

ANTONIO CARLOS AVANZA JÚNIOR

**Influência do sistema renina angiotensina na  
redução da hipertrofia de ventrículo esquerdo em  
indivíduos hiperreatores**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia  
Orientador: Prof. Dr. José Antônio  
Franchini Ramires

São Paulo  
2005

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Avanza Júnior, Antonio Carlos

**Influência do sistema renina angiotensina na redução da hipertrofia de ventrículo esquerdo em indivíduos hiperreatores** / Antonio Carlos Avanza Júnior. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Antônio Franchini Ramires.

Descritores: 1.SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA 2.HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA 3.SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO 4.PRESSÃO ARTERIAL 5.ESFORÇO FÍSICO

USP/FM/SBD-284/05

Dedico essa tese a meus familiares, a minha esposa e a meus filhos Antônio e Bruna que inúmeras vezes deixaram de desfrutar da minha companhia em prol do meu objetivo.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. José Antônio Franchini Ramires, que mesmo sem muito me conhecer confiou-me a sua orientação nesse trabalho. Meu muito obrigado pela confiança, carinho e conhecimento transmitidos.

Ao Prof. Dr. Victor Murad pelo carinho, amizade e pôr abrir para mim as portas da universidade.

Ao Prof. Dr. José Geraldo Mill, meu orientador de mestrado, pôr ter me ensinado o caminho da pesquisa e a seriedade na ciência.

Aos meus alunos do Curso de Pós Graduação em Cardiologia da EMESCAM pela ajuda na randomização e acompanhamento dos indivíduos do trabalho.

Aos cardiologistas da Policia Militar do Espírito Santo em especial ao Major Isson e Capitão Patrícia Abaurre.

Aos meus alunos do Curso de Pós Graduação em Treinamento Desportivo, pela realização e supervisão do programa de treinamento físico.

Aos monitores de Cardiologia do Curso de Graduação em Medicina da EMESCAM, pela inestimável ajuda no acompanhamento dos participantes do projeto.

Aos praças e oficiais da Polícia Militar que se prontificaram a participar desse projeto.

Ao Diretor do Hospital da Polícia Militar e ao Comandante Geral da Polícia Militar do Espírito Santo pelo apoio no projeto de pesquisa.

A todos os participantes voluntários desse projeto.

A Neuza, Eva e Juliana da secretária de Pós Graduação do InCor, pelo carinho, atenção e competência durante todo esse período.

A Zuleika secretária do Dr. Ramires pela ajuda e paciência nos momentos de angústia.

A Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia pôr todo apoio logístico para realização do trabalho.

Ao Hospital da Polícia Militar do Espírito Santo pelo apoio logístico, assim como participação dos funcionários.

Ao Instituto do Coração da FMUSP, todos os professores do estabelecimento e funcionários pela ajuda nessa longa caminhada.

A Farmácia Alquimia pelo financiamento desse trabalho através da doação de todos os medicamentos utilizados no projeto, em especial ao seu proprietário Júlio César Campagnaro.

A toda minha família, minha mãe, irmãos, esposa, filhos e meu pai que infelizmente não está mais em nosso meio, mas foi de fundamental importância nesse caminho.

## **O Rio e o Oceano**

Diz-se que, mesmo antes de um rio cair no oceano, ele treme de medo. Olha para trás, para toda a jornada: os cumes, as montanhas, o longo caminho sinuoso através das florestas, através dos povoados, e vê a sua frente um oceano tão vasto que entrar nele nada mais é que desaparecer para sempre.

Mas não há outra maneira. O rio não pode voltar. Ninguém pode voltar. Voltar é impossível na existência. Você pode apenas ir em frente. O rio precisa se arriscar e entrar no oceano.

E somente quando ele entra no oceano é que o medo desaparece, porque apenas então o rio saberá que não se trata de desaparecer no oceano.

Mas torna-se OCEANO.

Por um lado é desaparecimento e por outro é renascimento.

Assim somos nós. Voltar é impossível na existência.

Você só pode ir em frente e se arriscar. Coragem!

Torne-se um oceano.

**Clarice Lispector**

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

**Resumo**

**Summary**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
1.1. Relação entre hiperreatividade pressórica ao teste ergométrico e hipertrofia de ventrículo esquerdo.....	02
1.2. Hipertrofia de ventrículo esquerdo: epidemiologia, diagnóstico e prognóstico.....	12
1.3. Hipertrofia de ventrículo esquerdo: fisiopatologia.....	19
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
2.1. Objetivo geral.....	27
2.2. Objetivos específicos.....	27
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
3.1. Seleção da amostra.....	29
3.2. Critérios de inclusão.....	30
3.3. Critérios de exclusão.....	31
3.4. Coleta dos dados para realização do teste de esforço.....	34
3.5. Registro ecocardiográfico.....	39
3.6. Distribuição dos grupos.....	42
3.7. Análise estatística.....	45
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
4.1. Participação dos indivíduos na pesquisa.....	49
4.2. Características antropométricas dos indivíduos.....	51
4.3. Dados laboratoriais.....	55
4.4. Dados da Pressão Arterial Sistólica, Diastólica, Frequência Cardíaca e Consumo máximo de oxigênio.....	56
4.5. Parâmetros ecocardiográficos.....	58
4.6. Efeito do tratamento: comparação dos parâmetros cardiovasculares entre os cinco grupos ao longo de 12 meses.....	60
4.7. Correlação entre o percentual de queda do Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo e os parâmetros estudados.....	81
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>87</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>118</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>120</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>131</b>



## RESUMO

Avanza Júnior AC. Influência do sistema renina angiotensina na redução da hipertrofia de ventrículo esquerdo em indivíduos hiperreatores [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

**Introdução:** Hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) detectada pelo ecocardiograma é um preditor independente de morbidade e mortalidade em indivíduos hipertensos e na população em geral. Na população adulta existe uma modesta correlação entre a medida casual da pressão arterial (PA) e HVE. A HVE pode preceder a hipertensão arterial (HA) sustentada. Existem trabalhos que demonstram que indivíduos normotensos e com resposta exagerada da PA ao esforço tem alta probabilidade de desenvolvimento de HA sustentada no futuro, assim como alta prevalência de HVE. Há divergências no que diz respeito a participação do sistema neurohumoral na HVE nesse grupo específico de indivíduos, sendo que alguns dados da literatura apontam a hiperatividade simpática como fator desencadeador, no entanto, parece haver uma correlação independente e significativa entre a relação aldosterona/renina e aumento da PA sistólica durante o exercício. Nosso trabalho teve como objetivo avaliar a influência neurohumoral nesses indivíduos comparando drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático (SNS) com drogas que atuam bloqueando o sistema renina angiotensina (SRA).

**Métodos e Resultados:** Durante 12 meses foram avaliados 195 indivíduos normotensos, hiperreatores ao teste de esforço e com HVE que foram submetidos a tratamento com exercício físico supervisionado, rilmenidina 1

mg/dia, atenolol 50 mg/dia, enalapril 10 mg/dia ou losartan 50 mg/dia. Mudanças no índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) medida através do ecocardiograma foi o desfecho primário. Mudanças na pressão sistólica de repouso e no esforço máximo também foram avaliadas. Enalapril reduziu significativamente o IMVE com relação ao basal ( $137,0 \pm 8,8$  para  $107,1 \pm 9,4$  g/m<sup>2</sup>; n=36) similar ao losartan ( $136,0 \pm 8,7$  para  $107,7 \pm 10,6$  g/m<sup>2</sup>; n=42);  $P > 0,05$ , porém ambas foram mais eficazes de que exercício físico ( $136,7 \pm 10,1$  para  $132,8 \pm 10,4$  g/m<sup>2</sup>; n=39), rilmenidina ( $135,7 \pm 10,2$  para  $129,0 \pm 9,4$  g/m<sup>2</sup>; n=38) e atenolol ( $134,0 \pm 8,9$  para  $125,2 \pm 9,6$  g/m<sup>2</sup>; n=40);  $p < 0,05$ . Todos os tratamentos reduziram a pressão arterial sistólica no repouso e esforço máximo quando comparados ao basal, porém a redução da pressão sistólica de repouso foi mais acentuada com atenolol ( $135 \pm 5$  para  $123 \pm 6$  mmHg), enalapril ( $134 \pm 5$  para  $122 \pm 7$  mmHg) e losartan ( $133 \pm 5$  para  $123 \pm 6$  mmHg) do que com exercício físico ( $132 \pm 5$  para  $128 \pm 7$  mmHg) e rilmenidina ( $135 \pm 4$  para  $129 \pm 7$  mmHg);  $P < 0,05$ . Não houve diferença significativa na redução da PAS no esforço máximo entre os grupos atenolol ( $225 \pm 5$  para  $183 \pm 10$  mmHg), enalapril ( $225 \pm 5$  para  $182 \pm 9$  mmHg) e losartan ( $225 \pm 3$  para  $184 \pm 10$  mmHg);  $P > 0,05$ , sendo a redução nesses grupos superior a redução nos grupos exercício físico ( $225 \pm 4$  para  $193 \pm 11$  mmHg) e rilmenidina ( $226 \pm 6$  para  $191 \pm 12$  mmHg);  $P < 0,05$ .

**Conclusões:** As drogas que bloqueiam o SRA foram mais eficazes na redução da HVE em pacientes hiperreatores de que exercício físico e drogas que bloqueiam o SNS e essa redução foi independente da redução dos níveis de PAS no repouso e esforço máximo.

**Descritores:** Sistema renina-angiotensina, hipertrofia ventricular esquerda, sistema nervoso simpático, pressão arterial, esforço físico.

## SUMMARY

Avanza Junior AC. Influence of the renin-angiotensin system in left ventricular hypertrophy reduction in subjects with blood pressure hyperreactivity [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

**Introduction:** Left ventricular hypertrophy (LVH) as detected by echocardiogram is an independent predictor of morbidity and mortality in individuals having high blood pressure and in population in general. In adult population there is a modest correlation between casual measurement of blood pressure (BP) and LVH. LVH may precede sustained arterial hypertension (AH). Some papers demonstrate that normotensive individuals with exaggerated BP response to effort are highly likely to develop sustained AH later, as well as high prevalence of LVH. There are divergences concerning the role neurohumoral system plays in LVH within this specific group of individuals, with some data in literature pointing out to sympathetic hyperactivity as a triggering factor. Nevertheless, there seems to be an independent and significant correlation between the aldosteron/renin ratio and an increase in systolic BP during exercise. Our paper aims at evaluating neurohumoral influence over these individuals by comparing drugs that block the sympathetic nervous system (SNS) to drugs that block the renin angiotensin system (RAS).

**Methods and Results:** Over a period of 12 months, 195 individuals (normotensive, with exaggerated blood pressure response to treadmill

exercise test and with LVH) were evaluated. These individuals underwent a treatment with supervised physical training, rilmenidine 1 mg/day, atenolol 50 mg/day, enalapril 10 mg/day or losartan 50 mg/day. Changes in left ventricular mass index (LVMI), measured by means of echocardiogram were the primary endpoint. Changes in systolic pressure at rest and at peak effort were also evaluated. Enalapril significantly brought LVMI down in relation to basal ( $137.0 \pm 8.8$  to  $107.1 \pm 9.4$  g/m<sup>2</sup>; n=36) similarly to losartan ( $136.0 \pm 8.7$  to  $107.7 \pm 10.6$  g/m<sup>2</sup>; n=42); P>0.05. However, both were more efficient than physical training ( $136.7 \pm 10.1$  to  $132.8 \pm 10.4$  g/m<sup>2</sup>; n=39), rilmenidine ( $135.7 \pm 10.2$  to  $129.0 \pm 9.4$  g/m<sup>2</sup>; n=38) and atenolol ( $134.0 \pm 8.9$  to  $125.2 \pm 9.6$  g/m<sup>2</sup>; n=40); p<0.05. All treatments brought down systolic blood pressure (SBP) at rest and at peak effort when compared to basal, but systolic pressure reduction at rest was more pronounced with com atenolol ( $135 \pm 5$  to  $123 \pm 6$  mmHg), enalapril ( $134 \pm 5$  to  $122 \pm 7$  mmHg) and losartan ( $133 \pm 5$  to  $123 \pm 6$  mmHg) than with physical training ( $132 \pm 5$  to  $128 \pm 7$  mmHg) and rilmenidine ( $135 \pm 4$  to  $129 \pm 7$  mmHg); P<0.05. There was no significant difference in SBP reduction at peak effort in groups with atenolol ( $225 \pm 5$  to  $183 \pm 10$  mmHg), enalapril ( $225 \pm 5$  to  $182 \pm 9$  mmHg) and losartan ( $225 \pm 3$  to  $184 \pm 10$  mmHg); P>0.05. In such groups, reduction was greater than in groups with physical training ( $225 \pm 4$  to  $193 \pm 11$  mmHg) and rilmenidine ( $226 \pm 6$  to  $191 \pm 12$  mmHg); P<0.05.

**Conclusion:** Drugs that block the renin angiotensin system (RAS) were more efficient in bringing LVH down in patients having high blood pressure than physical training and drugs that block the sympathetic nervous system (SNS)

and such reduction took place regardless of SBP level reduction at rest and at peak effort.

**Descriptors:** Renin angiotensin system, left-ventricular hypertrophy, sympathetic nervous system, blood pressure, exertion.

# **1 INTRODUÇÃO**

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade na população em geral sendo que respondem, atualmente, por um terço de todas as causas de morte.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos mais sérios problemas de Saúde Pública em nosso País, acometendo cerca de 15% dos indivíduos com idade superior a 20 anos e sendo responsável por 2/3 dos óbitos causados por doenças cardiovasculares (Ministério da Saúde, 1993). A HAS multiplica o risco de dano cardiovasculares, contribuindo para o aumento da morbi-mortalidade e os custos sociais com invalidez e absenteísmo ao trabalho (III Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial, 2001).

Muito se tem feito no sentido de detectar precocemente a HAS, objetivando implementação de medidas não farmacológicas, tais como, redução do peso corporal, restrição de sódio, exercícios físicos, técnicas de relaxamento, supressão de fumo e álcool, os quais dentre outros, auxiliam na normalização dos níveis tensionais na maioria dos indivíduos com grau leve da doença (Joint National Committee on Detection and Treatment of High Blood Pressure, 1997).

### **1.1. Relação entre hiperreatividade pressórica e hipertrofia de ventrículo esquerdo**

Hiperreatividade pressórica é uma condição bastante específica. Conceitua-se hiperreatividade pressórica quando temos o achado de pressão arterial sistólica > que 220mmHg e/ou elevação de 15mmHg ou



mais de pressão arterial diastólica, partindo de valores normais de pressão em repouso (II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico, 2002).

Se considerarmos que a pressão arterial é o produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica (RVP), a mesma é diretamente proporcional ao volume sistólico, a frequência cardíaca (FC) e a RVP. Portanto, a hiperreatividade pressórica pode ser resultado de uma gama de alterações funcionais e/ou estruturais estando lado a lado ou talvez, com o predomínio das primeiras sobre as últimas nas fases iniciais do processo patológico que leva a hipertensão arterial. São considerados mecanismos funcionais e provavelmente mais precoces para hiperreatividade a disfunção endotelial e disfunção autonômica, assim como mecanismos estruturais e mais tardios a hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas vasculares (redução da luz arterial e aumento da resistência vascular).

Os músculos esqueléticos constituem aproximadamente 40% da massa muscular total e em repouso recebem 15 a 20% do débito cardíaco. Durante o exercício ocorre aumento de 80 a 90% do débito (Astrand e Rodahl, 1980). O exercício dinâmico tem um importante impacto na homeostase do leito vascular muscular resultante da integração dos processos neurohumoral, metabólico e hidrostático. O aumento e o decréscimo quase imediato do fluxo sanguíneo no início e término do exercício favorecem um mecanismo neurohumoral. A seguir, entre a compressão muscular (processo hidrostático) e o processo metabólico, este

último é o mais importante. Os íons potássio, o aumento da osmolaridade, a histamina, o aumento do CO<sub>2</sub>, a redução de O<sub>2</sub> e a conseqüente acidose metabólica são responsáveis pela vasodilatação, sendo todos responsáveis por estimular a liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular. Finalmente, na recuperação, o óxido nítrico produzido sob ação colinérgica e não colinérgica, exerce um importante papel modulador do tônus vascular (Clausen, 1997; McArdle 1994).

Sendo assim, há vários motivos pelos quais a pressão arterial pode comportar-se de forma hiperreativa ao esforço. Desde uma variação do normal, como em atletas altamente treinados, que elevam seu volume sistólico (treinamento de endurance) ou sua RVP (treinamento de resistência), até alterações funcionais ou estruturais (Dlin et al, 1983).

A hiperreatividade da PA sistólica tem sido mais frequentemente descrita que a diastólica, embora os estudos mais recentes tenham utilizado ambas as respostas para avaliar hiper-reatividade da pressão arterial ao esforço (Singh et al, 1999).

Apesar de algumas sugestões para explicar a hiperreatividade pressórica, como descritas acima, os mecanismos fisiológicos responsáveis por uma resposta excessiva da PA durante o exercício não estão completamente esclarecidos, mas um dos mais prováveis é a hiperatividade adrenérgica, que parece ser o principal mecanismo na hiper-reatividade sistólica. Corroborando com essa hipótese, estão os resultados do estudo de Herkenhoff e colaboradores (1994), que ao estudar uma amostra de normotensos assintomáticos, entre 35 e 50 anos, demonstraram que

indivíduos com resposta hiperreativa da PA sistólica ao teste ergométrico apresentavam também resposta exagerada a outros testes de estresse, como o “cold pressor test” e o teste de cálculo matemático, em que a resposta é reconhecidamente dependente de mecanismo adrenérgico.

Foi sugerido por Safar e colaboradores em estudo realizado em 1973, que anormalidades do volume sanguíneo (volume, distribuição ou ambos) e maior atividade neurogênica devem ser os mecanismos principais dessa hiperreatividade pressórica, ao estudar 40 indivíduos normais e 85 pacientes hipertensos limítrofes durante exercício isométrico. A maior atividade adrenérgica, manifestada pela maior resposta da PA ao esforço, é considerada por muitos autores como indicador da fase pré-hipertensiva (Kaplan, 1994), na qual se observa estado hiperdinâmico, caracterizado por elevação do débito cardíaco e da frequência cardíaca, com a resistência vascular periférica “ anormalmente” normal. A manutenção dessa hiperatividade adrenérgica poderia contribuir para elevação progressiva da PA, culminando com a hipertensão arterial sustentada e talvez lesão de órgão alvo.

O estudo do comportamento da PA frente ao esforço controlado, realizado através de testes ergométricos fornece subsídios na avaliação prognostica da HAS (Mallion et al, 1995). Sob esse aspecto o TE tornou-se um dos mais importantes métodos não invasivos para o estudo do comportamento da PA frente ao esforço, visto tratar-se de um método simples, facilmente reproduzível, incruento, não oneroso e praticamente sem risco para o indivíduo (Lima et al, 1994).

Durante o teste ergométrico o coração ajusta o débito cardíaco (DC) à carga de trabalho e é capaz de aumentá-lo através de 2 fatores principais: elevação da frequência cardíaca (FC) e da força de contração. Essa força contrátil pode ser influenciada por mecanismos neuro-humorais que modificam o estado metabólico do miocárdio ou pelo estiramento das fibras miocárdicas, que segundo a Lei de Starling irá promover uma atividade inotrópica positiva (Stefanon, 1990). O sistema nervoso simpático desencadeia um papel importante nestas alterações, motivando aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico (Berger, 1982).

A elevação do DC faz com que a PA se eleve. A pressão arterial sistólica (PAS) aumenta progressivamente com o aumento do consumo de oxigênio à medida que a exigência física aumenta, atingindo valores compreendidos entre 160 e 220 mmHg em carga máxima; sendo esses valores maiores em pacientes de faixa etária mais elevada devido a menor complacência vascular (Froelicher e Marcondes, 1989). O nível pressórico atingido depende da intensidade do exercício executado (Smith, 1976).

Em relação à pressão arterial diastólica (PAD), há pequenas modificações com o exercício. A vasodilatação arteriolar nos músculos em atividade promove redução da resistência vascular periférica (RVP), a qual é compensada pelo aumento do débito cardíaco; isto faz com que a PAD em indivíduos normais permaneça praticamente inalterada com os exercícios leves, flutuando em torno de  $\pm 10$  mmHg, quando comparadas a valores de repouso e sofra pequenas variações em esforços dinâmicos de maior intensidade (Chaitman, 1992).

A resposta da PA ao TE difere em função do ergômetro utilizado (Niederberger et al, 1974). As respostas de PAS são maiores em indivíduos que usam a bicicleta como ergômetro em consequência da atividade isométrica associada ao exercício realizado. Quando o exercício é realizado em esteira rolante, a validade dos valores de PAD são questionados devido à dificuldade de definir os sons de Koratkov em consequência do ruído produzido pelo ergômetro e pela movimentação produzida pelo tronco e membros superiores (Erikssen et al, 1980; Esperón e Santauder, 1985; Hossack, 1987 e Naughton, 1988).

O TE é atualmente utilizado na determinação das respostas fisiológicas ao estresse físico controlado e na avaliação funcional de indivíduos normais e cardiopatas. Em relação à aplicação do teste como método auxiliar no estudo da HAS, pouca ênfase vinha sendo dada à sua importância como teste preditivo para futura HAS (Joint National Committee on Detection and Treatment of High Blood Pressure, 1997).

Os primeiros estudos sobre o compartimento da PA em esforço, bem como a importância da hiperreatividade sistólica e/ou diastólica, foram realizados por Dighiero et al (1974) e Sheps et al (1979). Trabalhos posteriores demonstraram que a hiperreatividade pressórica, predispõe o indivíduo a maior risco de desenvolver a doença hipertensiva, evidenciando assim um grupo de indivíduos “hipertensos em potencial” (Dlin et al, 1983; Benbassat e Fromm, 1986; Jackson et al, 1983).

Ênfase maior tem sido dada à elevação da PAS, sendo que a maioria dos trabalhos considera valores acima de 220 mmHg como representativos

de hiperreatividade vascular (Wilson e Meyer, 1981; Jackson et al, 1983; Polônia et al, 1992).

Manolio et al (1994), estudando 3.740 adultos jovens normotensos, verificaram que a resposta sistólica ao esforço foi preditor independente do valor da pressão arterial após cinco anos de seguimento, não sendo influenciada por sexo ou raça dos indivíduos. Os autores observaram, ainda, que aqueles indivíduos que tinham hipoerreatividade pressórica apresentavam maiores cifras sistólicas de repouso após cinco anos de seguimento.

Algumas críticas a esses trabalhos são feitas quanto a padronização de protocolos e aos níveis que separam respostas normais das anormais em função de sexo, idade, raça e níveis de atividade física, no entanto, todos são unânimes em relação ao potencial risco desses pacientes com resposta pressórica aumentada ao exercício (Lima et al, 1996).

Em se tratando de PAD, elevações acima de 10 mmHg em relação aos níveis de repouso, são consideradas anormais, podendo inclusive sugerir comprometimento da função ventricular esquerda secundária à coronariopatia obstrutiva (Sheps et al, 1979)

Jackson et al (1983), avaliaram a evolução da PA induzida pelo exercício em 4856 indivíduos normotensos em repouso que se submeteram ao teste ergométrico no sentido de avaliar o prognóstico de hiperreatividade pressórica. O critério de anormalidade adotado foi de PAS > 230 mmHg e PAD > 100mmHg. Desse grupo 1,1% apresentou resposta hiperreativa. Em

observações 2-4 anos mais tarde, 51% dos pacientes com resposta exagerada da PA ao esforço tornaram-se hipertensos em condições basais.

A hiperreatividade pressórica, além do valor preditivo de futura hipertensão, pode identificar indivíduos, que, embora normotensos em repouso, apresentem entidade clínica intermediária entre a normotensão e hipertensão, pois existe correlação dessa maior resposta pressórica com lesões de órgãos-alvo, de forma semelhante à descrita na hipertensão do avental-branco (Polônia et al, 1992). Resultados de diferentes estudos correlacionando a resposta exagerada da pressão arterial avaliada pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas, reforçam essa possibilidade (Lima et al, 1996).

Polônia et al (1992) estudando indivíduos com hiperreatividade pressórica e posteriormente submetidos à MAPA encontraram que a média de 24 horas e a elevação dos níveis pressóricos durante o dia (carga pressórica) foram maiores no grupo de hiperreatores em relação ao controle. Estes achados reforçam a suspeita de que indivíduos normotensos com resposta exagerada da PA em esforço apresentam picos hipertensivos durante 24 horas do dia, secundários possivelmente a um aumento da atividade simpática, associada ou não ao estresse mental.

Lima et al (1996) estudaram 30 indivíduos assintomáticos com idade entre 35 e 50 anos, portadores de pressão arterial normal alta em repouso, e observaram que os hiperreatores ao teste ergométrico, quando submetidos a MAPA apresentavam níveis de PA mais elevados durante as 24 horas e em subperíodos quando comparados àqueles com resposta normorreativa ao

esforço. Segundo Zachariah e Summer (1993), esta elevação reflete o tempo que a PA é mantida elevada e provavelmente é preditor mais seguro a longo prazo de danos em órgãos alvo. Quando esses indivíduos foram estudados através de ecocardiografia não foram encontradas alterações estruturais sugestivas de hipertrofia ventricular esquerda.

Parece haver uma relação entre a hiperativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e o aumento da PA ao esforço físico, embora relação significativa e consistente entre os níveis desses hormônios e PA ainda não foi encontrada (Horky et al, 1980). Isso, talvez, deva-se em parte a alta labilidade individual da produção desses hormônios. A secreção desses hormônios é influenciada pela postura corporal, ingestão de sal, atividade física, dentre outros fatores. A relação entre os níveis de aldosterona/renina plasmática surgiu como um índice “atividade inapropriada de aldosterona” (Mackenna et al, 1991). Esse índice avalia os níveis de sódio e potássio, íons diretamente envolvidos na gênese da hipertensão arterial (Beretta-Piccoli, 1982). A atividade inapropriada da aldosterona na hipertensão arterial pode está relacionada a uma base genética, ou seja, ao polimorfismo genético da síntese de aldosterona; CYP11B2 (Paillard et al, 1999).

A atividade inapropriada de aldosterona está associada a alterações na complacência vascular e alterações na resistência vascular periférica. Esses fatores podem predispor à um aumento da pressão arterial durante o exercício (Lund-Johansen, 1991).



Lim et al, 2001, concluíram que existe correlação independente e significativa entre a relação aldosterona/renina e o aumento da PA sistólica durante o exercício.

Apesar de não existirem muitos estudos correlacionando hiperreatividade pressórica e alterações morfofuncionais, alguns estudos foram realizados a partir da década de 90.

Gottdiener et al (1990) estudando indivíduos normotensos hiperreatores encontraram evidências de alterações estruturais do miocárdio, sugestivas de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Resultados semelhantes foram encontrados por Michelsen et al (1990) e por Baño et al (1994).

Polônia et al (1992) correlacionando a elevação dos níveis pressóricos em esforço com alterações ecocardiográficas observaram que indivíduos normotensos em repouso, mas que apresentavam hiperreatividade pressórica apresentavam maior prevalência de HVE, com valores de índice de massa, dimensões atriais, espessura de septo e parede posterior de ventrículo esquerdo mais elevadas em comparação ao grupo controle. Foi observado também nos pacientes hiperreatores com HVE aumento da atividade simpática significativamente maior de que no grupo controle, através da dosagem de ácido vanilmandélico e metanefrinas urinárias. Assim um dos mecanismos propostos para o desenvolvimento de hipertensão nessa população seriam, as repetidas ativações simpáticas, que elevam a PA para valores acima daqueles considerados para normotensão,

o que cronicamente pode levar a hipertensão arterial sustentada e lesões de órgão alvo, tal como HVE.

Grosman et al (1994), por outro lado, estudando, pacientes portadores de HAS observaram que a massa de ventrículo esquerdo tinha pequena correlação com a pressão casual e com hiperreatividade pressórica; entretanto, quando comparada com os valores ambulatoriais da PA, a correlação era maior, indicando a possibilidade de que a carga pressórica poderia estar implicada na determinação da HVE. Além disto, Bendersky et al (1980) estudando normotensos hiperreatores e Smith et al (1992) estudando normotensos e hipertensos leves que apresentavam hiperreatividade pressórica não observaram associação dos níveis tensionais e alterações estruturais do ventrículo esquerdo.

Lima et al (1996) estudando 64 indivíduos portadores de pressão normal alta, avaliados durante o teste ergométrico, observaram que os indivíduos com elevação exagerada dos níveis de pressão arterial sistólica, durante o exercício, apresentavam elevação significativa dos valores pressóricos na MAPA, sem entretanto mostrarem diferenças estruturais cardíacas.

## **1.2. Hipertrofia Ventricular Esquerda: Epidemiologia, diagnóstico e prognóstico.**

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é reconhecidamente uma entidade clínica importante, sendo que até o ano de 1969 ainda não existiam

estudos epidemiológicos precisos sobre a prevalência e prognóstico da HVE na população em geral (Kannel et al, 1970).

Kannel (1992) após uma revisão sobre o papel da HVE na evolução das doenças cardiovasculares, com dados originários do Estudo de Framingham, escreveu "... a hipertrofia é um sinistro anunciador de catástrofes cardiovasculares no paciente hipertenso..." Essa afirmação é resultado da demonstração de que a ocorrência de eventos cardiovasculares, como insuficiência coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, insuficiência renal crônica e morte súbita, é significativamente maior em paciente hipertensos com HVE quando comparados com indivíduos com os mesmos níveis de pressão arterial, mas sem hipertrofia.

Os riscos conferidos pelo aumento da massa de ventrículo esquerdo são independentes dos fatores de risco tradicionais e da função ventricular (Liao et al, 1995).

A prevalência da HVE na população é variável nos vários trabalhos existentes. Análise realizada no estudo de Framingham demonstrou que somente 1% dos indivíduos estudados apresentavam HVE ao eletrocardiograma, sendo que ao ecocardiograma a prevalência foi de 16% em homens e 21 nas mulheres (Levy et al, 1988). A prevalência de HVE na população de hipertensos varia, nos estudos, de 23% a 48%, em comparação com normotensos, cuja prevalência é de 0 a 10% (Savage et al, 1987; Dahlof et al, 1988). O estudo MAVI demonstrou uma prevalência de

HVE na hipertensão não complicada de 19,7% pelo eletrocardiograma e de 28% pelo ecocardiograma (Verdecchia et al, 2001).

A incidência de HVE em homens é maior que em mulheres, sendo que a taxa de incidência de HVE pelo ECG, em 10 anos para cada 100 pessoas, foi de 1,2 em homens com idade abaixo de 40 anos, de 3,1 em homens com idade entre 40 e 49 anos e de 10,7 naqueles com idade superior a 50 anos. Nas mulheres, os valores para as mesmas faixas etárias foram 0,3, 1,1 e 6,4, respectivamente (Levy et al, 1988).

Embora HVE seja uma condição de prognóstico importante, seus determinantes não estão completamente esclarecidos. A pressão arterial de repouso é apenas um modesto determinante da HVE (Devereux et al, 1995).

Vários fatores que não os níveis da PA podem influenciar na HVE, porém os mais freqüentemente associados, são idade (Henry et al, 1980), sexo e raça (Okin et al, 1995), obesidade (Giovanni et al, 1994), ingestão abusiva de bebida alcoólica (Manolio et al, 1991), dieta rica em sódio (Schmieder et al, 1988), diabetes melito (Hoeven, 1990), fatores humorais tais como catecolaminas, insulina, renina, angiotensina II (Braunwald, 2001) e presença de algumas cardiopatias como estenoses e/ou insuficiência valvares (Dannenbeg et al, 1989). Alguns fatores genéticos também podem contribuir para a gênese da HVE (Nadruz et al, 2001; Sheridan, 2000).

Uma vez determinada a HVE por qualquer método, ela aumenta progressivamente com a idade. Utilizando-se a análise quantitativa do ecocardiograma, a prevalência de HVE na população em geral, em homens,

crece de 8% antes dos 30 anos para 33% após os 70 anos; na mulher o aumento vai de 5% a 49% com o avançar da idade (Levy et al, 1988).

A HVE está relacionada a maior prevalência de doença aterosclerótica coronariana (Kannel et al, 1970). Pode se associar a isquemia miocárdica mesmo na ausência de obstrução nas artérias epicárdicas. A menor reserva de fluxo coronariano pode resultar de vários fatores hemodinamicos, como redução da resistência coronária mínima, compressão sistólica perivascular da circulação coronariana e menor produção de substâncias vasodilatadoras locais, como óxido nítrico, decorrente de disfunção endotelial (Sullivan et al, 1993; Frohlich, 2001).

Tanto Indivíduos normotensos quanto hipertensos com HVE são mais susceptíveis a arritmias complexas e morte súbita, quando comparados com a população em geral. A HVE aumenta o risco de morte súbita em 6 vezes em homens e 3 vezes em mulheres (Kannel, 1992). A HVE diagnosticada pelo eletrocardiograma, como pelo ecocardiograma, se correlacionam com aumento da incidência de arritmias detectadas pelo holter, tais como extrassistóles multifocais, bigeminismo, trigeminismo e taquicardia ventricular não sustentada (Messerlin et al, 1984; Ghali, 1991). Essa relação foi encontrada em pacientes com ausência de coronariopatia associada, não teve relação com uso de diuréticos e nem níveis séricos de potássio e magnésio, estando os mesmos normais, o que sugere uma contribuição independente da HVE para arritimogênese e consequente morte súbita.

A HVE também está associada com maior risco de acidente vascular cerebral (Welin et al, 1987). Essa associação foi identificada em estudos

realizados com ECG (Ghali et al, 1998; Shaper et al, 1991) e confirmada posteriormente por técnicas ecocardiográficas mais sensíveis (Bikkina et al, 1994). Com relação ao padrão de hipertrofia foi demonstrado maior incidência de AVC nos pacientes com hipertrofia concêntrica, seguido dos pacientes com hipertrofia excêntrica, sendo que não houve correlação entre AVC e o padrão remodelamento concêntrico (Levy et al, 1990; Krumholz et al, 1995). Di tullio et al (2003) demonstraram que a HVE estava associado a um aumento 2,5 vezes maior de risco de AVC após ajuste para outros fatores de risco. HVE esteve independentemente associado com AVC em todos os subgrupos étnicos-raciais estudados, sugerindo que o efeito do risco para AVC em pacientes com HVE é independente de outros fatores de risco e similar para todas as raças.

A hipertrofia do miócito e o remodelamento ventricular estão associados a disfunção diastólica, sendo esse o primeiro sinal de alteração na função ventricular esquerda. A relação entre HVE e hipertensão com insuficiência cardíaca é tão evidente que na nova classificação de suas fases evolutivas, hipertensão classifica o paciente em estágio A (fator de risco para insuficiência cardíaca), a presença de HVE sem sintomas clínicos classifica em estágio B (doença pré-clínica) e a HVE com sintomas (quer associada à disfunção diastólica ou sistólica) em estágio C (síndrome de insuficiência cardíaca congestiva), que com o progredir da doença poderá evoluir para estágio D (estágio terminal) (Vasan et al, 1996).

O diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda pode ser realizado por vários métodos. Na prática clínica para se detectar a presença de HVE

podemos utilizar a radiografia de tórax, o eletrocardiograma, ecocardiograma, tomografia de tórax e ressonância magnética do coração (Crummy et al, 1993). Existem diferenças na acurácia, sensibilidade e especificidade de cada método, assim como o valor preditivo para prognóstico.

O ecocardiograma como método diagnóstico de HVE é bem difundido e aceito, tendo em vista, ser de fácil realização, não invasivo e com boa sensibilidade e especificidade (Hercil et al, 2001). Embora ainda existam diversas limitações ainda não superadas pelas inúmeras evoluções nos métodos, a ecocardiografia possui características peculiares para a avaliação da estrutura e da função cardíaca, nem sempre disponíveis em outros métodos diagnósticos (Shorton et al, 1996).

