

Revista Brasileira de  

**HIPERTENSÃO**  
 Brazilian Journal of Hypertension

**PUBLICAÇÕES DE 2004**

Número 1 – Janeiro / Março  
**Estudos que mudaram paradigmas na Hipertensão**  
 Evandro Tinoco Mesquita

Número 2 – Abril / Junho  
**Nutrição e Hipertensão Arterial**  
 Estelamaris Tronco Monego e Paulo César Veiga Jardim

Número 3 – Julho / Setembro  
**Rigidez Arterial**  
 Marcos Vinícius B. Malachias

Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Hipertensão Refratária**  
 Fernando Antônio de Almeida

**PUBLICAÇÕES DE 2003**

Número 1 – Janeiro / Março  
**Imagens em Hipertensão Arterial**  
 Benedito Carlos Maciel

Número 2 – Abril / Junho  
**Exercício e Hipertensão**  
 Carlos E. Negrão

Número 3 – Julho / Setembro  
**MRPA**  
 Marco Antonio Mota Gomes

Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Associação Fixa de Drogas**  
 Andréa A. Brandão

**EXPEDIENTE****Editor**

Fernando Nobre

**Editores-Assistentes**

Álvaro Avezum  
 Andréa Araújo Brandão  
 Celso Amodeo  
 Flávio D. Fuchs  
 Marcelo Correia  
 Nereida Kilza da Costa Lima  
 Robson A. S. Santos

**Editor Convidado**

Marcos Vinícius B. Malachias

**Secretária Executiva**

Aparecida Luiza Rufato

**Conselho Editorial**

Álvaro Avezum (SP)

Antônio Carlos P. Barreto (SP)

Antônio Carlos P. Chagas (SP)

Antônio S. Sbissa (SC)

Armênio C. Guimarães (BA)

Ayrton Pires Brandão (RJ)

Carlos Alberto Machado (SP)

Celso Amodeo (SP)

Celso Ferreira (SP)

Dalton Vassalo (ES)

Dante M.A. Giorgi (SP)

Décio Mion Júnior (SP)

Edgard P. Melo (PE)

Eduardo B. Coelho (SP)

Eduardo M. Krieger (SP)

Eliudem G. Lima (ES)

Emílio A. Francischetti (RJ)

Flávio D. Fuchs (RS)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Hélio B. Silva (SP)

Hélio C. Salgado (SP)

Hilton Chaves Jr. (PE)

Ínes Lessa (BA)

Joel Heimann (SP)

Jorge Pinto Ribeiro (RS)

José Antonio F. Ramirez (SP)

José Eduardo Krieger (SP)

José Gastão R. Carvalho (PR)

José Márcio Ribeiro (MG)

Maurício Wajngarten (SP)

Marcus V.B. Malachias (MG)

Michel Batlouni (SP)

Odair Marson (SP)

Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)

Paulo César B. Veiga Jardim (GO)

Paulo Toscano (PA)

Rafael Leite Luna (RJ)

Robson A. S. Santos (MG)

Rogério Baumgratz de Paula (MG)

Wille Oigman (RJ)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

<i>Presidente</i>	Antônio Felipe Simão
<i>Presidente-Futuro</i>	José Pérciles Esteves
<i>Presidente-Passado</i>	Juarez Ortiz
<i>Vice-Presidente</i>	Dário Celestino Sobral Filho
<i>Diretor Administrativo</i>	José Geraldo de Castro Amino
<i>Diretor de Relações Governamentais</i>	Oscar Francisco Sanchez Osella
<i>Diretor Financeiro</i>	César Cardoso de Oliveira
<i>Diretor de Comunicação</i>	Carlos Eduardo Suaide Silva
<i>Diretor de Qualidade Assistencial</i>	Fábio Sândoli de Brito
<i>Diretor Científico</i>	Dikran Armaganijan
<i>Diretor Executivo da SBC/FUNCOR</i>	Raimundo Marques Nascimento Neto
<i>Diretor de Relações com Estaduais e Regionais</i>	José Benedito Buhatem
<i>Coordenador de Normatizações e Diretrizes</i>	Jorge Ilha Guimarães
<i>Coordenador dos Departamentos</i>	Jadelson Pinheiro de Andrade

### **Conselho Fiscal**

<i>Membros Efetivos</i>	Aristóteles Comte de Alencar Filho João David de Souza Neto Paulo Ernesto Leães
<i>Membros Suplentes</i>	Mauricio Batista Nunes Renato Abdala Karam Kalil Ricardo Quental Coutinho



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

<i>Presidente</i>	Marco Antônio Mota Gomes
<i>Vice-Presidente</i>	Andrea Araujo Brandão
<i>Secretário</i>	Oswaldo Passarelli Junior
<i>Tesoureiro</i>	Marcio Kalil

Revista Brasileira de  
**HIPERTENSÃO**  
Brazilian Journal of Hypertension

145 **CARTA DO EDITOR**

146 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL**

147 American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison  
*Giuseppe Mancia and Guido Grassi*

151 **EDITORIAL**

*Marcus Vinícius Bolívar Malachias*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

152 Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas  
*Roberto de Sá Cunha*

157 A rigidez arterial como marcador de lesão no presente e preditor de risco no futuro  
*Marcus Vinícius Bolívar Malachias*

161 Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas  
*Luiz Aparecido Bortolotto*

169 Determinantes populacionais da rigidez aórtica  
*Roberto de Sá Cunha, Albano Vicente Lopes Ferreira, Ivanildo Oliveira da Silva, Roberto de Sá Cunha Filho, Maria Del Carmen Bisi Molina, Fernando Luis Vieira Herkenhoff, José Geraldo Mill*

175 Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular  
*Michel Safar*

**COMUNICAÇÕES BREVES**

*Andréa Araújo Brandão*

180 Eficácia e tolerabilidade da combinação valsartan/hidroclorotiazida comparado com amlodipina na população hipertensiva brasileira  
*Roberto J.S. Franco, Suely Goldflus, Mary Mcquitty and Wille Oigman on behalf of the Valsartan/HCTZ combination therapy in Brazil Study Group*

**CURSOS**

**Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial**

*Álvaro Avezum*

184 Tratamento do paciente hipertenso de alto risco cardiovascular  
*Hélio Penna Guimarães, Otávio Berwanger, Álvaro Avezum*

**Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial**

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

188 Rim e hipertensão arterial – bases fisiopatológicas  
*Ana Cristina Simões e Silva, Sérgio Veloso Brant Pinheiro*

191 Rim e hipertensão arterial – o uso de medicamentos anti-hipertensivos na prática clínica  
*Celso Amodeo*

**LITERATURA ATUAL***Flávio D. Fuchs*

- 196 The ACCESS Study: Evaluation of acute Candesartan cilexetil therapy in stroke survivors  
*Comentários: Miguel Gus*
- 197 Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients  
*Comentários: Guilherme Larsen da Cunha, Flávio Danni Fuchs*
- 198 Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial  
*Comentários: Flávio Danni Fuchs*

**CASO CLÍNICO**

- 200 Hiperaldosteronismo primário: adenoma produtor de aldosterona (síndrome de Conn) como causa de hipertensão arterial secundária  
*Eduardo Pimenta, Cléber Mesquita, Daniel Yamaguchi, Danielle Peixoto, Fabíola Sandoval, Flávio Borelli, Oswaldo Passarelli Jr., Celso Amodeo*

203 **AGENDA 2004**204 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



Uma ampla discussão se estabeleceu na segunda metade do ano de 2003, com a publicação de dois importantes documentos orientadores de condutas em hipertensão arterial: O JNC VII (Joint National Committee) americano e as Diretrizes das Sociedades Europeias de Hipertensão e Cardiologia.

Embora os objetivos de ambos apontassem para o mesmo sentido, apresentavam algumas diferenças que resultaram em grandes polêmicas pelo mundo científico todo.

Dois aspectos foram motivos de discussões acaloradas, resultando em várias publicações nos mais renomados periódicos científicos: a introdução do conceito de “pré-hipertensão” e a falta de estratificação de risco do paciente hipertenso, ambos no JNC VII.

O primeiro ponto, uma abordagem mais de caráter filosófico do que estritamente científico e o segundo um assegurado retrocesso em relação ao que se estabeleceu, com muita propriedade, há pelo menos 10 anos.

O Prof. Giuseppe Mancia responsabilizou-se pessoalmente por análises comparativas de ambas publicações – JNC VII e Diretrizes Europeias – trazendo luzes a algumas sombras que haviam surgido.

Nesse número da **Revista Brasileira de Hipertensão** nós temos a feliz oportunidade de ler artigo do Prof. Mancia fazendo uma lúcida análise de diferenças e similaridades, avanços e retrocessos dessas duas diretrizes.

Certamente, pela sua qualificação e lucidez nas análises, essa leitura nos trará informações importantes.

Igualmente, os artigos discutindo o papel das alterações vasculares na hipertensão arterial, sobretudo aquelas que se referem à rigidez arterial, que tiveram a editoria competente do Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias constituem-se, nesse número, um conjunto de discussões de interesse e grande utilidade.

As demais seções que usualmente compõem as publicações da **Revista Brasileira de Hipertensão**, trazem, também, informações que merecem ser incorporadas ao nosso conhecimento.

Tenham todos ótima leitura e bom aproveitamento.

