.br, acessado em 8 de julho 2003.

De backer, G., Rossneu, M., Deslupere, J.P. Discriminative value of lipid and apoproteins in coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v.42, p.197, 1982.

Dean A.G., Dean J.A., Coulombier, D *et al*. Epi info 6.04a, a word processing, database, and statistics program for public health on IBM – compatible

microcomputers. **Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention**, July 1996.

Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. Epi Info, Version 6.04a, a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. **Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention**, July 1996.

Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. *Epi Info, Version 6.04a, a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers*. **Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention**, July 1996.

Demacker, P. N.M., Veerkamp, M.J., Bredie, S.J.H., Marcovina, S.M., Graaf, J., Stalenhoef, A.F.H. Comparison of the measurement of lipids and lipoproteins versus assay of apolipoproteína B for estimation of coronary heart disease risk: a study in familial combined hyperlipidemia. **Atherosclerosis**, v. 153, p. 483-490, 2000.

Després, J.P., Lemieux, I., Dagenais, G.R., Cantin, B., Lamarche, B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. **Atherosclerosis**, v. 153, p. 263-272, 2000.

DISLIPIDEMIA por fármacos. **Butlletí Groc**, v. 14, nº 5, out.-dez. 2001.

Doria Filho, U. **Introdução à bioestatística: para simples mortais**. São Paulo, Negócio Editora, 1999, 121-135.

Escribá, P.V., Sánchez-Dominguez, J.M., Alemany, R., Perona, J.S., Ruiz-Gutiérrez, V. Alteration of lipids, G proteins, and PKC in cell membranes of elderly hypertensives. **Hypertension**, v. 41, p. 176-182, 2003.

Ferrario, C.M., Smith, R., Levy, P. The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensina II and cholesterol in atherogenesis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 323, nº 1, p. 17-24, 2002.

Ferstein, E., Chor, D., Lopes, C.S. Confiabilidade da história referida de diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial. Diferenciais segundo gênero, idade e escolaridade. O estudo pró-saúde. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.76, nº4, p. 297-300, 2001.

Francis, M.C. e Frohlich, J.J. Coronary artery disease in patients at low risk – apolipoproteína AI as an independent risk factor. **Atherosclerosis**, v. 155, p. 165-170, 2001.

Friedewald, W.T. ; Levy, R.I. ; Fredrickson, D.S. - Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v.18, p. 499-502, 1972.

Gaziano, J.M., Sesso, H.D., Breslow, J.L., Hennekens, C.H., Buring, J.E. Relation between systemic hypertension and blood lipids on the risk of myocardial infarction. **American Journal of Cardiology**, v.84, p.768-773, 1999.

González, V. C., Stern, M.P., Haffner, S.M., González, V.M.E., Gaskill, S., Rivera, M.D. Prevalence of hypertension in a Mexican population according to the Sixth report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure. **Journal of Cardiovascular Risk**. V. 6, p. 177-181, 1999.

Goode, G.K., Miller, J.P., Heagerty, A.M. Hyperlipidaemia, hypertension and coronary heart disease. **Lancet**, v. 345, p. 362-364, 1995.

Gravas, H. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. **American Journal of Cardiology**, v. 14, p. 231s-236s, 2001.

Grégoire, J.P., Moisan, J., Guibert, R., Ciampi, A., Milot, A., Gaudet, M., Côte, I. Determinants of discontinuation of new courses of antihypertensive medications. **Journal Clinical Epidemiology**, v. 55, p. 728-735, 2002.

Grundy, S.M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. **American Journal of Cardiology**, v. 81, n°4A, p. 18B-25B, fev. 1998.

Halle, M., Berg, A., Baumstark, M.W., König, D., Huonker, M., Keul, J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. **Atherosclerosis**, v.143, p. 185-192, 1999.

Hansson, L. Hypertension management in 2002: Where have we been? Where might we be going? **American Journal of Hypertension**, v. 15, p.101s-107s, 2002.

Hassan, M. e Amonkar, M. Aspirin use for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular disease. **Current Therapeutic Research**, v.62, n° 10, out. 2001.

Hokanson, J.E. e Austin, M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. **Journal of Cardiovascular Risk**, v.3, p.213-219, 1996.