A HVE pode se apresentar com três padrões geométricos diferentes: hipertrofia concêntrica, hipertrofia excêntrica e remodelamento concêntrico (Ganau et al, 1990). Esses padrões parecem estar relacionados a diferentes maneiras de ativação do crescimento dos miócitos e apresentam características diferentes quanto a parâmetros hemodinâmicos e implicação prognostica, estando também relacionados à variação gênica de cada indivíduo (Ganau et al, 1992). No padrão de hipertrofia concêntrica, observa-se aumento da massa de ventrículo esquerdo, com aumento da espessura da parede e manutenção ou redução da cavidade ventricular. Nesse tipo de hipertrofia, na tentativa de normalização ao aumento do estresse sistólico imposto ao coração, ocorre adição de sarcômeros em paralelo, aumentando a espessura dos miócitos e, conseqüentemente, a espessura da parede

ventricular. Este tipo de hipertrofia é o mais freqüente nos pacientes, estando associado ao pior prognóstico (Di Tullio et al, 2003). O padrão denominado remodelamento concêntrico ocorre em pacientes normotensos e hipertensos, e é um estado intermediário entre um coração normal e hipertrofiado. Há aumento da espessura da parede de VE com redução da cavidade ventricular sem, contudo, ocorrer aumento de sua massa. Geralmente acompanha-se de diminuição da volemia e do índice cardíaco e também está associada a maior risco cardiovascular, porém os dados são controversos (Krumholz et al, 1995). A hipertrofia excêntrica ocorre quando se associa uma sobrecarga de volume à sobrecarga de pressão, com aumento intenso do estresse diastólico na parede do ventrículo esquerdo. Numa tentativa do coração adaptar-se à sobrecarga de pressão e de volume, a replicação de sarcômeros ocorre em série, levando ao alongamento dos miócitos. Nesse padrão de remodelamento há aumento da massa do ventrículo esquerdo, com aumento do volume diastólico ventricular, sem que ocorra aumento relativo da espessura do ventrículo (Imamura, 1994; Ganau et al, 1990).

A avaliação quantitativa da massa de ventrículo esquerdo pela ecocardiografia é realizada através da medida direta das espessuras do septo interventricular e parede posterior no final da diástole assim como do diâmetro diastólico deste ventrículo através do modo M dirigido pelo bidimensional. Através de formulas matemáticas, subtraindo o volume da cavidade do ventrículo esquerdo do volume total desta câmara encontra-se apenas o volume das paredes ventriculares que, multiplicado por um fator de



correção relacionado à densidade do miocárdio e outros fatores de correção convencionados, permite estimar a massa ventricular em gramas (De Simone et al, 1992).

Existem discrepâncias com relação no que diz respeito aos valores da massa de VE, talvez isso se deva a erros de imagem devido a métodos ecocardiográficos, ou seja secundária a características dos indivíduos.

Hercyl et al (2001), após estudo em populações rural e urbana de diferentes etnias (The Strong Heart Study) determinou como valores normais o valor normal para massa de VE em mulheres  $96 \text{ g/m}^2$  e em homens valor de  $116 \text{ g/m}^2$ .

Devereux et al (1984) e Savage et al (1987), preconizaram o valor do índice de massa de VE de  $110 \text{ g/m}^2$  para mulheres e  $134 \text{ g/m}^2$  para homens como valores normais, sendo que a grande maioria dos estudos, apesar de utilizarem esse valor de corte o considerem alto.

### **1.3. Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo: Fisiopatologia**

Os mecanismos envolvidos na gênese da HVE são complexos, no entanto sabemos que a principal causa é a sobrecarga crônica de pressão secundária a hipertensão arterial sistêmica, porém sabe-se que assim como na hipertensão arterial, a gênese da HVE é multifatorial. Nos últimos anos, porém, observações clínicas e experimentais em várias formas de hipertensão têm evidenciado que outros mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos participam do desenvolvimento da HVE.

A hipertrofia miocárdica pode ocorrer de forma fisiológica ou patológica. A hipertrofia fisiológica é aquela observada durante o crescimento miocárdico no período embrionário, durante o período pós-natal e na senescência, e corresponde, também, ao crescimento associado com o treinamento físico do atleta (Lorell et al, 2000). Quando o coração é submetido a sobrecarga crônica de pressão, a hipertrofia miocárdica é dita patológica e representa um dos principais mecanismos de adaptação, na medida em que o espessamento da parede muscular tem o efeito de normalizar o estresse sistólico ventricular possibilitando a ejeção normal, apesar da sobrecarga hemodinâmica (Lorell et al, 2000).

Foram identificados, até o momento, diferentes estímulos para a hipertrofia e remodelação ventricular no miocárdio, sendo que destacam-se os estímulos mecânicos, ou seja, estresse de parede ou estiramento do músculo (Cohn et al, 2000), a norepinefrina (Laycock et al, 1995), a angiotensina II (Yamazaki et al, 1998), a endotelina (Hoche et al, 1999), o fator de necrose tumoral alfa (Sivasubramanian et al, 2001), a interleucina 1-beta (Brawnwald et al, 2000) e a cardiotrofina-1 (Ishikawa et al, 1999), que apresentam ações parácrinas e/ou autócrinas, e o cálcio (Pan et al, 1999), que funciona como sinalizador intracelular de crescimento. A seqüência de eventos, seguindo-se à ação desses sinalizadores, leva ao crescimento patológico do tecido, isto é, hipertrofia acompanhada de disfunção contrátil e associada com evolução para insuficiência cardíaca.

Sabemos que a relação entre massa ventricular e hipertensão arterial é modesta (Devereux et al, 1994; Verdecchia et al, 1998) e que a HVE pode

estar presente mesmo em indivíduos normotensos (Levy et al, 1990). Logo, como vimos acima existem diversos mecanismos não hemodinamicos, ou seja, mecanismos neurohumorais que podem contribuir para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular.

Angiotensina II parece promover o crescimento celular do miócito por ativação do receptor  $AT_1$  da angiotensina II (Goodfriend et al, 1996). Aldosterona pode aumentar o colageno miocárdio e contribuir para o desenvolvimento de fibrose miocárdica patológica (Weber et al, 1991)

Um aumento na atividade regional cardíaca do sistema simpático está presente na hipertensão arterial (Esler et al, 1995) e sabe-se que a ativação adrenérgica também estimula o crescimento miocárdico (Goldstein, 2001; Kopin, 1985).

A hiperinsulinemia também está associado à hipertensão arterial e crescimento celular miocárdico (Baron, 1994). Os níveis de proinsulina estão aumentado em pacientes com resistência a insulina, e parece que isso tem mais mais influência no aumento da espessura miocárdica de que propriamente os níveis de insulina (Ferranini et al, 1987), sendo assim, poderia ser esse um dos estímulos para o crescimento da massa de ventrículo esquerda em pacientes obesos.

A literatura é clara no que diz respeito a participação de fatores neurohumorais na gênese da hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca e os trabalhos mostram que os principais fatores envolvidos com o estímulo da HVE são a norepinefrina e a angiotensina, ou a interação entre o sistema

nervoso simpático (SNS) e o sistema renina angiotensina (SRA),(Re et al,1987).

A norepinefrina (NE) é um potente fator de crescimento do miócito (Simpson, 1983). Infusões prolongadas de doses subpressoras de NE induzem aumento de massa miocárdica e parede posterior de VE, sendo postulado que a NE tem efeito direto na hipertrofia do miócito cardíaco, independente de alterar a pós-carga (Laks et al, 1973). Existem dois subtipos mais importantes de receptores da NE, ou seja, alfa e beta. Com relação aos alfareceptores, nos cardiomiócitos existem os alfa1-adrenoreceptores e não os alfa2-adrenoreceptores, por outro lado com relação aos receptores beta, tanto os adrenoreceptores beta 1, quanto beta 2 se expressam a nível de coração humano (Simpson et al, 1985). Simpson (1983) observou que a NE estimulava a hipertrofia de cardiomiócitos de ratos recém nascidos em cultura através de adrenoreceptores alfa 1, mas não de adrenoreceptores beta. Ele também observou que o aumento da frequência cardíaca dependia da estimulação de receptores alfa 1 e beta 1 adrenérgico. Com esse resultados foi proposto que o efeito hipertrófico dos agonistas beta adrenérgico era secundário a liberação de catecolaminas que tinham propriedade alfa 1 estimulatória (Simpson et al, 1991).

Clark et al (1991) demonstraram que a ativação de receptores beta adrenérgicos produziam hipertrofia de cardiomiócitos através da ativação dos batimentos dos miócitos cardíacos.

Bishopric et al (1991) observaram que a hipertrofia induzida pela NE, assim como o aumento da contratilidade e a expressão do gene da alfa

actina eram mediados por beta adrenoreceptores em culturas de alta densidade.

Dubus et al (1990), demonstraram que a síntese de proteínas poderia ser estimulada por receptores beta, mas não por receptores alfa em cultura de miócitos de ratos adultos, porém Pinson et al (1993) demonstraram que um aumento na síntese de proteínas pode ser induzida tanto por alfa como beta agonistas. No entanto, as vias pelas quais a NE induz a hipertrofia, ainda parece assunto controverso.

Recentemente, verificou-se da cascata da proteína kinase induzia a um aumento da síntese de proteína por ativação de uma proteína kinase A (PKA) dependente de AMP cíclico nos beta adrenoreceptores, assim como a proteína kinase C (PKC) nos alfa 1 adrenoreceptores (Yamazaki et al, 1997). A ativação do ERK (extracellular signal-reguated protein kinase) é parcialmente inibida por um alfa 1 bloqueador prazosin ou betabloqueador propranolol e completamente abolida quando se utiliza ambos (Yamazaki et al, 1997). Tanto um agonista beta adrenérgico isoproterenol, quanto um alfa 1 agonista fenilefrina aumentam a atividade da Raf-1 kinase e ERK e a incorporação da fenilalanina às proteínas. Com esses dados pode-se sugerir que a ocorre sinergismo com a estimulação concomitante dos receptores alfa 1 e beta adrenérgicos, ativando assim a cascata de fosforilação de proteínas induzindo a hipertrofia dos cardiomiócitos (Yamazaki et al, 1997).

A angiotensina II induz a HVE sem causar aumento na resistência vascular ou pós-carga (Baker et al, 1992). Além dos efeitos indiretos no coração, modulando a sobrecarga hemodinâmica, a angiotensina II tem

efeito direto na hipertrofia miocárdica que é bem evidenciado através de sua interação com receptores de angiotensina II, no miocárdio, aumentando o cronotropismo, com os receptores celulares miocárdicos; gerando uma resposta hiperplásica e/ou aumentando a síntese protéica celular; com nervos miocárdicos, modulando a liberação de catecolaminas no miocárdio; com as células endoteliais do vaso e miocárdio, regulando a liberação de fatores endoteliais; com receptores intracelulares, influenciando o metabolismo celular (Re, 1987).

Sabe-se que a angiotensina II ativa a família da tirosina kinase Src nos miócitos cardíacos, levando a ativação da pequena proteína GTP de ligação Ras com seqüencial ativação de Shc, Grb2 e Sos (Sadoshima, 1996). Em contraste, foi demonstrado usando-se uma variedade de inibidores, que nos miócitos cardíacos, a angiotensina II ativa a Raf-1 kinase e ERK através de uma via PKC-dependente, mas não através de tirosina kinases ou Ras (Zou et al, 1996).

Também é reconhecido que a angiotensina II induz a proliferação de fibroblastos (Schorb et al, 1993).

A ativação de receptores AT<sub>1</sub> dispara uma série de respostas à nível intracelular incluindo a mobilização de cálcio, estimulação na troca Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, metabolismo do fosfatoinositol, produção de diacilglicerol, ativação de proteína c quinase e outras quinases, ativação de vias de fosforilação e alterações de proteína S citoplasmáticas (van der Bent, 1993).

Existe uma relação genética entre o SRA e HVE. Shunkert et al (1994), analisaram a presença de HVE ao eletrocardiograma em relação ao

polimorfismo (inserção/deleção) do gene da ECA, em uma população de caucasianos. Em uma primeira análise, os autores encontraram que somente os homens, e não as mulheres, com o genótipo DD tinham mais HVE que os ID e II. Posteriormente, os autores encontraram que as mais fortes associações do genótipo DD e HVE se deram quando os níveis de pressão arterial eram normais. Não houve associação entre polimorfismo da ECA e a hipertensão arterial; sendo surpreendente a falta de associação do genótipo DD e a HVE nas mulheres. Uma das limitações do estudo foi o fato do diagnóstico de HVE ter sido eletrocardiográfico.

Iwai et al (1994), estudando uma população bastante semelhante, e analisando HVE pela ecocardiografia, demonstraram uma forte associação entre o genótipo DD e a hipertrofia cardíaca, em ambos os sexos e, principalmente, naqueles sintomáticos. Esse estudo também não encontrou qualquer associação entre o polimorfismo da ECA e os níveis de pressão arterial.

Frente a esses resultados não se sabe qual seriam as respostas as drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático e sistema renina angiotensina na redução da HVE desses indivíduos.

## **2 OBJETIVOS**



### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em indivíduos com hiperreatividade pressórica ao teste ergométrico (TE), utilizando-se drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRA) e o sistema nervoso simpático (SNS).

### **2.2. Objetivo específico**

Analisar o efeito de drogas que bloqueiam o SRA e SNS na redução da HVE em indivíduos com hiperreatividade pressórica comparando-se a eficácia das mesmas.

## **3 MÉTODOS**

A inclusão dos indivíduos no presente estudo foi realizada no período compreendido entre fevereiro de 1999 e outubro de 2002, sendo o mesmo concluído em novembro de 2003. Foram desenvolvidas duas fases distintas.

### **1.1 Seleção dos casos**

O estudo foi dividido em duas fases:

**Fase I** → Teve início com a triagem dos indivíduos para participação no estudo que se iniciou desde a primeira consulta, realização de exames clínico laboratoriais, eletrocardiograma, teste de esforço e ecocardiograma, assim como distribuição dos mesmos nos 5 grupos de tratamento, tendo sido finalizada um dia antes da última consulta.

**Fase II** → Dados obtidos em exames clínicos laboratoriais, eletrocardiograma, teste de esforço e ecocardiograma na última consulta, após 12 meses de tratamento, quando os indivíduos foram reavaliados.

Um total de 22834 indivíduos de ambos os sexos foram submetidos a avaliação clínico cardiológica no período de estudo.

### **Local de realização do trabalho**

A seleção dos indivíduos participantes deste trabalho foi feita no Ambulatório da Polícia Militar do Estado do Espírito Santo, e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, sendo os exames complementares realizados pelo Instituto de Cardiologia Santa Mônica, Hospital da Polícia Militar do Espírito Santo (HPMES) e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

## **Características dos pacientes**

Foram selecionados para participar do estudo, indivíduos de ambos os sexos com idade compreendida entre 25 e 60 anos, brancos ou mestiços, que preenchiam os demais critérios de inclusão no protocolo, os quais estão descritos mais detalhadamente a seguir e que concordaram em participar do estudo após assinatura do consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelos Comites de Ética de todos os hospitais envolvidos no estudo.

### **3.2. Critérios de inclusão**

Após as etapas de seleção da Fase I, foram aceitos para serem incluídos no protocolo os pacientes que tivessem o seguinte conjunto de características:

- Indivíduos do sexo masculino e feminino com idade entre 25 e 60 anos;
- Indivíduos com medida casual da PA em repouso dentro dos limites da normalidade segundo VI Joint National Committee, ou seja, PAS menor ou igual a 140 mmHg e PAD menor ou igual a 90 mmHg;
- Mulheres e homens com índice de massa corporal ( IMC ) inferior a 30 (Índice de Quetelet );
- Mulheres com circunferência de cintura inferior a 88 cm e homens com circunferência de cintura inferior a 102 cm;

- Indivíduos que apresentaram ao teste ergométrico máximo PAS maior ou igual a 220 mmHg;
- Mulheres com índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) maior que  $110\text{g/m}^2$  e homens com índice de massa de ventrículo esquerdo maior que  $134\text{g/m}^2$ , calculado pela fórmula de Devereux & Reichek, em acordo com a convenção de Penn, a partir de medidas ecocardiográficas;
- Pacientes brancos ou mestiços, não negros.

### **3.3. Critérios de exclusão**

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão de entrada de pacientes no protocolo:

- Indivíduos negros;
- Homens e mulheres com IMC maior que  $30\text{ Kg/m}^2$ , isto é, pacientes com obesidade;
- Homens com circunferência de cintura maior que 102 cm, independente do valor do índice de massa corpórea;
- Mulheres com circunferência de cintura maior que 88 cm, independente do valor do valor do índice de massa corpórea;
- Portadores de doenças endócrinas e/ou metabólicas, incluindo diabetes, doenças de tireóide ou doenças do colágeno;
- Portadores de disfunção hepática ou renal, para evitar possível interferência na metabolização das drogas;

- Indivíduos que na medida casual da PA, apresentassem níveis pressóricos igual ou superiores á 140 mmHg para a PAS e igual ou superiores à 90mmHg, para PAD;
- Indivíduos em uso crônico de corticosteróides, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, lítio ou outras drogas que pudessem interferir ou interagir com as drogas utilizadas no protocolo;
- Portadores de doenças orovalvulares ou outras patologias cardíacas que dificultassem ou interferissem nas medidas da espessura das paredes ventriculares ou diâmetros cavitários no ecocardiograma;
- Portadores de arritmias cardíacas severas ou fibrilação atrial.

A exclusão de um indivíduo durante o protocolo estava condicionada à presença de, pelo menos, um dos fatores abaixo:

- 1- Manifestação da vontade do indivíduo de não prosseguir no estudo;
- 2- Efeitos colaterais que impedissem ou dificultassem o prosseguimento do esquema terapêutico proposto;
- 3- Ocorrência de evento em que o indivíduo viesse a ser enquadrado num dos critérios de exclusão listados acima;
- 4- Desenvolvimento de hipersensibilidade às drogas utilizadas no protocolo;
- 5- Não cumprimento pelo indivíduo do esquema de tratamento proposto pelo avaliador.

### **Avaliação clínica**

Além de avaliação de fatores de hipertensão arterial foi avaliada a presença de outros fatores de risco principais tais como sobrepeso e obesidade, dislipidemia, diabetes e intolerância a glicose. Todos os pacientes foram também submetidos a colheita de sangue para avaliação bioquímica, para avaliação das dosagens de sódio, potássio, uréia e creatinina, assim como hemograma completo, colesterol total e frações, triglicérides e ácido úrico. Foram considerados com sobrepeso os indivíduos com IMC entre 25.0 e 29.9 Kg/m<sup>2</sup> e obesos aqueles com IMC igual ou superior a 30.0 Kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995). Após realização da medida da cintura foram considerados de alto risco e com maior probabilidade de apresentarem hipertrofia de ventrículo esquerdo homens com cintura acima de 102 cm e mulheres com cintura acima de 88 cm (American Diabetes Association, 1997). Hipercolesterolemia foi definida para valores de colesterol total acima de 6.5 Lmmol/l (WHO-ISH,1999). O estado de intolerância a glicose foi considerado para os participantes cujos valores de glicose em jejum situavam-se entre 5.5 e 6.25 mmol/L, enquanto que aqueles cuja glicemia foi igual ou superior a 6.30 mmol/L foram classificados como diabéticos conforme as recomendações da Sociedade Americana de Diabetes (American Diabetes Association, 1997). As amostras de sangue colhidas e processadas em dois laboratórios de referência na Grande Vitória, que são Laboratório de Análises Clínicas do HPM, Laboratório Pretti. Todos os exames foram feitos de acordo com as técnicas padronizadas para o efeito.

### **Medida Clínica da Pressão Arterial**

As medições clínicas da pressão arterial (PA) foram obtidas com esfigmomanômetro convencional de coluna de mercúrio calibrado e de fácil visualização tendo como base as fases I e V dos sons de Korotkoff, para PA sistólica e diastólica respectivamente. O braço do paciente foi apoiado em nível equivalente ao do coração. Os observadores foram treinados para que o manguito fosse inflado rapidamente até 30mmHg acima do pulso distal e desinsuflado a uma velocidade de 2-4 mmHg por segundo. Antes das medidas todos os indivíduos permaneceram na posição sentada durante 10 minutos em lugar confortável depois de serem convidados a esvaziar a bexiga e terem estado sem consumir alimentos, álcool, café ou cigarros e sem praticar exercícios físicos nos últimos trinta minutos. Para análise dos dados, considerou-se a média de duas medidas. A pressão arterial era aferida novamente sempre que a diferença da média das duas leituras fosse superior a 4 mmHg. Os indivíduos com pressão arterial < 140/90 mmHg, foram classificados como normotensos. Aqueles indivíduos com pressão arterial  $\geq$  140/90 mmHg foram classificados como hipertensos.

### **Registro do eletrocardiograma**

O aparelho utilizado para realização do eletrocardiograma foi um ECG 6, da ECAFIX. Todos os pacientes foram submetidos ao registro do eletrocardiograma em repouso. Os eletrocardiogramas foram analisados segundo roteiro padronizado (ritmo, frequência, eixos de P e QRS, duração da onda P, complexo QRS, intervalo QTc, alterações de onda T e segmento ST, índice de Sokolov e morfologia de bloqueio AV ou de ramo). A



quantificação de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi feita de acordo com o Índice de Sokolov-Lyon.

#### **3.4. Coleta dos dados para realização do teste de esforço**

Antes da realização dos testes, os indivíduos eram avisados sobre a não ingestão de grandes refeições, abstinência do uso de bebidas alcoólicas, café e tabaco, pelo menos três horas antes do teste de esforço, além de evitar esforço físico demasiado tanto no dia anterior como no dia do exame.

Os avaliados responderam a um questionário inicial, para estratificação dos fatores de risco e composição corporal, que incluiu a medição das variáveis antropométricas de peso e altura medidas em uma balança com toesa, da marca Welmy (0,1 kg e 0,1 cm respectivamente) e medida da cintura abdominal com fita métrica.

A partir dessas medidas avaliou-se o índice de massa corporal (IMC), através da divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado; ou seja:

$$\text{IMC} = \text{peso ( kg) / altura}^2 \text{ ( m )}$$

Antes de começar o teste propriamente dito, todos realizaram um eletrocardiograma de repouso, nas doze derivações convencionais. O registro eletrocardiográfico durante o pré-esforço e esforço foi realizado utilizando-se as derivações: MC5, derivação antero-lateral, bipolar, com eletrodo negativo na parte superior do esterno (manúbrio) e o positivo na posição V5; D2M, derivação inferior, bipolar, com eletrodo negativo na parede superior do esterno e o positivo na crista ilíaca superior esquerda;

V2M, derivação Antero-septal, unipolar, com eletrodo precordial na posição V2. Os indivíduos permaneceram sentados durante aproximadamente cinco minutos e eram orientados sobre os procedimentos de realização e interrupção do teste, que assim se resumiam:

- a) durante a caminhada ou corrida, de acordo com o grau de esforço exigido, não usar como apoio o corrimão da esteira, a não ser em caso de necessidade e ao final do teste;
- b) solicitar interrupção do teste se sentir dor localizada, ou qualquer outro desconforto.

Em seguida o indivíduo ficava em pé durante três minutos, período de adaptação chamado pré-esforço. O fim do teste correspondeu ao exato momento em que o avaliado pedia para interromper o esforço. Após o término do esforço, foi realizado um período de recuperação, no qual os sujeitos permaneciam caminhando 4 minutos, numa inclinação de 0% e velocidade de 2,4 km/h ou 1,5 milhas/hora.

Os testes foram realizados em uma esteira rolante (Inbramed – modelo KT 10200), com monitorização contínua da FC através do intervalo R-R obtido pelo ECG, utilizando derivações simultâneas em MC5, D2M e V2M (sistema TEB, modelo SM 400) (Costa & Freitas, 1992).

O protocolo utilizado para cargas de trabalho foi o de Bruce (Bruce e cols., 1963,1973), (Anexo J).

Os testes foram realizados em local com temperatura controlada. Todos os exames foram realizados por cardiologistas treinados com o método e divididos entre os três estabelecimentos acima mencionados.

Foram realizados em média 329 exames por mês, ou seja, 17 exames por dia, distribuídos entre as três instituições durante o período de 44 meses. Todos os exames, assim como as consultas médicas, foram realizados de segunda-feira a sábado nos horários estabelecidos, assim como as consultas médicas. Aqueles testes que apresentavam dúvidas quanto à realização de esforço máximo foram repetidos ou abandonados.

Os critérios para aceitar o teste como máximo seguiram orientação do proposto na literatura (ACSM, 1996; Astrand e Rodahl, 1980; Bhambhani et al., 1997; Davies et al; 1984; Ducan et al., 1997; Gibson et al 1979; Howley et al., 1995) que resumem em:

→ exaustão voluntária;

→ Frequência cardíaca máxima atingida no teste estar pelo menos a 90% da prevista para idade ( $220 - \text{idade}$ );

Na tentativa de minimizar variáveis que poderiam interferir na interpretação dos resultados, além da mesma padronização do protocolo, procurou-se, no reteste, reproduzir as condições mais próximas do primeiro teste (antes do início do estudo) em relação a horários e condições da sala de teste, como temperatura (entre 20 e 25 graus), número e comportamento dos avaliadores (Froelicher et al, 1974; Harrison et al, 1980; Jones & Kane, 1979; McArdle et al, 1973).

### **Mensuração da frequência cardíaca ao teste de esforço**

O número de batimentos cardíacos foi mensurado nos intervalos R-R, com os registros feitos: em repouso, por duas situações: sentado (após

cinco minutos), e no pré-esforço; ao final de cada estágio e no momento de interrupção do teste; e ao final da fase de recuperação. O sistema TEB-SM 400 , utilizado para esse fim permitia leitura da FC batimento por batimento no monitor, além de identificar a FC submáxima e FC máxima prevista, de acordo com o proposto por Karvonen (1953), de 220-idade.

### **Mensuração da pressão arterial ao teste ergométrico**

A PA foi medida na artéria braquial pelo método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro (manômetro aneróide devidamente calibrado). O manguito era colocado firmemente, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa anticubital, procurando centralizar a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. Durante o teste, o braço do indivíduo era colocado na altura de seu coração, o mais relaxado possível, apoiado no ombro do avaliador que tinha o manômetro fixado à sua frente por um auxiliar. A pressão sistólica (PAS) foi medida no momento da Fase I de Korotkoff (primeiro som audível) e a pressão arterial diastólica (PAD) na Fase V de Korotkoff (desaparecimento do som), de acordo com a padronização da American Heart Association (Perloff et al, 1993).

### **Medida indireta do rendimento cardíaco**

O cálculo do duplo produto (DP), ou seja, produto da FC pela PAS, serviu para mostrar uma estimativa do trabalho miocárdico em repouso, na fase de pré-esforço e ao término do teste. Os resultados foram obtidos a partir dos dados medidos pelo eletrocardiograma e PA descritos

anteriormente. A medida do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx) foi utilizada para avaliação da eficácia do treinamento físico.

### 3.5. Registro ecocardiográfico

Foi utilizado aparelho GE RT 6800, com transdutor 2-3 MHz, tendo sido realizado Ecocardiograma com Doppler colorido e modo M após paciente permanecer em repouso durante período de 15 minutos. O transdutor foi colocado em janela ótima, em região paraesternal esquerda, em direção ao menor eixo do plano transversal do músculo papilar da válvula mitral. As medidas foram realizadas no final do período de diástole. Todos os exames foram realizados por uma única examinadora com experiência comprovada e título de especialista em Cardiologia e Ecocardiografia a qual não tinha conhecimento do protocolo do trabalho e do tratamento a que os pacientes seriam submetidos posteriormente. Os exames foram gravados e reavaliados por dois outros examinadores com a mesma experiência, sendo excluídos do protocolo os indivíduos cuja diferença das medidas ecocardiográficas interexaminadores excedesse 8% (Dai et al, 1999; Myerson et al, 2002).

Em todos os indivíduos eram obtidas as medidas do peso (kg) e altura (cm) no início e no final do tratamento. A medida da superfície corporal foi calculada pela seguinte fórmula;

$$\text{Superfície corporal} = \text{peso ( kg )} + \text{altura ( cm )} - 60 \div 100.$$

Na análise do exame foram medidos todos os parâmetros que são obtidos rotineiramente no ecocardiograma modo M e Doppler. Além disso, o

exame servia para avaliação de presença de doenças orovalvulares, função ventricular, contratilidade segmentar, presença de trombos intracavitários, tamanho de cavidades atriais e ventriculares, espessura de septo intraventricular, parede posterior de ventrículo esquerdo e demais parâmetros que pudessem interferir nas medidas da massa de ventrículo esquerdo (MVE) e, conseqüentemente, no índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE).

As medidas de espessura do septo interventricular (SIV), parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) e o diâmetro do ventrículo esquerdo (DDVE) foram obtidas no final do período de diástole. O ecodoppler foi realizado em todos os indivíduos antes do início do tratamento e ao final de 12 meses naqueles que permaneceram até o final do protocolo.

A MVE calculada usando-se a fórmula de Devereux e Reichek, em acordo com a convenção de Penn. De acordo com esse critério, as medidas são realizadas no pico da onda R do eletrocardiograma, a espessura do SIV é medida levando-se em consideração somente a medida do miocárdio, excluindo-se a medida do endocárdio, critério esse também utilizado para medida de PPVE. O DDVE é medido através da câmara cardíaca e borda do endocárdio. Sendo assim, a fórmula utilizada para o cálculo da MVE foi a seguinte:

$$\text{MVE} = 1.04 [ (\text{SIV} + \text{DDVE} + \text{PPVE})^3 - (\text{DDVE})^3 ] - 13.6 \text{ g.}$$

A massa calculada através desse algoritimo foi a que apresentou maior correlação com os dados de necropsia sendo considerada a de maior acúrcia e sensibilidade (Devereux et al, 1986).

O IMVE foi calculado, dividindo-se a MVE pela superfície corporal e sua medida foi dada em  $\text{g/m}^2$ . A medida da MVE foi dada em gramas. A espessura do SIV, PPVE e DDVE foi dada em centímetros (cm).

Não foi calculado o IMVE, dividindo-se a MVE somente pela altura elevada ao quadrado pois levamos em consideração que, crianças, adolescentes e pacientes obesos foram excluídos do protocolo, não sendo necessárias o ajuste para as variações do tamanho cardíaco que são atribuíveis às diferenças no tamanho corporal (De Simone, 1992).

A avaliação da geometria ventricular esquerda foi feita através da análise da espessura relativa da parede (ERpp), que é a relação da espessura da parede posterior de ventrículo esquerdo sobre o raio da câmara, e foi avaliada pelo modo M do ecocardiograma usando a seguinte fórmula:

**ERpp = 2x EPPd / DIVE**, onde EPPd é espessura de parede posterior de VE na diástole e DIVE é diâmetro interno de VE. Os valores de partição para detecção de alteração na ERpp foram  $>0.45$ .

Indivíduos com MVE e ERpp normais foram considerados normais; aqueles com MVE aumentada e com ERpp aumentadas foram considerados com hipertrofia ventricular esquerda concêntrica; aqueles com MVE aumentada com ERpp normal, com hipertrofia ventricular esquerda excêntrica e aqueles com ERpp aumentada, mas com MVE normal foram considerados com remodelamento concêntrico (Ganau et al, 1989).

Um total de 2008 exames foram realizados, sendo 1004 em pacientes considerados hiperreatores e 1004 em pacientes normoreatores. Foram

realizados 46 exames por mês, em média, ou seja, 12 exames semanais, também nos dias estabelecidos, durante o período de 44 meses.

### **3.6. Distribuição dos grupos**

Após a realização de todos os exames estabelecidos para a entrada no protocolo, incluindo eletrocardiograma, teste de esforço e ecocardiograma, 245 indivíduos que preencheram os critérios de inclusão, foram distribuídos de forma aleatória em um dos cinco grupos de tratamento, que foram assim estabelecidos:

**Grupo Rilmenidina (Agonista dos receptores Imidazolínicos):** Foi constituído de 49 indivíduos que receberam Rilmenidina 1 mg por via oral, uma vez ao dia, administrado pela manhã, durante o período de 12 meses.

**Grupo Atenolol (Bloqueador Beta-Adrenérgico):** Constituído de 49 indivíduos que receberam Atenolol 50 mg por via oral, uma vez ao dia, administrado pela manhã, durante o período de 12 meses.

**Grupo Enalapril (Inibidor da enzima conversora da angiotensina):** Constituído de 49 indivíduos que receberam Enalapril 10 mg por via oral, uma vez ao dia, administrado pela manhã, durante o período de 12 meses.

**Grupo Losartan (Antagonista do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II):** Constituído de 49 indivíduos que receberam Losartan 50 mg por via oral, uma vez ao dia, administrado pela manhã, durante período de 12 meses.

Foi feita de forma empírica a equivalência das dosagens entre as quatro medicações. Em todos os grupos o tratamento foi mantido pelo período de 12 meses. As medicações eram originais: Rilmenidina



(Hyperium<sup>R</sup> 1mg – Servier); Atenolol (Atenol<sup>R</sup> 50 mg – Astra Zeneca); Enalapril (Renitec<sup>R</sup> 10 mg – Merck Sharpe Dohme) e Losartan (Cozaar<sup>R</sup> 50 mg – Merck Sharpe & Dohme).

Todas as medicações foram cedidas gratuitamente pela Farmácia Alquimia, durante todo o período de tratamento.

**Grupo Exercício físico:** Constituído de 49 indivíduos que não receberam medicação antihipertensiva, tendo sido realizado programa de treinamento aeróbio supervisionado ininterruptamente, durante o período de 12 meses.

#### **Programa de treinamento aeróbio (PTA)**

O programa de treinamento aeróbio (PTA) constou de atividade cíclica, por meio de caminhada e/ou corrida aeróbia, dependendo da intensidade planejada para a sessão e das condições individuais de resposta para a carga de treinamento, com no mínimo três sessões semanais de sessenta minutos (aproximadamente 10 minutos de aquecimento, 40 minutos de estímulo aeróbio e 10 minutos de alongamento final), e duração total de doze meses.

O método de treinamento utilizado nas sessões foi o contínuo.

Todos os indivíduos eram sedentários. Foi considerado sedentário o indivíduo que reportava não fazer nenhum tipo de atividade física (ACSM, 1996)) ou que não realizassem atividade física pelo menos dez minutos contínuos por sessão na semana (ACSM, 2000).

As sessões de treinamento ocorreram no Centro de Treinamento da Universidade de Vila Velha (UVV), para moradores do município de Vila Velha, no Centro de Treinamento da Universidade Federal do Espírito Santo

(UFES), para os moradores do município de Vitória e Centro de Formação de Oficiais da Polícia Militar do Espírito Santo (CFO – PMES), para os moradores do município de Cariacica e policiais militares que participaram do estudo. O horário utilizado para as sessões foi de 7 às 9 horas e 18 às 20 horas, procurando mantê-los individualmente, durante todo o programa. Turmas de no máximo 10 indivíduos eram formadas em cada horário, respeitando a carga de treinamento relativa ao grupo a que pertenciam. O programa foi realizado durante todo o período de realização do estudo. Todos os indivíduos incluídos no estudo foram acompanhados separadamente por um professor de educação física do curso de pós-graduação em treinamento desportivo da UVV/UFES e por monitores de cardiologia que cursavam o quinto ano de medicina da EMESCAM.

A frequência cardíaca (FC) foi utilizada para a estimativa da intensidade de esforço, como habitualmente padronizado (ACSM, 1996). Todos os indivíduos que receberam treinamento, participaram de um mesociclo introdutório que objetivou adaptação do sistema locomotor passivo, principalmente nas duas primeiras semanas. Em seguida iniciaram um programa com intensidade de 60% da FC máxima atingida no teste de esforço inicial realizado em laboratório e terminaram o programa com estímulos entre 85% e 90% da FC máxima. Os indivíduos que não cumpriram 85% do programa preconizado foram excluídos do programa.