**Fernando Nobre**  
Editor



## Avaliando o primeiro ano

**D**as várias tarefas distribuídas com as diversas coordenações espalhadas por esse Brasil, já podemos comemorar, ao final desse primeiro ano de nossa gestão, muitas realizações. Sabemos que alguns desejos de avançar em outras propostas não alcançaram o êxito desejado porque assim são as muitas coisas que não dependem apenas de nossa vontade.

O marco maior de nossa gestão nesse período foi a realização do I Simpósio Nacional de Hipertensão. O DHA/SBC, embora com vocação natural para este tipo de realização, nunca havia ousado na execução de um evento de tal porte. O grande coordenador do projeto foi o Dr. Hilton Chaves, contando com uma equipe de abnegados que ele tão bem soube agregar. Juntar mais de 50 convidados num evento de três dias de duração já nos credenciou a sonharmos para o próximo ano com o II Simpósio Nacional de Hipertensão, que pensamos realizar em Maceió.

Sem desmerecer os outros projetos, como o da melhoria de nossa página na Internet, que já vem sendo executado com muita maestria pelo Dr. Paulo Toscano, desejamos ressaltar a nossa linha de produção científica por três acontecimentos já consagrados:

- 1) Devemos comemorar o novo formato de nossa *Revista Brasileira de Hipertensão*, que, sempre bem coordenada pelo Dr. Fernando Nobre, cresceu em qualidade. Manteve a sua periodicidade e também um sistema de entrega que a cada número se aperfeiçoa. Os três números produzidos este ano preencheram as expectativas e foram alvo de muitos elogios por parte de toda a comunidade científica;
- 2) A produção de um livro de bolso sobre Síndrome Metabólica, com a finalidade de oferecer aos clínicos um conteúdo organizado e de fácil leitura sobre o assunto mais palpitante da atualidade, tornou-se possível com a abnegação do Dr. Osvaldo Passarelli, numa parceria saudável com a editora Farmídia;
- 3) A realização de um projeto, iniciado na gestão do Dr. Carlos Machado e que agora se concretiza, a elaboração de um livro-texto sobre hipertensão arterial, será sem dúvida a obra editorial mais importante já produzida pelo DHA/SBC. Esse projeto, coordenado pela Dra. Andréa Brandão e que tem ainda no corpo de editores os Drs. Flávio Fuchs, Fernando Nobre e Celso Amodeo, já está totalmente elaborado e com os convites para os autores das áreas temáticas sendo encaminhados. Pensamos em lançar este livro-texto no II Simpósio Nacional de Hipertensão em 2005.

Assim, numa avaliação precoce, que pode ser precipitada e tendenciosa, podemos afirmar que temos muito a comemorar nesse primeiro ano de nossa gestão.

**Marco Antônio Mota Gomes**

# American and European guidelines for hypertension treatment: a "face-to-face" comparison

Giuseppe Mancia<sup>1</sup> and Guido Grassi<sup>1</sup>

## INTRODUÇÃO

During the first half of 2003, two major documents related to the diagnostic and therapeutic approach of arterial hypertension have been published, one prepared by the American Committee chosen by the National Institutes of Health, the Joint National Committee Report (JNC VII)<sup>1</sup>, and the other prepared by a Joint National Committee named by the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (2003 ESH/ESC Guidelines)<sup>2</sup>. Although it is obvious that the debates mostly verge on the differences between the two sets of guidelines, it should be emphasized that similarities between them are overwhelming and concern, among others (see below), about the key message, i.e. the importance of hypertension as a cardiovascular risk factor and as a cause of cardiovascular disease. The present paper will briefly overview the agreements and disagreements between the JNC VII and the ESH/ESC Guidelines, providing personal opinions about the two sets of recommendations.

## AGREEMENT BETWEEN GUIDELINES

JNC VII and ESH/ESC Guidelines present several points of general agreement. For example, all advices that benefit treating of high blood pressure values are superior to the ones of no-action in the blood pressure lowering procedure. Likewise, they all recommend to make as simple as possible the diagnostic work-up aimed at assessing organ damage and dysfunction. Other areas of similarity refer to the use and value of alternative blood pressure measurements, such as 24-hour ambulatory blood pressure and home blood pressure. This is necessary because both these values have

demonstrated to be more closely related to organ damage result, and, more recently, to cardiovascular prognosis than sphygmomanometric blood pressure. As far as the therapeutic approach to the hypertensive state is concerned, both the American and European Guideline agree on 1) the blood pressure threshold for starting an antihypertensive drug treatment, 2) the follow-up strategies to monitor throughout the years the effects of antihypertensive treatment and finally 3) the value of drug combination, particularly when they are based on fixed, long acting and low dose association of two (or more) drugs.

## DISAGREEMENT BETWEEN GUIDELINES

Differences between Guidelines are likely to attract the attention of health provider and physicians for a variety of reasons, including the cost/effectiveness analysis of hypertension detection and control. The ESH/ESC Guidelines differ in content just as they do in style and presentation. For example, while the JNC decided to prepare a very simple document with a set of rather rigid prescriptions for the physicians, the ESH/ESC Committee felt that a more exhaustive document capable not only of providing prescriptions but also to inform and educate the reader should be more in line with the main scope of the Recommendations.

Table 1 summarizes the main disagreements between the two sets of Guidelines. Due to the clinical relevance of some of them, the following pages will be devoted to the discussion of three major issues of disagreement, i.e. 1) the relevance of cardiovascular risk quantification, 2) the choice of the first drug and 3) the evaluation of end organ damage.

Recebido: 04/07/2004 Aceito: 18/08/2004

<sup>1</sup> Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università Milano-Bicocca, Centro Auxologico Italiano and Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, IRCCS Policlinico, Milano (Italy).

Correspondence to: Prof. Giuseppe Mancia, Clinica Medica, Ospedale S. Gerardo dei Tintori, Via Donizetti 106, 20052 Monza, (Milan) Italy – Phone: +39 039 2333357, Fax: +39 039 322 274, e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

**Table 1.** Joint National Committee VII vs. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines: major disagreements.

- No total cardiovascular risk assessment
- Use of term pre-hypertension
- Drug administration in grade I hypertension less flexible
- Diuretics (not all 5 drug classes) recommended for treatment initiation in most patients
- Beta-blockers considered as second choice
- No clear recommendation of combination treatment as first-choice
- No mention of  $\alpha$ -blockers/central agents
- No consideration of intermediate end points for risk assessment/treatment goals
- Prominence to ALLHAT data
- Less wide disclosure of conflict of interest

## RELEVANCE OF TOTAL CARDIOVASCULAR RISK QUANTIFICATION

The JNC Guidelines do not recommend any quantification of the total cardiovascular risk, based on the degree of blood pressure elevation, additional risk factors, diabetes, organ damage and associated clinical conditions, as done by other Guidelines<sup>1-3</sup>. Again, the intention is good because assessment of total cardiovascular risk moves Guidelines into a higher degree of complexity that may be too difficult to cope with by the practising physician. Yet, this assessment may be necessary to take the most appropriate decision about patient's treatment. For example, only if patients are at high total cardiovascular risk effective treatment needs to be quickly instituted and drugs have to be given at lower blood pressure thresholds with the goal of achieving lower targets. Furthermore, only if the total risk is high additional treatments based on lipid lowering (even at low or normal serum cholesterol levels) and antiplatelet drugs are indicated<sup>4,5</sup>. Quantification of total cardiovascular risk is thus a procedure that physicians must start using and failure to recommend so by Guidelines eludes their educational role. Total cardiovascular risk quantification is particularly helpful in the "prehypertension" category which can thus be divided into widely diversified subgroups. That is, those with a high or very high risk in whom drug treatment is as necessary as in hypertensive patients; those with a moderate risk who may benefit of life style changes; and those with a low risk who do not need any active intervention whatsoever, including the non-pharmacological one.

## THERAPEUTIC CHOICE OF THE FIRST DRUG

The JNC Guidelines<sup>1</sup> recommend a diuretic to be used in most hypertensive patients, thereby placing drugs such as Beta-Blockers, ACE-inhibitors, calcium antagonists and angiotensin II antagonists in a subordinate position<sup>6</sup>. We find it difficult to agree with this recommendation for several reasons. One, large scale trials have shown treatment based on diuretics but also on Beta-Blockers, ace-inhibitors, calcium antagonists and angiotensin II antagonists to achieve cardiovascular protection in hypertensive patients<sup>7,8</sup>. Two, in most comparison intervention trials no difference has been found between conventional treatment (i.e., a treatment based on diuretics and beta-blockers) and newer drugs on the primary outcome. Yet, the only two exceptions have not been in favour of conventional treatment and diuretics have lost, although to a marginal degree, a head-to-head comparison with aceinibitors in one trial<sup>9</sup>. Three, metaanalyses of available trial data<sup>8</sup> suggest that some between-drug differences may exist with regard to prevention of specific cardiovascular diseases such as stroke, myocardial infarction and heart failure, although not all in favour of diuretics as compared to other drugs. They further show, however, that no between-drug differences exist as far as cardiovascular morbidity, cardiovascular mortality and total mortality are concerned. Except for few cases this is the only information of practical relevance because physicians must speak to their patients in terms of preventing overall morbidity and mortality and not of deciding which of some equally devastating events he or she wants to be more protected from. Four, the JNC Guidelines<sup>1</sup> surprisingly fail to acknowledge the potentially negative consequences of the alteration in electrolyte and metabolic profiles induced by diuretics, thereby making a selective use of the data provided by the trial which they take as the most important source of information, i.e. ALLHAT<sup>10</sup>. In ALLHAT, patients treated with chlortalidone showed serum potassium values  $<3.50$  mEq/L 4 to 5 times more frequently than patients treated with amlodipine or lisinopril. This may be clinically relevant because in the SHEP Study<sup>11</sup> chlortalidone-induced serum potassium values  $<3.5$  mEq/L was associated with loss of the cardiovascular protection offered by antihypertensive therapy. In addition, lower serum potassium values accompanying diuretic administration have been reported to increase the rate of sudden death<sup>12</sup>, a phenomenon which has not been addresses in the ALLHAT Study. Finally, in ALLHAT diuretic-treated patients showed a 15% to 40% greater incidence of new onset diabetes than patients given the other two drugs. This is a particular reason for concern because diuretics have shown a diabetogenic effect in several large scale prospective controlled trials which