Iskedjian, M., Einarson, R., MacKeigan, L.D., Shear, N., Addis, A., Mittmann, N., Ilersich, A.L. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: Evidence from a meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n° 2, 2002.

Jacob, S., Rett, K., Henriksen, E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? **American Journal of Hypertension**, v. 11, p. 1258-1265.

Jelliffe, D.B. e Jelliffe, E.F.P. - Underappreciated pioneers Quételet: man and woman index. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.32, p. 2519-21, 1979.

Julius, S. Current Trends in the treatment of hypertension: a mixed picture. **American Journal of Hypertension**, v. 10, p. 300s-305s, 1997.

Kannel, W. B. Risk Estratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study. **American Journal of Hypertension**, v. 13, p.3s-10s, 2000.

Kannel, W.B., Gordon, T., Castelli, W.P. Role of lipids and lipoprotein fractions in atherogenesis: the Framingham study. **Progress in Lipid Research**, v.20, p. 339-348, 1981.

Kario, K., Matsuo, T., Imiya et al. Close relation between lipoprotein (a) levels and atherothrombotic disease in Japanese subjects > 75 years of age. **American Journal of Cardiology**, V. 73, p. 1187-1190, 1994.

Klungel, O.H., Boer, A., Paes, A.H.P., Seidell, J.C., Bakker, A. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. **Journal of Hypertension**, v. 15, p. 591-600, 1997.

Kwiterovich Jr., P.O. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low – density lipoprotein heterogeneity. **American Journal of Cardiology**. V. 90, p. 30i-47i, 2002.

Lahdenperä, T.S., Wright, C.C., Kyngäs, H.A. Development of a scale to assess the compliance of hypertensive patients. **International Journal of Nursing Studies**, 2003.

Laragh, J. H., Baer, L., Brunner, H.R., Bühler, F.R., Sealey, J.E., Vaughan Jr, E.D. Renin angiotensina and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. **American Journal of Medicine**, v. 52, p. 633-652, 1972.

Lardinois, C.K. e Neuman, S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, nº 6, p. 1280-1288, 1988.

Leon, C.H.B., Vitola, D., Rodrigues, R. Valor discriminativo da apoproteína B na doença arterial coronária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.50, nº 6, p. 377-379, 1988.

Lloyd-Jones, D.M., Evans, J.C., Larson, M.G., Levy, D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. **Hypertension**, v. 40, p. 640-646, 2002.

Lotufo, P.A. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.70, p. 321-325, 1998.

Luc, G., Bard, J.M., Evans, A., Arveiler, D., Ruidavets, J.B., Amouyel, P., Ducimetiere, P. The relationship between apolipoproteína AI-containing lipoprotein fractions and environmental factors: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME study). **Atherosclerosis**, v. 152, p. 399-405, 2000.

Luna, R.L., Oigman, W., Ramirez, J.A., Mion, D., Batlouni, M., Rocha, J.C., Feitosa, G.S., Castro, I., Chaves Júnior, H.C., God, E.M.G., Maia, L.N., Ortega, K.C., Raineri, A.M.O. Eficácia e tolerabilidade da associação bisoprolol/hidroclorotiazida na hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.71, nº4, p. 601-608, 1998.

Lunet, N. e Barros, H. Diferenças entre sexos no tratamento da hipertensão arterial: um estudo comunitário no porto. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 21, nº 1, p. 7-19, 2002.

MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A., Stamler, A. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective

observational studies corrected for the regression dilution bias. **Lancet** , v. 335, p. 765-774, 1990.

Manfroi, W.C., Zago, A.J., Campos, M., Alves, A. Brisolará, M.L., Souza, J., Candiago, R.H., Kirschnick, L., Ribeiro, L., Ordovás, K., Leitão, C., Cruz, R. Seriam as apolipoproteínas A e B mais eficientes do que as lipoproteínas na investigação de risco de doença arterial coronariana obstrutiva? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.72, nº 6, p. 657-662, 1999.

Manninen, V., Tenkanen, L., Koshinen, P. *et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. **Circulation**, v.85, p.37-45, 1992.