### **Dados de acompanhamento**

Todos os pacientes foram reavaliados ao final de cada mês de tratamento. Em cada consulta eram observados os mesmos parâmetros da

consulta inicial, ou seja, medida da pressão arterial, frequência cardíaca, registro de possíveis efeitos colaterais, entre outros.

Os pacientes que apresentassem efeitos colaterais limitantes, aumento excessivo da pressão arterial ou que precisassem de associação de outra medicação eram excluídos do protocolo de trabalho, permanecendo apenas aqueles que não precisassem de alteração da medicação inicial.

No grupo exercício, apenas aqueles que terminaram o período de treinamento com no mínimo 85% de participação nas sessões foram incluídos nos resultados desse estudo.

Após o período de 12 meses permaneceram no estudo 195 indivíduos, sendo realizados nos mesmos novamente, eletrocardiograma, medida casual da pressão arterial, teste de esforço, ecocardiograma bidimensional com Doppler, exames bioquímicos no plasma.

### **3.7. Análise estatística**

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou erro padrão da média. As comparações dos dados obtidos pelos cinco grupos nos parâmetros e exames realizados antes do início do tratamento e aqueles nos parâmetros após o final do tratamento (para avaliar a igualdade ou não dos grupos antes de começar o tratamento) foram realizadas através de análise de variância (ANOVA) para medidas completamente randomizadas, de uma via. Além disso, o teste de Tukey foi utilizado para comparar as diferenças entre os grupos.

As comparações do efeito do tratamento, visando a analisar reduções ou aumentos em todas as variáveis estudadas, em cada grupo separadamente foram feitas através das comparações das médias, utilizando o teste t de Student, para amostras pareadas.

Para comparações entre os cinco grupos no sentido de identificar possíveis modificações pelo efeito do tratamento, foram calculadas as diferenças entre os parâmetros antes e após o tratamento para cada variável, analisadas pela ANOVA de uma via para medidas completamente randomizadas, e utilizou-se o teste de Tukey para diferença entre os grupos.

Tendo em vista estabelecer a influencia das variáveis na redução do índice de massa de ventrículo esquerdo, foi realizada análise de correlação de Pearson e regressão linear.

Em todas as análises estatísticas neste trabalho, o nível de rejeição da hipótese nula escolhido foi de  $P < 0,05$ . Nos casos em que os valores de probabilidade encontrados foram menores, escolheu-se apresentar aqueles possíveis de arredondamento em  $P < 0,01$  ou  $P < 0,001$ . Quando não houve diferença entre os grupos apresentamos com  $P > 0,05$ .

Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa SPSS / Statistic Packege, Sciences Social, versão 11.5 for Windows.

### Hipóteses estatísticas

$H_0 \rightarrow$  em função da eficácia do tratamento, todas as drogas teriam o mesmo efeito na redução dos níveis pressóricos no esforço máximo em indivíduos hiperreatores, quando comparados o reteste com o teste inicial.

$H_1 \rightarrow$  em função da diferença na eficácia das drogas, haveria diferença estatisticamente significativa na redução da pressão arterial no esforço máximo em indivíduos hiperreatores quando comparados o reteste com o teste inicial.

$H_0 \rightarrow$  em função da eficácia do tratamento, todas as drogas teriam o mesmo efeito na redução da HVE, ao final do período de tratamento.

$H_1 \rightarrow$  em função da diferença na eficácia das drogas, haveria diferença estatisticamente significativa na redução da HVE, ao final do período de tratamento.

## **4 RESULTADOS**

A apresentação dos resultados será iniciada pela demonstração do recrutamento e participação dos indivíduos desde o início da pesquisa até a conclusão do estudo, seguida das características etárias e dados antropométricos dos indivíduos que permaneceram no estudo até sua conclusão.

Na seqüência serão mostrados as características dos parâmetros clínicos nas Fases I e II do estudo, assim como dados obtidos nos exames laboratoriais, teste de esforço e ecocardiograma também nas Fases I e II.

Seguem-se as comparações referentes às variáveis cardiovasculares obtidas no exame clínico, teste ergométrico e ecocardiograma entre os cinco grupos antes e após o tratamento preconizado, assim como as diferenças estatísticas entre os grupos e análise de correlação entre os parâmetros clínicos do estudo.

#### **4.1. Participação dos indivíduos na pesquisa**

Foram realizadas entre fevereiro do ano de 1999 e outubro do ano de 2002, 22.834 consultas nos Ambulatórios da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e Hospital da Polícia Militar do Espírito Santo (HPM), assim como em Programas da Semana do Coração realizada pela Polícia Militar do Espírito Santo. Após a estratificação inicial 14.508 indivíduos foram convidados a prosseguir acompanhamento no ambulatório do HPM, sendo os mesmos submetidos aos exames preconizados no Protocolo de estudo. Após realização do teste ergométrico 1004 indivíduos (6,92%) foram considerados Hiperreatores sendo que 13.504 (93,08%) eram normorreatores.

Todos os pacientes considerados hiperreatores foram submetidos a realização de ecocardiograma sendo que 249 (24,8%) apresentavam hiperetrofia de ventrículo esquerdo (HVE). Paralelamente 1004 indivíduos normorretores também foram submetidos a ecocardiograma, sendo que 40 (3,98%) apresentaram HVE.

Após a análise ecocardiográfica realizada por dois outros ecocardiografistas 4 indivíduos (1,6%) foram excluídos do protocolo, tendo em vista haver uma diferença superior a 8% nas medidas dos parâmetros analisados.

Os 245 indivíduos que permaneceram no estudo foram divididos de forma aleatória em 5 grupos sendo 49 no Grupo Exercício Físico, 49 no Grupo Rilmenidina, 49 no Grupo Atenolol, 49 no Grupo Enalapril e 49 no Grupo Losartan.

No Grupo Exercício Físico 10 indivíduos (20,4%) foram excluídos do estudo tendo em vista que não realizaram 85% das sessões preconizadas permanecendo até o final 39 indivíduos. No Grupo Rilmenidina 11 indivíduos (22,44%) que iniciaram o tratamento foram excluídos do protocolo sendo 4 por efeitos colaterais (3 apresentaram sonolência excessiva e 1 diminuição do libido) e 7 não utilizaram a medicação de forma regular, no grupo Atenolol 9 indivíduos (18,36 %) não prosseguiram no protocolo sendo 4 por efeitos colaterais (2 por diminuição de libido e 2 por sonolência excessiva) e 5 não utilizaram a medicação de forma regular, no grupo Enalapril 13 indivíduos (26,53 %) não concluíram o protocolo sendo 7 por efeitos colaterais (5 por tosse persistente, 1 por eritema de pele com prurido



excessivo e 1 por aumento excessivo dos níveis séricos de creatinina) e 6 não utilizaram a medicação de forma regular e no grupo Losartan 7 indivíduos (14,28%) foram excluídos do estudo, sendo 2 por efeito colateral da medicação (cefaleia e eritema de pele com prurido excessivo) e 5 por pedido voluntário para abandonarem a pesquisa.

Permaneceram até o final do estudo 39 indivíduos do Grupo Exercício Físico, 38 do Grupo Rilmenidina, 40 do Grupo Atenolol, 36 do Grupo Enalapril e 42 do Grupo Losartan, sendo o total de 195 indivíduos. Portanto, todos os dados apresentados a seguir referem-se aos resultados obtidos nos 195 indivíduos que permaneceram no protocolo após 12 meses de tratamento.

#### 4.2. Características antropométricas dos indivíduos

Os parâmetros antropométricos dos indivíduos dos cinco grupos mostraram características similares tanto na Fase I (tabela 1) quanto na Fase II (tabela 2) do estudo.

Tabela 1. Características antropométricas dos participantes na fase I do estudo.

Característica	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Idade, anos	40,8±5,4	40,8±5,6	40,7±6,9	41,3±6,3	41,5±4,1
Peso, Kg	74,8±10,9	74,1±10,3	75,7±10,3	73,9±10,4	74,7±10,9
Altura, m	1,71±0,10	1,70±0,05	1,72±0,09	1,69±0,10	1,70±0,10
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,5±0,97	25,6±1,07	25,6±1,60	25,6±1,44	25,6±1,14

Valores expressos como média ± desvio padrão.

Tabela 2. Características antropométricas dos participantes na fase II do estudo.

Característica	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Peso, Kg	74,4±11,1	74,0±10,4	75,6±10,3	74,1±10,2	74,4±11,0
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,4±1,0	25,6±1,1	25,6±1,5	25,7±1,3	25,5±1,1

Valores expressos como média ± desvio padrão.

A figura 1 mostra a distribuição dos indivíduos dos cinco grupos com relação ao sexo.

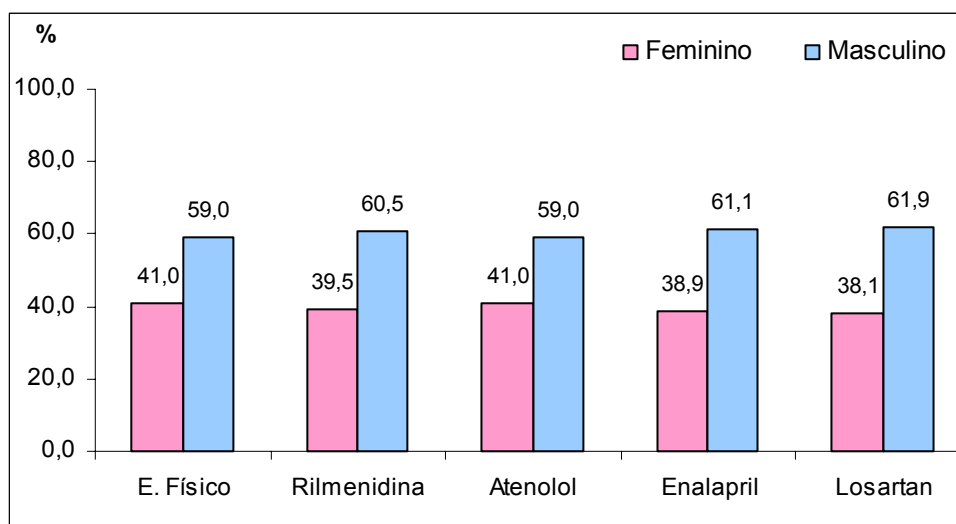


Figura 1. Distribuição segundo o gênero dos participantes.

Quando analisamos os parâmetros antropométricos durante as duas fases do estudo notamos que não houve variação significativa nos parâmetros analisados entre a Fase I e II do estudo (figura 2 e 3) assim como nota-se características similares entre os grupos, tornando os grupos mais homogêneos o que deixa mais fidedigna a comparação entre os grupos

Observou-se também uma maior participação dos indivíduos do sexo masculino de que do sexo feminino. Quanto a raça foram excluídos do trabalho os indivíduos da raça negra, levando-se em consideração a maior

massa de VE nesse grupo étnico (Hinderliter et al, 1992; Chaturved et al, 1994; Lorber et al, 2003; Skelton et al, 2003; Kizer et al, 2004).

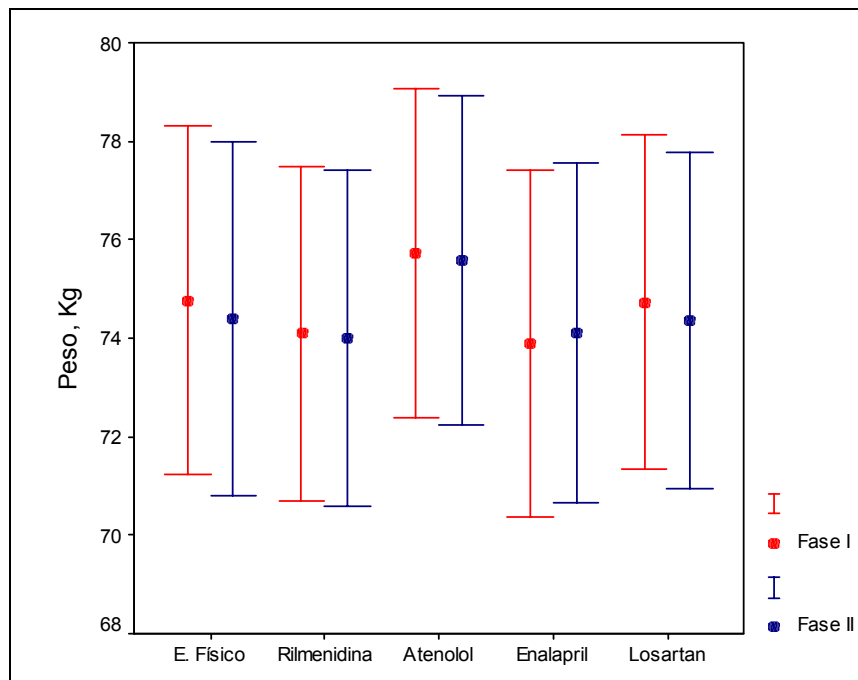


Figura 2. Intervalo de confiança de 95% do peso dos indivíduos dos cinco grupos nas Fases I e II do estudo.

A Figura 2 mostra a variação do peso nas Fases I e II do estudo demonstrando não haver diferença entre os grupos, o que torna a medida do Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo (IMVE) fidedigna de acordo com a fórmula utilizada, assim como a comparação entre os grupos.

Para obtermos ainda dados mais precisos foi realizada nas fases I e II o cálculo da superfície corpórea em todos os indivíduos dos 5 grupos e comparados depois o percentual de variação, com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Superfície corpórea na fase I e fase II do estudo.

Superfície corpórea	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Fase I	1,85±0,21	1,83±0,19	1,87±0,19	1,83±0,19	1,84±0,20
Fase II	1,85±0,21	1,83±0,20	1,87±0,19	1,83±0,19	1,84±0,21

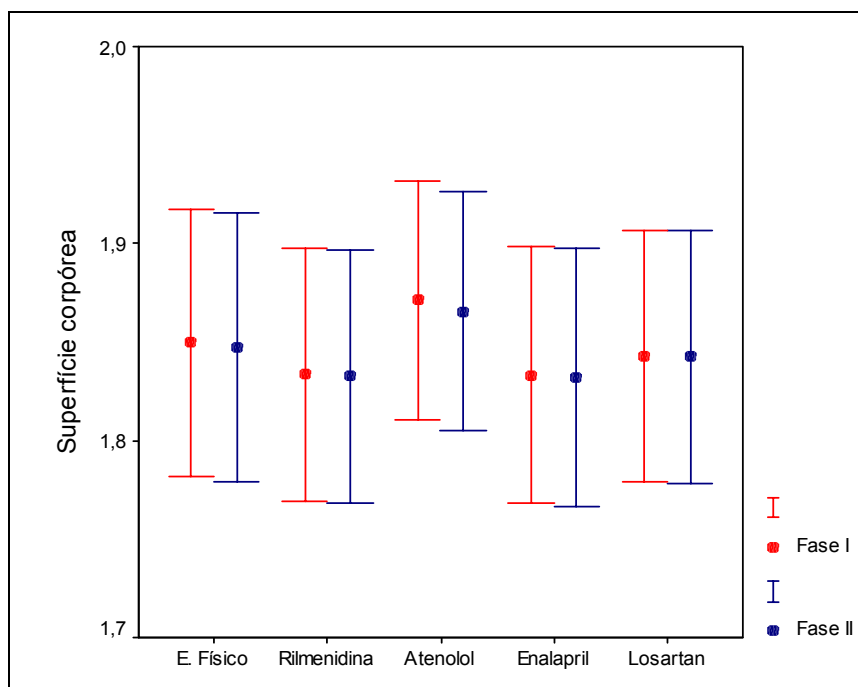


Figura 3. Superfície corpórea dos indivíduos segundo grupo. Intervalo de Confiança de 95%.

A figura 3 mostra a medida da superfície corporal dos indivíduos nas Fases I e II do estudo, com intervalo de confiança de 95%, sendo que ao analisarmos os resultados podemos observar que não houve alteração significativa nas medidas da superfície corpórea nos grupos no período de 12 meses, assim como não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $P > 0,05$ ).

### 4.3. Dados laboratoriais

Os dados clínicos laboratoriais, ou seja, glicemia de jejum, colesterol total, LDL colesterol, triglicérides, ácido úrico, sódio, potássio, uréia, creatinina e clearance estimado de creatinina, foram similares, não apresentando diferenças estatisticamente significativas tanto na Fase I quanto na Fase II do estudo, assim como não ocorreram alterações significativas nos exames laboratoriais nos indivíduos durante o estudo (tabela 4 e 5), exceto um indivíduo do grupo Enalapril que apresentou aumento exagerado da creatinina sérica (2,3 mg/dl), sendo retirada a droga e o mesmo foi excluído do protocolo.

Tabela 4. Comportamento das variáveis metabólicas no plasma dos indivíduos dos cinco grupos na condição controle (Fase I) e após 12 meses de tratamento (Fase II).

Grupos		Fase I	Fase II
Exercício Físico	Glicemia	89,4±8,4	88,6 ± 6,4
	C. total	201,75± 4,77	201,0± 5,03
	LDL- col	131, 16 ±4,10	128,01± 6,25
	Ác. úrico	5,18± 0,18	5,17 ± 0,18
	Triglicérides	147,06 ±12,2	146, 05± 10,03
Rilmenidina	Glicemia	91,12±11, 6	91,08±10, 6
	C. total	200,68 ±5,0	200,5± 6,08
	LDL- col	129,03± 4,0	129,03± 3,8
	Ác. úrico	4,98± 0,15	4,97± 0,13
	Triglicérides	141, 05 ±11,6	141,05 ±10,9
Atenolol	Glicemia	90,12±9, 4	91,0±8, 4
	C. total	203,53 ±5,0	204, 4± 4,2
	LDL- col	131,04± 4,3	131,16 ±4,6
	Ác. úrico	5,2± 0,17	5,3± 0,18
	Triglicérides	143,18± 10,9	144, 18 ±8,9
Enalapril	Glicemia	90,19±10, 3	89,8±9, 4
	C. total	206,1± 4,9	203,4± 4,2
	LDL- col	132 18± 4,5	131 15± 4,2
	Ác. úrico	5,01± 0,23	5,0 ±0,42
	Triglicérides	139,18± 9,6	138,13 ±9,2
Losartan	Glicemia	89,51±8, 4	90,13±9, 3
	C. total	203,1± 4,2	204,3± 5,04
	LDL- col	130,2 ±4,3	130,3± 4,2
	Ác. úrico	4,93 ±0,56	4,96± 0,67
	Triglicérides	140,1± 8,9	139,4± 8,7

Os valores das concentrações de glicose, colesterol total, LDL colesterol, ácido úrico e Triglicérides são fornecidas em mg/dl. Os valores são expressos como média ± desvio padrão da média.

Tabela 5. Comportamento das variáveis bioquímicas no plasma dos indivíduos dos cinco grupos na condição controle (Fase I) e após 12 meses de tratamento (Fase II).

Grupos		Fase I	Fase II
Exercício Físico	Sódio	140± 1	139± 1
	Potássio	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1
	Uréia	31,21± 3,6	31,01± 3,3
	Creatinina	1,09± 0,02	1,09± 0,03
	Cl. estimado	98,4±9,5	98,2±
Rilmenidina	Sódio	141 ±1	141± 1
	Potássio	4,3±0,1	4,3± 0,1
	Uréia	29,95±2, 4	29,87± 3,5
	Creatinina	1,02± 0,03	1,01± 0,13
	Cl. estimado	97,6±4,3	97,7±4,2
Atenolol	Sódio	139± 2	138± 3
	Potássio	4,2± 0,2	4,1± 0,2
	Uréia	31,02±1,14	30,9 ±1,44
	Creatinina	1,1± 0,14	1,1± 0,16
	Cl. estimado	97,5±8,4	97,5±7,9
Enalapril	Sódio	138± 4	138 ±3
	Potássio	4,1± 0,1	4,1± 0,2
	Uréia	30, 12 ± 1,13	30,21± 1,24
	Creatinina	1,1± 0,13	1,1± 0,14
	Cl. Estimado	97,9±8,3	97,8±8,7
Losartan	Sódio	139± 4	139± 3
	Potássio	4,2 ±0,2	4,2 ±0,3
	Uréia	31, 01±1,0 2	31,12 ±1,12
	Creatinina	1,1± 0,13	1,1± 0,12
	Cl. estimado	98,1±9,1	98,4±8,9

Os valores das concentrações de sódio, potássio são fornecidos como mEq/litro, uréia e creatinina como mg/dl e clearance estimado de creatinina em ml/min. Todos os valores são expressos como média ± desvio padrão da média.

#### 4.4. Dados da Pressão Arterial Sistólica, Diastólica, Freqüência Cardíaca e Consumo máximo de oxigênio.

A pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), freqüência cardíaca (FC) em repouso e no esforço máximo, assim como o consumo máximo de oxigênio no esforço máximo (VO<sub>2</sub> máx) foi similar nos cinco grupos na Fase I do estudo (tabela 6).

Todos os indivíduos realizaram teste de esforço máximo utilizando-se como parâmetro a escala de Borg (Borg, 1982), (Anexo I).

Tabela 6. Características, em repouso e esforço máximo, dos parâmetros clínicos dos participantes na fase I do estudo.

Característica	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Em repouso					
PAS, mmHg	132±5	135±4	135±5	134±5	133±5
PAD, mmHg	81±2	82±2	83±3	83±3	82±3
FC, bpm	79±9	81±8	78±8	79±9	78±7
Esforço máximo					
PAS, mmHg	225±4	226±6	226±5	226±5	225±3
PAD, mmHg	81±2	81±2	83±3	83±3	82±3
FC, bpm	179±8	184±7	176±7	181±7	181±7
VO <sub>2</sub> max, ml/Kg/min	40,37±3,21	39,70±3,38	40,08±2,93	40,06±3,00	40,03±3,58

A PAS e PAD são expressas em mmHg, a FC em batimentos por minuto ( bpm ) e o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx.) em ml/Kg/min. Os valores são fornecidos como média ± desvio padrão.

Na fase II do estudo os grupos não mostraram características similares nos parâmetros cardiovasculares avaliados (tabela 7) sendo a comparação dos parâmetros entre os grupos avaliados mais a frente.

Tabela 7. Características, em repouso e esforço máximo, dos parâmetros clínicos dos participantes na fase II do estudo.

Característica	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Em repouso					
PAS, mmHg	128±7	129±7	123±6	122±7	123±6
PAD, mmHg	80±5	81±4	80±5	79±4	80±5
FC, bpm	75±2	76±1	65±1	74±2	73±2
Esforço máximo					
PAS, mmHg	193±11	191±12	183±10	182±9	184±10
PAD, mmHg	81±1	81±1	80±1	79±2	80±2
FC, bpm	172±7	179±6	156±7	173±7	174±7
VO <sub>2</sub> max, ml/Kg/min	48,44±3,54	39,63±3,15	40,19±2,72	40,15±2,82	40,14±3,37

A PAS e PAD são expressas em mmHg, a FC em batimentos por minuto (bpm) e o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx.) em ml/Kg/min. Os valores são fornecidos como média ± desvio padrão.

#### 4.5. Parâmetros ecocardiográficos

A avaliação ecocardiográfica foi realizada na Fase I (antes do tratamento) e Fase II (12 meses após início do tratamento). Serão mostrados a seguir os parâmetros ecocardiográficos obtidos nas duas fases (tabelas 8,9,10,11). Não houve diferença entre os parâmetros na Fase I do estudo.

Tabela 8. Índice de massa de ventrículo esquerdo na fase I e fase II do estudo.

IMVE, g/m <sup>2</sup>	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Fase I	136,7±10,1	135,7±10,2	134,0±8,9	137,0±8,8	136,0±8,7
Fase II	132,8±10,4	129,0±9,4	125,2±9,6	107,1±9,4	107,7±10,6

O valor do índice de massa de ventrículo esquerdo é expresso em gramas por metro quadrado. Os valores são fornecidos como média ± desvio padrão.

Tabela 9. Espessura do septo interventricular na fase I e fase II do estudo.

Espessura do septo interventricular	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Fase I	1,17±0,07	1,16±0,08	1,13±0,09	1,17±0,07	1,17±0,07
Fase II	1,16±0,08	1,13±0,08	1,10±0,08	1,01±0,08	1,00±0,08

A medida da espessura do septo interventricular é expressa em centímetros. Os valores são dados como média ± desvio padrão.

Tabela 10. Parede posterior do ventrículo esquerdo na fase I e fase II do estudo.

Parede posterior do ventrículo esquerdo	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Fase I	1,11±0,08	1,11±0,08	1,12±0,09	1,15±0,07	1,12±0,08
Fase II	1,11±0,08	1,11±0,08	1,08±0,09	0,99±0,07	0,99±0,08

A medida da parede posterior de ventrículo esquerdo é expressa em centímetros. Os valores são dados como média ± desvio padrão.

Tabela 11. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo na fase I e fase II do estudo.

Diâmetro do ventrículo esquerdo	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Fase I	4,94±0,31	4,91±0,24	4,96±0,20	4,85±0,26	4,89±0,28
Fase II	4,88±0,28	4,83±0,24	4,91±0,22	4,78±0,26	4,82±0,29

A medida do diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo é expressa em centímetros. Os valores são dados como média ± desvio padrão.



As medidas dos parâmetros ecocardiográficos, ou seja, índice de massa de ventrículo esquerdo (tabela 8), septo interventricular (tabela 9), parede posterior de ventrículo esquerdo (tabela 10) e diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (tabela 11) foram similares nos cinco grupos na Fase I do estudo. Na Fase II houve diferença entre os grupos, sendo que mostraremos essa diferença adiante, quando faremos a comparação entre os grupos e a análise estatística.

Após realização das medidas ecocardiográficas da Fase I foi realizado cálculo da Espessura Relativa de Parede (ERP), sendo os indivíduos caracterizados como portadores de hipertrofia de ventrículo esquerdo do tipo excêntrica ou concêntrica.

Tabela 12. Caracterização dos indivíduos de acordo com o tipo de hipertrofia

Grupo	Hipertrofia Excêntrica		Hipertrofia Concêntrica		p-valor
	Número	Percentual	Número	Percentual	
<b>Exercício Físico</b>	18	46,2	21	53,8	> 0,05
<b>Rilmenidina</b>	17	44,7	21	55,3	> 0,05
<b>Atenolol</b>	15	38,5	24	61,5	> 0,05
<b>Enalapril</b>	6	16,7	30	83,3	< 0,001
<b>Losartan</b>	15	35,7	27	64,3	> 0,05

Após caracterização dos indivíduos quanto ao tipo de hipertrofia foi observado apenas no grupo Enalapril diferença estatisticamente significativa no padrão geométrico do VE, com predomínio de hipertrofia do tipo concêntrica ( $P < 0,001$ ). Nos demais grupos não houve diferença estatisticamente significativa no padrão geométrico ( $P > 0,05$ ), (Tabela 12).

#### 4.6. Efeito do tratamento: comparação dos parâmetros cardiovasculares entre os cinco grupos ao longo de 12 meses.

A comparação entre duas médias foi feita pelo *teste t de Student* para amostras independentes ou para dados pareados, dependendo da situação. A comparação de mais de duas médias foi feita através de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do *test post hoc* de Tukey, para verificar diferenças entre os grupos.

#### Efeitos na pressão arterial sistólica em repouso e no esforço máximo

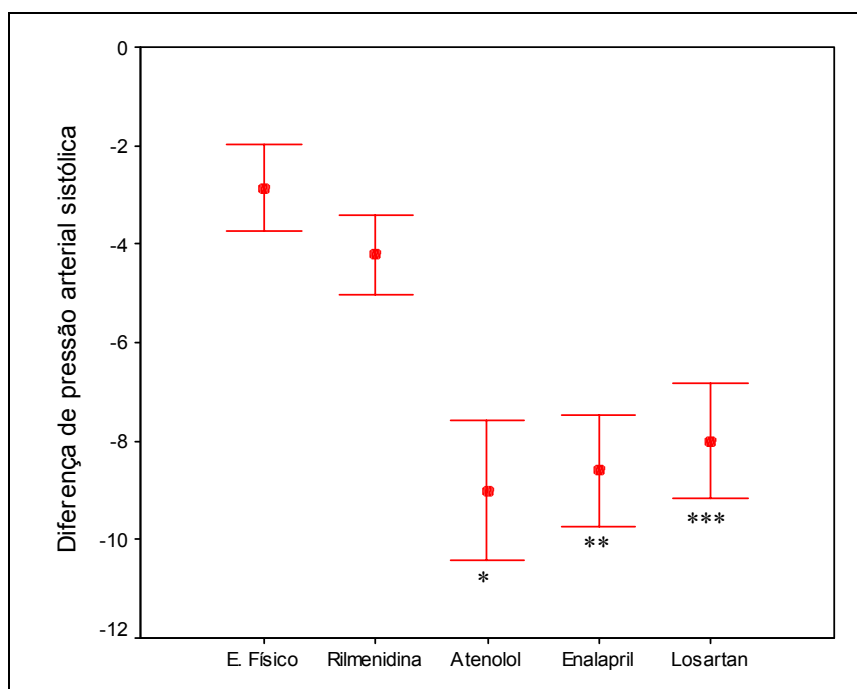


Figura 4. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e a fase II da pressão arterial sistólica em repouso.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

A Figura 4 mostra a diferença entre as médias da PAS em repouso nos 5 grupos ao longo de 12 meses e com intervalo de confiança de 95%. Houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos os

grupos entre si. A redução da PAS no grupo Atenolol foi de  $-9\%$  ( $135\pm 5$  para  $123\pm 6$  mmHg), no grupo Enalapril foi de  $-8,6\%$  ( $134\pm 5$  para  $122\pm 7$  mmHg) e no grupo Losartan  $-8\%$  ( $133\pm 5$  para  $123\pm 6$  mmHg), não havendo diferença estatisticamente significativa entre esses três grupos ( $P>0,05$ ).

A redução da PAS no grupo Exercício Físico foi  $-2,9\%$  ( $132\pm 5$  para  $128\pm 7$  mmHg) e no grupo Rilmenidina foi de  $-4,2\%$  ( $135\pm 4$  para  $129\pm 7$  mmHg) não havendo também diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos ( $P>0,05$ ). Porém quando comparamos a redução da PAS nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan com a redução nos grupos Exercício Físico e Rilmenidina observamos diferença estatisticamente significativa ( $P<0,001$ ).

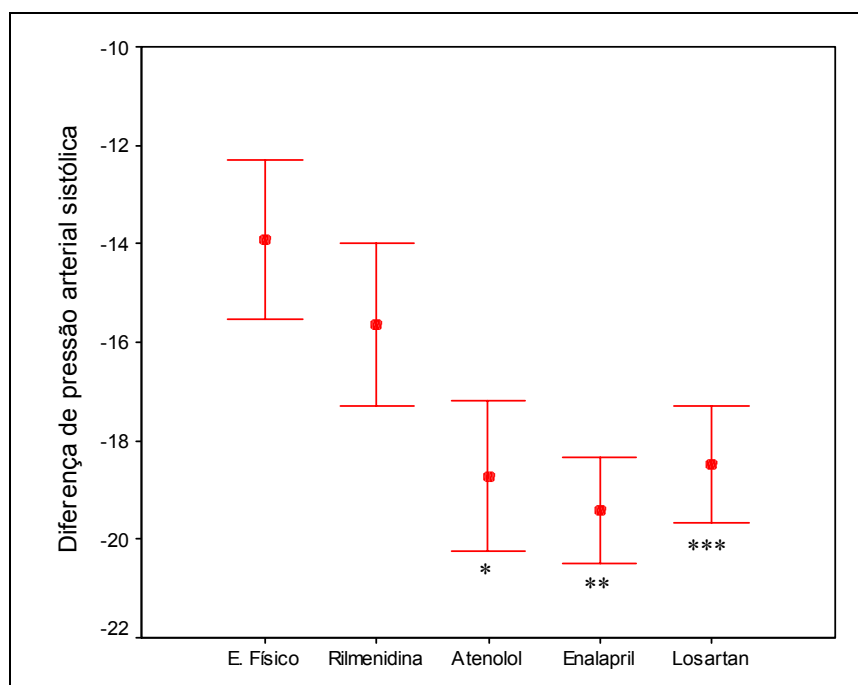


Figura 5. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e a fase II da pressão arterial sistólica em esforço máximo.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

A Figura 5 mostra a diferença entre as médias da PAS no esforço máximo durante 12 meses de tratamento com intervalo de confiança de 95%. Houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos os grupos entre si. A redução da PAS esforço máximo no grupo Atenolol foi de  $-18,7\%$  ( $225\pm 5$  para  $183\pm 10$  mmHg), no grupo Enalapril foi de  $-19,4\%$  ( $225\pm 5$  para  $182\pm 9$  mmHg) e no grupo Losartan foi de  $-18,5\%$  ( $225\pm 3$  para  $184\pm 10$  mmHg), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $P > 0,05$ ).

A redução da PAS no esforço máximo no grupo Exercício Físico foi de  $-13,9\%$  ( $225\pm 4$  para  $193\pm 11$  mmHg) e no grupo Rilmenidina foi de  $-15,6\%$  ( $226\pm 6$  para  $191\pm 12$  mmHg), não havendo também diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Porém quando comparamos os grupos Atenolol, Enalapril e Losartan com os grupos Exercício Físico e Rilmenidina observamos uma maior redução das médias da PA nos primeiros ( $P < 0,001$ ).

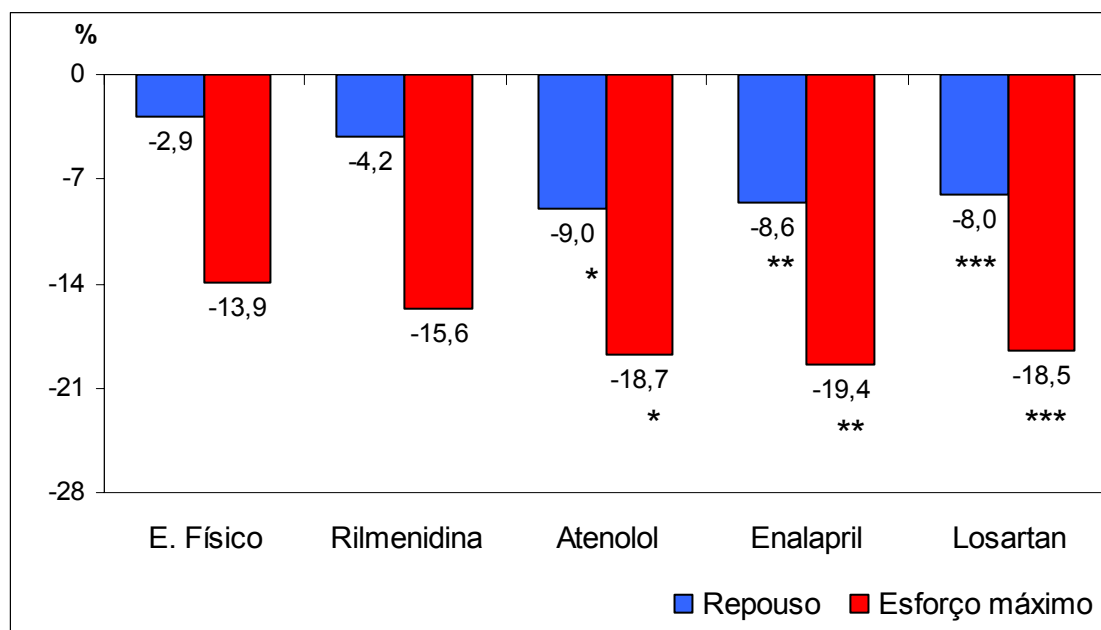


Figura 6. Percentual de queda da pressão arterial sistólica entre as fases I e II no repouso e esforço máximo.