have reported that over 3 to 5 years the number of new cases of diabetes is significantly less when patients are treated with ace-inhibitors calcium antagonists or angiotensin II antagonists rather than when they are treated with diuretics alone or in combination with Beta-Blockers<sup>13-20</sup>. Because long-term follow-ups of patients with treatment-induced diabetes has proven its association with an increased cardiovascular risk<sup>21,22</sup> this has to be taken into account when deciding how to start drug treatment of hypertension. In an elderly patient the limited life expectancy may make the diabetogenic effect of diuretics ( $\pm$  Beta-Blockers) less important than the need of obtaining early protection by an adequate blood pressure reduction, which diuretics favour. In young or middle-age patients, however, long-term exposure to an increased chance of becoming diabetic may remove the benefit of blood pressure control and even reduce rather than increasing patients' protection against cardiovascular morbid or fatal events. At the time when cardiovascular prevention is more and more linked to comprehensive interventions aimed at reducing the total cardiovascular risk<sup>3</sup> failure to consider this problem can hardly be condoned. This applies also to health providers whose wish to immediately save on drug cost made in some countries (e.g. Italy) premium on its long term negative consequences for cardiovascular prevention.

The diabetogenic effect of conventional treatment deserves few further remarks. One, in ALLHAT<sup>20</sup> data were analysed on an intention-to-treat basis. However, a considerable number of patients (>20%) did not follow the prescribed treatment regimen but took only or additionally drugs belonging to the comparison classes. This makes it likely that on-treatment data would show an even greater difference of new onset diabetes in patients treated with diuretics vs those treated with the other two drugs. Two, the adverse effects of diuretics and Beta-Blockers on glucose metabolism have a wider reach than that displayed by figures on new onset diabetes. In the ALPINE Study<sup>23</sup>, for example, diuretic treatment markedly increased the incidence of the metabolic syndrome as compared to a treatment based on an angiotensin II antagonist. Furthermore, in the INVEST Study diabetic hypertensive patients treated with a combination of a beta-blocker and a diuretic showed a significant increase in the use of antidiabetic drugs as compared to patients treated with a calcium antagonist and an ACE-inhibitor combination<sup>15</sup>. Finally, diuretics have little or no diabetogenic (and other dysmetabolic) effect at low doses at which, however, also the antihypertensive effect is inadequate. At a dose at which these drugs lower blood pressure, e.g. 25 mg of hydrochlorothiazide, the diabetogenic effect is clearly evident and so is the increased incidence of metabolic syndrome, the greater use of antidiabetic drugs and the reduction in serum potassium<sup>15,23</sup>.

## ASSESSMENT OF SUBCLINICAL ORGAN DAMAGE

The JNC recommendations do not give particular importance to subclinical organ damage<sup>1</sup>. This is in contrast with the European Guidelines<sup>2</sup> which regard it a key element for assessing both total cardiovascular risk and benefit of treatment. This is based on the consideration that 1) several measures of organ damage (echographic left ventricular hypertrophy, ultrasonographic assessment of carotid artery wall thickening, modest increases in serum creatinine (or reductions in calculated creatinine clearance) and microalbuminuria represent a risk factor or marker for cardiovascular disease, 2) subclinical organ damage has a high prevalence in the hypertensive population and can thus often allow proper identification of high risk patients and 3) evidence is available that improvement in organ damage by treatment is accompanied by a more favourable prognosis<sup>24-25</sup>. This improvement is the real goal of treatment in hypertensive patients who are young, middle aged and not at high risk in which a blood pressure reduction is pursued not for preventing an unlikely morbid or fatal event in the following few years but to avoid progression of organ damage that could emerge as an event many years later. Clinically validated measures of organ damage thus offer a long-term perspective which is missed if only evidence from trials is taken into account. Although valuable, this evidence is limited to high risk patients and only covers a small fraction of life expectancy.

## CONCLUSIONS

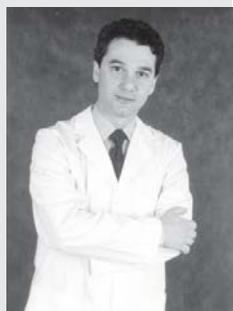
Hypertension guidelines can represent valuable advice for defining what is correct and what is wrong in clinical practice for high blood pressure management. As previous pointed out, although a number of differences characterized the American and the European Guidelines, a large consensus exists on the need to adequately treat and control high blood pressure values and thus to reduce cardiovascular complications. Both these goals represent the main objectives of the therapeutic approach.

## REFERENCES

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-71.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for

- Practice Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
4. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT). *J Hypertens* 2001; 19: 819-25.
  5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J for the ASCOT Investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
  6. Moser M. The JNC VII: stepped care is alive and well. *Clin Hypertens* 2003; 5: 187-90.
  7. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, Godwin J, Ozilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview or randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
  8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
  9. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretic for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
  10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
  11. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-30.
  12. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, Cobb L, Rautaharju PM, Copass MK, Wagner EH. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *New Engl J Med* 1994; 330: 1852-7.
  13. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 34: 1129-33.
  14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
  15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
  16. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICROHOPE Substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  17. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. 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.
  18. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
  19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
  20. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
  21. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-4.
  22. Skafor ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *Br Med J* 1989; 298: 1147-52.
  23. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE Study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-74.
  24. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou B, Rokkedal J, Dahlof B. Regression of left ventricular hypertrophy: treatment effects and prognostic implications in the LIFE trial. *J Hypertens* 2002; 20: S4.
  25. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.

## Rigidez arterial, um novo enfoque na avaliação cardiovascular



A hipertensão arterial tem sido considerada como um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de desfechos cardiovasculares, tais como a doença cerebrovascular, a doença arterial coronariana, a insuficiência cardíaca e a doença arterial obstrutiva periférica.

Na prática clínica, apenas dois pontos específicos e arbitrários da curva tensional têm sido utilizados para a determinação da pressão arterial e conseqüente avaliação do risco cardiovascular: o pico sistólico (pressão arterial sistólica - PAS) e a pressão diastólica final (pressão arterial diastólica - PAD). No passado, a PAD chegou a ser considerada como a melhor medida de avaliação da gravidade da hipertensão e como alvo principal do tratamento. Posteriormente, estudos epidemiológicos demonstraram que a PAS estava mais associada ao risco cardiovascular que o componente diastólico, principalmente em indivíduos com mais de 50 anos, e que a pressão de pulso (PP), que representa o componente pulsátil da pressão arterial, revelava-se como um marcador independente ainda mais potente de risco cardiovascular, principalmente para o desenvolvimento do infarto do miocárdio e a da insuficiência cardíaca.

A rigidez arterial é um dos principais determinantes da PAS e da PP e tem-se mostrado como um preditor de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular. Artérias centrais (elásticas) apresentam um enrijecimento progressivo com a idade, enquanto as artérias periféricas (musculares) sofrem menor influência do envelhecimento. O enrijecimento arterial pode ser modificado por determinantes genéticos e adquiridos. Muitas condições clínicas como hipertensão, aterosclerose, diabetes, hiper-homocisteinemia, tabagismo e insuficiência renal têm sido associadas a um aumento da rigidez arterial, predominantemente da aorta, demonstrando um envelhecimento arterial acelerado nessas condições. Muitas dessas condições clínicas determinam um aumento da rigidez arterial, independentemente da detecção clínica do aumento da pressão arterial.

As propriedades visco-elásticas das grandes artérias podem ser avaliadas, principalmente pelas medidas de complacência, distensibilidade e rigidez arteriais. A rigidez arterial tem sido a mais estudada dessas propriedades, por meio de métodos validados e estudos observacionais, prospectivos e epidemiológicos.

O propósito desse número da Revista Brasileira de Hipertensão sobre Rigidez Arterial é apresentar os conceitos fundamentais relativos ao tema, as mais importantes evidências da utilidade dos métodos de sua quantificação, bem como as suas aplicações clínicas e prognósticas.

Para tanto, contamos com a participação dos mais importantes pesquisadores brasileiros nessa área do conhecimento, assim como a especialíssima colaboração internacional do Prof. Michel Safar, da França, um dos pioneiros no estudo da rigidez e das propriedades mecânicas das artérias.

Espero que os leitores tirem o maior proveito da Revista e que a difusão destes conhecimentos contribua tanto para aqueles que se dedicam à pesquisa quanto para os clínicos, com o intuito maior de ampliar a discussão acerca dos mecanismos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares para que, assim, possamos avaliar e cuidar melhor de nossos pacientes.