Markowsky, C. A., Malgor, L.A., Torales, P.R., Hartman, I., Borré, M.B., Markowsky, M.A. Evaluación del uso de agentes anti-hipertensivos en pacientes con hipertensión arterial que presentan asociado diabetes mellitus, e poe cardiopatía coronaria. **Comunicaciones Científicas e Tecnológicas**, 2000.

Marques-Vidal, P., Montaye, M., Haas, B., Bingham, A., Evans, A., Juhan-Vangue, I., Ferrières, J., Luc, Gérald, Amouryel, P., Arveiler, D., Yarnell, J., Ruibavets, J.B., Scarabin, P.Y., Ducimetière, P. Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME study, **Atherosclerosis**, V. 157, nº 2, ago. 2001.

Mendelson, G., Ness, J., Aronow, W. S. Drug treatment of hypertension in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. **Journal of the American Geriatrics Society**, V. 47, nº 5, maio 1999.

Moser, M. e Frishman, W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. **American Journal of Hypertension**, v. 11, nº1, p. 15s-22s, 1998.

Naegele, H., Behnke, B., Gebhardt, A., Stroheck, M. Effects of antihypertensive drugs on cholesterol metabolism of human mononuclear leukocytes and hepatoma cells. **Clinical Biochemistry**, v. 31. p. 37-45, fev. 1998.

Natarajan, S. e Nietert, P.J. National trends in screening, prevalence, and treatment of cardiovascular risk factors. **Preventive Medicine**, v.36, p. 389-397, 2003.

Ojeda, M.A., Crenna, A., Morales, S., Espíndola, J.H. Estudio de utilización de fármacos anti-hipertensivos en la seguridad social del N.E.A. **Comunicaciones Científicas e Tecnológicas**, 2000.

Oliveira, C.A.T. **Terapia Anti-hipertensiva com hidroclorotiazida: contribuição da reposição oral de potássio**. Universidade Federal do Paraná, Paraná, Dissertação de Mestrado, 69p., 1997.

Palmer, B.F. Current concepts: renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, nº 16, p. 1256-1261, 2002.

Papadakis, J.A., Ganotakis, E.S., Jagroop, I.A., Mikhailidis, D.P., Winder, A. F. Effect of hypertension and this treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. **American Journal of Hypertension**, v.12, p. 673-681, 1999.

Peña-Díaz, A., Izaguirre-Avila, R., Anglés-Cano, E. – Lipoprotein Lp(a) and Atherotrombotic Disease. **Archives of Medical Research**, V. 31, nº4, p. 353-359, Julho-Agosto 2000.

Plat, F. e Saini, R. Management of Hypertension: The role of combination therapy. **American Journal of Hypertension**, v. 10, p. 262s-271s, 1997.

Prisant, M.L. e Doll, C.N. Hipertensão: a redescoberta da terapia de combinação. **Geriatrics**, v. 52, nº 11, p. 28-38, 1997.

Psaty, B.M., Smith, N.L., Siscovick, D.S., Koepsell, T.D., Weiss, N.S., Heckbert, S.R., Lemaitre, R.N., Wagner, G.H., Furberg, C.D. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v.277, p. 739-745, 1997.

Quintão, E.C.R., Oliveira, H.C.F., Zerbinatti, C.V. Apolipoproteínas plasmáticas e aterosclerose. **Revista Brasileira de Medicina**, v.46, p.66-71, março 1989.

Sander, G.E. e Giles, T.D. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. **Current of Hypertension Reports**, v. 4, nº 6, p. 458-463, 2002.

Santello, J.L. e Mion Júnior, D. Captopril combined with hydrochlorothiazide in mild and moderate hypertension. A Brazilian multicenter study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, Nº 5, p. 713-716, nov. 1998.

Santos, R.D., Spósito, A., Timerman, S., Armaganijan, D., Timerman, A., Moriguchi, E. Excesso de peso no Brasil: O fator de risco do novo milênio in: Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.78, supl. I, p.3, 2002.

Simonetti, J. P., Batista, L., Carvalho, L.R. Hábitos de saúde e fatores de risco em pacientes hipertensos. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 10, nº3, p. 415-422, maio-jun. 2002.