\* P < 0,001 versus E. Físico e Rilmenidina

\*\* P < 0,001 versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*\* P < 0,001 versus E. Físico e Rilmenidina

A Figura 6 mostra o percentual de queda da PAS em repouso e no esforço máximo durante 12 meses de tratamento. Notar que como exposto nos parágrafos anteriores a uma redução mais acentuada nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan quando comparados ao grupo Exercício Físico e Rilmenidina, com diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

## Efeitos na pressão arterial diastólica em repouso e no esforço máximo

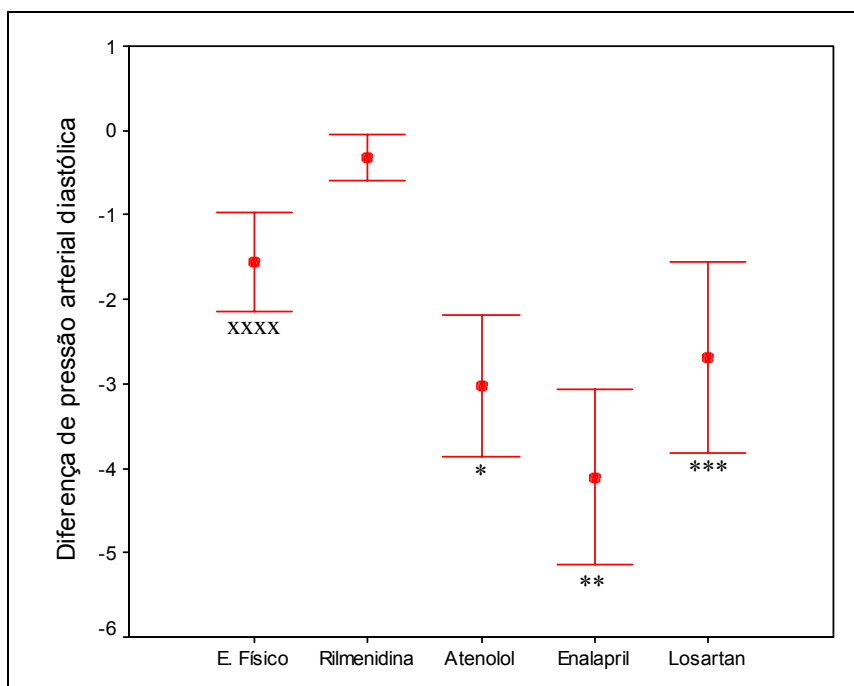


Figura 7. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e fase II da **pressão arterial diastólica em repouso**.

\* P < 0,001 versus Rilmenidina

\*\* P < 0,001 versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*\* P < 0,001 versus Rilmenidina

xxxx P < 0,05 versus Rilmenidina

A figura 7 mostra a redução da pressão arterial diastólica (PAD) em repouso nos cinco grupos com intervalo de confiança de 95%, durante 12 meses de tratamento. A redução da PAD em repouso no grupo Atenolol foi de -3% ( $83 \pm 3$  para  $80 \pm 5$  mmHg), no grupo Enalapril foi de -4,1% ( $83 \pm 3$  para  $79 \pm 4$  mmHg) e no grupo Losartan foi de -2,7% ( $82 \pm 3$  para  $80 \pm 5$  mmHg), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $P > 0,05$ ).

A redução da PAD em repouso no grupo Exercício Físico foi de -1,6% ( $81 \pm 2$  para  $80 \pm 5$  mmHg) e no grupo Rilmenidina foi de -0,3% ( $82 \pm 2$

para  $81 \pm 4$  mmHg), havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo a redução mais acentuada no grupo Exercício Físico ( $P < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos os grupos Atenolol e Losartan com o grupo Exercício Físico ( $P > 0,05$ ), havendo uma maior redução quando comparamos o grupo Enalapril com o grupo Exercício Físico ( $P < 0,001$ ). Houve também maior redução da PAD nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan quando comparados ao grupo Rilmenidina ( $P < 0,001$ ).

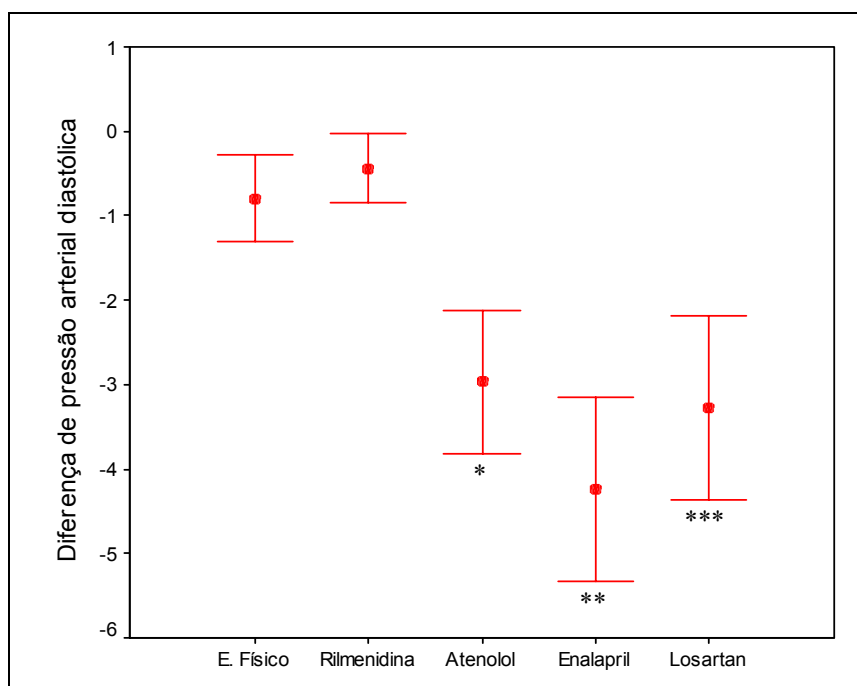


Figura 8. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e fase II da **pressão arterial diastólica em esforço máximo**.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

A figura 8 mostra a diferença entre as médias da PAD no esforço máximo entre os cinco grupos com intervalo de confiança de 95%, durante 12 meses de tratamento. A redução da PAD no esforço máximo no grupo

Atenolol foi de  $-3\%$  ( $83\pm 3$  para  $80\pm 1$  mmHg), no grupo Enalapril foi de  $-4,2\%$  ( $83\pm 3$  para  $79\pm 2$  mmHg) e no grupo Losartan  $-3,3\%$  ( $82\pm 3$  para  $80\pm 2$  mmHg). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $P>0,05$ ).

A redução da PAD no esforço máximo no grupo Exercício Físico foi de  $-0,8\%$  ( $81\pm 2$  para  $81\pm 1$  mmHg) e no grupo Rilmenidina foi de  $-0,4\%$  ( $81\pm 2$  para  $81\pm 1$  mmHg), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Porém a redução da PAD no esforço máximo foi maior nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan quando comparados aos grupos Exercício Físico e Rilmenidina ( $P<0,001$ ).

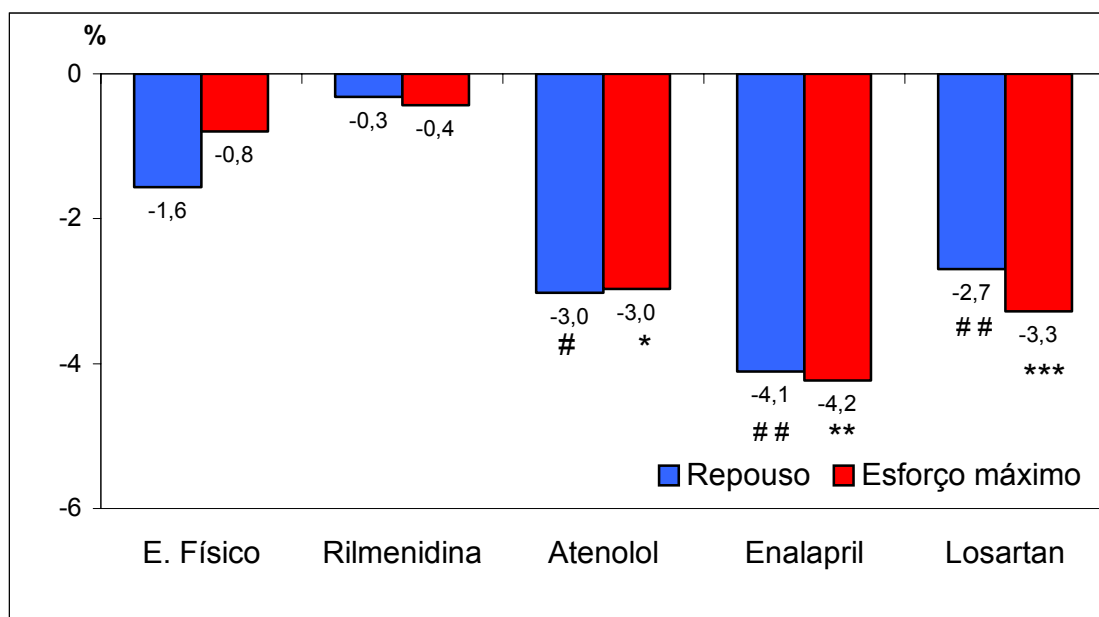


Figura 9. Percentual de queda da pressão arterial diastólica entre as fases I e II no repouso e esforço máximo.

\*  $P<0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina;

\*\*  $P<0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina;

\*\*\*  $P<0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina;

#  $P<0,001$  versus Rilmenidina;

##  $P<0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina;

###  $P<0,001$  versus Rilmenidina

A figura 9 mostra a redução percentual da PAD no repouso e no esforço máximo nos cinco grupos ao longo de 12 meses. Notar uma redução



mais acentuada na PAD de repouso nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan quando comparados ao grupo Rilmenidina ( $P < 0,001$ ). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Exercício Físico e Rilmenidina ( $P > 0,05$ ), com maior redução percentual no grupo Exercício Físico. Quando comparamos os grupos Atenolol e Losartan também não se encontrou diferença ( $P > 0,05$ ), no entanto, houve uma maior redução a favor do grupo Enalapril quando comparado com o grupo Exercício Físico ( $P < 0,001$ ).

A redução da PAD no esforço máximo foi maior nos grupos Atenolol, Enalapril e Losartan quando comparadas aos grupos Exercício Físico e Rilmenidina ( $P < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos Exercício Físico e Rilmenidina ( $P > 0,05$ ).

### Efeitos na Frequência Cardíaca de Repouso e Esforço Máximo

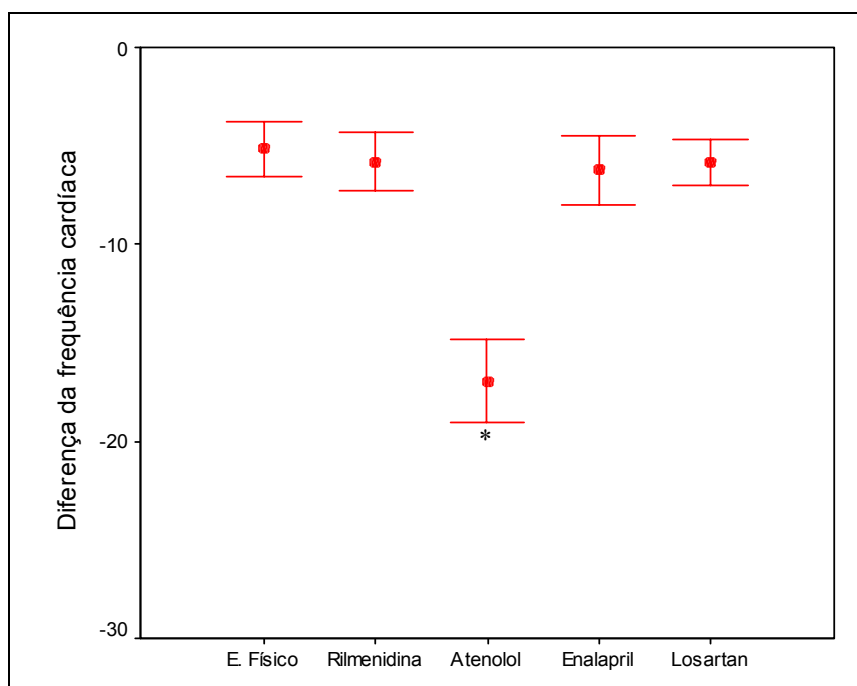


Figura 10. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e fase II da frequência cardíaca em repouso.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina, Enalapril e Losartan

A Figura 10 mostra a diferença das médias da frequência cardíaca de repouso com intervalo de confiança de 95% durante os 12 meses de tratamento. A redução no grupo Exercício físico foi  $-5,2\%$  ( $79\pm 9$  para  $75\pm 2$  bpm), no grupo Rilmenidina foi de  $-5,8\%$  ( $81\pm 8$  para  $76\pm 1$  bpm), no grupo Enalapril foi de  $-6,2\%$  ( $79\pm 9$  para  $74\pm 2$  bpm) e no grupo Losartan foi de  $-5,8\%$  ( $78\pm 7$  para  $73\pm 2$  bpm), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos ( $P > 0,05$ ).

Ocorreu redução mais acentuada da FC de repouso no grupo Atenolol quando comparada com os outros grupos ( $P < 0,001$ ). A redução foi de  $-16,9\%$  ( $78\pm 8$  para  $65\pm 1$  bpm).

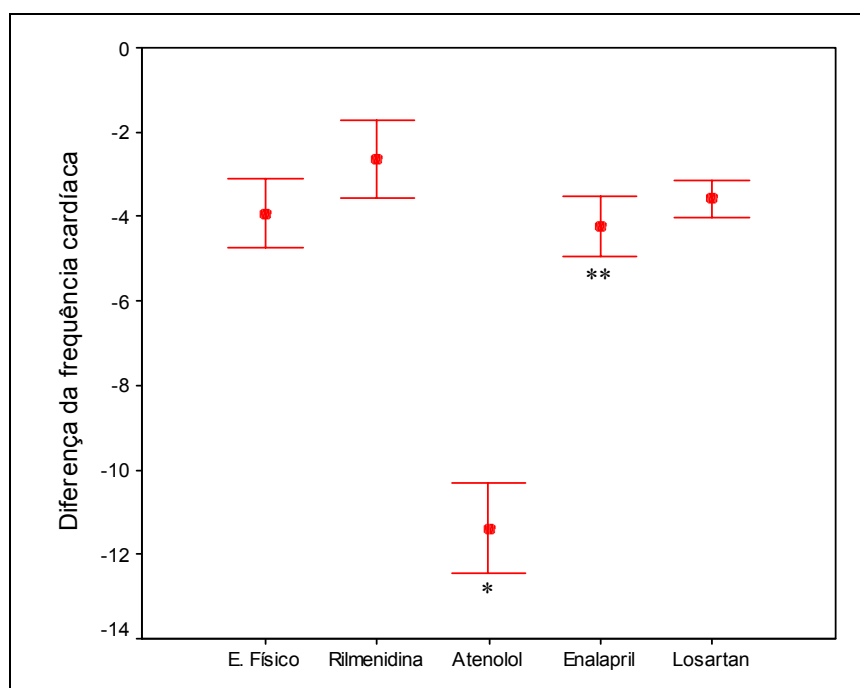


Figura 11. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e fase II da **frequência cardíaca em esforço máximo**.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina, Enalapril e Losartan

\*\*  $P < 0,05$  versus Rilmenidina

A Figura 11 mostra diferença das médias da FC no esforço máximo com intervalo de confiança de 95% nos cinco grupos após 12 meses de

tratamento. A redução da FC no esforço máximo no grupo Exercício Físico foi de  $-3,9\%$  ( $179\pm 8$  para  $172\pm 7$  bpm), no grupo Rilmenidina foi de  $-2,6\%$  ( $184\pm 7$  para  $179\pm 6$  bpm) e no grupo Losartan foi de  $-3,6\%$  ( $181\pm 7$  para  $174\pm 7$  bpm), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $P>0,05$ ). A redução no grupo Enalapril foi de  $-4,2\%$  ( $181\pm 7$  para  $173\pm 7$  bpm), não havendo diferença estatisticamente significativa quando comparamos esse grupo com os grupos Losartan e Exercício Físico ( $P>0,05$ ), porém houve uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa quando comparamos esse grupo com o grupo Rilmenidina ( $P<0,001$ ).

A redução da FC no esforço máximo no grupo Atenolol foi de  $-11,4\%$  ( $176\pm 7$  para  $156\pm 7$  bpm), mais acentuada e estatisticamente significativa quando comparadas aos demais grupos ( $P<0,001$ ).

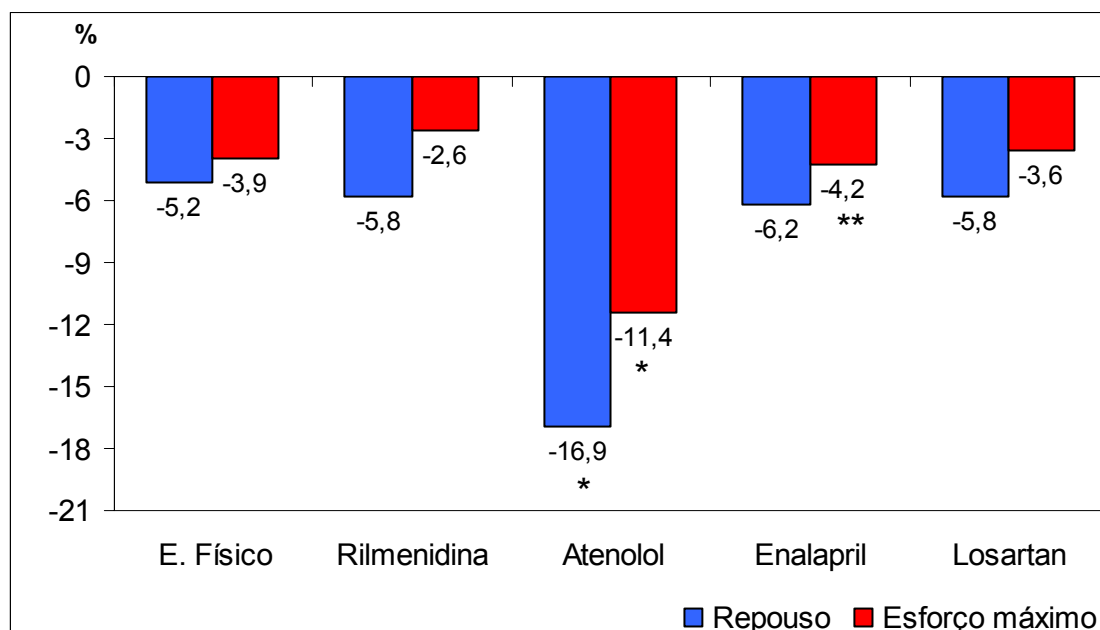


Figura 12. Percentual de queda da frequência cardíaca entre as fases I e II no repouso e esforço máximo.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina, Enalapril e Losartan.

\*\*  $P < 0,05$  versus Rilmenidina

A Figura 12 mostra a redução percentual da FC no esforço máximo nos cinco grupos ao longo de 12 meses de tratamento. Como descrito acima notamos uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa quando comparamos o grupo Atenolol com os demais grupos desse estudo ( $P < 0.001$ ). O mesmo acontece quando comparamos o grupo Enalapril com o grupo Rilmenidina ( $P < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os demais grupos.

### Efeito no consumo máximo de oxigênio no esforço máximo

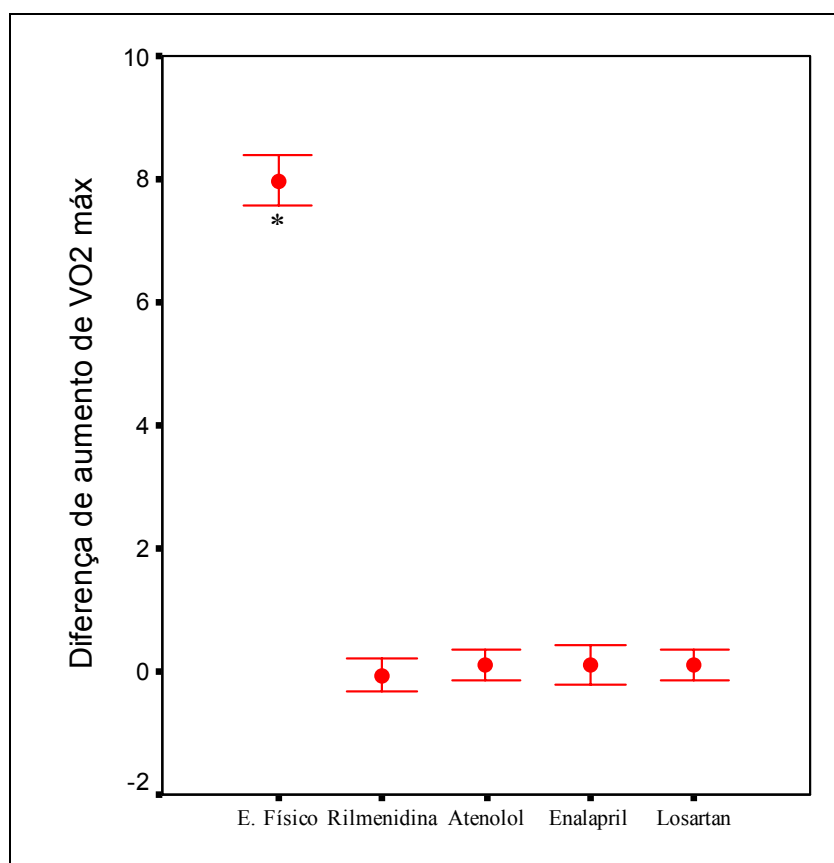


Figura 13. Intervalo de confiança de 95% para a diferença entre a fase I e fase II do  $VO_2$  máximo.

\*  $P < 0,001$  versus Rilmenidina, Atenolol, Enalapril e Losartan

A figura 13 mostra a diferença das médias no aumento do consumo máximo de oxigênio com intervalo de confiança de 95% nos 5 grupos após 12 meses de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos rilmenidina, atenolol, enalapril e losartan ( $p>0,05$ ). No grupo Rilmenidina houve diminuição do  $VO_2$  máximo de - 0,10% ( $39,70\pm 3,38$  para  $39,63\pm 3,15$  ml/Kg/min), no grupo Atenolol houve aumento de 0,34% ( $40,02\pm 2,93$  para  $40,19\pm 2,72$  ml/Kg/min), no grupo Enalapril houve aumento de 0,29% ( $40,6\pm 3,0$  para  $40,15\pm 2,82$  ml/Kg/min) e no grupo Losartan houve aumento de 0,35% ( $40,03\pm 3,58$  para  $40,14\pm 3,37$  ml/Kg/min). Pode-se observar que não houve modificação do  $VO_2$  máximo nesses 4 grupos. O grupo exercício físico apresentou aumento importante do  $VO_2$  máximo ao final dos 12 meses de tratamento, ou seja, uma elevação de 19,84% ( $40,37\pm 3,21$  para  $48,44\pm 3,54$  ml/Kg/min) com diferença estatisticamente significativa com relação aos demais grupos ( $P<0,001$ ), demonstrando eficácia no programa de treinamento aeróbio.

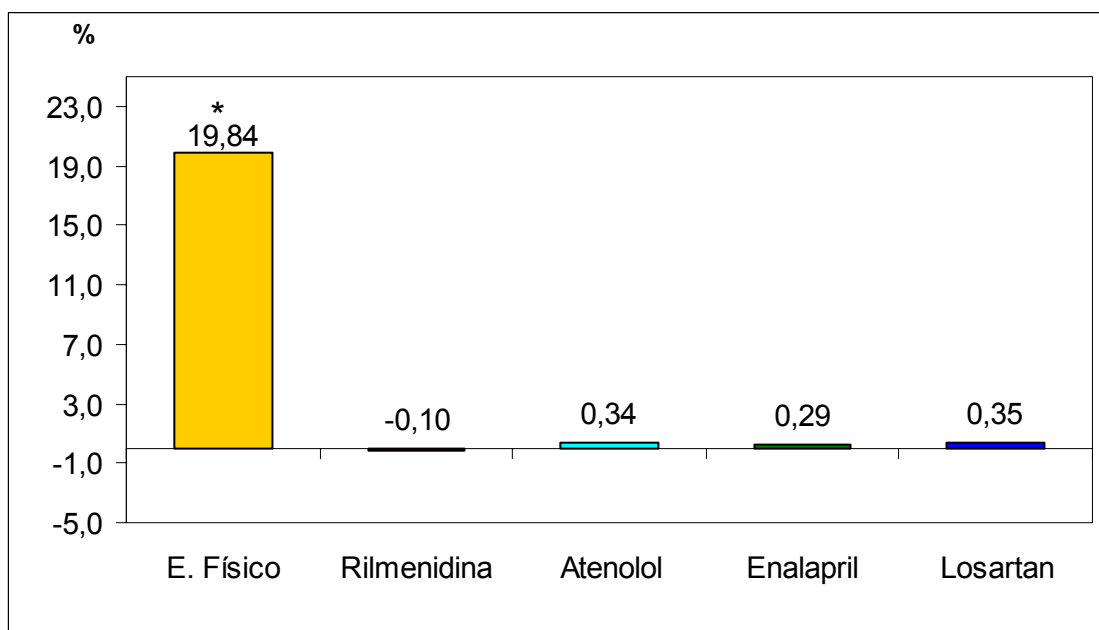


Figura 14. Percentual de aumento do VO<sub>2</sub> máximo entre a Fase I e Fase II ao longo dos 12 meses de tratamento.

\* P < 0,001 versus Rilmenidina, Atenolol, Enalapril e Losartan

A figura 14 mostra o percentual de aumento do VO<sub>2</sub> máximo ao longo de 12 meses de tratamento nos 5 grupos. Houve aumento importante e estatisticamente significativo desse parâmetro no grupo Exercício Físico, quando comparado aos demais grupos ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos Rilmenidina, Atenolol, Enalapril e Losartan ( $P > 0,005$ ).

### Efeito nos parâmetros ecocardiográficos

A avaliação dos parâmetros ecocardiográficos foi realizada por examinador experiente, sendo o exame gravado e avaliado posteriormente por outros dois examinadores. Exames com diferença nas medidas dos parâmetros superiores a 8% foram considerados duvidosos e assim os indivíduos foram excluídos do protocolo.

Quatro indivíduos (1,6%) foram excluídos do protocolo na Fase I, sendo que ao final da Fase II não houve exclusão de nenhum dos participantes.

A massa de ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada usando-se a fórmula de Devereux e Reichek, em acordo com a convenção de Penn. O índice de massa de ventrículo esquerdo foi calculado dividindo-se a MVE pela superfície corporal.

### **Diâmetro Diastólico de Ventrículo Esquerdo**

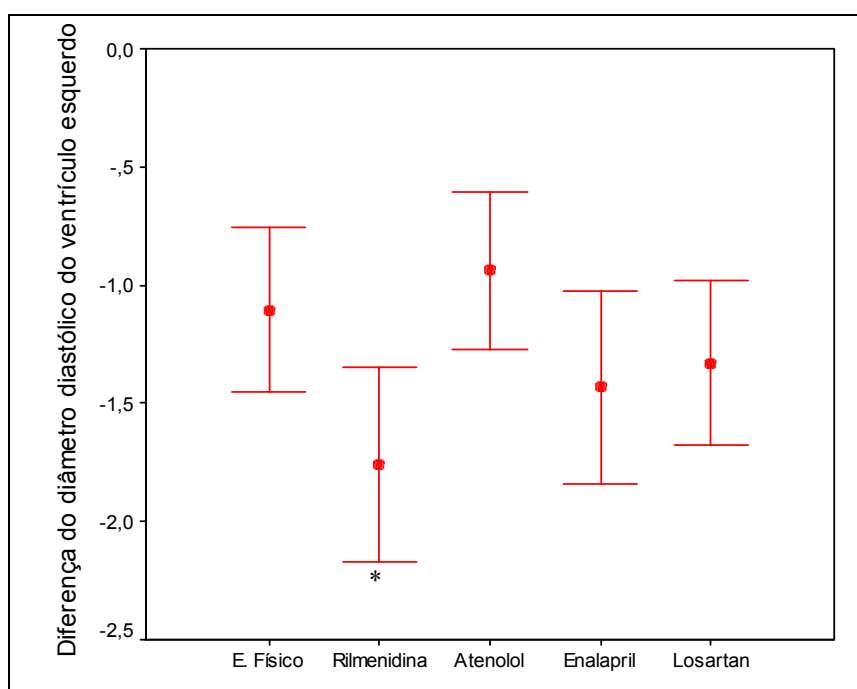


Figura 15. Intervalo de confiança de 95% da diferença na redução do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no período de 12 meses.

\*  $P < 0,05$  versus Atenolol

A Figura 15 mostra a comparação da redução dos valores das médias do diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo com intervalo de confiança de 95%, durante os 12 meses de tratamento. A redução no grupo Exercício

Físico foi de 1,11% ( $4,94 \pm 0,31$  para  $4,88 \pm 0,28$ cm), no grupo Rilmenidina foi de 1,76 % ( $4,91 \pm 0,24$  para  $4,83 \pm 0,24$ cm), no grupo Atenolol foi de 0,94 % ( $4,96 \pm 0,20$  para  $4,91 \pm 0,22$ cm), no grupo Enalapril foi de 1,43 % ( $4,85 \pm 0,26$  para  $4,78 \pm 0,26$ cm) e no grupo Losartan foi de 1,33% ( $4,89 \pm 0,28$  para  $4,82 \pm 0,29$  cm). A redução foi similar entre os grupos ( $P > 0,05$ ), exceto quando comparamos o grupo Rilmenidina com o Grupo Atenolol, ocorrendo uma maior redução no grupo Rilmenidina ( $P < 0,05$ ) ao final de 12 meses.

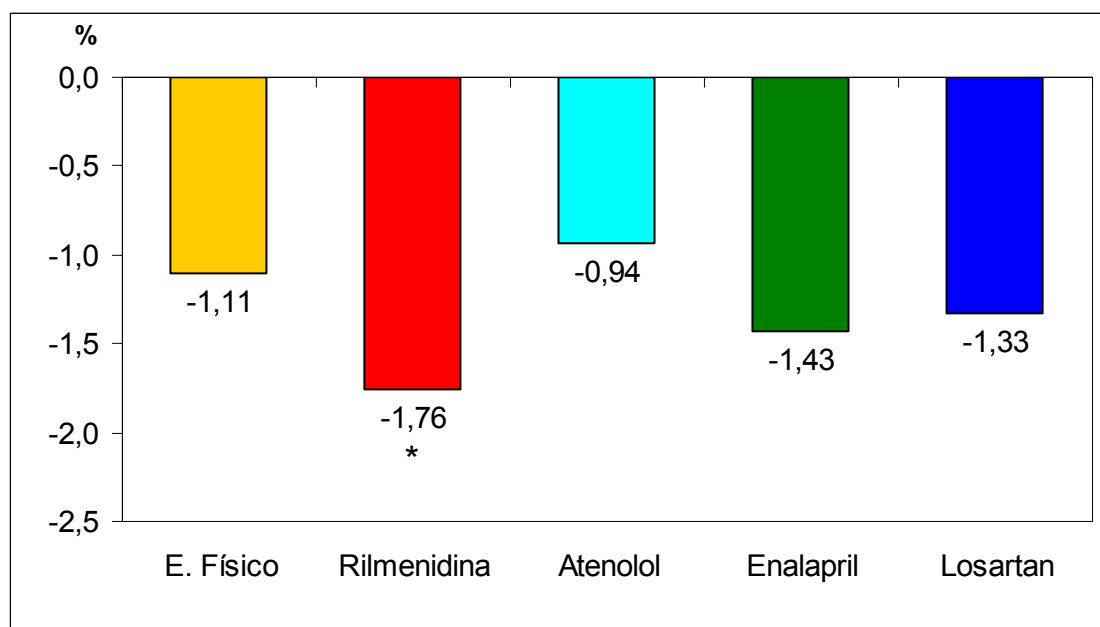


Figura 16 – Diferença na redução do **diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo** no período de 12 meses.

\*  $P < 0,05$  versus Atenolol

A Figura 16 mostra a redução percentual do DDVE nos cinco grupos durante os 12 meses de tratamento. Notar a similaridade entre os grupos, com diferença estatisticamente significativa somente quando comparamos o grupo Rilmenidina com o grupo Atenolol ( $P < 0,05$ ).



## Septo interventricular

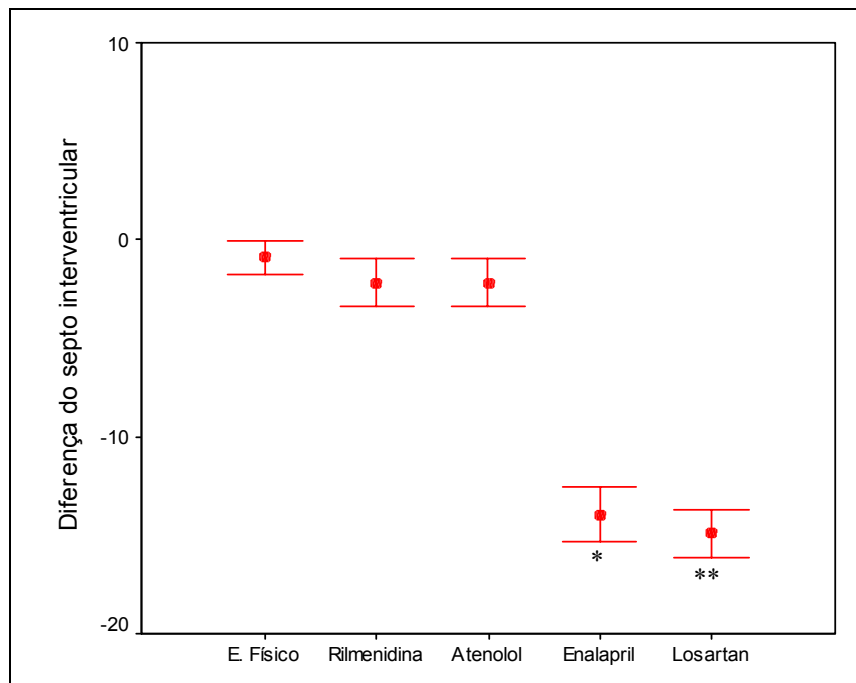


Figura 17. Intervalo de confiança de 95% da diferença na redução do septo interventricular no período de 12 meses.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

Na figura 17 observamos a diferença na redução do septo interventricular com intervalo de confiança de 95% entre os grupos no período de 12 meses. A redução no grupo Exercício Físico foi de  $-0,90\%$  ( $1,17 \pm 0,07$  para  $1,16 \pm 0,08$  cm, no grupo Rilmenidina foi de  $-2,20$  ( $1,16 \pm 0,08$  para  $1,13 \pm 0,08$  cm) e no grupo Atenolol foi de  $-2,18\%$  ( $1,13 \pm 0,09$  para  $1,10 \pm 0,08$  cm), não havendo diferença estatisticamente significativa entre esses três grupos ( $P > 0,05$ ).