Marcus Vinícius Bolívar Malachias  
*Editor Convidado*

# Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas

## Arterial stiffness: Concept and methodological implications

Roberto de Sá Cunha<sup>1</sup>

### RESUMO

A presente revisão tem por objetivo fornecer ao clínico uma visão histórica e crítica sobre o conceito de rigidez arterial. Nos últimos dez anos, o número de estudos clínicos sobre a rigidez arterial tem aumentado exponencialmente, sinalizando o crescente interesse sobre esse parâmetro como determinante da homeostase e como marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular. Há uma enorme quantidade de parâmetros e índices de rigidez arterial empregados em tecnologias bastante distintas. Em teoria, a melhor maneira de se medir a rigidez arterial seria uma análise precisa, ponto a ponto, da relação entre a pressão de distensão da artéria e sua variação de volume ou diâmetro. Tal abordagem, infelizmente, exclui a aorta, o que limita a sua extrapolação para a avaliação da complacência arterial total. A velocidade de onda de pulso, apesar de ser uma medida indireta de rigidez, tem seu significado físico isento de contestação. Essa medida tem-se mostrado reprodutível e factível em estudos de larga escala. Os equipamentos disponíveis no mercado têm-se tornado mais acessíveis, o que, em médio prazo, pode tornar essa metodologia aplicável à prática clínica. A repercussão da rigidez sobre o contorno do pulso arterial também é um marcador de risco cardiovascular, e a sua avaliação qualitativa, juntamente com os índices de reflexão, pode fornecer uma visão singular do ambiente hemodinâmico central e da real sobrecarga imposta pelos grandes troncos arteriais ao trabalho do coração.

### PALAVRAS-CHAVE

Rigidez arterial, hipertensão arterial, pulso arterial

### ABSTRACT

The present review aims to offer to the clinician a brief historical and critical insight about the concept of arterial stiffness. In the last 10 years we are experiencing a huge increase in clinical studies concerning large artery stiffness which indicates a growing interest in this parameter as a determinant of cardiovascular homeostasis and disease. However, there is now a plethora of arterial stiffness devices, parameters and indexes, used by large number of different technologies. Theoretically, the best way to determine arterial stiffness it would be an accurate analysis of the curvilinear relationship of the distending pressure and the changes in diameter obtained at the same point. Unfortunately, until now this ideal approach excludes the aorta and limits the extrapolation to the total arterial compliance. Pulse wave velocity, although indirectly measures arterial stiffness, is widely accepted on physical grounds and has been successfully used in large scale clinical studies and is not far from being an established risk factor. There are major consequences of large artery stiffening to the central pulse wave contour, and the estimation of wave reflexion indexes is now being intensively investigated as a marker of cardiovascular risk. This approach can provide non-invasively a unique vision of the central haemodynamic environment and to the real burden imposed by the large arteries to the heart.

### KEY WORDS

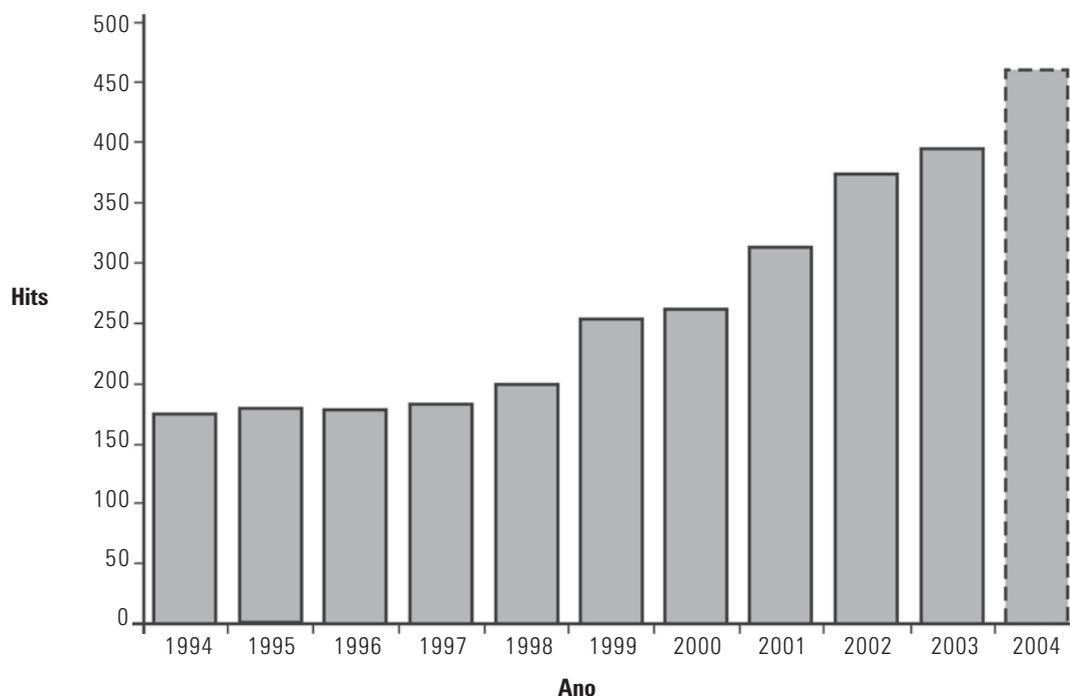
Arterial stiffness, arterial hypertension, arterial pulse

Em que pese ainda uma certa indefinição a respeito da terminologia a ser empregada, e sobretudo da tecnologia de consenso a ser incorporada à estratificação do risco cardiovascular, os estudos sobre rigidez arterial produzidos nos últimos 12 anos têm crescido de forma exponencial (Figura 1).

O propósito desta revisão é proporcionar ao clínico uma informação sintética do enorme volume de estudos recentes sobre a avaliação da rigidez arterial, principalmente ensaios clínicos e estudos populacionais, os quais têm empregado diferentes equipamentos, parâmetros e metodologias.

Recebido: 14/06/2004 Aceito: 03/07/2004

<sup>1</sup> Clínica de Investigação Cardiovascular, Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo. Correspondência para: Fisiologia/UFES - Av. Mal. Campos, 1468 - CEP 29055-330 - Vitória/ES. Fone/Fax: (27) 3335-7328; e-mail: robertos@npd.ufes.br



**Figura 1.** Rigidez arterial na literatura (PubMed) – Evolução anual: número de *hits* obtidos usando as palavras-chave: Arterial Stiffness OR Arterial Distensibility OR Arterial Compliance OR Pulse Wave Velocity. Valores de 2004 foram estimados.

Apesar do grande destaque observado na literatura especializada, a rigidez arterial ainda tem sido considerada como uma lesão de órgão-alvo, cujo aparecimento tem significado prognóstico adverso, assim como a hipertrofia ventricular esquerda ou a nefroesclerose. A rigidez arterial, pelo contrário, é atualmente compreendida como um real determinante da hipertensão arterial, sobretudo de sua forma mais comum que é aquela relacionada ao envelhecimento<sup>1</sup>. Esse novo conceito reveste-se de grande importância, uma vez que estudos populacionais de prevalência de hipertensão, como o NHANES III, mostram que 74% dos hipertensos americanos têm mais de 50 anos<sup>2</sup>.

Uma dos maiores equívocos relativos a este mister vem da confusão que se faz entre aterosclerose (infiltração gordurosa) e arteriosclerose (enrijecimento arterial). As duas situações estão comumente relacionadas, porém, em populações tradicionalmente livres de aterosclerose (comunidades rurais da China, por exemplo), a perda progressiva de distensibilidade arterial com o envelhecimento foi amplamente documentada<sup>3</sup>.

Em 2004, comemorou-se os 100 anos da aferição simultânea pela esfigmomanometria da pressão sistólica e diastólica<sup>4</sup>, considerada por muitos como o marco da história moderna da hipertensão arterial. É inegável, porém, que, em decorrência do desenvolvimento da esfigmomanometria e da atração irresistível que as medidas de quantidade produzem nos

clínicos e nos cientistas, as aferições de qualidade do pulso arterial tenham sido menos valorizadas por quase um século.

As propriedades qualitativas do pulso arterial há muito vêm intrigando os estudiosos da fisiologia e da doença cardiovascular. Stephen Hales<sup>5</sup>, em 1733, além de medir pela primeira vez de forma invasiva a pressão arterial de um animal, descreveu as grandes artérias como amortecedoras e condutoras, comparando-as ao *windkessel* (tradução alemã da cúpula de ar dos antigos carros de bombeiros). Ainda que utilizado até hoje, este modelo é limitado, pois não considera a intensa reflexão que ocorre na árvore arterial.

A análise do contorno do pulso arterial, que é feita atualmente de forma não-invasiva, foi descrita de forma precisa no século XIX (esfigmografia)<sup>6</sup>, incluindo uma detalhada descrição dos efeitos do nitrato sobre os diversos componentes da onda de pulso<sup>7</sup>. As primeiras aferições da velocidade de onda de pulso datam também do mesmo período, com equações oriundas da física newtoniana que descreviam a velocidade da onda sonora no ar rarefeito<sup>8</sup>. As propriedades mecânicas das grandes artérias são, portanto, um tema antigo, cuja importância direta na determinação de doença cardiovascular somente nos últimos anos pôde ser confirmada<sup>9</sup>.