Simons, L.A., Simons, J., Friedlander, Y., McCallum, J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. **Atherosclerosis**, v.159, p. 201-208, 2001.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, V.77, supl.III, 2001.

Sociedade Brasileira de Hipertensão – S.B.H., Sociedade Brasileira de Cardiologia – S.B.C. e Sociedade Brasileira de Nefrologia – S.B.N. **IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. Campos do Jordão, SP, fev. 2002.

Souza, D. R. S., Garcia, M. V. Lipoproteína(a): Variabilidade e associação com coronariopatias: Atualização. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.62, nº 3, p.187-193, 1994.

Sposito, A. C., Mansur, A. P., Maranhão, R. C., Martinez, T. R. L., Aldrighi, J. M., Ramires, J. A. F. Triglyceride and lipoprotein(a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. **Maturitas**, v. 39, p. 203-208, 2001.

Staessen, J.A., Gasowski, J., Wang, J.G., *et al.* Risks of untreated and treated isolate systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. **Lancet**, v.357, p.724, 2001.

Stein, O. e Stein, Y. Atheroprotective mechanism of HDL. **Atherosclerosis**, v. 144, p. 285-301, 1999.

Tasca, R.S. **Acesso a medicamentos Anti-hipertensivo em núcleo integrado de saúde de Maringá**. Disponível em: <http://www.ccs.uel.br/pos/mestrados/resumo/15RAQUEL_SOARES_TASCA.doc>. Acessado em: 17 de abril 2003.

The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Archives International of Medicine**, v.157, p.2413-2446, nov 1997.

Transaminase Oxalacética, **Instruções de uso**. catálogo 52, p. 1-4, Labtest Diagnóstica. Disponível em: www.labtest.com.br, acessado em 8 de julho 2003.

Transaminase Pirúvica, **Instruções de uso**. Catálogo 53, p. 1-4, Labtest Diagnóstica. Disponível em: www.labtest.com.br, acessado em 8 de julho 2003.

Treadway, K.K. **Evaluation of Hypertension**, in: **Goroll: Primary Care Medicine**. Williams e Wilkins, 4th ed, disponível em: <<http://home.mdconsult.com/das/book/body/0/920//104.htm>>. Acessado em: 20 maio 2001.

Trinder, P. **Ann. Clin. Biochem.**, v.6, p. 24, 1969.

Utermann, G. The Mysteries of Lipoprotein (a). **Science**, v. 246, p. 904-10, 1989.

Van Wersch, J.W. The behaviour of lipoprotein(a) in patients with various diseases. **Scand. Journal of Clinical Laboratory Investigation**, v. 54, p. 559-562, 1994.

Villalba, N.L., Alonso, E.M.G., Montoto, M.E.S., Sotomayor, G.T. **Prescrição de fármacos em pacientes hipertensos hospitalizados**. <<http://fcmfajardo.sld.cu/jornada/trabajos/anti-hipertensivos.htm>>. Acessado em: 22 de maio 2003.

Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A.H., Kolar, W., Steiner, E. High apolipoproteína B, low apolipoproteína A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. **Lancet**, v. 358, p. 2026-2033, 2001.

Weinberger, M. H. Influence of an angiotensina converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. **Hypertension**, v. 5, suppl III, p. 32-38, 1983.

WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **ATC index with DDDs**. 2000.

Wilson, P. W.F. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 80, suppl 9B, p. 3j-8j, 1997.

Wityk, R.J., Kittner, S.J., Jenner, J.L., Hebel, J.R., Epstein, A., Wozniak, M.A., Stolley, P.D., Stern, B.J., Sloan, M.A., Price, T.R., McCarter, R.J., Macko, R.F., Johnson, C.J., Earley, C.J., Bochholz, D.W., Scheafer, E.J. Lipoprotein (a) and the risk of stroke in young women. **Atherosclerosis**, V.150, p. 389-396, 2000.

Zanchetti, A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? **American Journal of Hypertension**, v.10, p. 223s-229s, 1997.

Zanela, M.T. e Ribeiro, A.B. Obesidade e Hipertensão Arterial, in: Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.78, supl. I, p.4, 2002.

ANEXOS