A redução no grupo Enalapril foi de  $-13,97\%$  ( $1,17 \pm 0,07$  para  $1,01 \pm 0,08$  cm) e no grupo Losartan foi de  $-14,91\%$  ( $1,17 \pm 0,07$  para  $1,00 \pm 0,08$  cm) sendo que também não observamos diferença

estatisticamente significativa quando comparamos esses dois grupos ( $P > 0,05$ ). No entanto foi observada uma maior redução nos grupos Enalapril e Losartan, ao longo de 12 meses quando comparado com os grupos Exercício Físico, Rilmenidina e Atenolol, com diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

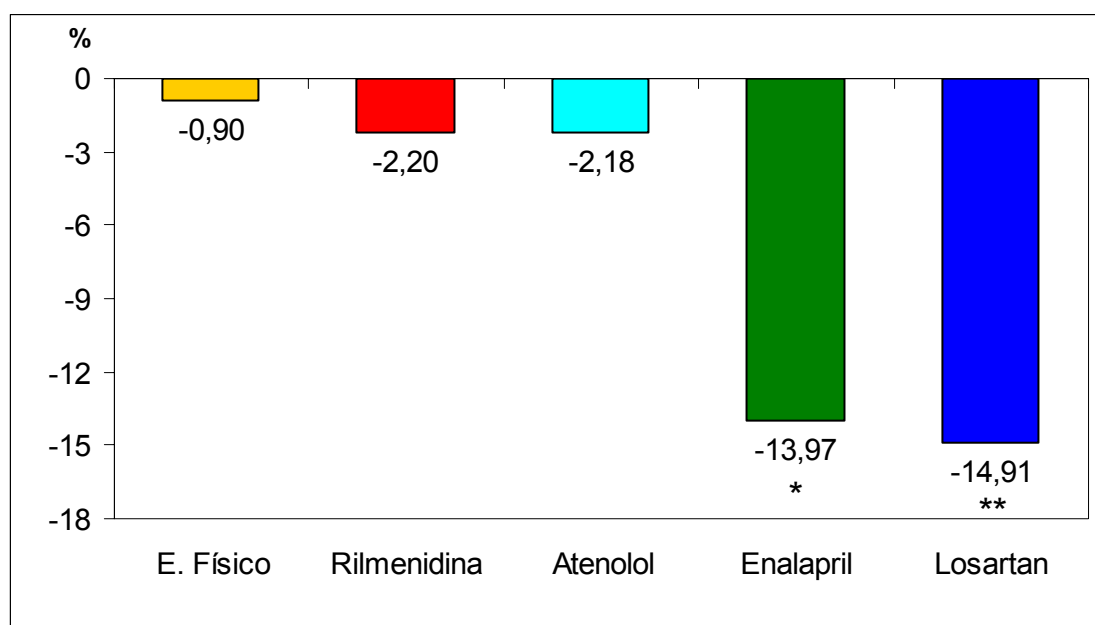


Figura 18. Diferença na redução do septo interventricular no período de 12 meses.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

A figura 18 mostra a redução percentual do septo interventricular ao longo de 12 meses de tratamento. Notar a maior redução percentual quando comparamos os grupos Enalapril e Losartan com os grupos Exercício Físico, Rilmenidina e Atenolol ( $P < 0,001$ ).

## Parede Posterior de ventrículo esquerdo

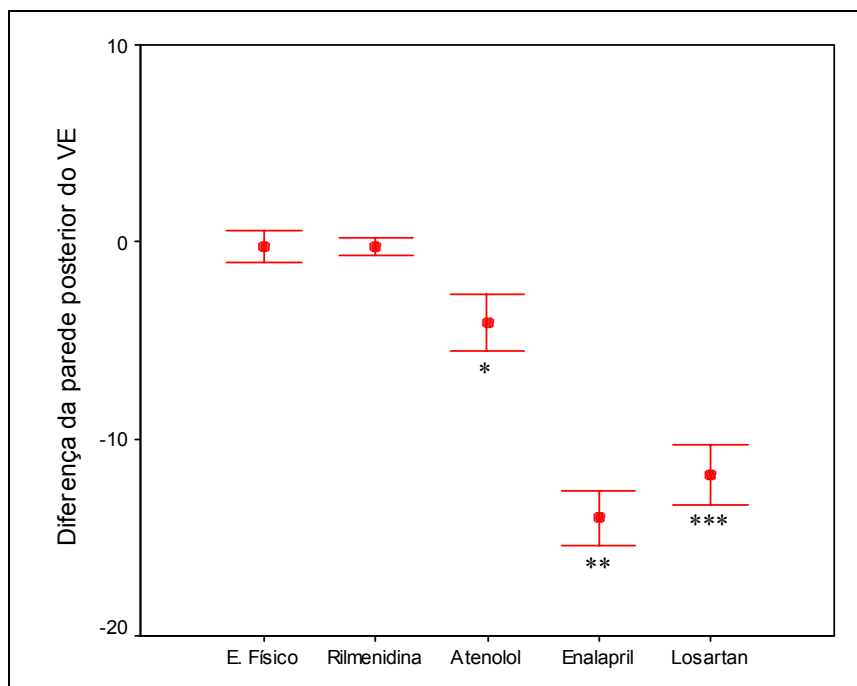


Figura 19. Intervalo de confiança de 95% da diferença na redução da parede posterior do ventrículo esquerdo no período de 12 meses.

\* P < 0,001 versus E. Físico e Rilmenidina

\*\* P < 0,001 versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*\* P < 0,001 versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

A figura 19 mostra a redução da parede posterior de ventrículo esquerdo nos cinco grupos com intervalo de confiança de 95 % ao longo de 12 meses de tratamento. A redução no grupo Exercício Físico foi de  $-0,23\%$  ( $1,11 \pm 0,08$  para  $1,11 \pm 0,08$  cm) e no grupo Rilmenidina foi de  $-0,22$  ( $1,11 \pm 0,08$  para  $1,11 \pm 0,08$  cm), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $P > 0,05$ ).

No grupo Atenolol obtivemos uma redução de  $-4,07$  ( $1,12 \pm 0,09$  para  $1,08 \pm 0,09$  cm), sendo essa maior que nos grupos Exercício Físico e Rilmenidina com diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

A redução da PPVE no grupo Enalapril foi de – 14% ( $1,15 \pm 0,07$  para  $0,99 \pm 0,07$  cm) e no grupo Losartan foi de – 11,84% ( $1,12 \pm 0,08$  para  $0,99 \pm 0,08$  cm), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Entretanto, observamos uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa nos grupos Enalapril e Losartan quando comparados os grupos Exercício Físico, Rilmenidina e Atenolol ( $P < 0,001$ ).

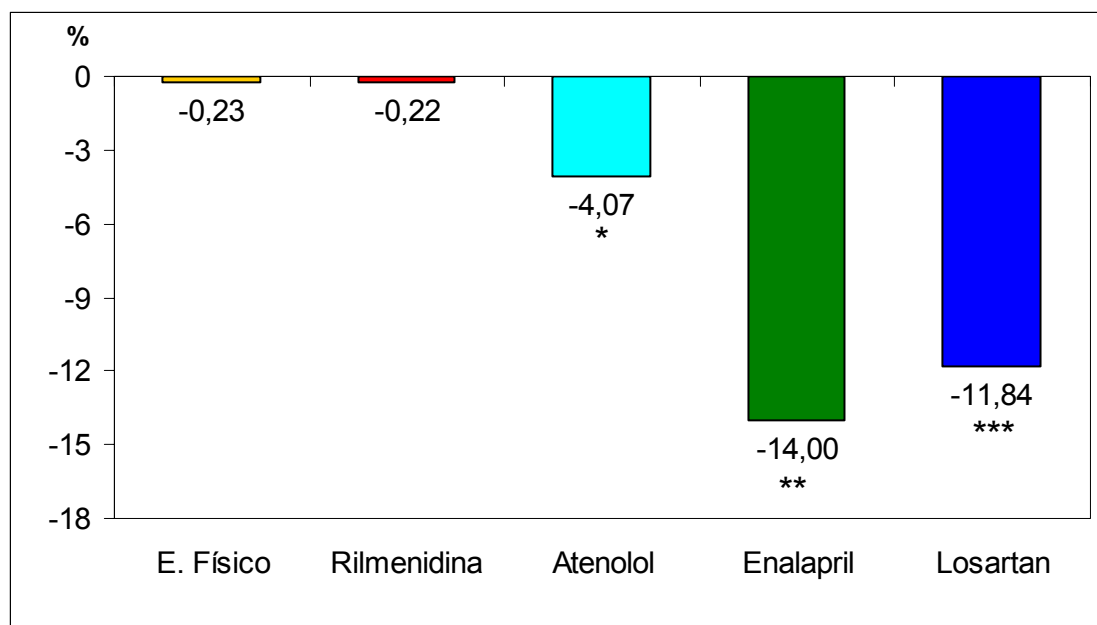


Figura 20. Diferença na redução da parede posterior do ventrículo esquerdo no período de 12 meses.

\*  $P < 0,001$  versus E. Físico e Rilmenidina

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

Na figura 20 podemos observar a redução percentual da PPVE ao longo de 12 meses de tratamento. Notar a maior redução percentual nos grupos Enalapril e Losartan, quando comparados aos demais grupos ( $P < 0,001$ ).

## Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo

Observamos ao longo de 12 meses de tratamento diferenças significantes no IMVE entre os grupos, que serão mostradas adiante.

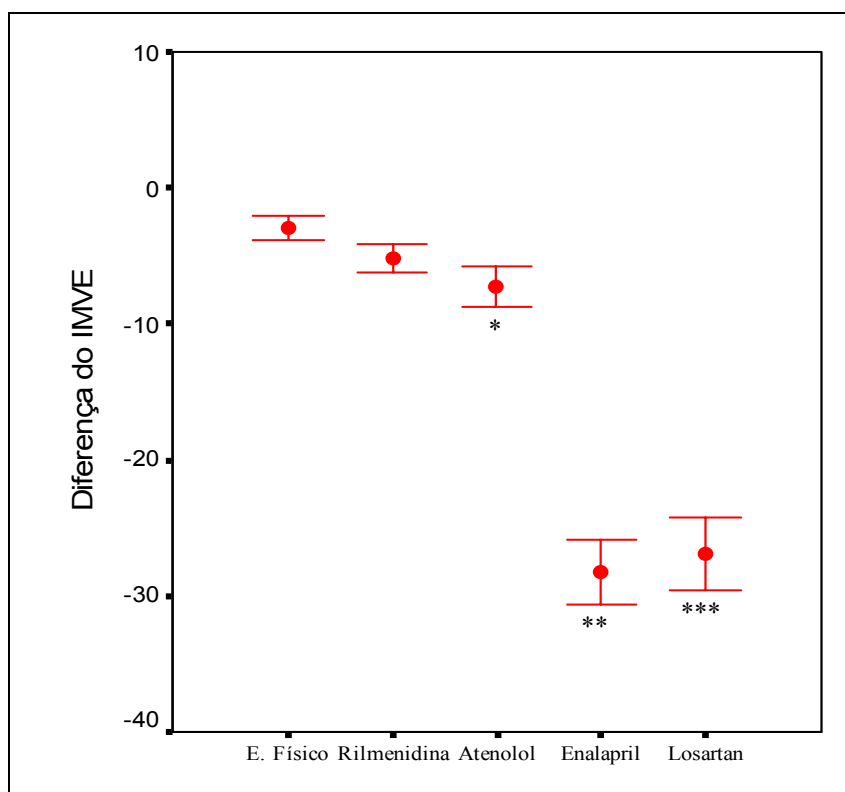


Figura 21. Intervalo de confiança de 95% da diferença na redução do índice de massa de ventrículo esquerdo no período de 12 meses.

\*  $P < 0,01$  versus E. Físico

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

A figura 21 mostra a redução do índice de massa de ventrículo esquerdo com intervalo de confiança de 95% nos cinco grupos ao longo de 12 meses de tratamento. A redução no grupo Exercício Físico foi de  $-2,98\%$  ( $136,7 \pm 10,1$  para  $132,8 \pm 10,4$  g/m<sup>2</sup>) e no grupo Rilmenidina foi de  $-5,14\%$  ( $135,7 \pm 10,2$  para  $129,0 \pm 9,4$  g/m<sup>2</sup>), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $P > 0,05$ ).

A redução no grupo Atenolol foi de  $-7,25$  ( $134,0 \pm 8,9$  para  $125,2 \pm 9,6$   $\text{g/m}^2$ ), sendo mais acentuada e estatisticamente significativa que no grupo Exercício Físico ( $P < 0,01$ ), porém similar ao grupo Rilmenidina ( $P > 0,05$ ).

A redução no grupo Enalapril foi de  $-28,25\%$  ( $137,0 \pm 8,8$  para  $107,1 \pm 9,4$   $\text{g/m}^2$ ) e no grupo Losartan foi de  $-26,93\%$  ( $136,0 \pm 8,7$  para  $107,7 \pm 10,6$   $\text{g/m}^2$ ), não havendo diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos, porém comparando os mesmos com os grupos Exercício Físico, Rilmenidina e Atenolol, observamos uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa nos grupos Enalapril e Losartan ( $P < 0,001$ ).

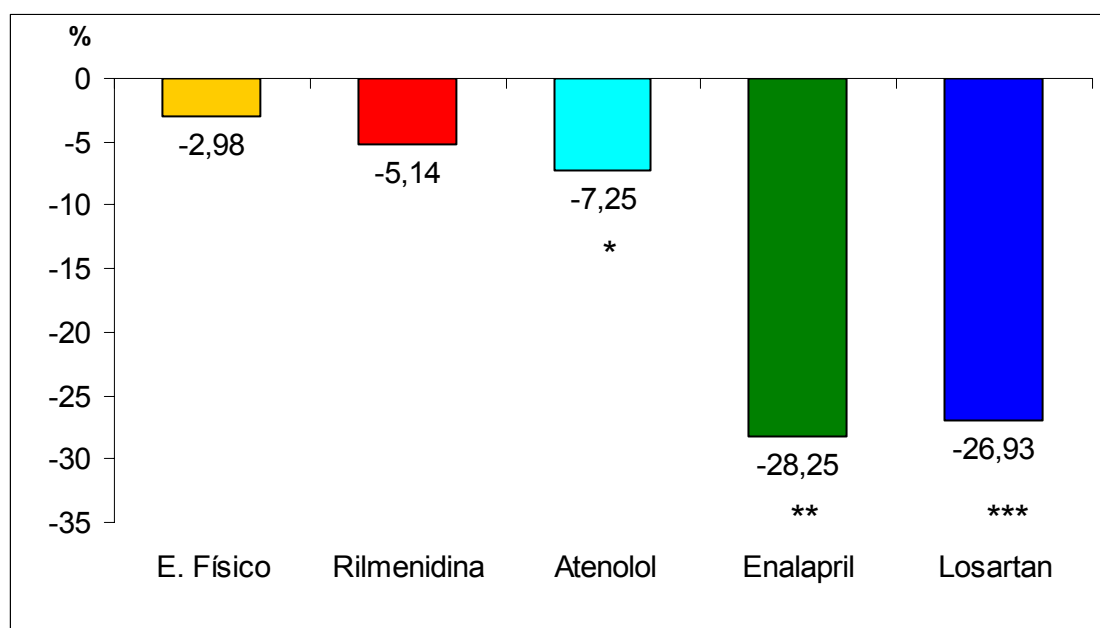


Figura 22. Percentual de queda do índice de massa de ventrículo esquerdo no período de 12 meses.

\*  $P < 0,01$  versus E. Físico

\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

\*\*\*  $P < 0,001$  versus E. Físico, Rilmenidina e Atenolol

A figura 22 mostra a redução percentual nos cinco grupos ao longo de 12 meses de tratamento. Observar a redução muito acentuada e estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ) em favor dos grupos que utilizaram

drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina (Enalapril e Losartan) quando comparados aos grupos que usaram drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático (Rilmenidina e Atenolol).

#### 4.7. Correlação entre o percentual de queda do Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo e os parâmetros estudados

Com o objetivo de avaliarmos se alguma das variáveis estudadas interferiu na variação do índice de massa de ventrículo esquerdo, foi realizada a análise de correlação entre os parâmetros do estudo e IMVE, sendo realizado inicialmente a comparação de todos os parâmetros inicialmente estudados e depois a análise dos parâmetros ecocardiográficos separadamente.

Tabela 13. Correlação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e os parâmetros do estudo.

Parâmetros	Correlação				
	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	-0,095	-0,174	-0,184	-0,292	0,050
SC	-0,018	-0,222	0,170	0,123	0,170
Repouso					
PAS, mmHg	-0,160	0,186	-0,086	0,153	0,053
PAD, mmHg	-0,384*	-0,109	0,010	-0,079	-0,006
FC, bpm	0,116	0,121	0,033	-0,053	-0,195
Esforço máximo					
PAS, mmHg	0,063	0,113	0,001	0,042	-0,055
PAD, mmHg	-0,183	-0,182	0,000	-0,073	0,029
FC, bpm	-0,126	0,047	0,003	-0,018	-0,128

\* significante ao nível de  $p < 0,05$  \*\* significante ao nível de  $p < 0,01$  \*\*\* significante ao nível de  $p < 0,001$

Na tabela 13 podemos observar a análise de correlação entre os parâmetros do estudo e o IMVE. Como mostrado acima o único parâmetro

que se correlacionou com IMVE ao final de 12 meses de tratamento foi a pressão arterial diastólica de repouso ( $PAD_R$ ) no grupo Exercício Físico, sendo essa correlação negativa ( $r = -0,384$ ;  $P < 0,05$ ), porém esse dado não interferiu no resultado final e conclusão do trabalho. Não existiu correlação linear entre esse parâmetro e o IMVE (Anexos A a H figuras 26 a 33).

Foi realizada também a correlação dos parâmetros ecocardiográficos (PPVE, DDVE e SIV), com IMVE, que é mostrado na tabela 14.

Tabela 14. Correlação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e parâmetros ecocardiográficos do estudo.

Parâmetros	Correlação				
	Exercício Físico	Rilmenidina	Atenolol	Enalapril	Losartan
DDVE	0,374*	0,316	0,425**	0,205	0,402**
SIV	0,452**	0,647***	0,327*	0,727***	0,859***
PPVE	0,356*	0,298	0,497**	0,747***	0,797***

\* significante ao nível de  $p < 0,05$  \*\* significante ao nível de  $p < 0,01$  \*\*\* significante ao nível de  $p < 0,001$

A tabela 14 mostra a correlação entre o percentual de queda do índice de massa de ventrículo esquerdo e os parâmetros ecocardiográficos do estudo. No grupo Exercício Físico como demonstrado anteriormente houve uma discreta queda no IMVE de 2,98%, sendo que houve correlação positiva entre o percentual de queda do IMVE e a queda percentual do SIV ( $r = 0,452$ ;  $P < 0,01$ ), PPVE ( $r = 0,356$ ;  $P < 0,05$ ) e DDVE ( $r = 0,374$ ;  $P < 0,05$ ). No grupo Rilmenidina a redução no IMVE foi de 5,14%, havendo correlação positiva com percentual de queda de do SIV ( $r = 0,647$ ;  $P < 0,001$ ), não havendo, no entanto, correlação com a redução do DDVE ( $r = 0,316$ ;  $P > 0,05$ ) e PPVE ( $r = 0,298$ ;  $P > 0,05$ ). No grupo Atenolol a redução do IMVE foi de 7,25%, sendo que houve correlação positiva com a redução do PPVE



( $r=0,497$ ;  $P<0,01$ ), DDVE ( $r=0,425$ ;  $P<0,01$ ) e uma menor correlação com SIV ( $r=0,323$ ;  $P<0,05$ ). O grupo Enalapril mostra uma nítida correlação positiva entre a redução do IMVE e o percentual de redução do SIV ( $r=0,727$ ;  $P<0,001$ ) e PPVE ( $r=0,747$ ;  $P<0,001$ ) não havendo correlação entre IMVE e DDVE ( $r=0,205$ ;  $P>0,05$ ) nesse grupo. No grupo Losartan houve correlação positiva dos três parâmetros ecocardiográficos com a redução do IMVE, sendo mais evidentes a correlação com SIV ( $r= 0,859$ ;  $P<0,001$ ) e PPVE ( $r=0,797$ ;  $P<0,001$ ) do que com DDVE ( $r=0,402$ ;  $P<0,01$ ). As reduções do IMVE nos grupos Enalapril e Losartan foram respectivamente 28,25% e 26,93% ao longo de 12 meses de tratamento. Levando-se em consideração esses resultados demonstra-se com nitidez que a redução nos dois grupos em que se obteve a maior redução percentual no IMVE (Enalapril e Losartan), a correlação foi maior com a redução percentual do SIV e PPVE.

Podemos observar após realização de regressão linear a correlação positiva entre os parâmetros ecocardiográficos e IMVE (Figuras 21,22 e 23). Não houve, porém correlação entre os outros parâmetros cardiovasculares e o IMVE (Anexos). Esses dados nos permitem concluir que o tratamento realizado nos cinco grupos, ou seja, a droga utilizada foi o único fator que interferiu na redução do IMVE.

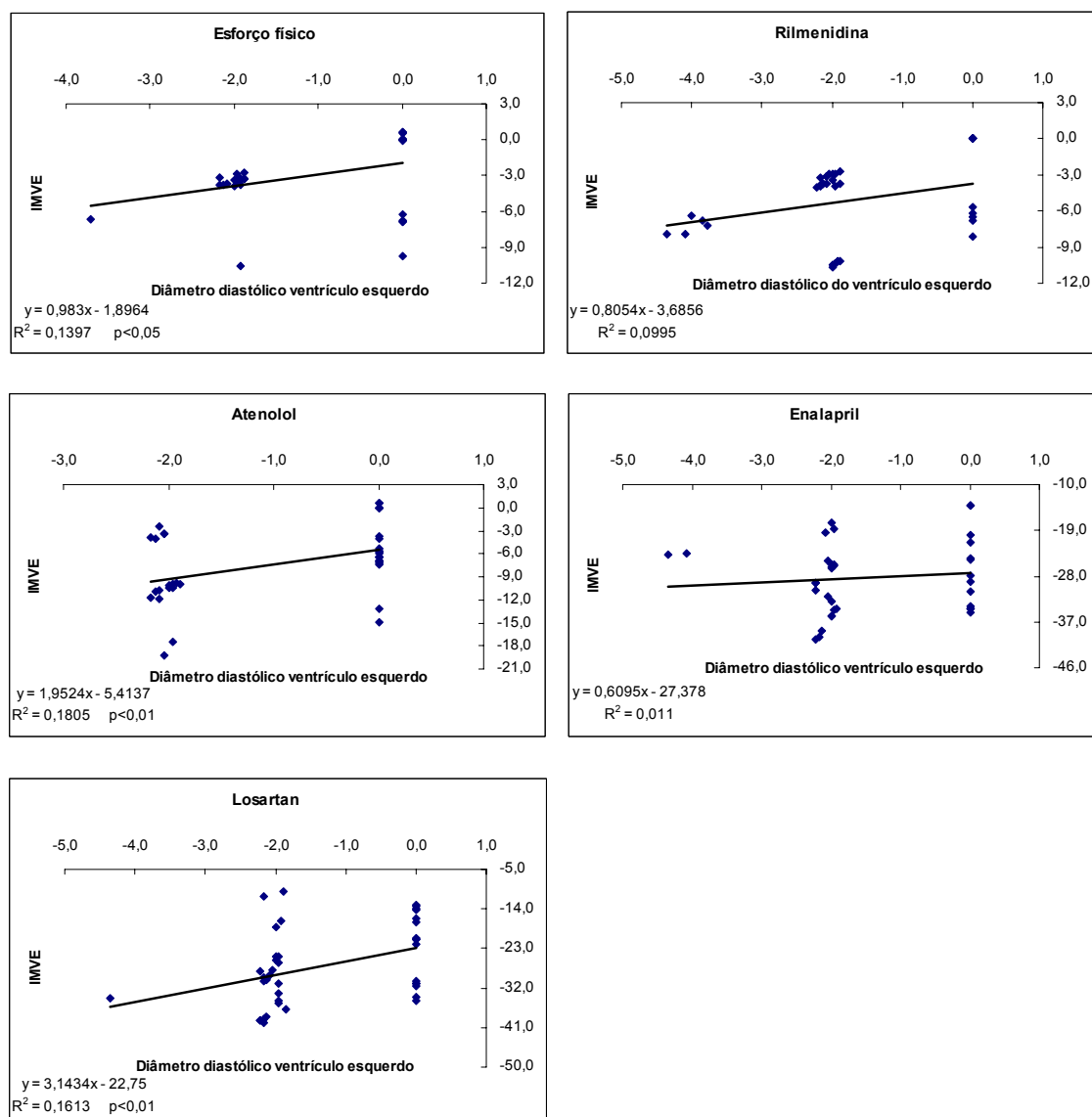


Figura 23. Regressão linear mostrando a relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo.

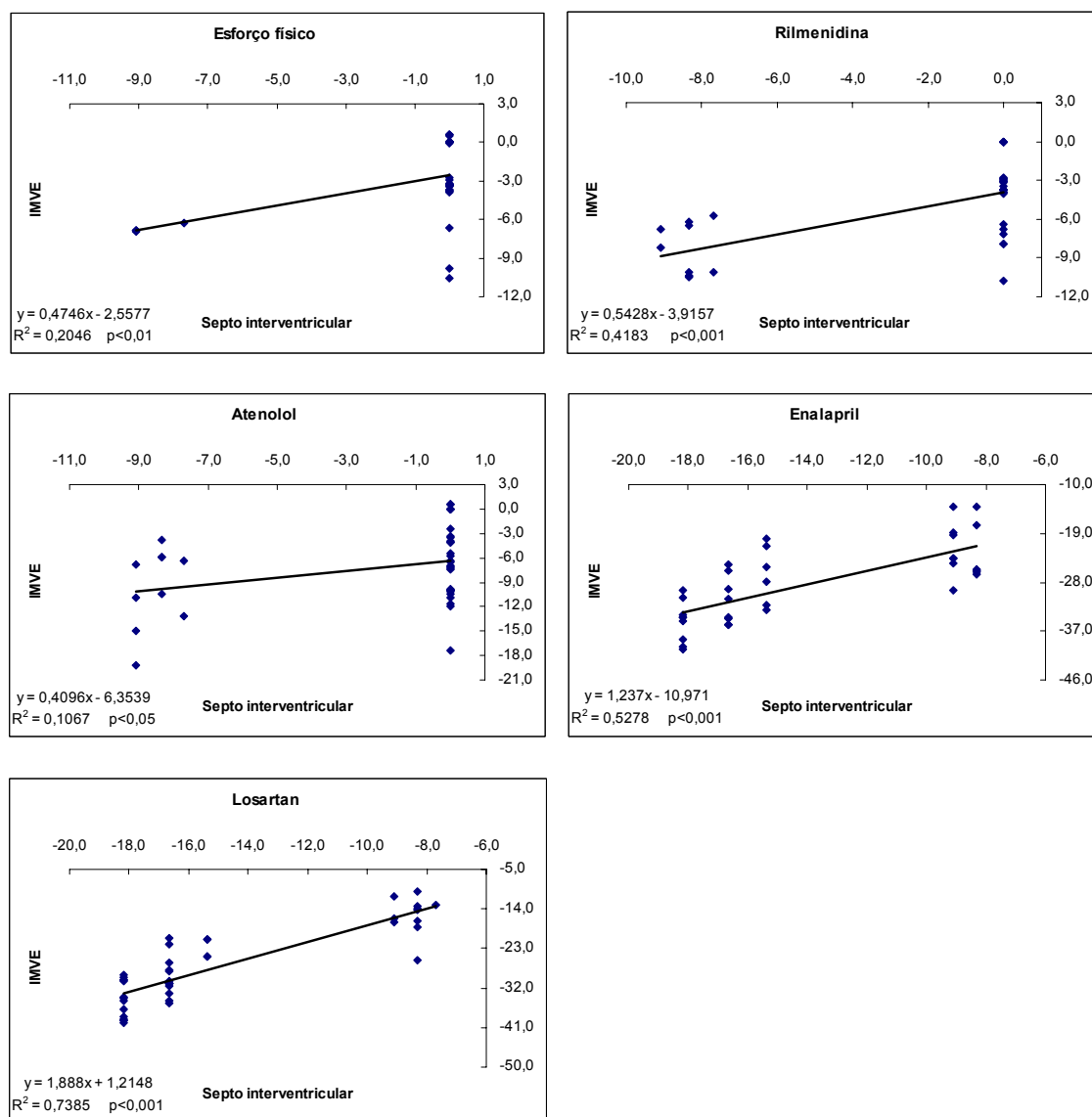


Figura 24. Regressão linear mostrando a relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Septo Interventricular dos grupos do estudo.

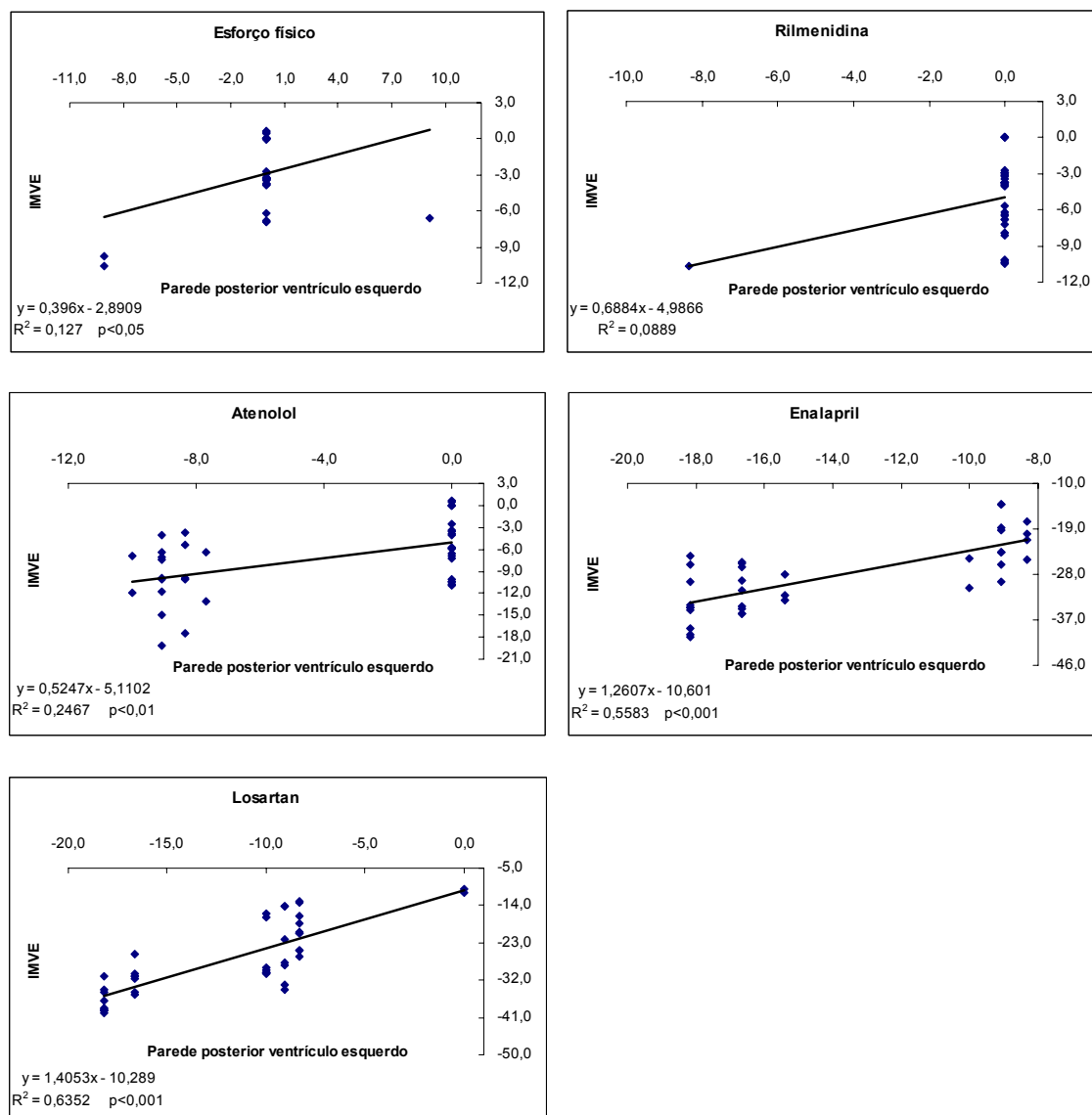


Figura 25. Regressão linear mostrando a relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo dos grupos do estudo.

## **5 DISCUSSÃO**

O diagnóstico precoce da hipertensão arterial (HA), preferencialmente no estágio pré-hipertensivo, tem importância para o prognóstico da doença. Os valores da PA durante o exercício tem mostrado valor preditivo para o desenvolvimento de HA em indivíduos submetidos a teste ergométrico (Zelinka et al, 1993).

Alguns autores demonstraram que indivíduos que com elevação exagerada dos níveis tensionais durante o teste ergométrico (TE), tiveram incidência maior de hipertensão após período entre 2.7 e 5.6 anos quando comparada ao grupo com resposta normal durante o TE, procurando assim demonstrar que o aumento exagerado da PA que ocorre durante o esforço predispõe o indivíduo a maior risco de desenvolver doença hipertensiva (Wilson et al, 1981; Dlin et al, 1983; Jackson et al, 1983).

A proteção de órgão alvo nesses indivíduos é algo extremamente importante (Grosman et al, 1994).

Existe correlação entre níveis exagerados da PA ao esforço em pacientes normotensos e lesão de órgão alvo, em especial, a hipertrofia de ventrículo esquerdo (Michelsen et al, 1990; Polônia et al, 1992).

Existem poucos dados explicando o provável mecanismo fisiopatológico desse fenômeno em indivíduos normais, no entanto, alguns autores sugerem a participação do sistema nervoso simpático (SNS) e/ou sistema renina angiotensina (Polónia et al 1992; Malmqvist et al, 2002).

O principal interesse do nosso estudo foi avaliar, dentre os principais sistemas envolvidos na gênese da HA, qual seria o responsável pela

hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) em pacientes normotensos e hiperreatores ao teste de esforço.

Em todos os cinco grupos houve queda da pressão arterial sistólica em repouso e no esforço máximo ao longo de 12 meses de tratamento, porém os grupos que foram tratados com atenolol, enalapril e losartan obtiveram maior redução dos níveis pressóricos quando comparados com os grupos exercício físico e rilmenidina.

Na avaliação da queda da pressão diastólica observou-se redução mais acentuada no repouso nos grupos atenolol, enalapril, losartan e exercício físico quando comparados ao grupo rilmenidina, sendo que o grupo enalapril apresentou queda mais acentuada da PAD também quando comparada ao grupo exercício físico. No esforço máximo, a redução da PAD foi maior nos grupos atenolol, enalapril e losartan quando comparados aos grupos exercício físico e rilmenidina, porém não houve diferença entre os grupos exercício físico e rilmenidina.

A frequência cardíaca (FC) diminuiu ao longo dos 12 meses nos cinco grupos, havendo uma redução muito acentuada do grupo atenolol com relação aos demais tanto em repouso como no esforço máximo, assim como, uma maior redução do grupo enalapril com relação ao grupo rilmenidina. A redução nos demais grupos foi semelhante.

Quando avaliamos os parâmetros ecocardiográficos separadamente, observamos ao avaliarmos o diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo (DDVE), que houve redução similar entre os grupos, sendo que a diferença

ocorreu somente quando comparamos o grupo rilmenidina com o grupo atenolol, havendo maior redução percentual no grupo rilmenidina.

A redução percentual da espessura do septo interventricular (SIV) foi mais acentuada nos grupos enalapril e losartan do que nos demais grupos, não avendo diferença entre os grupos exercício físico, rilmenidina e atenolol.

Ocorreu também acentuada redução da espessura da parede posterior de ventrículo esquerdo (PPVE) nos grupos enalapril e losartan quando comparados aos demais grupos, havendo também maior redução percentual no grupo atenolol, quando comparado aos grupos exercício físico e rilmenidina.

Ao se avaliar a redução do índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE), ao longo de 12 meses foi observada acentuada redução nesse parâmetro nos grupos que utilizaram drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (enalapril e losartan), sendo a diferença bastante significativa quando se comparou esses grupos aos grupos exercício físico, rilmenidina e atenolol. O grupo atenolol obteve redução mais acentuada do IMVE quando comparado ao grupo exercício físico e rilmenidina.

A análise de correlação do IMVE com os demais parâmetros do estudo verificou-se correlação, apenas, com PAD de repouso no grupo exercício físico, não havendo interferência de nenhuma outra variável na quantificação do IMVE.