Por que não utilizamos o termo elasticidade arterial ao invés de rigidez arterial? A questão é que, em termos físicos, a elasticidade pode ser vista como a força que um material

opõe à sua deformação, logo, ao contrário do sentido leigo da palavra, quanto mais rígido, mais elástico. O módulo elástico (pressão por  $\text{cm}^2$  necessária para um aumento teórico de 100% do diâmetro) é, portanto, maior no aço do que na borracha natural. Assim, apesar de não ser um parâmetro, o termo genérico rigidez (da raiz latina rigor) tem sido preferido por levar a menores distorções.

Teoricamente, a melhor maneira de descrevermos o comportamento elástico de uma artéria seria a medida da complacência arterial obtida através da análise da relação entre a variação do volume ou diâmetro ( $\Delta V$  ou  $\Delta D$ ) e a variação da pressão de distensão ( $\Delta P$ ). Tendo em vista a heterogeneidade da composição da parede arterial, a relação pressão-volume é curvilínea, com o início da distensão mais fácil (elastina) do que o final (colágeno). Pode-se ainda identificar nesta curva, com a tangente de pontos específicos, a relação instantânea de complacência-pressão. No entanto, a complacência arterial é provavelmente o termo mais erroneamente empregado, porque está longe de refletir uma propriedade mecânica intrínseca da artéria. Imaginemos uma artéria teórica, cujo diâmetro de  $1.000 \mu\text{m}$  seja distendido até  $1.050 \mu\text{m}$  a cada pulso de 40 mmHg (PAS-PAD). Comparemos com uma segunda artéria, cujo diâmetro inicial seja de  $1.400 \mu\text{m}$  e que, em resposta aos mesmos 40 mmHg, atinja o diâmetro de  $1.450 \mu\text{m}$ . Ambas têm a mesma complacência ( $12,5 \mu\text{m}/\text{mmHg}$ ) e são obviamente diferentes. Ao corrigirmos (dividindo) as duas complacências pelo diâmetro inicial, obtemos a distensibilidade de  $0,0125 \text{ mmHg}^{-1}$  na primeira artéria contra  $0,0089 \text{ mmHg}^{-1}$  na segunda. Distensibilidade, portanto, reflete uma propriedade mecânica intrínseca da artéria, porque leva em conta seu diâmetro inicial<sup>1</sup>. Neste sentido, devemos lembrar que uma das explicações para o aumento do diâmetro da aorta no envelhecimento é a preservação da complacência (por aumento do diâmetro) em resposta à perda progressiva da distensibilidade<sup>10</sup>.

A determinação direta da distensibilidade arterial é muito difícil, pois depende da medida simultânea do diâmetro e da pressão arterial no mesmo ponto. Pode-se medir dinamicamente o diâmetro com precisão micrométrica através da técnica de echo-tracking, que consiste na identificação ultrassonográfica dos movimentos da parede arterial. Tais valores são plotados com valores de pressão medidos no mesmo local<sup>11</sup>. Isso limita tal técnica às artérias superficiais, como a radial e a carótida, com a pressão medida por pletismografia (Finapres) ou tonometria. Uma alternativa seria usar as medidas de diâmetro carotídeo sistólico e diastólico e calcular um índice absoluto e relativo de distensão arterial<sup>12</sup>.

A precisão com que as paredes da aorta são dinamicamente visualizadas na ressonância magnética tem levado alguns autores a advogar a favor desta técnica com a

perspectiva futura de incluí-la na avaliação da função arterial<sup>13</sup>. Contudo, apesar da precisão, mas face ao custo, é pouco provável que esta técnica seja aplicada rotineiramente na avaliação da rigidez arterial.

Uma das recomendações gerais do Task Force III sobre rigidez arterial consiste na utilização de parâmetros compostos por grandezas físicas e não por índices derivados<sup>14</sup>. São, portanto, considerados de valor limitado os estudos que utilizam índices de significado físico mais remoto como o stiffness index<sup>15</sup> e a análise matemática do decaimento da pressão diastólica<sup>16</sup>.

Outra abordagem da complacência arterial sistêmica, em uma visão simplista, poderia ser feita através da relação entre o volume de ejeção sistólico e a pressão de pulso. Este parâmetro foi amplamente utilizado em estudos longitudinais pelo grupo da Universidade de Cornell, com resultados de certa forma concordantes com a literatura<sup>17</sup>. Tal método, contudo, é possivelmente o pior dos índices de avaliação da rigidez arterial, visto que demanda ecocardiograma, medida da pressão na artéria braquial e aplicação de uma fórmula que leva em conta a idade para a transformação em pressão de pulso central. Essa fórmula só obteve uma correlação com a pressão de pulso central de cerca de 0,30 em estudos invasivos. Por fim, desconsidera o papel da reflexão na formação da pressão de pulso, um erro que sempre aumenta com a idade. Em nosso laboratório, tal parâmetro mostrou-se inferior à velocidade de onda de pulso (VOP) no que se refere ao poder preditor de massa, geometria e função diastólica do ventrículo esquerdo em indivíduos hipertensos<sup>18</sup>.

De que forma então podemos medir a rigidez em larga escala? A relação entre a VOP e a distensibilidade arterial, descrita por Moens e Korteweg<sup>8</sup> em 1876 (Equação 1), foi revista por Bramwell e Hill<sup>19</sup> em 1922 (Equação 2).

$$VOP = \sqrt{\frac{E \times h}{2R \times \rho}}$$

Onde E = módulo elástico, h = espessura, R = raio e  $\rho$  = densidade do sangue.

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{d}}$$

Onde d = distensibilidade.

Desta forma, podemos medir de forma indireta e não-invasiva a rigidez arterial através da VOP. Basta para isso que tenhamos acesso a dois segmentos da árvore arterial e, com a distância medida, calculemos o intervalo de tempo entre o aparecimento dos dois pulsos arteriais. A forma com que obtemos os pulsos é variada. Pode, por exemplo, ser por meio de tonometria ou Doppler arterial, com a medida do tempo entre a onda R do eletrocardiograma e o tempo de aparecimento do sinal do pulso. Normalmente, são feitas medidas de tempo em artérias de forma separada e depois feita a subtração, o que pode dar margem a imprecisões.

O maior problema da VOP não é exatamente a forma pela qual se obtêm os pulsos, mas como é determinado o início da onda de pulso nas aquisições automáticas. Quem já fez medidas manuais sabe que diferenças mínimas no reconhecimento do "pé" da onda (a única parte do pulso não afetada pela reflexão) podem determinar enormes erros na medida da VOP. Vários algoritmos e equipamentos automáticos foram testados e validados, e o Complior (Artech, França), atualmente na sua terceira versão, é o que tem o maior número de estudos em sua documentação<sup>20</sup>. Longe de ser isento de erros, este método de medição da rigidez aórtica através da VOP carotídeo-femoral tem a vantagem de avaliar a distensibilidade do segmento arterial, que responde por mais de 80% da complacência arterial e que é normalmente inacessível aos métodos não-invasivos. Uma das suas limitações importantes reside na falta de uniformidade na medida da distância com fita métrica entre a carótida e a femoral. A aorta está longe de ser retilínea, sobretudo no idoso. Se tomarmos isso como um erro sistemático para que um estudo possa ser comparado a outro, temos que assumir o mesmo erro. Os volumes abdominal e das mamas também são fontes teóricas de imprecisão nessa medida<sup>21</sup>.

Não podemos nos esquecer que a VOP varia com a raiz quadrada do inverso da distensibilidade, e que ao se planejar um estudo clínico devemos considerar um número considerável de indivíduos face ao significado fisiológico e clínico de pequenas variações da VOP.

É possível que as maiores limitações nos estudos clínicos de VOP estejam em suas interpretações. Longos debates já foram travados sobre a necessidade ou não de se ajustar os valores obtidos de VOP para os valores de pressão arterial. A distensibilidade e a VOP são reconhecidamente pressão-dependentes, e isso vale tanto para artérias como para uma câmara de ar. Ora, se dissermos que negros, com maior pressão arterial, têm maiores valores de VOP do que brancos<sup>22</sup>, com menor pressão arterial, sem o devido ajuste estatístico em que ambos os grupos tenham a mesma pressão, não estaríamos dizendo nada. Ou, ainda, se usarmos um anti-

hipertensivo eficaz, a VOP deve cair. Para discernirmos se ocorreu um mero efeito da pressão ou uma real interferência da medicação sobre a rigidez, serão necessários ajustes das medidas de VOP para a pressão arterial. Mais além na polêmica estaria a escolha de qual pressão (sistólica, diastólica ou média) deveria ser usada como fator de correção. Há argumentos para as três entre os expertos e, possivelmente, se uma diferença é realmente pressão-independente, o ajuste de qualquer uma delas será suficiente. O mesmo raciocínio se aplica quanto à idade. Somente faz sentido falarmos de diferenças de VOP, que quase triplica da adolescência aos 80 anos, se ajustarmos as diferenças de idade.