### **Participação dos indivíduos na pesquisa**

Apesar de existirem vários estudos que avaliam a influência da resposta exagerada da PA ao esforço com a presença de HVE, não há citação em sua grande maioria, de qual o percentual de indivíduos hiperreatores na população em geral. Gottdiener et al (1990), relataram prevalência de 7,3%. Em nosso estudo após realização de teste ergométrico, encontramos 6,92% dos indivíduos com resposta exagerada da pressão arterial ao esforço. Sharabi et al (2001) faz críticas a alguns estudos, tendo em vista que ao avaliar a reprodutibilidade da resposta exagerada ao esforço em 117 indivíduos sadios após 2 a 7 repetições só conseguiu reproduzir o resultado de testes anteriores em 18 (15,4%), chegando a conclusão de que esse parâmetro deveria ser considerado em estudos posteriores.

O teste ergométrico graduado é um estudo poliparamétrico funcional que permite determinar o comportamento de uma série de variáveis metabólicas e hemodinâmicas, durante o exercício. (Rodicio et al, 1986).

Durante o exercício dinâmico, ocorre elevação da PAS proporcional à carga de trabalho, variando em torno de 60 a 80 mmHg no homem (Wolthius et al, 1977; Irving et al, 1977; Eriksen et al, 1980). Esta elevação é dependente do débito cardíaco. A PAD está relacionada a resistência periférica e mantém-se constante ou oscila levemente ( $\pm 10$  mmHg) durante o esforço (Astrand et al, 1954).

Ajustes hemodinâmicos permitem redistribuição de fluxo sanguíneo fazendo com que haja um aumento do fluxo por aumento da demanda

metabólica nas áreas em atividade e redução em territórios de menor atividade ou não envolvidos diretamente no esforço (Sjostrand, 1952). Estes ajustes ocorrem graças à vasodilatação da musculatura ativa, compensada por vasoconstrição em locais de menor atividade metabólica. Inicialmente, ocorre vasodilatação por ação central cujos estímulos se transmitem por via colinérgica (Uvnas, 1960); em seguida a vasodilatação é mantida por mecanismos locais tais como queda da  $PO_2$ , elevação da temperatura e acúmulo de metabólitos ativos e liberação de potássio intracelular (Kjellmer, 1965).

Iskandrian e Jaekyeong (1988), estudaram o perfil hemodinâmico no esforço de indivíduos normotensos hiperreatores e observaram que este era similar ao dos indivíduos normotensos com resposta pressórica normorreativa e diferente dos hipertensos estabelecidos. Nos dois primeiros grupos, a elevação da PA estava relacionada ao incremento do DC, enquanto que nos hipertensos estabelecidos, a elevação da PA estava na dependência da resistência vascular periférica. Os autores chamam atenção também para a semelhança entre os perfis hemodinâmicos dos normotensos hiperreativos com aqueles observados nas formas iniciais de hipertensão, sugerindo a existência de circulação hipercinética latente que se manifestava frente ao estresse físico dinâmico.

A hipótese de hiperreatividade latente recebeu grande impulso a partir dos trabalhos de Sannerstedt (1966) e Lund-Johansen (1966) ao demonstrarem que nas fases iniciais da HA freqüentemente ocorre um estado hiperdinâmico ativado denominado circulação hipercinética,

caracterizada por elevação do débito cardíaco e da FC com resistência vascular periférica relativamente normal.

Em relação aos indivíduos portadores de pressão normal alta, não encontramos referência na literatura sobre o comportamento dos níveis tensionais destes indivíduos frente ao esforço físico, dando ênfase a resposta hiperreativa. A maioria dos trabalhos foi realizado em normotensos, hipertensos limítrofes e hipertensos estabelecidos (Dighiero et al, 1974; Dlin et al 1983; Jackson et al, 1983; Benbassat e Froom, 1986; Gotttiener et al, 1990; Smith et al, 1992; Polônia et al, 1992; Baño et al, 1994 e Grossman et al, 1994) enfatizando principalmente o comportamento da PAS , visto que as leituras da PAD em exercício são questionáveis (Erikssen et al, 1980; Esperón e Saantauder, 1985; Hossack et al, 1987; Naughton, 1988).

Esta elevação tem sido atribuída ao aumento do débito cardíaco, sem um aumento significativo da resistência vascular periférica (Wilson et al, 1990).

Lima (1996) observou que os indivíduos portadores de pressão normal alta em repouso, apresentavam níveis tensionais sistólicos elevados durante a realização do teste ergométrico, resposta semelhante àquela descrita pela literatura, quando normotensos e hipertensos limítrofes e estabelecidos foram estudados (Michelsen et al, 1990; Gottdiener et al, 1990; Polônia et al, 1992). Em nosso estudo a PAS no esforço máximo foi similar entre todos os indivíduos independente no nível pressórico em repouso.

Em nosso estudo após realização do teste de esforço, os indivíduos considerados hiperreatores foram submetidos a estudo ecocardiográfico.

A prevalência de HVE em nosso estudo após avaliarmos 1004 indivíduos normoretos foi de 3,98% (40), sendo que dos 1004 hiperreatores de ambos os sexos com idade entre  $41,3 \pm 6,3$  anos, 24,85% (249) apresentavam hipertrofia de ventrículo esquerdo. Os nossos resultados estão de acordo com os de Michelsen et al, 1990; Gottidiener et al, 1990 e Polônia et al, 1992.

Após análise ecocardiográfica realizada por dois outros examinadores apenas 1,6% (4) dos indivíduos foram excluídos do protocolo, resultado similar aos de Myerson et al (2002) que após avaliar vários estudos achou em média discordância interexaminadores de 2,4%.

O principal objetivo de um programa de exercício físico, como utilizado em nossa pesquisa, é aplicar uma série de estímulos que promovam adaptações no organismo, pela quebra da homeostase (Fry et al, 1992; Matvéiev, 1977, 1981; Tubino, 1984; Weineck, 1991, 1999). O desequilíbrio na homeostase, por meio das cargas de esforço planejadas para as diferentes periodizações, requer uma reorganização das funções fisiológicas do organismo, exigindo desses mecanismos controladores um novo estado de equilíbrio (Bompa, 1983; Fry et al, 1992; Tubino, 1984).

A capacidade de o organismo humano mobilizar mecanismos reguladores frente a estímulos, tanto endógenos como ambientais, relaciona-se com as diferentes horas do dia e da noite (Cipolla-Netto et al, 1988). Por isso, na tentativa de evitar influências circadianas (Klein et al,

1968) na interpretação dos dados, tanto dos testes físicos, quanto das sessões de treinamento, foram mantidos, na medida do possível, os mesmos horários diários.

Sobre a aderência ao PTA, só foram incluídos nos resultados aqueles indivíduos que participaram de pelo menos 85% das sessões de treinamento. Isso está acima da média encontrada por Kelley et al (1995) e de acordo com a frequência de aderência encontrada por outros autores (Gettman et al, 1976; Pollock et al, 1977).

Em nosso estudo dos 49 indivíduos que iniciaram o PTA, 39 (79,6%) terminaram sendo que 10 não concluíram o programa, representando uma evasão de 20,4%. Gettman et al (1976) encontraram 21% de evasão, principalmente por acidentes e falta de interesse, desconsiderando os problemas externos ao programa de treinamento.

Tem sido amplamente demonstrado que o treinamento físico aeróbio provoca importantes alterações autonômicas e hemodinâmicas sobre o sistema cardiovascular, tais como a bradicardia de repouso (Negrão et al, 1993; Gava et al, 1995), a diminuição da atividade simpática renal (Negrão et al, 1995) e da atividade simpática muscular (Grassi et al, 1994), assim como o débito cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos (Véras-Silva et al, 1997). O treinamento físico aumenta a bradicardia e taquicardia reflexa tanto em animais (Brum et al, 2000) como no homem (Somers et al, 1991). Essas alterações cardiovasculares provocadas pelo exercício são também observadas na pressão arterial quando os níveis pressóricos de repouso (Véras-Silva et al, 1997; Somers et al, 1991, Urata et al, 1987) e durante o

exercício submáximo (Seals et al, 1997) para a mesma potência absoluta são reduzidos após o treinamento físico aeróbio.

A pressão arterial de repouso no grupo submetido a exercício físico supervisionado em nosso trabalho teve uma redução de  $4\pm 1$  mmHg no período de 12 meses, o que está de acordo com trabalhos da literatura mundial (Kingwell, 1992; Barry et al, 1966; Roman et al, 1981; Hagberg et al, 1983).

Em nosso estudo obtivemos uma redução importante da PAS no esforço máximo ao teste ergométrico quando comparamos as cifras tensionais da Fase I com a Fase II ( $225 \pm 4$  para  $193 \pm 11$  mmHg), no grupo submetido a exercício físico supervisionado durante o período de 12 meses. Um dos mecanismos possíveis para explicar a diminuição da pressão arterial com o treinamento físico é a diminuição da resistência vascular periférica, a qual está relacionada à diminuição na atividade nervosa simpática. Essa menor ativação simpática com o treinamento físico tem sido evidenciada pela redução dos níveis de noradrenalina plasmática (Ducan et al, 1985; Urata et al, 1987; Kiyonaga et al, 1985) ou *spillover* de noradrenalina (Jennings et al, 1985), pela diminuição na atividade nervosa simpática periférica (Negrão et al, 1993; Grassi et al, 1994; Meredith et al, 1991) ou mesmo pelo aumento na liberação de prostaglandina E (Kiyonaga et al, 1985). O aumento da sensibilidade barorreflexa com o treinamento físico também pode estar relacionada a diminuição na atividade nervosa simpática (Brum et al, 2000; Silva et al, 1997). Para alguns autores o treinamento físico

provoca diminuição do volume plasmático (Urata et al, 1987) e no volume sistólico (Seals et al, 1991), que pode levar a diminuição do débito cardíaco.

As alterações ecocardiográficas antes e depois de treinamento com exercício físico em indivíduos saudáveis vem sendo cada vez mais estudadas.

O treinamento físico tem sido utilizado no tratamento da hipertensão leve, com resultados diversos. Muitos autores (Boyer et al, 1970 e Cade et al, 1984), vem demonstrando reduções significativas na PA sistólica e diastólica e outros tem demonstrado que não existe benefício (Hartley et al, 1969). Com a redução da HVE os estudos também são controversos. É bem conhecido que pessoas treinadas, em especial os atletas desenvolvem, aumento do coração. Atletas de endurance desenvolvem dilatação cardíaca (De Maria et al, 1978 e Gilbert et al, 1977), ao passo que, atletas que fazem exercício resistido, tipo alterofilistas, desenvolvem um aumento inapropriado das paredes de VE (Morganroth, 1975 e Ikaheino et al, 1979). Esse não é o caso de pacientes hipertensos, porque a intensidade de exercício para eles prescrito é graduada de acordo com a capacidade física individual e nível de PA, muito embora seja possível mesmo nesse tipo de treinamento ocorrer um aumento da massa de VE, a despeito da redução dos níveis de PA.

Em nosso trabalho encontramos uma redução no diâmetro diastólico de VE de 1,11% ( $4,94 \pm 0,31$  para  $4,88 \pm 0,28$  cm) após 12 meses de tratamento, resultados diferentes dos encontrados por Ehsani et al (1978) e Adams et al (1981) e semelhante ao encontrado por Wolfe et al (1985), Parralt et al (1978) e Baglivo (1990). Assim como no estudo realizado por

Parralt et al (1978) não foram observadas em nosso trabalho diferenças significantes também na redução do septo interventricular, parede posterior de VE e índice de massa de VE.

Embora não definitivamente comprovada, inúmeras evidências apontam fortemente para a participação do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo (Wyss et al, 1993). Usando-se diferentes métodos de avaliação da atividade simpática, pode-se detectar, nas fases iniciais da hipertensão arterial primária, aumento do tônus simpático, como: efeito mais intenso de agentes simpatolíticos ou bloqueadores adrenérgicos na diminuição dos níveis de pressão arterial; níveis elevados de noradrenalina plasmática e de sua liberação regional (spillover); aumento da atividade com registro direto (microneurografia) e maior sensibilidade à noradrenalina (aumentos maiores de PA durante infusão) (Lopes et al, 2000; Esler et al, 1995 e Franchini et al, 1993). Os dados sugerem que o simpático está associado à gênese da hipertensão arterial.

Apesar e fortes evidências sugerirem a interação entre hiperatividade simpática e hipertensão arterial, em animais de experimentação não se conseguiu demonstrar que a mesma isolada seja capaz de provocar hipertensão arterial (Franchini et al, 1993). Como a hipertensão é multifatorial, a atividade simpática aumentada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial. A estimulação simpática, quer através de receptores centrais e/ou periféricos alfa e beta além de aumentarem o tônus dos vasos de resistência nas fases



iniciais da hipertensão também seriam estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos e no miocárdio os quais manteriam a hipertensão por indução de hipertrofia vascular (Yu et al, 1996).

Varias estruturas no Sistema Nervoso Central (SNC) apresentam uma diversidade de receptores, respondendo a diferentes mediadores naturais. A descoberta de receptores, sensíveis a substâncias imidazolinicas, abriu um novo e promissor campo para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica. A descoberta da existência de receptores sensíveis a imidazolina, e sua presença em estruturas também responsáveis pelo controle do tônus simpático (como núcleo reticular lateral), levou ao desenvolvimento de medicamentos capazes de reduzir o tônus simpático (Bricca et al, 1989). A presença dos receptores imidazolinicos  $I_1$  no núcleo reticular lateral demonstrada por Bousquet et al (1984) abriu o caminho para a utilização dos agonistas imidazolinicos no tratamento da hipertensão arterial e suas complicações.

Em nosso trabalho utilizamos a rilmenidina, para avaliarmos a sua ação na redução da hipertrofia de VE. A ação antihipertensiva da rilmenidina se dá pela sua ligação seletiva aos receptores  $I_1$ , agindo preferencialmente no núcleo reticular lateral (NRL). A ligação da rilmenidina ao NRL, leva a uma redução do tônus simpático, diminuindo a resistência vascular periférica e as demais conseqüências da hiperatividade simpática, diminuindo a PA (Hieble e Ruffolo, 1992; Feldman et al, 1990; Bousquet e Reid, 1995).

Alguns estudos clínicos demonstraram ser a hiperatividade simpática fator neurohumoral importante na gênese da hipertrofia de VE. Existem

poucos trabalhos na literatura que avaliaram o efeito da rilmenidina na regressão da HVE.

A rilmenidina regridiu a HVE, diminuindo em até 14% o índice de massa de VE, com redução da espessura do septo interventricular e da parede posterior de VE em 12 meses de tratamento. A regressão da HVE não se correlacionou com os níveis de queda da PA, sendo que os autores concluíram desse trabalho que a regressão da HVE nesse grupo de pacientes foi por diminuição dos efeitos da hiperatividade simpática sobre a estrutura histológica do miocárdio (Trimarco et al, 1995).

Encontramos em nosso estudo uma redução do índice de massa de VE de 5,14% ( $135,7 \pm 10,2$  para  $129,0 \pm 9,4$ ), com diminuição do septo interventricular de 2,58% ( $1,16 \pm 0,08$  para  $1,13 \pm 0,08$ ), nenhuma alteração na parede posterior de VE e uma diminuição de 1,62% no diâmetro diastólico de VE ( $4,91 \pm 0,24$  para  $4,83 \pm 0,24$ ), ao longo de 12 meses de tratamento com 1 mg de rilmenidina, demonstrando nossos resultados discreta regressão da HVE, diferentemente do estudo de Trimarco et al (1995).

Sabemos que salvo contra-indicações específicas os betabloqueadores são drogas de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial (VII Joint National Committee, 2003). Os bloqueadores beta-1 seletivos são considerados cardiosseletivos, porque o coração contém predominantemente receptores beta-1 e poucos receptores beta-2. Em altas doses, porém, os agentes cardiosseletivos podem bloquear também os receptores beta-2 (Frishman et al, 1994).

Teoricamente todos os efeitos da estimulação adrenérgica podem ser inibidos pelos bloqueadores dos receptores beta-1. Os betabloqueadores diminuem a velocidade de formação do impulso no nóculo sinoatrial; em consequência exercem nítido efeito cronotrópico negativo, reduzindo a frequência cardíaca, tanto em repouso, como, principalmente, durante o exercício. A elevação da frequência cardíaca induzida pelo exercício é inibida similarmente por todos os betabloqueadores (Frishman et al, 1988).

Em nosso estudo o uso de atenolol 50 mg por dia diminuiu a FC de repouso em 16,6% ( $78 \pm 8$  para  $65 \pm 1$ ) e a FC no esforço máximo em 11,36% ( $176 \pm 7$  para  $156 \pm 7$ ), demonstrando um efetivo bloqueio simpático assim como se observou nos estudos de Frishman et al (2003).

Quando avaliamos a regressão da hipertrofia de VE com o uso de betabloqueador em indivíduos normotensos, observamos em nosso estudo uma redução de 7,25% no índice de massa de VE ( $134 \pm 8,9$  para  $125,2 \pm 9,6$ ), sendo a redução do diâmetro diastólico de VE de 0,94% ( $4,96 \pm 0,20$  para  $4,91 \pm 0,22$ ), septo interventricular de 2,18% ( $1,13 \pm 0,09$  para  $1,10 \pm 0,08$ ) e parede posterior de VE de 4,07% ( $1,12 \pm 0,09$  para  $1,08 \pm 0,09$ ). Malmqvist et al (2003) obtiveram uma redução de  $14 \text{ g/m}^2$  no índice de massa de VE, após 48 meses de tratamento em pacientes hipertensos com HVE. Essa redução se deu independente da redução nos níveis pressóricos. No estudo LIFE (Dalhög et al, 2002), observou-se uma redução média de 12% da hipertrofia de VE (aproximadamente  $29 \text{ g/m}^2$ ). Em uma meta-análise, Jennings et al (1998), observaram um percentual de redução da massa de VE em torno de 6,5% com o uso de betabloqueador. Os nossos resultados

foram semelhantes em níveis percentuais aos obtidos por Jennings et al (1998) e inferiores aos obtidos por Dalhöff et al (2002) e Malmqvist et al (2003), sendo que como exposto acima obtivemos uma redução de 7,25%, aproximadamente  $9\text{g/m}^2$ . O fato de termos utilizado a droga em pacientes normotensos pode justificar esses achados.

Está bem estabelecido que os inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de causarem regressão da HVE (Dalhöff et al, 1992; Cruickshank et al, 1992; Schmider et al, 1996 e Jennings et al, 1998), podem melhorar as propriedades cardíacas (Petretta et al, 1996 e Rials et al, 1997) e também as propriedades vasculares periféricas (Asmar et al, 1988 e Sihm et al, 1995). Esse efeito mais sistêmico pode trazer outros benefícios além dos obtidos com o controle da PA.

Vários estudos experimentais trouxeram para a clínica um maior conhecimento do sistema renina angiotensina e conseqüentemente do mecanismo de ação de drogas que atuam nesse sistema. Nos modelos de hipertensão dependentes de renina, as propriedades vasodilatadoras dos inibidores da ECA relacionam-se nitidamente com a inibição da síntese de angiotensina II circulante e, conseqüentemente, com seus efeitos vasoconstrictores diretos, nos receptores  $AT_1$ , e indiretos, pela potencialização do sistema nervoso simpático. Em modelos com níveis plasmáticos de renina baixos ou normais, as propriedades vasodilatadoras parecem resultar também da inibição do SRA da parede vascular, suprimindo os efeitos locais, autócrinos e parácrinos, da angiotensina II (MacFadyen et al, 1993).

Alguns outros mecanismos podem contribuir para a vasodilatação induzida pelos inibidores da ECA, tais como, prevenção da degradação das cininas, especialmente bradicinina, tanto no plasma como nos tecidos (Cachofeiro et al, 1992). O aumento do fluxo regional induzido pelos inibidores da ECA aumenta a liberação local de óxido nítrico e contribui para a dilatação das arteríolas e grandes artérias (Antonaccio et al, 1981). Os inibidores da ECA também potencializam os efeitos de outros agentes vasodilatadores dependentes do endotélio, como acetilcolina e purinas e exercem efeitos inibitórios no sistema nervoso simpático, tanto pré como pós juncional (Antonaccio et al, 1981), diminuindo a resposta à estimulação nervosa simpática e à estimulação direta dos receptores alfa-adrenérgicos. Além desses efeitos, sabemos que bloqueando a formação da angiotensina II, os inibidores da ECA, reduzem a secreção da aldosterona. Recentemente observou-se que a inibição da ECA leva a um aumento concomitante dos níveis de angiotensina 1-7, que tem propriedades vasodilatadoras (Dzau et al, 2001).

Ministrados em monoterapia, os inibidores de ECA provocam queda relativamente rápida da PA em torno de 60 à 70% dos pacientes com hipertensão essencial (Postma et al, 1992) e o efeito antihipertensivo é sustentado em 50 a 60% dos casos (Drayer et al, 1983). Geralmente pacientes de raça negra não respondem tão bem quanto os de raça branca (Saunders et al, 1990 e Materson et al, 1993).

Os inibidores da ECA tem a propriedade de reduzir a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos. De acordo com duas meta-

análises de Cruickshank et al (1992) e Dahlöf et al (1992), essa classe de fármacos diminuem a massa de VE predominantemente pela redução da espessura da parede posterior de VE e do septo interventricular, e em menor grau pelo encurtamento do diâmetro ventricular.

Pitt et al (2003) encontraram uma diminuição da massa de VE de  $19,7 \pm 3,2$  g ao longo de 9 meses de tratamento com 40 mg de enalapril em pacientes hipertensos com HVE. Dalhöf et al (1992) em sua meta-análise de 109 estudos demonstrou uma redução média da massa de VE de aproximadamente 44,7 g. Schimider et al (1996) após uma meta-análise de 39 estudos observaram uma redução percentual da massa de VE de 13%. Foi observado em uma meta-análise de 32 estudos uma redução percentual de 14,9% da massa de VE com a utilização dos inibidores da ECA (Jennings et al, 1998).

No estudo CATCH (Cuspidi et al, 2002), foram avaliados 105 pacientes hipertensos e com hipertrofia de VE, por um período de 48 semanas que utilizaram enalapril 10 mg diariamente. Observou-se uma redução do índice de massa de VE de 12,5% ( $144,5 \pm 27,6$  para  $126,4 \pm 27,5$  g/m<sup>2</sup>).

Após a administração de 10 mg de enalapril diariamente por 12 meses para indivíduos normotensos e com HVE, obtivemos uma redução percentual no índice de massa de VE de 28,25% ( $137 \pm 8,8$  para  $107,1 \pm 9,4$  g/m<sup>2</sup>), superior a redução encontrada na meta-análise de Jennings et al (1998) e no estudo de Cuspidi et al (2002). Assim como nas meta-análises de Dalhöf et al (1992) e Cruickshank (1992) a queda do índice da massa de

VE se deu mais as custas da redução na espessura do septo interventricular que foi de 13,97% ( $1,17 \pm 0,07$  para  $1,01 \pm 0,08$  cm) e da parede posterior de VE de 14% ( $1,15 \pm 0,07$  para  $0,99 \pm 0,07$  cm) de que pela redução do diâmetro de VE cuja redução foi mínima, de 1,43% ( $4,85 \pm 0,26$  para  $4,78 \pm 0,26$  cm).

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAII) são uma nova classe de antihipertensivos que bloqueiam seletivamente os receptores da angiotensina, II subtipo  $AT_1$ . Esse peptídeo oral pode ser competitivo ou não. Alguns são prodrogras que dependem da conversão em metabólito para produzir com mais eficácia seus efeitos clínicos, sendo que o losartan depende de seu metabólito ativo Exp3174, para exercer seus efeitos (Weber et al, 2000). Existem 4 tipos de receptores de angiotensina II ( $AT_1$ ,  $AT_2$ ,  $AT_3$ ,  $AT_4$ ), sendo as ações da angiotensina II sobre os receptores subtipo  $AT_1$  e  $AT_2$  bem definidas enquanto os demais receptores aguardam mais estudos (Volpe et al, 2003 e Zhu et al, 2003). O receptor  $AT_1$  media a maioria dos efeitos fisiológicos da angiotensina II, incluindo os efeitos tróficos e hemodinâmicos. A estimulação do receptor  $AT_2$  parece ocasionar vasodilatação e um efeito inibitório sobre o crescimento celular. Recentemente, observou-se que a estimulação dos receptores  $AT_2$  aumentaria a produção de óxido nítrico e teria influência em alguns mecanismos envolvendo as cininas plasmáticas (Weber, 2003).

Os BRAII podem atuar de modo duplo, ou seja, bloqueando as ações da All pelo antagonismo dos receptores  $AT_1$  e estimulando os receptores  $AT_2$  por meio dos níveis circulantes elevados de All (Zhu et al, 2003). Essa classe de drogas tem sido utilizada no tratamento da hipertensão arterial,

demonstrando em estudos duplo-cegos, placebo-controlados, serem efetivos e seguros no controle da PA durante o período de 24 horas, em pacientes com hipertensão arterial essencial (McIntyre et al, 1997 e McClellan et al, 1998).

Utilizamos em nosso estudo a dose de losartan 50 mg diariamente em indivíduos normotensos e com hipertrofia de VE durante o período de 12 meses. Observamos uma redução do índice de massa de VE de 26,93% ( $136 \pm 8,7$  para  $107,7 \pm 10,6$  g/m<sup>2</sup>). Assim como o enalapril, a redução do índice de massa de VE se deu mais às custas da queda na espessura da parede posterior de VE 11,84% ( $1,12 \pm 0,08$  para  $0,99 \pm 0,08$  cm) e septo interventricular 14,91% ( $1,17 \pm 0,07$  para  $1,0 \pm 0,08$  cm) de que na redução do diâmetro diastólico de VE 1,33% ( $4,89 \pm 0,28$  para  $4,82 \pm 0,29$  cm).

Avanza et al (2000) utilizando losartan 150 mg diariamente, em pacientes hipertensos moderados e com hipertrofia de VE, obtiveram ao longo de 12 meses de tratamento uma redução percentual no índice de massa de VE de 9,52% ( $147 \pm 3,8$  para  $133 \pm 2,8$  g/m<sup>2</sup>). Dahlöf et al (2002) no estudo LIFE avaliando a regressão da hipertrofia de VE através de critérios eletrocardiográficos, utilizaram losartan na dose média diária de 82 mg/dia. Quando utilizado o critério de Cornell foi observado uma redução de 10% no índice de massa de VE, ao passo que, utilizando-se o índice de Sokolov-Lyon a redução foi de 16%.

Em um estudo que incluiu pacientes hipertensos e com hipertrofia de VE, brancos, de ambos os sexos no qual foi utilizado 150 mg de ibesartan (BRAII), por um período de 6 meses, obteve-se uma redução do índice de



massa de VE de 24,1% ( $141,4 \pm 15$  para  $107,3 \pm 11,6$  g/m<sup>2</sup>) ao final do tratamento (Gaudio et al, 2003).

Cuspidi et al (2002) ao avaliarem o efeito do candesartan na dose de 8 e 16 mg/dia, também em pacientes hipertensos com hipertrofia de VE, obtiveram após 48 semanas de estudo uma redução percentual do índice de massa de VE de 11,42% ( $140,3 \pm 23,1$  para  $124,0 \pm 32,1$  g/m<sup>2</sup>).

Os resultados de nosso estudo são semelhantes aos obtidos por Gáudio et al (2003) com o uso de ibesartan e diferentes dos encontrados por Dahlöf et al (2002) e Cuspidi et al (2002). A diferença encontrada com o primeiro se deu, provavelmente pelo método utilizado para avaliação da hipertrofia de VE, pois sabemos da maior sensibilidade do ecocardiograma com relação ao eletrocardiograma na avaliação da hipertrofia de VE.

A literatura mundial mostra que mecanismos que colaboram com a hipertensão e para o desenvolvimento da hipertrofia de VE vêm sendo muito pesquisados. Especial atenção dentre os fatores neuro-humorais que participam do desenvolvimento da hipertrofia de VE tem sido dada ao sistema renina-angiotensina e ao sistema nervoso simpático. Estudos em ratos com inibidores da ECA em dose baixa demonstraram remissão da hipertrofia de VE sem que se provocasse também redução na PA (Kostis, 1998).

Em humanos, verifica-se na literatura especializada um grande número de estudos que buscam determinar quais antihipertensivos promovem, além do controle pressórico, a regressão da HVE. Mais recentemente, medicamentos que se mostraram eficazes no controle

pressórico e na regressão da HVE vêm sendo testados para saber qual é o mais eficaz.

Em nosso estudo comparamos 5 grupos, sendo um grupo tratado com exercício físico supervisionado, 2 grupos utilizando drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático (rilmenidina e atenolol) e 2 grupos utilizaram drogas que exercem a sua ação no sistema renina-angiotensina (enalapril e losartan). Os indivíduos dos grupos que não realizaram exercício supervisionado, o fizeram por orientação do médico examinador. Não existe na literatura médica especializada trabalhos que demonstrem a regressão da HVE em indivíduos normotensos e hiperreatores, logo, a comparação de nossos resultados foram realizados com trabalhos que incluem pacientes hipertensos.

Quando comparamos em nosso trabalho a regressão da hipertrofia ventricular entre os grupos, observamos que houve uma maior redução da hipertrofia de VE nos grupos que utilizaram drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina. A redução no índice de massa de VE foi de -28,25% no grupo enalapril, -26,93% no grupo losartan e quando comparados aos demais grupos essa redução foi mais acentuada e estatisticamente significativa, sendo a redução no grupo atenolol -7,25%, grupo rilmenidina -5,14% e grupo exercício físico -2,98%.

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e duplo cego, comparando o efeito de um BRAII (candesartan) nas doses de 8 e 16 mg com um inibidor de ECA (enalapril) nas dose de 10 e 20 mg/dia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no percentual de

redução do índice de massa de VE, assim como na queda da PA sistólica e distólica. O percentual de queda com o uso do candesartan ao longo de 48 semanas foi de 11,42% e com o enalapril foi de 12,5% (Cúspide et al, 2002). Apesar de uma maior redução percentual do índice de massa de VE, tanto com BRAII (losartan) 50 mg/dia quanto com inibidor de ECA (enalapril) 10 mg/dia em nosso estudo quando comparadas com os resultados de Cuspide et al (2002), a redução percentual nos dois grupos foi semelhante, assim como no estudo anteriormente citado.

Malmqvist et al (2003) estudaram 115 pacientes hipertensos com hipertrofia de VE, comparando um BRAII (ibesartan) na dose de 150 mg/dia com um betabloqueador (atenolol) 50 mg/dia. Após 48 semanas mais acentuada e estatisticamente significativa ( $P=0,024$ ) do índice de massa de VE no grupo que utilizou ibesartan do que no grupo atenolol ( $-26 \text{ g/m}^2$  versus  $-14 \text{ g/m}^2$ ). Esses dados se assemelham aos obtidos em nosso estudo, onde encontramos uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa quando comparamos Losartan 50 mg com atenolol 50 mg/dia. A redução percentual do índice de massa de VE foi de  $-26,93\%$  no grupo losartan contra apenas  $-7,25\%$  no grupo atenolol ( $P<0,001$ ).

Dahlöf et al (2002), ao comparar o efeito do atenolol, na dose média de 79 mg com losartan 82 mg, na regressão da HVE avaliada pelo eletrocardiograma, observou uma maior redução com o uso de losartan, tanto pelo critério de Cornell (10% versus 4%,  $P<0,001$ ), quanto pelo índice de Sokolov-Lyon (16% versus 9%,  $p<0,001$ ). Em nosso estudo reproduzimos

o achado de Dahlöf et al (2002). Deve-se ressaltar que a redução dos níveis pressóricos foi similar para os dois grupos em ambos os trabalhos.

Jennings et al (1998) em uma meta-análise, usando critérios bastante rígidos, analisou 32 estudos realizados no período de 1990 a 1995. Foi observado uma redução percentual da massa de VE de -6,5% com o uso de betabloqueador e de -14,9% com o uso de inibidores de ECA. Em nosso estudo também obtivemos uma maior redução da hipertrofia de VE com um inibidor de ECA (enalapril = -28,25%) quando comparado a um betabloqueador (atenolol = -7,25%).

Avanza et al (2000) comparando a eficácia do enalapril 35 mg/dia com losartan 150 mg/dia em pacientes com hipertensão arterial moderada e hipertrofia de VE observou uma maior redução percentual do índice de massa de VE com o enalapril (12,76% versus 9,52%). A redução nos níveis pressóricos foi semelhante nos dois grupos.

Meta-análises mais antigas (Dahlöf et al, 1992; Cruickshank et al, 1992 e Schimider et al, 1996), já demonstravam uma nítida superioridade dos inibidores de ECA sobre os betabloqueadores. Não existe ainda na literatura a comparação de outros fármacos com a rilmenidina e nem com exercício físico, motivo pelo qual não citamos trabalhos a respeito.

Apesar de termos avaliado indivíduos normotensos com hipertrofia de VE ficou bem estabelecido em nosso estudo, que assim como resultados da literatura mundial, obtivemos resultados semelhantes na regressão da hipertrofia de VE, ou seja, a utilização de drogas que atuam sobre o sistema

renina-angiotensina foi mais eficaz na regressão da hipertrofia de VE do que as drogas que agem bloqueando o sistema nervoso simpático.

Hipertrofia ventricular esquerda pode preceder a hipertensão arterial sustentada. Alguns estudos mostram que indivíduos normotensos, hiperreatores ao exercício tem alta probabilidade de desenvolvimento da hipertensão sustentada no futuro (Wilson et al, 1981 e Jackson et al, 1983), assim com alta prevalência de hipertrofia de VE (Gottdiener et al, 1990). Muito embora, a hipertensão arterial esteja estabelecida como fator condicionante de doença cardíaca, as lesões de órgão alvo tem baixa correlação com a medida casual da PA (Alderman et al, 1980). Também está bem estabelecido que a hipertrofia ventricular esquerda tem maior correlação com as medidas de pressão de 24 horas e com atividade física de que com a medida casual de PA (Devereux et al, 1983).

Polônia et al (1992), estudaram a relação entre hipertrofia de VE, pressão arterial em 24 horas e atividade simpática em uma população de homens, sedentários, normotensos, hiperreatores ao teste de esforço. Foram estudados 160 indivíduos, com idade entre 35 e 71 anos, que foram divididos em três grupos. O grupo 1 era constituído de 60 indivíduos normotensos e normorretores ao teste de esforço, o grupo 2 de 60 indivíduos normotensos e hiperreatores e um grupo 3 de hipertensos leve a moderado e hiperreatores. Observou-se nesses pacientes uma maior prevalência de HVE nos grupos 2 e 3 (51,7% e 57,5%) do que no grupo 1 (11,7%). As medidas casuais da PA foi similar nos grupos 1 e 2. As medidas da PA pela MAPA, tanto no período diurno, quanto noturno foram maiores no

grupo 2 de que no grupo 1, e as dosagens urinárias de metanefrinas e ácido vanilmandélico estavam muito mais aumentadas nos grupos 2 e 3, com diferença estatisticamente significativa quando comparadas ao grupo 1. Os autores concluíram desse trabalho que a hiperatividade simpática, poderia ser o fator desencadeador da HVE nesses indivíduos, servindo esse trabalho como base para outros estudos.

Outros trabalhos vão de encontro ao realizado por Polônia et al (1992). Em um elegante estudo realizado por Malmqvist et al (2003), foram avaliados 191 indivíduos divididos em 3 grupos. O grupo 1 era constituído de 115 indivíduos hipertensos e portadores de hipertrofia de VE, o grupo 2 de 35 indivíduos hipertensos e sem hipertrofia de VE e o grupo 3 de indivíduos normotensos. A dosagem da atividade da renina plasmática e os níveis de aldosterona sérica foram maiores no grupo 1, quando comparadas aos grupos 2 e 3 ( $P < 0,0001$ ), tendo relação com HVE. A excreção urinária de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), assim como seus níveis plasmáticos foi semelhante nos 3 grupos e não teve relação com HVE. Os autores desse trabalho concluíram que o sistema renina-angiotensina pode ser o mecanismo não hemodinâmico responsável pelo desenvolvimento e manutenção da HVE nesses indivíduos.

Fossum et al (2004), em um subestudo do LIFE (ICASUS), se propuseram a avaliar o efeito do losartan versus atenolol no nível de catecolaminas plasmáticas em repouso e durante hiperinsulinemia em 86 pacientes do estudo LIFE. No grupo placebo a adrenalina plasmática aumentou significativamente no período de um ano durante o repouso e

após hiperinsulinemia ( $P < 0,0001$ ). Não houve diferença nos níveis de catecolaminas plasmáticas ao longo de 1 ano quando se comparou o grupo losartan e atenolol, tanto no basal quanto após 120 minutos de hiperinsulinemia. O resultado se mostrou o mesmo após 2 e 3 anos. A frequência cardíaca foi menor no grupo atenolol. Os autores concluíram que a ação do losartan também sobre o sistema nervoso simpático explica os melhores benefícios do losartan com relação ao atenolol no estudo LIFE.

Horky et al (1980) sugeriram haver uma relação entre a hiperativação do sistema renina-angiotensina e o aumento da PA ao esforço físico, não tendo no entanto, observado uma relação consistente entre os níveis desses hormônios e PA em repouso. Lim et al (2001), sugeriram existir uma correlação independente e significativa entre a relação aldosterona/renina e o aumento da PA sistólica durante o exercício.

Observamos em nosso estudo uma redução mais acentuada e estatisticamente significativa na PA sistólica de repouso e no esforço máximo, quando comparamos os grupos atenolol, enalapril e losartan com os grupos exercício físico e rilmenidina ( $P < 0,001$ ). Poderíamos assim, sugerir que a menor redução do IMVE nos grupos exercício físico e rilmenidina fosse secundário a uma menor redução nos níveis de PA no repouso e no esforço máximo, porém, ao compararmos o grupo atenolol com os grupos enalapril e losartan, observamos que para um mesmo percentual de queda dos níveis pressóricos, obtivemos uma maior e significativa redução do índice de massa de VE, com essas duas últimas drogas. Esse

resultado confirma os dados da literatura que demonstram não ser os níveis pressóricos os únicos responsáveis pela gênese e manutenção da HVE.

Os fatores neurohumorais dentre eles o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina, tem fundamental importância nesse mecanismo fisiopatológico. Sabemos que o exercício físico supervisionado, como realizado em nosso estudo pode diminuir a atividade simpática ou mesmo provocar o estímulo parassimpático, sendo, que mesmo considerando o nosso programa efetivo, os nossos resultados foram semelhantes ao da literatura no que diz respeito a queda dos níveis pressóricos e regressão da HVE, não sendo o exercício físico isolado efetivo na regressão da mesma.

A rilmenidina não ocasionou um bloqueio efetivo do sistema nervoso simpático, quando comparado com o atenolol, apesar de escassos os trabalhos na literatura com regressão de HVE com essa droga, não conseguimos reproduzir os resultados.

O atenolol mostrou-se semelhante ao losartan e enalapril tanto no controle dos níveis pressóricos em repouso, quanto dos níveis pressóricos em esforço máximo, sendo mais efetivo na redução da FC de que qualquer outro tipo de tratamento, ou seja, houve uma redução muito mais acentuada e estatisticamente significativa, mostrando nesse grupo um bloqueio efetivo do sistema nervoso simpático. No entanto, quando avaliamos a redução do índice de massa de VE, o tratamento com losartan e enalapril foi muito mais efetivo.



A angiotensina II parece promover o crescimento do miócito por ativação do receptor  $AT_1$  (Trimarco et al, 1994) e sabe-se que a ativação adrenérgica também estimula o crescimento miocárdico (Kopin et al, 1985; Goldstein et al, 2001). Existe interação importante entre o SRA e SNS, sendo que a angiotensina II aumenta a liberação de norepinefrina nas junções pré-sinápticas, aumenta a resposta pressórica a norepinefrina e aumenta o tônus simpático (Brown et al, 1996). Uma das hipóteses para o resultado encontrado é que em pacientes hiperreatores ao teste de esforço, o principal fator neurohumoral para o desenvolvimento da HVE, seja uma hiperatividade do sistema renina-angiotensina, ou um predomínio da atividade do mesmo sobre o sistema nervoso simpático. Essa nossa hipótese inicial vai de encontro ao que postulou Polônia et al (1992), quando após a dosagem de catecolaminas, sugeriu a hipótese de hiperatividade simpática para esses indivíduos, no entanto nesse estudo não foi avaliado a atividade do sistema renina-angiotensina, o que dificulta a comparação.

Outra hipótese para justificar os nossos resultados, poderia ser explicado por dados encontrados por Fossum et al (2004), que justificou a maior efetividade do losartan sobre o atenolol, demonstrando, uma igualdade na eficácia do bloqueio simpático pelas duas drogas. Sendo assim, se somaria ao efeito produzido pelo enalapril e losartan sobre o sistema renina-angiotensina, um bloqueio também sobre o sistema nervoso simpático.

O estudo de Lim et al (2001), pode corroborar com a hipótese de hiperativação do sistema-renina-angiotensina, nesses indivíduos, sendo que

o mesmo, demonstrou uma correlação importante entre a relação aldosterona/renina e aumento da PA sistólica durante o exercício. Os achados de Malmqvist et al (2003), também corroboram a nossa hipótese, pois o mesmo demonstrou ser a atividade da renina plasmática e aldosterona os possíveis responsáveis pela HVE em pacientes hipertensos e não a hiperatividade simpática.

Uma outra hipótese a ser cogitada seria a possibilidade desses indivíduos apresentarem algum tipo de polimorfismo genético para componentes do sistema renina-angiotensina, tendo sido demonstrado por Schunkert et al (1994) associação mais forte do genótipo DD e HVE em indivíduos com níveis de pressão arterial normais.

Podemos considerar como limitação do nosso trabalho o fato de estarmos comparando o efeito de drogas em indivíduos normotensos, quando a literatura na grande maioria avalia o efeito em indivíduos hipertensos. Apesar de acharmos que a dosagem dos níveis séricos e urinários de catecolaminas e de peptídeos do sistema renina-angiotensina fossem mais fidedignas para testar as hipóteses, sabemos que esses valores podem sofrer influências de muitas variáveis.

Para o futuro, seria importante que indivíduos com as características dos que foram incluídos em nosso protocolo, ou mesmo esses, fossem estudados sob o ponto de vista genético.

A outra pergunta que no futuro poderá ser respondida é a seguinte: Sabendo-se que a hipertrofia de VE é fator de risco independente de mortalidade, e um marcador de risco tão importante como microalbuminúria,

e levando-se em consideração a grande prevalência de hipertensão sustentada nesse grupo de indivíduos no futuro, poderíamos iniciar o tratamento medicamentoso para os mesmos?

Sabemos que em pacientes diabéticos, normotensos e com microalbuminúria os inibidores de ECA e BRA II, são mandatórios e diminuem a progressão para insuficiência renal e a mortalidade, assim como pacientes hipertensos com HVE se beneficiam do uso desses fármacos.

Existe em andamento um estudo que avalia o uso de olmesartan em pacientes diabéticos tipo II, de alto risco, porém sem microalbuminúria (ROADMAP - Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminúria Prevention), para avaliar a possibilidade de prevenção ou retardo no início da microalbuminúria nesses indivíduos. Seria exagero especular o uso dessas drogas no nosso grupo de pacientes? Não sabemos, só futuro poderá responder.

## **6 CONCLUSÕES**

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em indivíduos com hiperreatividade pressórica ao teste ergométrico (TE), tentando avaliar mecanismos neurohumorais desencadeadores de HVE nos mesmos. Com esse objetivo, comparamos drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático e o sistema renina angiotensina.

Os resultados sugerem que o principal mecanismo neurohumoral envolvido na HVE desses indivíduos seja o sistema renina angiotensina, assim como as drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina são mais eficazes que as drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático na regressão da HVE dos mesmos.

## **7 ANEXOS**

## ANEXO A

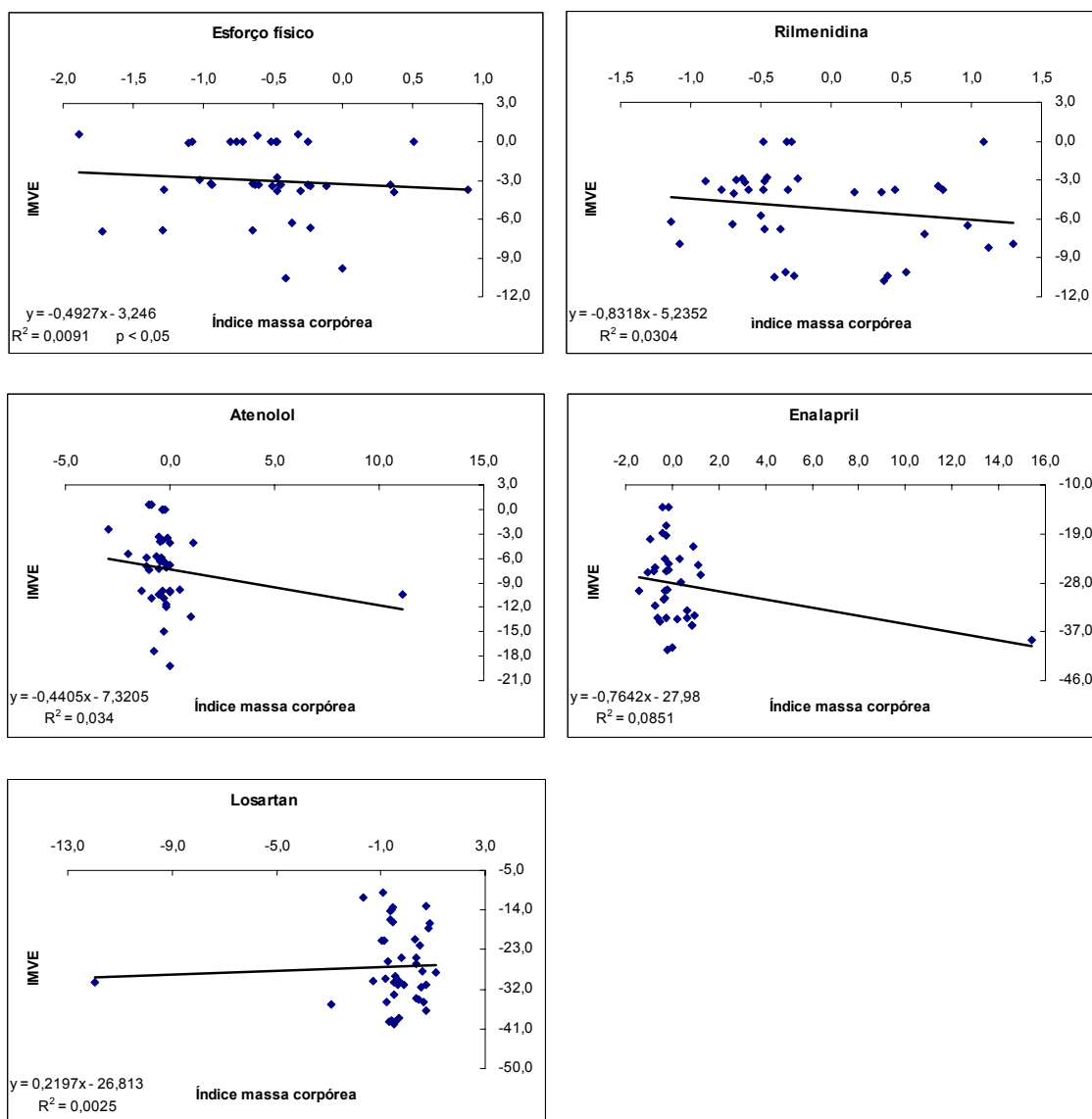


Figura 26. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Índice de massa corporal dos grupos do estudo.

## ANEXO B

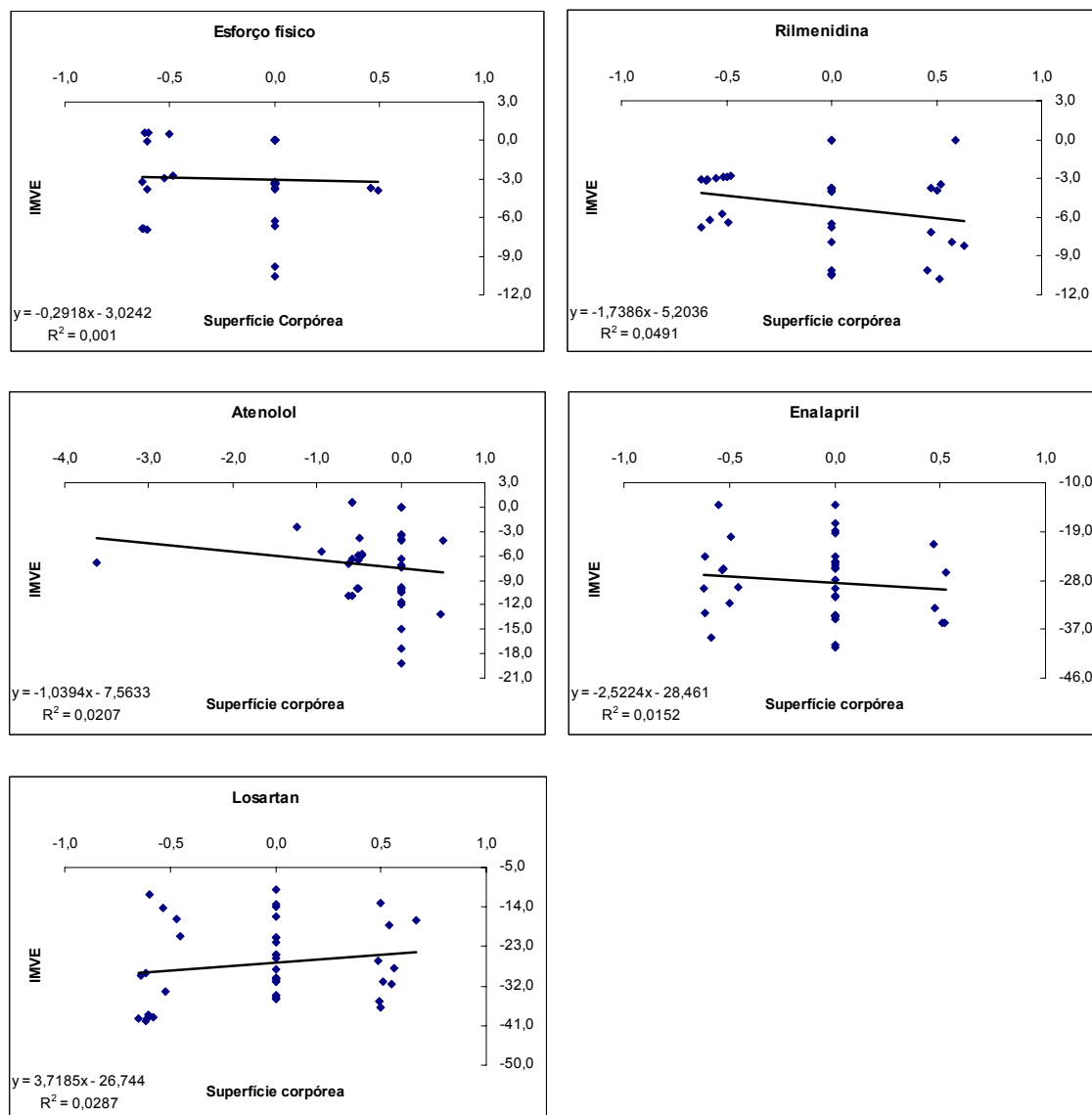


Figura 27. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Superfície corpórea dos grupos do estudo.



## ANEXO C

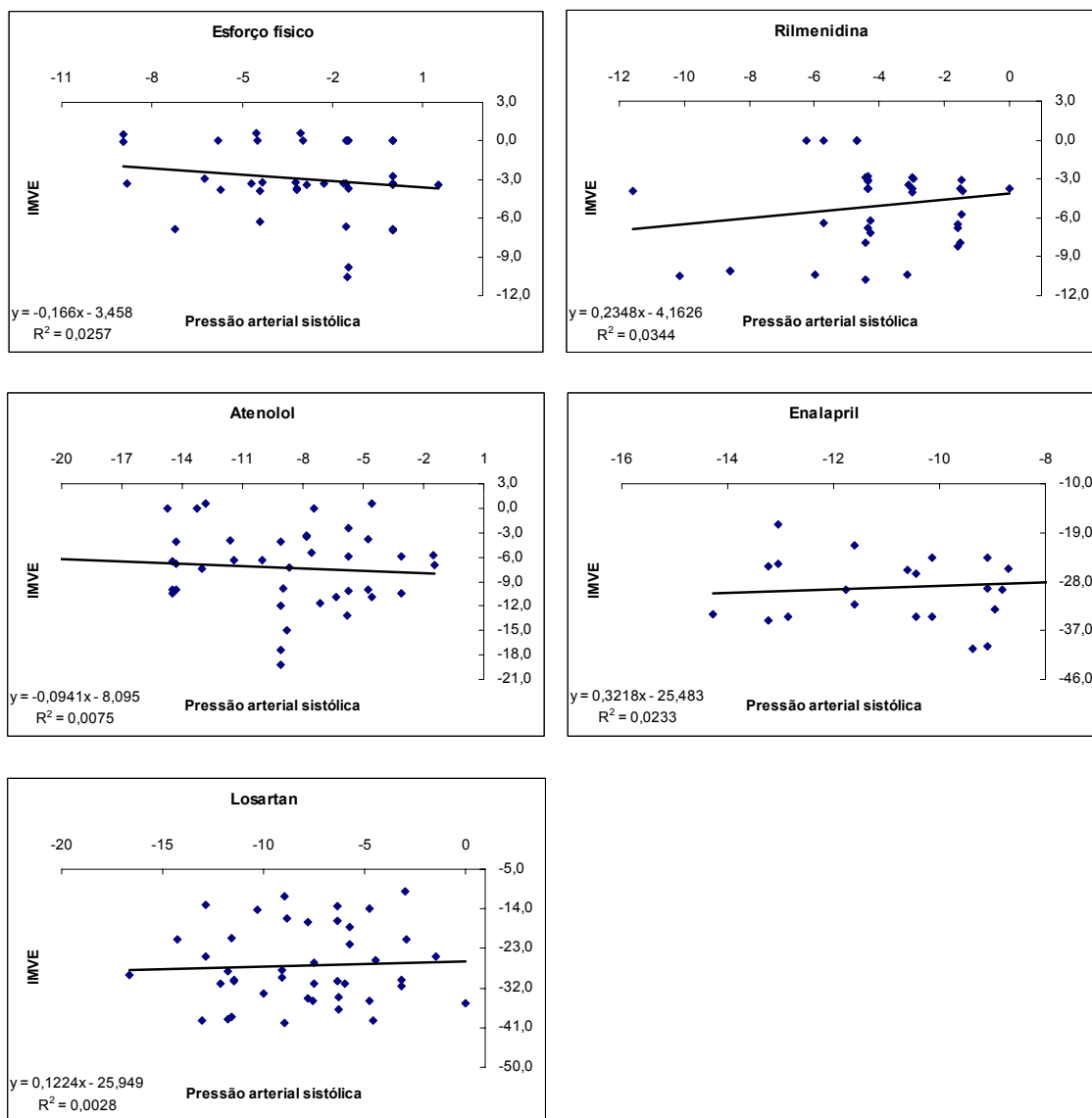


Figura 28. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Pressão arterial sistólica de repouso dos grupos do estudo.

## ANEXO D

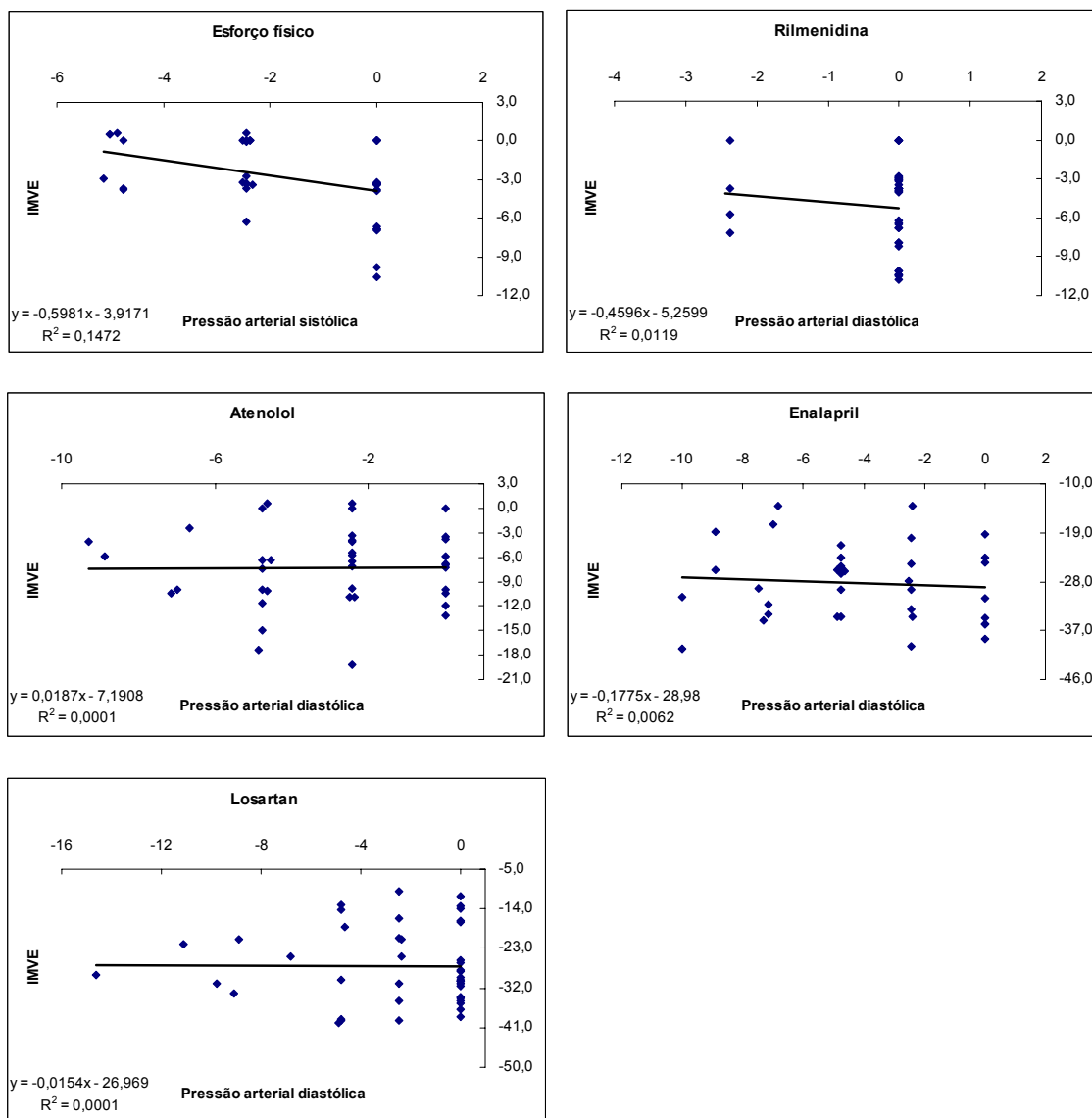


Figura 29. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Pressão arterial diastólica de repouso dos grupos do estudo.

## ANEXO E

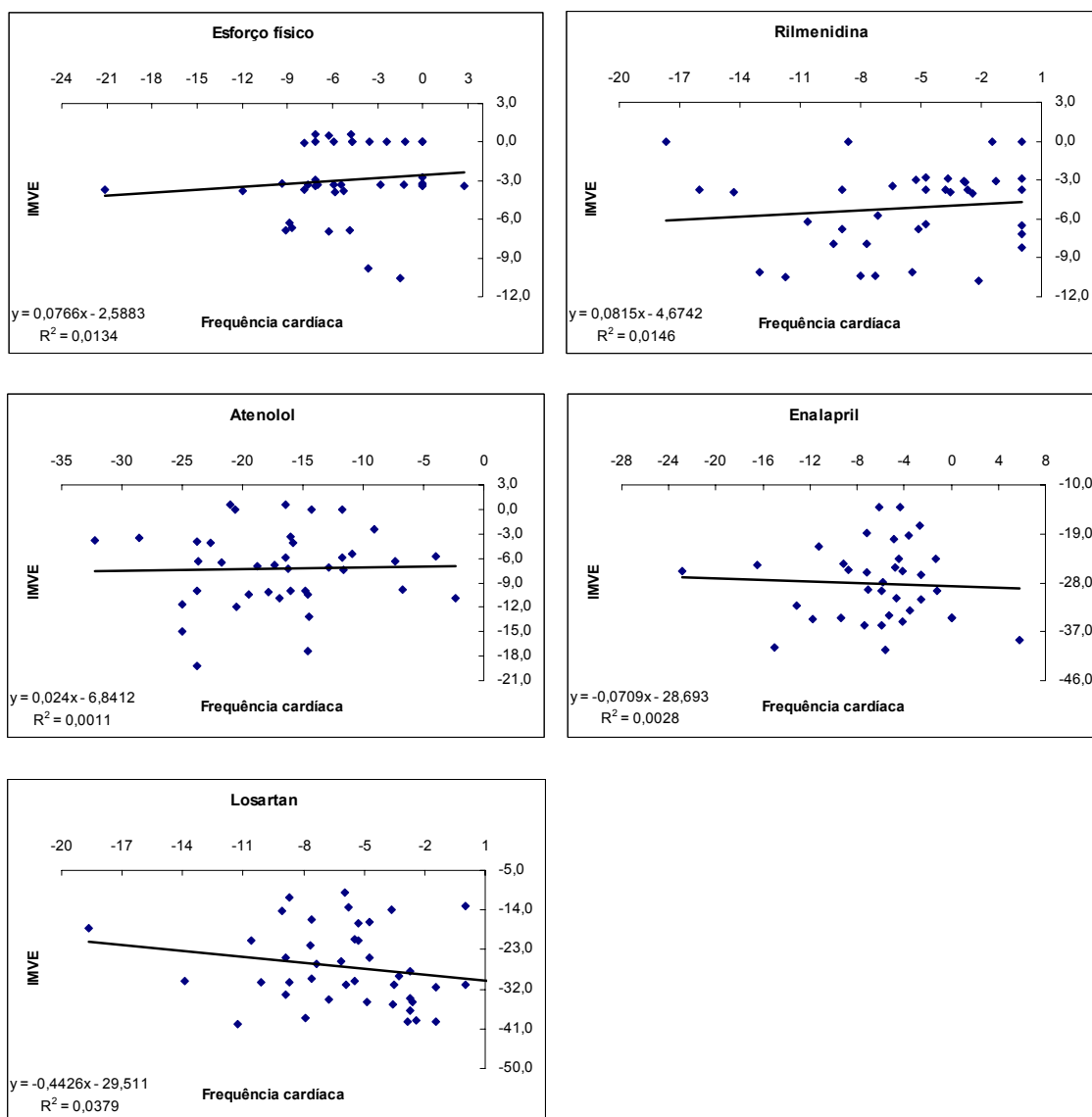


Figura 30. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Frequência Cardíaca de repouso dos grupos do estudo.

## ANEXO F

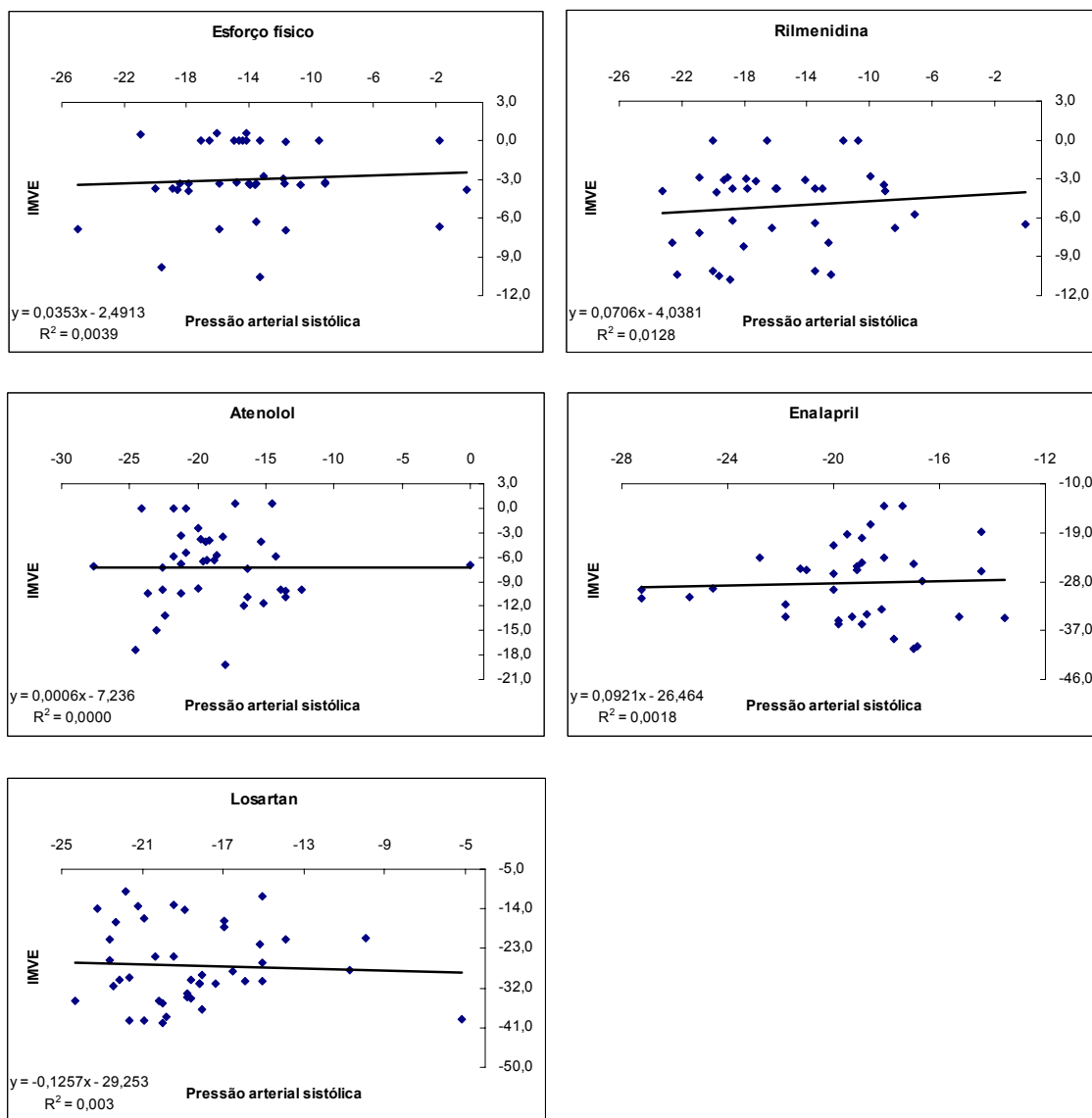


Figura 31. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Pressão arterial sistólica em esforço máximo dos grupos do estudo.

## ANEXO G

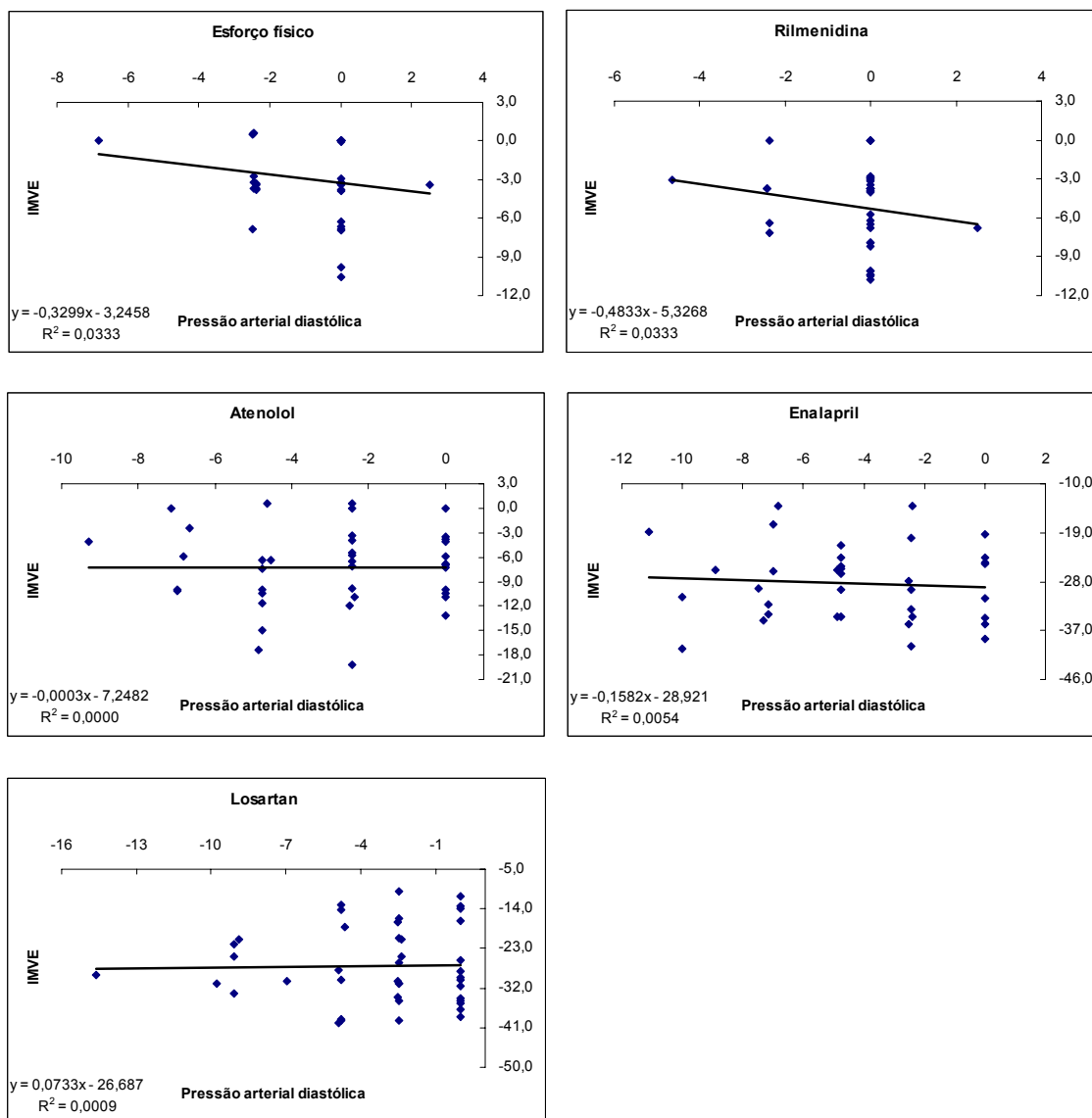


Figura 32. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Pressão arterial diastólica em esforço máximo dos grupos do estudo.