Por fim, devemos considerar a análise do contorno do pulso arterial, que, ainda que em termos estritos, não representa a rigidez arterial<sup>14</sup>. Quando as artérias se enrijecem, ocorrem mudanças do contorno do pulso face às alterações do componente incidente e, sobretudo, do componente refletido, que, trafegando em velocidade maior, soma-se à sístole (índice de incremento) ao invés da diástole. Reduz-se então a pressão diastólica (oferta de  $O_2$  ao miocárdio) e aumenta-se progressivamente a pressão sistólica (consumo miocárdico de  $O_2$ ). Assim, o contorno do pulso pode representar uma consequência da rigidez e não a rigidez em si. Como exemplo disso, há o fato de indivíduos de baixa estatura apresentarem maior índice de incremento apenas porque o trajeto da onda de pulso é menor e facilita a reflexão precoce<sup>23</sup>. A análise do contorno do pulso arterial pode ser feita através de fotopleto-metria com análise matemática da onda de pulso volumétrico e inferências sobre a magnitude da reflexão arterial. Para tanto, pode-se utilizar um oxímetro sensível, capaz de gerar a onda de pulso, acoplado a um sistema de aquisição e análise digital. Recentemente, foi desenvolvido um equipamento de avaliação da rigidez por fotopleto-metria digital (Fukuda FCP-3166), já devidamente validado, que automaticamente deriva a curva de pressão e fornece os índices de reflexão<sup>24</sup>. Trata-se de um método de custo relativamente baixo e de fácil manuseio. Dentre as suas limitações está a crítica de estarmos inferindo sobre fenômenos arteriais centrais através de um leito arterial periférico.

Em meados dos anos 1980, foi desenvolvido o tonômetro de aplanção (Millar Instruments, EUA), que reproduz com fidelidade todo o contorno do pulso arterial obtido por métodos invasivos. Como limitações deste método temos o fato de que, para se reproduzir a pressão intra-arterial, o leito arterial superficial precisa ser achatado contra uma resistência, o que torna o exame difícil em muitos e impossível em obesos<sup>25</sup>. Em meados dos anos 1990, Michael O'Rourke, usando um algoritmo convolucional<sup>26</sup> que estabelecia as relações entre o pulso radial e o aórtico medidos de forma invasiva, elaborou

um aparelho no qual, através da tonometria radial, obtinha a reconstituição do pulso aórtico (Sphygmocor(r), Attcor, Austrália). É possível que as mesmas informações obtidas no pulso aórtico ressintetizado por software estejam disponíveis na tonometria carotídea que foi definitivamente validada como instrumento de avaliação do índice de incremento aórtico<sup>27</sup>.

Finalmente, existe uma pergunta feita repetidas vezes pelo clínico não familiarizado no assunto que deve ser respondida. Estamos discutindo a melhor maneira de avaliarmos a rigidez arterial porque, em consequência desta, o pulso é mais amplo, trafega mais rápido, reflete-se precocemente e produz um sobrepulso sistólico que aumenta a pressão sistólica e de pulso. Ora, se o resultado da rigidez é o aumento da pressão de pulso, exaustivamente documentada como preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular, por que não medimos apenas pressão de pulso como avaliação da rigidez arterial? Para respondermos, é preciso ter em mente o conceito de amplificação arterial<sup>1</sup>. Existe um progressivo aumento da pressão de pulso entre as artérias centrais (aorta torácica, por exemplo) e as mais periféricas (braquial, por exemplo). Tal diferença diminui com o envelhecimento, de tal forma que a pressão de pulso aumenta até a sexta década de vida quase que somente nas artérias centrais (face ao seu conteúdo de elastina maior), e que somente a partir desta época é que começamos a observar na periferia (braquial) o aumento da pressão de pulso. Em outras palavras, a pressão de pulso braquial só começa a refletir a rigidez arterial a partir dos 50 anos de idade, enquanto que o enrijecimento central das artérias começa desde o início da vida adulta. Justifica-se, assim, todo o esforço de incluirmos definitivamente a avaliação precoce da rigidez arterial dentro do contexto da estratificação do risco e da prevenção de doença cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

- Nichols W, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Arnold Publisher, 1998.
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96(1):308-15.
- Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71(2):202-10.
- Korotkoff NS. A contribution to the problem of methods for the determination of blood pressure. *Bull Imp Military Med Acad St Petersburg* 1905: 11, 357-342.
- Hales S. *Statistical Essays: Containing Haemastatics*, 1733.
- Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Medical Time Gazzete* 1872;1:62.
- Murrel W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879;80:113-8.
- Moens AI. *Die Pulsekurve*. Leiden, 1878.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33(5):1111-7.
- Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993;73(4):725-64.
- Cunha RS, Dabire H, Bezie I, Weiss AM, Chaouche-Teyara K, Laurent S et al. Mechanical stress of the carotid artery at the early phase of spontaneous hypertension in rats. *Hypertension* 1997;29(4):992-8.
- Cunha RS, Benetos A, Laurent S, Safar ME, Asmar RG. Distension capacity of the carotid artery and ambulatory blood pressure monitoring. Effects of age and hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8(4 Pt 1):343-52.
- Herrington DM, Brown WV, Mosca L. Relationship between arterial stiffness and subclinical aortic atherosclerosis. *Circulation* 2004;26:19-26.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15(5):426-44.
- Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156(17):1983-9.
- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26(3):503-8.
- de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33(3):800-5.
- Abaurre P. Valor preditivo de massa, geometria e função diastólica do ventrículo esquerdo dado por 2 índices de rigidez arterial. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo, 2002.
- Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922;1:891-3.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse-wave velocity-measurement - validation and clinical-application studies. *Hypertension* 1995;26(3):485-90.
- Asmar R. *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. 1st. ed. Paris: Elsevier, 1999.
- Ferreira AV, Viana MC, Mill JG, Asmar RG, Cunha RS. Racial differences in aortic stiffness in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 1999;17(5):631-7.
- London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Metivier F. Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans. *J Hypertens Suppl* 1992;10(6):S93-S95.
- Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000;13(2):165-71.
- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80(6):1652-9.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14(2):160-7.
- Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168-75.

# A rigidez arterial como marcador de lesão no presente e preditor de risco no futuro

Arterial stiffness as a damage marker in the present and a risk predictor in the future

Marcus Vinícius Bolívar Malachias<sup>1</sup>

## RESUMO

O aumento da rigidez arterial tem sido observado com o envelhecimento, podendo servir de referencial para a avaliação da idade biológica vascular. Estudos têm demonstrado que a aorta e as carótidas enrijecem cerca de 10% a 15% em homens e 5% a 10% em mulheres por década de vida. Há comprovações de que o enrijecimento arterial pode ser intensificado por diversas condições clínicas, tais como hipertensão arterial, diabetes melito tipos 1 e 2, aterosclerose, insuficiência renal, hiperhomocisteinemia, tabagismo, síndrome de Marfan, polimorfismos dos genes da enzima de conversão da angiotensina e do receptor AT1 da angiotensina II. Curiosamente, as dislipidemias, *per se*, não têm sido associadas ao aumento da rigidez arterial. Já, a atividade física regular evidenciada em atletas, associou-se a um menor enrijecimento arterial em comparação aos não-atletas. Já há evidências de que o aumento da rigidez arterial representa um marcador independente de risco cardiovascular e global. O aumento da rigidez aórtica tem-se mostrado um preditor de mortalidade por todas as causas em hipertensos, idosos e indivíduos em estágio final da insuficiência renal. Além disso, uma morbimortalidade cardiovascular maior tem sido associada ao aumento da rigidez aórtica, sobretudo em hipertensos, diabéticos, idosos, indivíduos com tolerância reduzida à glicose, transplantados renais e portadores de insuficiência renal terminal. Métodos não-invasivos validados têm permitido quantificar o grau de rigidez com menor grau de dificuldade em diferentes territórios arteriais, porém com maior interesse sobre a aorta e carótidas. Atualmente, tem sido dado um grande destaque à avaliação da rigidez arterial como preditor subclínico independente de risco cardiovascular e global, contudo, ainda faltam evidências de que tal método possa ser incorporado à prática clínica para avaliação individual.

## PALAVRAS-CHAVE

Rigidez arterial, risco cardiovascular, morbidade, mortalidade.

## ABSTRACT

The increase of arterial stiffness has been considered as a marker of biologic vascular age. Several studies have shown that the aorta and the carotids stiffen around 10% to 15% in men, and 5% to 10% in women per decade of lifetime. The arterial rigidity can be increased by several clinical conditions like hypertension, type 1 and 2 *Diabetes mellitus*, atherosclerosis, renal failure, hyperhomocystinemia, smoking, Marfan syndrome and polymorphisms of angiotensin converting enzyme and AT1 receptor angiotensin II genes. In fact, dyslipidemia, *per se*, has not been correlated with increase of arterial stiffness. On the other hand, regular physical activity, as observed in athletes, is associated with low arterial rigidity. There are evidences that the increased arterial stiffness is an independent marker of cardiovascular and global risk. Arterial stiffness is a predictor of global mortality in subjects with hypertension, end-stage renal disease individuals and elderly. Furthermore, increased morbidity and mortality have been associated with increased aortic stiffness, mainly in the presence of hypertension, diabetes, impaired glucose tolerance, elderly, after renal transplant and end-stage renal disease. Non-invasive methods and devices are now available and validated for the evaluation of arterial stiffness. Currently, there is a great interest in arterial stiffness as an independent and subclinical predictor of cardiovascular and global risk, but more data are necessary before introducing this methodology in individual evaluation of clinical practice.

## KEYWORDS

Arterial stiffness, cardiovascular risk, morbidity, mortality.