## ANEXO H

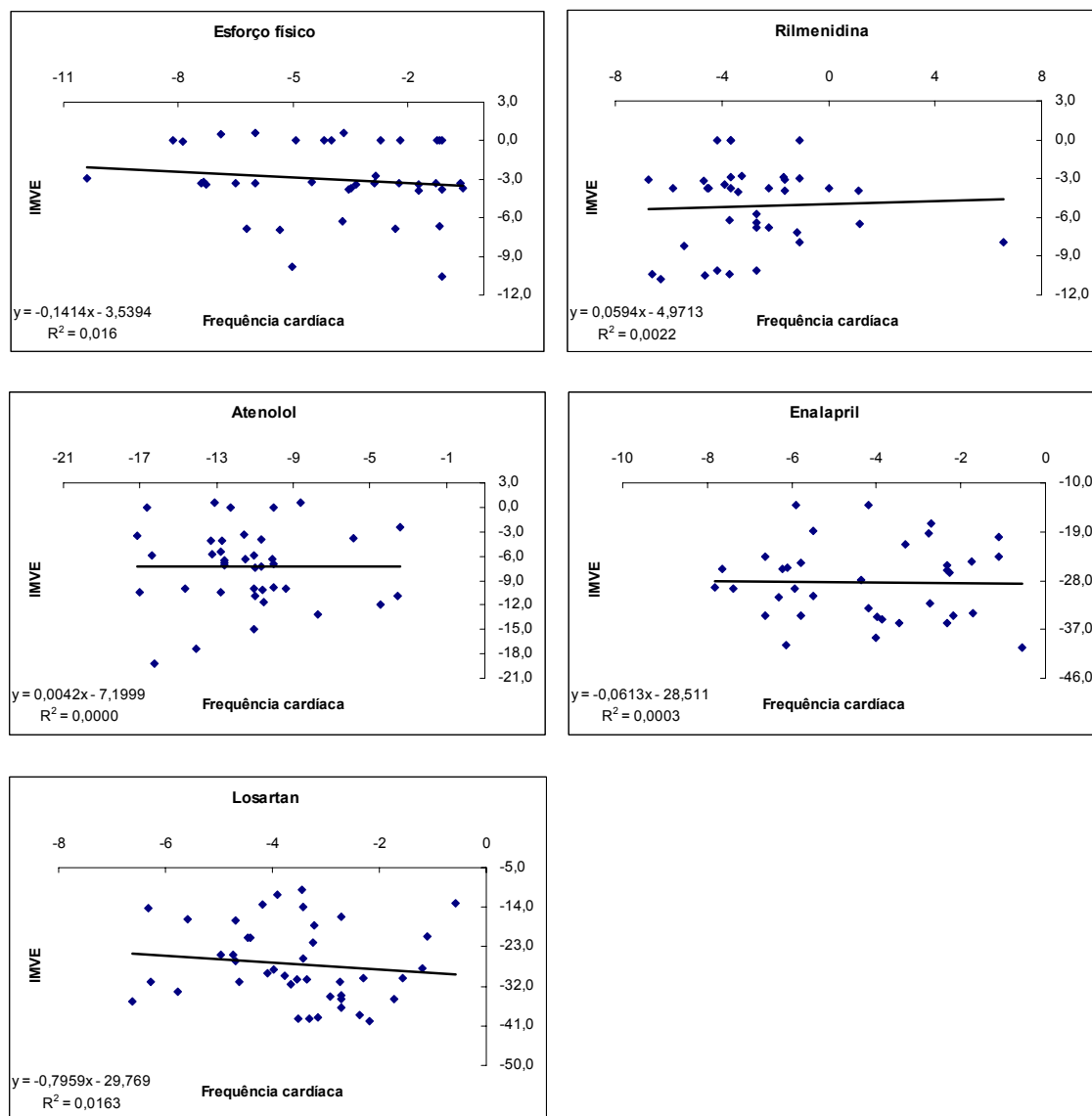


Figura 33. Relação entre o percentual de queda do Índice de massa de ventrículo esquerdo e Frequência Cardíaca em esforço máximo dos grupos do estudo.

## ANEXO I

**Escala Classificatória de Esforço Percebido**

**0 Absolutamente Nada**

**0,5 Muito, Muito Fraco**

**1 Muito Fraco**

**2 Fraco**

**3 Moderado**

**4 Algo forte**

**5 Forte**

**6**

**7 Muito forte**

**8**

**9**

**10 Muito, Muito forte  
Máximo**

## ANEXO J

## Protocolo de teste de esforço do Bruce (1973), em esteira

Estágio	Tempo	Velocidade		Inclinação
	Minutos	Km/h	milhas/h	%
1	3	2,7	1,7	10
2	3	4,0	2,5	12
3	3	5,5	3,4	14
4	3	6,8	4,2	16
5	3	8,0	5,0	18
6	3	8,9	5,5	20
7	3	9,7	6,0	22



## **8 REFERÊNCIAS**

Adams TD, Yanowitz FG, Fischer AG, Ridges JD, Lovell K, Pryor TA. Noninvasive evaluation of exercise training in college-age men. *Circulation*. 1981; 64 (5) : 958 -65.

Alderman MH. The epidemiology of hypertension: etiology, natural history and the impact of therapy. *Cardiovasc Rev Rep*.1980; 1: 509-19.

American College of Sports Medicine (ACMS). Manual para teste de esforço e prescrição de exercício. Quinta Edição. Rio de Janeiro. Revinter; 2000.

American College of Sports Medicine (ACSM). Manual para teste de esforço e prescrição de exercício. Rio de Janeiro, Revinter;1996.

American Diabetes Association (ADA). Diretrizes para diagnóstico e tratamento do Diabetes. *Atherosclerose*. 2003; 6: 28-34.

Antonaccio MJ, Kervin L. Pre and post-junctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR. Implication of vascular angiotensin II in hypertension and antihypertensive actions of captopril. *Hypertension*. 1981; 3(Suppl 1):154-62.

Asmar RG, Joumo HJ, Laccoley PJ. Treatment of one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertension*. 1988; 6 (suppl 3): S33-S39.

Astrand PO, Rhyming I. Normogram for calculation of aerobics capacity (physical fitness) from pulse during submaximal work. *J Appl Physiol*.1954; 71: 218 -221.

Astrand P-O, Rodahl K. Tratado de fisiologia do exercício. Rio de Janeiro: Intreamericana; 1980.

Avanza Jr AC, El Aouar LM, Mill JG. Redução da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial com uso de enalapril, losartan ou associação enalapril+losartan. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74(nº2): 103 -110.

Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol*. 1992; 54: 227-241.

Baño M, Simó D, Bellido J, Miravet V, Mecchó D, Espín A, Benito F, Renau V. Relación entre la respuesta máxima de la tensión arterial en el esfuerzo y la hipertrofia del ventrículo izquierdo en normotensos. *Revista Española de Cardiología*. 1994; 47: 529-535.

Baretta-Piccoli C. Relation of arterial pressure with body sodium, body potassium and plasma potassium in essential hypertension. *Clin Sci*. 1982; 63: 257-270.

Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol.* 1994; 267: E187-E202.

Barry AJ, Daly JW, Pruett EDR, Steinmetz JR, Page HF, Birkhead NC, Rodahl K. The effects of physical conditioning on older individuals. I. Work capacity, circulatory-respiratory function, and work electrocardiogram. *J Gerontol.* 1966; 21:182.

Benbassat J, Froom P. Blood pressure response to exercise as a predictor of hypertension. *Arch Int Med.* 1986; 146: 2053-5.

Bendersky MA, Nigro DR, Sgammini HO, Rivas Jordan A, Nota CA, Kuschnir E. Valoración de sujetos con respuesta tensional hipereactiva al esfuerzo físico. *Arq Bras Cardiol.* 1986; 46 (1): 33-39.

Berger RA. Applied Exercise Physiology. Lea & Febiger, Philadelphia; 1982.

Bhanbhani Y, Buckley S, Maikala R . Physiological and biomechanical responses during treadmill walking with graded loads. *Eur J Appl Physiol.* 1997; 76(6): 544-551.

Bikkima M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP. Left ventricular mass and risk of stroke in a elderly cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 272: 33-36.

Bishopric NH, Kedes L . Adrenergic regulation of the skeletal alpha-actin gene promoter during myocardial cell hypertrophy. *Proc Natl Sci USA.* 1991; 88:2132-2136.

Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14:377.

Bousquet P. Recent advances in imidazoline receptor research. *Exp Opin Invest Drugs.* 1995; 4: 431-42.

Bousquet P, Feldman J, Bloch R, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: Differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 230: 232-6.

Bousquet P, Reid JL. Imidazoline receptors in a comprehensive approach to hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26 Suppl. 2: S1-67.

Boyer JL, Kasch FW. Exercise therapy in hypertensive men. *JAMA.* 1970; 211: 1668-71.

Brasil. Ministério da Saúde (MS) . Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Doenças no Brasil. Sistema Único de Saúde-SUS. Brasília; 1993.

Braunwald E, Bristol MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*. 2000; 102: 4-14.

Braunwald, Zippes, Libby. Sexta Edição. A textbook of cardiovascular disease. 2001. p. 503-33.

Bricca G, Dontenwill M, Moline A, Feldman J, Tibiriça E, Belcort A, Bousquet P. The imidazoline preferring receptor: binding studies in bovine, rat and human brain stem. *Eur J Pharmacol*. 1989; 162:1-9.

Brown EJ, Schreiber SL . A signaling pathway to translational control. *Cell*.1996; 86: 517-520.

Bruce RA, Blackman JR, Jones JW. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics*. 1963; 32: 742-755.

Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973; 85(4): 546-562.

Brum PC, Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM . Exercise training increases baroreceptor gain-sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000; 36: 1018-22.

Cachofeiro V, Sakakibara T, Nasjletti A. Kinins, nitric oxide, and the hypotensive effect of captopril and ramiprilat in hypertension. *Hypertension*. 1992; 19: 138-45.

Cade R, Mars D, Wagemaker H, Zanner C, Packer D, Privette M, et al. Effect of aerobic exercise training on patients with systemic arterial hypertension. *Am J Med*. 1984; 77: 785-90.

Chaitman B. Exercise stress testing. In: Antmann EM, Bain DS, Barold SS et al. 4a. edição. Braunwald E. Heart Disease. WB Saunders CO, Philadelphia; 1992.p 170.

Chaturvedi N, Athanassopoulos G, McKeigue PM, Marmot MG, Nihoynopoulus P. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in black and whites in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1499-1505.

Cipolla-Neto J, Marques N, Menna-Barreto LS. Introdução ao estudo da cronobiologia. São Paulo: Ícone, 1988.

Clark WA, Rudnick SJ, Lapres JJ, Lesch M, Decker RS. Hypertrophy isolated adult feline heart cells following beta-adrenergic-induced beating. *Am J Physiol*. 1991; 261: C530-C542.

Clausen JP. Effects of physical training on cardiovascular adjustments to exercise in man. *Physiol Review*. 1997; 57(4) : 779-815.

Cohn JN, Ferrari R, Sharp N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.

Costa RV, Freitas RH. Ergometria e Reabilitação em Cardiologia. Rio de Janeiro: MEDSI, 1992.

Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Human Hypertens*. 1992; 6: 85-90.

Crummy AB (1993). The cardiovascular system. In: Juhn JH, Crummy AB. *Essentials of Radiologic Imaging*, Sexta Ed; 1993. p. 1065-148.

Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Zanchetti A et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: The candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002; 20: 2293-2300.

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire UD et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.

Dahlöf B, Penner K, Hanson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 95-110.

Dahlöf B. Factors involved in the pathogenesis of the hypertensive cardiovascular hypertrophy. A Review. *Drugs*. 1988; 35(suppl 5) : 6-26.

Dannenbeg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol*. 1989; 64: 1066-8.

Davies B, Daggett A, Jakeman P, Mulhall J. Maximum oxygen uptake utilizing different treadmill protocols. *British J Sports Medicine*. 1984 32: 110-114.

Dai S, Ayres NA, Harrist RB, Bricker JT, Labhart DR. Validity of echocardiographic measurement in an epidemiological study. *Hypertension*. 1999; 34: 236-41.

De Maria NA, Neumann A, Lee G, Mason D. Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. *Circulation*. 1978; 57: 237-44.

de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 12:996-1004.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campos E, Sachs I et al. Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450-8.

Devereux RB, Dalhof B, Levy D, Pfeffer MAG. Blood pressure variability, cardiovascular risk and hypertensive treatment. *J Hypertens*. 1995; (suppl 4): S27-S34.

Devereux RB, Drayer JI, Chien S, Pickering TG, Letcher RL, de Young JL et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 592-5.

Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Deuby L, Clark L et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*. 1983; 68: 470-6.

Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, O` Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL et al. Relations of the left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in Americans Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*. 1997; 96: 1416-1423.

Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, de Simone G, Oki PM, Kligfield P. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hipertension. *Hypertension*. 1994; 23(Part. I): 802-9.

Di Tulio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34: 2380-2386.

Dighiero J, Folle LE, Pardie J, Pereira JJ. La prueba del esfuerzo en el diagnostico precoz de la hipertensión arterial. *Arq Bras Cardiol*. 1974; 27:17-23.

Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-or O. Follw-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J*. 1983; 106: 316-20.

Drayer J, Weber M . Monotherapy of essential hypertension with a converting enzyme inhibitor. *Hypertension*. 1983; 5 (Suppl. 3): 108.

Dubus I, Samuel JL, Marrote F, Delcayre C, Rappaport L. Beta-adrenergic agonista stimulate the síntesis of noncontractile but not contractile proteins in cultured myocytes isolated from adult rat Heart. *Circ Res*. 1990; 66: 867-874.

Ducan GE, Howley ET, Johnson BN. Applicability of  $VO_{2max}$  criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Medi Sci Sports Exerc*. 1997; 29(2), 273-278.

Ducan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *J Am Med Ass*. 1985; 254(18): 2609-13.

Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88 (9 A):1L-20L.

Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol*. 1978; 42:52.

Erikssen J, Jervell J, Forfang K. Blood pressure response to bicycle exercise testing in apparently healthy middle-aged men. *Cardiology*. 1980; 66: 56-64.

Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology. Diagnosis and management*. 2. ed. New York, Raven Press; 1995.

Esperon GL, Santauder SF. Criterios de diagnóstico de la isquemia miocárdica mediante la prueba de esfuerzo físico. *Archivos del Instituto Cardiología México*. 1985; 55: 357-70.

Feldman J, Tibiriça E, Bricca G, Dontewill M, Belcort A, Bousquet P. Evidence of imidazoline receptors in the central hypotensive effect of rilmenidine in the rabbit. *Br J Pharmacol*. 1990; 100 (3): 600-4.

Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziandei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317 (6) : 350-357.

Fossum E, Olsen MH, Hoieggen A, Wachtell K, Reins HM, Ibsen H et al. Long-term plasma catecholamines in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy treated with losartan or atenolol: ICASUS, a LIFE substudy. *J Human Hypertens*. 2004; 18: 375-380.

Franchini KG, Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. In: Ganten D (ed.). *Handbook of hypertension. Experimental and genetic models*. Amsterdam, Elsevier Publishers Company;1993. p. 119-146.

Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart. A New Therapeutic Target? *Circulation*. 2004; 109: 1580-1589.

Frishman WH, Sonnenblick EH. Beta-Adrenergic Blocking Drugs. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). *Hurt's The Heart*, 8<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, vol 1; 1994. p.1271-90.

Frishman WH. Beta-adrenergic blockers. *Med Clin North Am*. 1988; 72: 37-81.

Froelicher VF, Marcondes GD. *Manual of Exercise Testing*. Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago; 1989.

Froelicher VF Jr., Brammell H, Davis G. A comparison of the reproducibility and physiologic responses to three maximal treadmill exercise protocols. *Chest*. 1974; 65(5): 512-517.

Frohlich ED. Fibrosis and ischemia: The real risk in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens*. 2001; 14(6): 1945-95.

Fry RW, Morton AR, Keast D. Periodisation of training stress – a review. *Canadian J Sport Sc*. 1992a; 17(3): 234-40.

Ganau A, Devereux R, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19 (7): 1550-1558.

Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S et al. Relation of ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 25-36.

Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering RG, Saba OS. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19(7): 1550-8.

Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001; 87: 1051-1057.

Gaudio C, Ferri FM, Giovani M, Giovannini M, Pannarale G, Puddu PM et al. Comparative effects of ibesartan versus amlodipine on left ventricular mass



index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 42 (n°5): 622-628.

Gava NS, Vêras-Silva AS, Negrão CE, Krieger EM . Low-intensity exercise training attenuates cardiac beta-adrenergic tone during exercise in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995; 26: 1129-33.

Gettman LR, Pollock ML, Durstine J, Ward A, Ayres J, Linnerud AC . Physiological responses of men to 1, 3, and 5 day per week training programs. *The Research Quarterly.* 1976; 47(4): 638-46.

Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Liao Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 1277-1282.

Ghali JK, Liao Y, Cooper RS . Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1635-1640.

Gibson TM, Harrinson MH, Wellicome RM . An evaluation of treadmill work test. *British J Sports Med.* 1979; 13(1): 6-11.

Gilbert CA, Nietter DO, Felner JM, Perkins JV, Heinsfeld SB, Schlant RC. Echocardiographic study of cardiac dimensions and function in the endurance-trained athlete. *Am J Cardiol.* 1977; 40: 528-33.

Giovanni S, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension.* 1994; 23: 600-6.

Goldstein DS. *The Autonomic Nervous System in Health and Disease.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2001.

Goodfriend TI, Elliot ME, Catt KJ . Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1649-51.

Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Inter Med.* 1990; 112:161-66.

Grassi G, Seravalle G, Calhoun AD, Mancia G . Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension.* 1994; 23: 294-301.

Grosman E, Alster Y, Shemesh J, Nussinovitch N, Rosenthal T . Left ventricular mass in hypertension: correlation with casual, exercise and ambulatory blood pressure. *J Human Hypertens.* 1994; 8: 741-746.

Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA, Heath GW, Hernandez A, Scchechtman. Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents. *Am J Cardiol.* 1983; 52:763-68.

Harrison MH, Brown GA, Cochran L. Maximal oxygen uptake: its measurement application, and limitations. *Aviation and Space Environmental Medicine.* 1980; 51: 1123-1127.

Hartley LH, Grunby G, Kilorn A. Physical training in sedentary middle-aged and older men. III. Cardiac output and gas exchange at submaximal and maximal exercise. *Scand J Clin Lab Invest.* 1969; 24: 335-41.

Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation.* 1980; 62: 1054-61.

Hercil A, Grady OBA, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of different ethnicity: The Strong Heart Study. *J Am Soc Echocard.* 2001; 14(6): 601-11.

Herkenhoff F, Lima EG, Mill JG. Arterial pressure reactivity to experimental stress tests in normotensive humans with arterial pressure hyperreactivity during submaximal exercise. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27: 1425-1430.

Hieble JP, Ruffolo RR. Imidazoline receptors: historical perspective. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6 (Suppl 1):S7-13.

Hinderliter AL, Light KC, Willis PW. Racial differences in left ventricular structure in healthy young adults. *Am J Cardiol.* 1992; 69:1196-1199.

Hoher B, George I, Rebstock J, Bauch A, Schwarz A, Neumayer HH, Bauer C. Endothelin system-dependent cardiac remodeling in renovascular hypertension. *Hypertension.* 1999; 33:816-22.

Hoeven Van KH, Stephen MF. A comparación of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic Herat disease. *Circulation.* 1990; 82: 848-55.

Horky K, Gregorova I. Renin-angiotensin-aldosterone system in arterial hypertension. *Cor Vasa.* 1980; 22: 59-73.

Hossack KF. Respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico. In: Amsterdam EA, Balady GJ, Blain SN et al. O Exercício e o Coração. Clínicas Cardiológicas. Interlivros, Rio de Janeiro 1987.

Howley ET, Basset Jr DR, Welch HG . Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exer.* 1995; 27(9): 1292-1301.

II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico (2002).

Ikaheimo M, Palatsi IJ, Takkunen JT. Non-invasive evaluation of the athletic heart: sprinters versus endurance runners. *Am J Cardiol.* 1979; 44: 24-30.

Imamura T, McDermott PJ, Kent RL. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Cir Res.* 1994; 75: 418-25.

Irving JB, Bruce RA, Deroven IT. Variations in and significance of systolic pressure to exercise during maximal exercise (treadmill) testing. *Am J Cardiol.* 1977; 39:841-848.

Ishikawa M, Saito Y, Miyamoto Y, Harada M, Kuwahara K, Ogawa E et al. A Heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J Hypertens.* 1999; 17 (6): 807-16.

Iskandrian AS, Heo Jaekyeong. Exaggerated systolic blood pressure response to exercise: a normal variant or a hyperdynamic phase of essential hypertension? *Inter J Cardiol.* 1988; 18: 207-17.

Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90: 2622-8.

Jackson AG, Squires WG, Grimes G, Beard EF. Prediction of future resting hypertension from exercise blood pressure. *J Cardiac Rehab.* 1983; 3: 263-8.

Jennings G, Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy: changing patterns with successive meta-analyses. *J Hypertens.* 1998; 16(suppl 6): S29-S34.

Jennings GL, Nelson L, Esler MD, Leonard P, Korner PI. Effects of changes in physical activity on blood pressure and sympathetic tone. *J Hypertens.* 1984; 2(3): 139.

Jones NL, Kane JW . Quality control of exercise test measurements. *Med Sci Sports.* 1979; 11(4): 368-372.

Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1992; 13(suppl D): 82-88.

Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1970; 72: 813-22.

Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland;1994.

Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O . The effects of training on heart rate: a “longitudinal” study. *Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae*. 1957; 35: 307-315.

Kelley G, Tran ZV. Aerobic exercise and normotensive adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 17(4): 451-455.

Kingweel BA, Dart AM, Jennings GL, Korner PI. Exercise training reduces the sympathetic component of the blood pressure – heart rate baroreflex in man. *Clin Sci*. 1992; 82(4): 357-362.

Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension*. 1985; 7(1): 125-31.

Kizer J, Arnett DK, Bella JN, Paranicas M, Rao DC, Province MA, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Liu JE, Devereux RB . Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. *Hypertension*. 2004; 43: 1182-1188.

Kjellmer S. The potassium ion as a vasodilatador during muscular exercise. *Acta Physiol Scand*. 1965; (63): 460.

Klein KE, Wegmann HN, Bruner H. Circadian rhythm in indices of human performance, physical fitness and stress resistance. *Aerospace Medicine*. 1968; 39: 512-518.

Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev*. 1985; 37: 333-364.

Kostis JB. Angiotensin converting enzyme inhibitors. I. Pharmacology. *Am H Journal*. 1998; 6: 1580-8.

Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25 (4): 879-884.

Laks MM, Morady F, Swan HJC. Myocardial Hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dogs. *Chest*.1973; 64: 75-78.

Laycock SK, McMurray J, Kane KA, Parratt JR. Effects of chronic norepinephrine administration on cardiac-functions in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26:584-9.

Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence of risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 2-13.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.

Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA.* 1995; 273: 1592-1597.

Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM . Aldosterone to rennin ratio as a determinant of exercise blood pressure response in hypertensive patients. *J Human Hypertens.* 2001; 15: 119-123.

Lima EG. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com resposta exagerada dos níveis pressóricos em esforço – Influência do condicionamento físico [Tese de Doutorado]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo; 1996.

Lima EG, Herkenhoff F, Vasquez EC. Reatividade da Pressão Arterial durante exercício físico. *Arq Bras Cardiol.* 1994; 63(1) : 51-54.

Lima EG, Spritzer N, Herkenhoff, Bermudes A, Vasquez EC. Noninvasive Ambulatory 24-hour Blood Pressure in patients with high normal blood pressure and exaggerated systolic pressure response to exercise. *Hypertension.* 1995; 26: 1121-124.

Lopes HF, Bernades Silva H, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JAS, Riccio GMG, Giorgi DMA, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in Young normotensives subjects who are children of hypertensive patients. *Bras J Med Biol Res.* 2000; 33: 51-4.

Lorber R, Gidding SS, Daviglius ML, Colangelo LA, Liu K, Gardin JM. Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-Am and white young adults: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:955-960.

Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation.* 2000; 102: 470-9.

Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med Scand.* 1966;482 (Suppl I): 1-101.

MacArdle WD, Katch FI, Katch VL . Exercise Physiology. Energy, nutrition and human performance. Third Edition, Philadelphia, London, Lea & Febiger; 1991. p. 853.

MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Differential effects of ACE inhibiting drugs: Evidence for concentration-, dose-, and agent- dependent responses. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 53: 622-9.

MacIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, Reid JL. Losartan, an orally active angiotensin (AT<sub>1</sub>) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther.* 1997; 74: 181-94.

MacKenna TJ. Diagnosis under random conditions of all disorders of the rennin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 952-957.

Mallion JM, Baguet JP, Tremel F, Siche JP, De Gaudemaris R. Diagnostic and prognostic value of exercise testing. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 25 (1): S15-S19.

Malmqvist K, Öhman KP, Lind L , Nyström F, Kahan T. Long terms effects of irbesartan and atenolol on the rennin-angiotensin-aldosterone system in human primary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 42: 719-726.

Manolio A, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB . Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 717-21.

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med.* 1993; 328 (13): 914-21.

Matvéiev LP. Periodización del entrenamiento deportivo. Madrid: Reunidas; 1977.

Matvéiev LP. O processo de treino desportivo. Lisboa: Horizonte; 1981.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Comparison of continuous and discontinuous treadmill and bicycle exercise. *Med Sci Sports.* 1973; 5: 156-160.

McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: a review of its use in essential hipertensión. *Drugs.* 1998; 56: 847-69.

Meredith IT, Friberg P, Jennings GL. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension.* 1991; 18: 575-82.

Messerlin FH, Ventura HO, Elizard DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med.* 1984; 77 (1): 18-22.

Michelsen S, Knutsen KM, Stugaard M, Otterstad JE. Is left ventricular mass in apparently healthy normotensive men correlated to maximal blood pressure during exercise? *Eur Heart J.* 1990; 11: 241-248.

Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde – Doenças Cardiovasculares no Brasil; 1998.

Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE . Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med.* 1975; 82: 521-24.

Myerson SG, Montgomery HE, World JR, Pennel DJ. Left ventricular mass – Reliability of M-Mode and 2-Dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension.* 2002; 40; 673-679.

Nadrusz Jr W, Franchini K. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001; 8: 414-24.

Naughton J. Exercise testing, Physiological, Biomechanical and Clinical Principles Co, Futura Publishing Co, Monte Kisco, New York; 1988.

Negrão CE, Irigoyen MC, Moreira ED, Brum PC, Freire PM, Krieger EM. Effect of exercise training on RSNA, barorreflex control, and blood pressure responsive ness. *Am J Physiol.* 1993; 265 (2): 365-70.

Negrão CE, Moreira ED, Brum PC, Denadai MLDR, Krieger EM. Vagal and sympathetic controls of the heart rate during exercise in sedentary and trained rats. *Braz J Med Biol Res.* 1992; 25:1045-52.

Nienderberger M, Bruce RA, Kusuni F. Disparities in ventilatory and circulatory responses to bicycle and tread-mill exercise. *British Heart Journal.* 1974; 36: 377.

Okin PM, Roman MJ, Devereux RB. Gender differences and electrocardiogram in the left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1995; 25: 242-9.

Paillard F, Chansel D, Brand E, Benitos A, Thomas F, Czekalski J et al. Genotype-phenotype relationships for the rennin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999; 34 (3):423-429.

Pan J, Fukuda K, Saito M, Matsuzaki J, Kodama H, Sanon H et al. Mechanical stretch activates the JAK STAT pathway in rats cardiomyocytes. *Circ Res.* 1999; 84: 1127-36.

Parrault H, Peronnet F, Cleroux J, Consineau D, Nadeau R, Phan Hey H et al. Electro- and echocardiographic assessment of left ventricle before and after training man. *Canadian Journal of Appl Sports Sci.* 1978; 3: 180-82.

Perloff D, Grin C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, MacDonald M et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation.* 1993; 88: 2460-2470.

Petretta M, Bonaduce D, Marciano F, Bianchi B, Valva G, Apicella C et al. Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1996; 27(part 1): 330-8.

Pinson A, Schluter KD, Zhou XJ, Schwartz P, Kessler IG, Piper HM. Alpha – and beta-adrenergic stimulation of protein synthesis in cultured adult ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; 25: 477-490.

Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B et al . Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003; 108:1831-1838.

Pollock ML, Ward A, Ayres JJ. Cardiorespiratory fitness: response to differing intensities and durations of training. *Archi Phys Medi Rehab.* 1977; 58: 467-473.

Polónia J, Martins L, Bravo-Faria D, Macedo F, Coutinho J, Simões L. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. *Eur Heart J.* 1992; 13(Suppl A) : 30-6.

Postma CT, Dennesen PJW, de Boo T, Thien T. First dose hypertension after captopril; can it be predicted? A study of 240 patients. *J Hum Hypertens.* 1992; 6 (3): 205-209.

Re RN . Cellular mechanism of growth in cardiovascular tissue. *Am J Cardiol.* 1987; 60: 140I-9I.

Rials S, Wu Y, Xu X, Filart RA, Marinchak RA, Kowey P. Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation. *Circulation.* 1997; 96: 1330-6.

Rodicio JL, Romero JC. Tratado de Hipertensión. Salvat Editores SA, Barcelona; 1986.

Rodrigues CR, Sacco RL, Sciacca RR, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio M. Physical activity attenuates the effect of increased left ventricular mass on



the risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1482-1488.

Roman O, Camuzzi AL, Villalon E, Klenner C . Physical training program in arterial hipertensión. A long-term prospective follow-up. *Cardiology.*1981; 67: 230-43.

Sadoshima J, Izumo S. The heterotrimeric Gq protein-coupled angiotensin receptor activates p21ras via the tyrosine Kinase-Shc-Grb2-Sos pathway in cardiac myocytes. *Embo J.* 1996; 15: 775-787.

Sannerstedt R. Hemodynamic response in exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med Scand.* 1966; 4 (458): 1-83.

Saunders E, Weir MR, Kong BW, Hollifield J, Gray J, Vertes V et al . A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Int Med.* 1990; 150 (8): 1707-13.

Savage DD, Garrinson RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Castelli WP et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1987; 75(suppl1): 1126-1133.

Schimider RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta analysis of randomized double-blind studies. *JAMA.* 1996; 275: 1507-13.

Schmieder, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation.* 1988; 78: 951-6.

Schorb W, Booz G W, Dostal D E, Conrad KM, Chang KC, Backer KM. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res.* 1993; 72: 1245-1254.

Schunkert H, Hence HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil V et al. Association between a deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1634-8.

Seals DR, Hagberg JM. The effect of exercise training on human hypertension: a review. *Med Sci Sports Exerc.* 1984; 16: 207-215.

Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 49-55.

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.

Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, Walker M, McFarlane PW. Risk factors for stroke in middle aged British men. *BMJ*. 1991; 302: 1111-1115.

Sharabi Y, Ben-Cnaan R, Hanin A, Martonovitch G, Grossman E. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease. *J Human Hypertens*. 2001; 15: 353-356.

Sheps DS, Ernest JC, Briese FW, Myerburg RJ. Exercise-induced increase in diastolic pressure in diastolic pressure: indicator of severe coronary disease. *Am J Cardiol*. 1979; 43 (4): 708-12.

Sheridan DJ. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. *Medicographia*. 2000; 22(4): 215-23.

Shorton DJ, Schelbert HR, Wolf GL. Cardiac Imaging. Braunwald's Heart Disease. Second Edition, ed. Philadelphia: W.S. Saunders Company; 1996.

Sihn I, Schroeder AP, Aalkjaer C, Holm M, Morn B, Mulvany M et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE-inhibitor perindopril. *Blood Press*. 1995; 4 (4) :241-8.

Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997; 30: 714-9.

Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest*. 1983; 72: 732-738.

Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through an alpha1- and beta1-adrenergic receptor interaction. *Circ Res*. 1985; 56: 884-889.

Simpson PC, Kariya K, Karns LR, Long CS, Karliner JS. Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth. *Mol Cell Biochem*. 1991; 104: 35-43.

Singh K, Bing HL. Changes in gene expression during the transition from compensated hypertrophy to heart failure. *Heart Failure Rev*. 1999; 4(4): 361-78.

Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, Demayo FJ, Spinale FG et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with

cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*.2001; 104 (7):826-31.

Sjostrand T. The regulation of blood distribution in man. *Acta Physiol Scand*. 1952; 26: 312-327.

Skelton TN, Andrew ME, Amett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, Taylor HA, Hutchinson RG. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans. The Jackson Cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography*. 2003; 20:111-120.

Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *J Am Cardiol*. 1992; 69: 225-8.

Smith EE. Integrated mechanisms of cardiovascular response and control during exercise in the normal human. *Prog Cardiovas Dis*. 1976; 18: 421.

Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P . Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet*.1991; 337: 1363-8.

Stefanon I, Vassallo DV, Mill JG . Left ventricular length dependent activation in the isovolumetric rat heart. *Cardiovasc Res*. 1990; 24: 254-256.

Sullivan JM, Zwaog RV, Ramanathan FK, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 508-13.

The Sixth Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure . *Arch Int Med*. 1997; 157:2413-2446.

The WHO MONICA PROJECT. Risk factors. *Inter J f Epidemiol*. 1989; 18: S46-S55.

Trimarco B, Morisco C, Sarmo D, Iovino G, Argenziano L, Russo R. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy: beyond the reduction of left ventricular mass. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 (Suppl 2): S29-33.

Tubino MJG. Metodologia científica do treinamento desportivo, São Paulo, Ibrasa; 1984.

Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ilkeda M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K . Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*. 1987; 9(3): 245-252.

Uvnas B. Sympathetic vasodilatador system and blood flow. *Physiological Reviews*. 1960; 40: 69-76.

Van der Bent V. Angiotensin II induces changes in the cytosolic sodium concentration in bovine adrenal glomerulosas cells: involvement in the activation of aldosterone biosíntesis. *Endocrinology*. 1993; 133(3): 1213-20.

Vasan RS, Levy D. The role of hipertensi3n in the patog3nesis of Heart failure. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1789-96.

V3ras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negr3o CE, Krieger EM . Low-intensity training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol: Heart Circulation Physiology*. 1997; 273: H2627-31.

Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1829-1835.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 97: 48-54.

Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT<sub>2</sub> receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *J Hypertens*. 2003; 21:1429-1443.

Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac intersticium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991; 83: 1849-65.

Weber MA, Furberg CD. Comparisons in a competitive world: when is one drug superior to another? *Am J Hypertens*. 2000; 13:4, 457-459.

Weber MA. Angiotensin II Receptor Blockers. In:Hypertension Primer, Third Edition; 2003. p. 430-32.

Weineck J. *Biologia do Esporte*. S3o Paulo, Manole; 1991..

Weineck J. *Treinamento Ideal*. S3o Paulo, Manole; 1999. p. 22-50.

Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*. 1987; 317: 521-526.

WHO Physical Status. The use and interpretation of anthropometriY. Report of a WHO Expert Committee. Geneva. 1995; 854: 368-369.

Wilson MF, Sung BH, Pincomb GA, Lovallo WR . Exaggerated pressure response to exercise in men at risk for systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990; 66: 731-736.

Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercise blood pressure. *Prev Med.* 1981; 10: 62-8.

Wolfe LA, Martin RP, Watson DD, Lasley RD, Bruns DE. Chronic exercise and left ventricular structure and function in healthy human subjects. *J App Physiol.* 1985; 58: 409-415.

Wolthius RA, Froelicher VF, Fischer J, Triebwasser JH . The response of healthy men to treadmill exercise. *Circulation.* 1977; 55:153-157.

Wyss JM. The role of sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993; 2: 265-73.

Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signaling pathways for cardiac hypertrophy. *Cell Signall.* 1998; 10:693-8.

Yamazaki T, Komuro I, Zou Y, Kudoh S, Shiojima I, Hiroi Y et al. Norepinephrine induces the raf-1 kinase/mitogen-activated protein kinase cascade through both alpha 1- and beta-adrenoceptors. *Circulation.* 1997; 95: 1260-1268.

Yu S - M, Tsai S -Y, Guh J - H. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 1996; 94: 547.

Zachariah PH, Summer III WE. The clinical utility of blood pressure load in hypertension. *Am J Hypertens.* 1993; 6:194S-197S.

Zelinka T, Hradec J, Hampl J. Does a hypertensive reaction to dynamic imply an increased risk of developing essential hypertension? *Cas Lek Cesk.* 1993; 132:53-56.

Zhu YC, Zhu YZ, Lu N, Wang MJ, Wang YX, Yao T. Role of angiotensin AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors in cardiac hypertrophy and cardiac remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003; 30: 911-918.

Zou Y, Komuro I, Yamazaki T, Aikawa R, Kudoh S, Shiojima I et al. Protein Kinase C, but not tyrosine Kinases or Ras, plays a critical role in angiotensin II- induced activation of RAF I kinase and extracellular signal-regulated protein kinases in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1996; 271: 33592-33597.