Recebido: 11/05/2004 Aceito: 01/07/2004

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Centro de Pesquisa e Pós-Graduação – Núcleo Cardiovascular) e Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais  
Correspondência para: Av. do Contorno, 3.915, São Lucas - Belo Horizonte - MG - CEP 30110-060. Fone/Fax: (31) 3241-6000; e-mail: mbolivar@cardiol.br

Historicamente, as grandes artérias foram consideradas como condutos passivos de passagem e distribuição do sangue. Porém, já há algum tempo, estudos têm demonstrado que essas artérias constituem uma complexa unidade funcional com propriedades diversas. Essas propriedades determinam variações na dinâmica circulatória com importantes implicações tanto fisiológicas quanto adaptativas ao envelhecimento e às condições patológicas. Métodos de avaliação da rigidez arterial têm permitido quantificar as alterações das propriedades arteriais, mesmo antes da detecção clínica da hipertensão, do aumento da pressão de pulso e de manifestações clínicas da aterosclerose. As modificações das propriedades mecânicas de condutância e resistência influenciam as ondas de reflexão, interferindo na dinâmica arterial e podem associar-se ao desenvolvimento de alterações mórbidas<sup>1</sup>.

O aumento da rigidez arterial tem sido observado com o envelhecimento, podendo servir de referencial para a avaliação da idade biológica vascular<sup>2</sup>. Estudos têm demonstrado que a aorta e as carótidas enrijecem cerca de 10% a 15% em homens e 5% a 10% em mulheres, por década<sup>3</sup>. Determinantes genéticos e adquiridos, contudo, podem influenciar a progressão da rigidez aórtica com a idade. Há comprovações de que o enrijecimento arterial pode ser intensificado por diversas condições clínicas, tais como hipertensão arterial<sup>4</sup>, diabetes melito 1 e 2<sup>5-10</sup>, insuficiência renal<sup>11</sup>, hiper-homocisteinemia<sup>12</sup>, tabagismo<sup>13</sup>, síndrome de Marfan<sup>14</sup>, polimorfismos dos genes da enzima de conversão da angiotensina e do receptor AT1 da angiotensina II<sup>15</sup>. Curiosamente, as dislipidemias, *per se*, não têm sido associadas ao aumento da rigidez arterial<sup>9</sup>. Já, a atividade física regular dos atletas associou-se a menor rigidez arterial, em comparação aos não-atletas<sup>16</sup>.

## RIGIDEZ ARTERIAL, PRESSÃO SISTÓLICA E PRESSÃO DE PULSO

A hipertensão representa um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Nos estudos epidemiológicos de Framingham e Chicago, a pressão sistólica (PAS) e a pressão de pulso (PP) foram os maiores preditores de doença arterial coronariana<sup>17,18</sup>. Contudo, o aumento da PP foi considerado como um preditor independente de risco para infarto do miocárdio nos estudos MRC, EWPHE, Syst-Eur e Syst-China<sup>18</sup>. Benetos *et al.*<sup>20</sup> demonstraram ainda que a PP representa um fator de risco para infarto do miocárdio tanto em hipertensos quanto em normotensos. Outros estudos, realizados em diferentes populações, têm demonstrado uma associação entre o aumento da PP e outras complicações cardiovasculares como o acidente vascular cerebral e a insuficiência cardíaca, além de determinar um pior prognóstico para os portadores de insuficiência renal<sup>21,22</sup>.

A rigidez arterial é um dos principais determinantes da PP, que, além disso, é também influenciada pela ejeção ventricular. Como a função ventricular tende a manter-se estável ou reduzir com a idade, é o aumento da rigidez arterial – principalmente da aorta e das artérias centrais – o principal determinante da elevação da PP<sup>19</sup>. O aumento da rigidez arterial observado com o envelhecimento ou devido a condições mórbidas promove uma elevação da pressão sistólica e redução da pressão diastólica, com conseqüente aumento da PP, ocasionado um aumento da pós-carga cardíaca, podendo levar à hipertrofia ventricular esquerda e conseqüente redução da perfusão coronariana.

Esses achados despertaram um maior interesse pelo componente pulsátil da pressão arterial. Enquanto a pressão arterial média varia pouco ao longo da árvore arterial, a PP aumenta significativamente das artérias mais centrais para as artérias periféricas, indicando que cada artéria deve ser caracterizada de acordo com sua própria curva de pressão<sup>24</sup>. As alterações detectáveis da rigidez arterial, como aquelas medidas pela aferição da velocidade de onda de pulso, podem preceder em até duas décadas a identificação clínica do aumento da PP.

## RIGIDEZ ARTERIAL COMO MARCADOR DE RISCO INDEPENDENTE

Muitos métodos, invasivos e não-invasivos, têm sido utilizados para avaliar as propriedades arteriais. Um desses métodos é a medida da velocidade de onda de pulso, que é considerado hoje como um clássico marcador da rigidez arterial. Outro método mais recentemente utilizado é a medida da distensibilidade carotídea. Diversos outros métodos e um grande número de equipamentos de avaliação da rigidez arterial têm sido utilizados, e muitos já se encontram validados para aplicação em pesquisas clínicas<sup>25,26</sup>.

Estudos têm demonstrado que a rigidez arterial é um marcador de risco independente das medidas de pressão arterial e de outras variáveis clínicas. Já existem muitas evidências de que o aumento da rigidez, predominantemente aórtica e carotídea, correlaciona-se com alterações em órgãos-alvo, porém não muitas de que esta variável associa-se a maior mortalidade cardiovascular e global, independentemente dos valores de pressão arterial e de outros fatores de risco.

Em um estudo prospectivo de 6.992 homens e mulheres normotensos, Liao *et al.*<sup>27</sup> demonstraram que o aumento da rigidez arterial prévio contribuiu independentemente para o desenvolvimento de hipertensão. Em outros dois estudos, Laurent *et al.*<sup>28,29</sup> demonstraram que o aumento da velocidade da onda de pulso em hipertensos associou-se a maiores taxas de morbidade e mortalidade por acidente vascular cerebral e

demais desfechos cardiovasculares. No acompanhamento de 1.980 hipertensos, por uma média de 4,2 anos, constataram que um aumento de 5 m/s na rigidez aórtica estava associado a um risco de morte por todas as causas de 2,14 (95% IC – 1,71 – 2,67) e um aumento de mortalidade cardiovascular de 2,35 (95% IC – 1,76 – 3,14). Estas correlações foram independentes da idade, doença cardiovascular prévia e presença de diabetes melito.

Cruikshank *et al.*<sup>30</sup> demonstraram que o aumento da velocidade de onda de pulso em diabéticos do tipo 2 e indivíduos com tolerância alterada à glicose, avaliada pelo método de ultra-sonografia com Doppler, destaca-se como um importante preditor independente de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Van Dijk *et al.*<sup>31</sup> também demonstraram que o aumento da pressão de pulso em artéria braquial correlacionou-se com aumento do diâmetro da artéria carótida comum e aumento da mortalidade em indivíduos com tolerância diminuída à glicose.

Um acompanhamento de 79 portadores de insuficiência renal em seu estágio final, acompanhados por 25 meses, demonstrou que o aumento da rigidez arterial estava associado a um risco de morte por todas as causas de 6,4 (95% IC – 1,8 – 23,3), independentemente de outros fatores prognósticos<sup>32</sup>. Uma outra coorte, do mesmo grupo de pesquisadores, agora com 241 indivíduos também portadores de insuficiência renal em seu estágio final, acompanhados por uma média de 72 meses, também comprovou a associação de aumento da rigidez arterial com o aumento do número de mortes por causas cardiovasculares e por todas as causas<sup>11</sup>. Em uma outra publicação, também do mesmo centro de pesquisas, portadores de insuficiência renal em seu estágio final que receberam inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA) e obtiveram conseqüente redução da pressão arterial e melhora da rigidez arterial apresentaram melhor prognóstico que aqueles que só apresentaram redução tensional sem alterações da rigidez aórtica<sup>33</sup>. Esses achados demonstram que a não-modificação das medidas de rigidez aórtica, apesar da redução pressórica com uso de IECA, representam um risco maior de mortalidade.

Meaume *et al.*<sup>34,35</sup>, estudando indivíduos idosos por uma média de 2,5 anos, demonstraram que o aumento da rigidez aórtica, avaliada pela velocidade da onda de pulso, associava-se a um considerável aumento na mortalidade cardiovascular. Indivíduos transplantados renais também apresentaram maior mortalidade cardiovascular associada ao aumento da rigidez arterial, desta vez, avaliada pela medida da distensibilidade carotídea<sup>36</sup>.

Como demonstrado pelos estudos clínicos já descritos, o aumento da rigidez aórtica tem-se mostrado um preditor de mortalidade por todas as causas em hipertensos, idosos e

indivíduos em estágio final da insuficiência renal. Além disso, uma morbimortalidade cardiovascular maior tem sido associada ao aumento da rigidez aórtica, sobretudo em hipertensos, diabéticos, idosos, indivíduos com tolerância reduzida à glicose, transplantados renais e portadores de insuficiência renal terminal. Métodos não-invasivos validados têm permitido quantificar o grau de rigidez com menor grau de dificuldade em diferentes territórios arteriais, porém com maior interesse sobre a aorta e carótidas. Atualmente, tem sido dado um grande destaque à avaliação da rigidez arterial como preditor subclínico independente de risco cardiovascular e global, contudo, apesar do entusiasmo com os dados até agora disponíveis, ainda faltam evidências de que tal ferramenta possa ser incorporada à prática clínica para avaliação individual<sup>19,37</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29(4):999-1006.
- Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):657-63.
- Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1101-8.
- Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):90-7.
- Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992;9:114-9.
- Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT, Heickendorff L. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:748-52.
- Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Increased aortic stiffness in women with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39(7):870-1.
- Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995;23(6):423-30.
- Woolan G, Schnur P, Vabona C, Holf HE. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 1962;25:533-9.
- Malachias MVB, Bortolotto LA, Giorgi DMA, Lopes HF, Guerra-Riccio G, Krieger EM. Increased arterial stiffness and impaired baroreflex sensitivity are correlated in normotensive individuals with type 2 diabetes. *Journal of Hypertension* 2004;22:63S.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99(18):2434-9.
- Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):837-42.
- Failla M, Grappiolo A, Carugo S, Calchera I, Gianttasio C, Mancina G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997;15 Suppl 1:57-60.
- Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdaraix JP. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilatation in Marfan's syndrome. *Circulation* 1999;99:2677-81.
- Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94(4):698-703.
- Tanaka H, De Souza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:127-32.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age

- in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
18. Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Shoenberger JA, Stamler S, Shekelle S, Berkson DM, Paul O, Lepper MH, Lindberg HA. Pulse pressure III. Prognostic significance in four Chicago epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1985;35:283-94.
  19. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *Am J Hypertens* 2002;5(8):754-8.
  20. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JI, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
  21. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281(7):634-9.
  22. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13(4):392-400.
  23. Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, Girerd X, This L, Liu L, Wang JG, Fagard R, Safar ME. Pulse pressure, not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Int Med* 2000;16:1085-9.
  24. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):889-92.
  25. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26(3):503-8.
  26. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000;13(2):165-71.
  27. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szlo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. *Hypertension* 1999;33:800-5.
  28. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.
  29. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
  30. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-90.
  31. van Dijk RA, Deckker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Brachial artery pulse pressure and common carotid artery diameter: mutually independent associations with mortality in subjects with recent history of impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2001;31: 756-3.
  32. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end stage renal disease. *Hypertension* 2001;14:463-8.
  33. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal disease. *Circulation* 2001;103:987-92.
  34. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnicki A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):2046-50.
  35. Meaume S, Rudnicki A, Lynch A, Bussy C, Sebban C, Benetos A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J Hypertens* 2001;19(5):871-7.
  36. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002;20(1):79-84.
  37. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence *J Hypertens* 2002;20(12):2317-25.

# Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas

Functional and structural modifications in large arteries play an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases

Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>

## RESUMO

Alterações funcionais e estruturais das grandes artérias exercem um importante papel na patogênese das doenças cardiovasculares. A hipertensão arterial e o envelhecimento, além de outras doenças sistêmicas que apresentam complicações cardiovasculares, como diabetes melito, dislipidemia, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca, podem induzir estas alterações em diferentes territórios arteriais. A principal alteração da função das grandes artérias é o aumento da rigidez, enquanto que a principal alteração estrutural é o maior espessamento das camadas íntima-média e do diâmetro da artéria carótida. Essas alterações têm sido reconhecidas como precursoras de aterosclerose. Na hipertensão arterial, observa-se aumento da rigidez arterial e da espessura de carótida, enquanto que nas dislipidemias os resultados são mais conflitantes. Em pacientes com insuficiência renal crônica, assim como no diabetes, existem evidências de aumento da rigidez arterial, e em ambas as condições este aumento está associado com um pior prognóstico cardiovascular.

## INTRODUÇÃO

Há um pensamento crescente de que a função anormal das grandes artérias exerce um papel importante na patogênese da doença cardiovascular. Mais recentemente, determinações mais precisas das propriedades elásticas da aorta e das grandes artérias, incluindo medidas angiográficas<sup>1</sup>, ecocardiografia<sup>2</sup>, medidas ultra-sonográficas da aorta abdominal e do

## PALAVRAS-CHAVE

Rigidez arterial, hipertensão, diabetes, insuficiência renal crônica, dislipidemia, insuficiência cardíaca

## SUMMARY

Arterial hypertension and aging, and also another systemic diseases presenting cardiovascular complications as Diabetes mellitus, dyslipidemia, renal failure and heart failure can induce these alterations in different arterial sites. The main functional alteration of large arteries is an increase of stiffness while the main structural modification is an increase of intima media thickness of carotid artery. Both changes have been recognized as a surrogate of atherosclerosis. In arterial hypertension it was observed stiffening and thickening of large arteries, while dyslipidemias showed controversial results. In patients with renal failure as in diabetes, there are some evidences of increased arterial stiffness, and in both diseases it has been correlated to poor cardiovascular prognosis.

## KEY WORDS

Arterial stiffness, arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, chronic renal failure, heart failure

diâmetro carotídeo, ressonância nuclear magnética<sup>3</sup>, angiografia radioisotópica<sup>4</sup> e velocidade de onda de pulso<sup>5</sup>, têm mostrado associações com eventos cardiovasculares e também com aterosclerose coronária. Diversos fatores de risco cardiovascular podem afetar as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias e conseqüentemente promover aumento da rigidez arterial<sup>6</sup>. Estudos caso-control

Recebido: 09/08/2004 Aceito: 18/08/2004

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração (InCor). Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – São Paulo/SP – CEP 05403-000. Fone/fax (11) 3069-5048; e-mail: hipluiz@incor.usp.br

conduzidos em várias populações específicas têm demonstrado a influência deletéria do envelhecimento e outros determinantes, tais como hipertensão, obesidade, dislipidemia, diabetes e insuficiência renal, sobre a rigidez arterial<sup>6,7</sup>. Além disso, alterações da distensibilidade arterial têm sido descritas em pacientes com doença cardiovascular sintomática, tais como AVC, infarto do miocárdio<sup>7</sup> e insuficiência cardíaca. Neste artigo, iremos descrever as alterações das propriedades funcionais das grandes artérias na hipertensão arterial, diabetes melito, insuficiência renal crônica, dislipidemia e insuficiência cardíaca congestiva (resumidas na Tabela 1) e suas implicações no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos das complicações cardiovasculares destas diferentes situações clínicas.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

Em indivíduos com hipertensão arterial, a principal modificação da parede do vaso é a hipertrofia da camada média<sup>7</sup>. Em hipertensos jovens, as alterações das propriedades mecânicas resultam principalmente do efeito hemodinâmico per se (elevação da pressão), pois a redução da distensibilidade e da complacência arterial de carótida desaparecem em condições isobáricas<sup>8</sup>. Entretanto, em alguns outros territórios, tais como a artéria femoral ou mesmo a aorta torácica, alterações intrínsecas da rigidez (rigidez aumentada em condições isobáricas, por exemplo) podem ser observadas<sup>9</sup>. Em indivíduos com hipertensão, mecanismos ativos dentro da parede arterial estão certamente envolvidos porque, em artérias musculares periféricas – tais como a artéria radial –, o diâmetro é inalterado apesar da elevada PA, enquanto que em artérias centrais, o diâmetro está aumentado em proporção ao aumento da PA<sup>8</sup>.

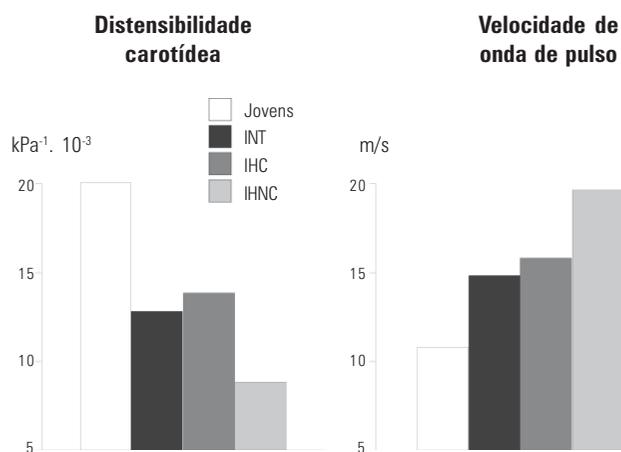
Entre os hipertensos mais idosos, a hipertrofia medial está associada a um desenvolvimento considerável de matriz extracelular da média e mesmo da adventícia. Este padrão histomorfológico está associado a complacência e distensibilidade arteriais reduzidas independentemente do nível da PA<sup>10</sup>. Novamente, essas alterações são observadas nas artérias centrais, mas não nas periféricas. Por fim, no envelhecimento associado à hipertensão, as alterações da rigidez arterial podem ser ainda mais intensas e evidentes. Em estudo com hipertensos idosos controlados e não controlados, nós observamos que o grupo que apresentava a maior redução da distensibilidade carotídea e os maiores valores de VOP (rigidez aórtica) era o dos idosos sem controle adequado da PA, e que o controle adequado da PA tornou os valores semelhantes aos dos idosos normotensos, mas que todos esses valores foram diferentes dos encontrados em grupos de indivíduos mais jovens (Figura 1)<sup>11</sup>. Em pacientes hipertensos, o fator mecânico representado pela elevada pressão arterial contribui muito para as alterações da rigidez arterial observadas em indivíduos mais jovens, enquanto que as alterações intrínsecas da parede arterial exercem um papel mais importante em indivíduos mais idosos<sup>7</sup>. Além do efeito hemodinâmico isolado sobre as propriedades funcionais e estruturais dos grandes vasos, a hipertensão arterial pode modificar essas propriedades através de alterações dos

**Tabela 1.** Principais efeitos da hipertensão, diabetes, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e dislipidemias sobre a rigidez arterial e suas relações com mortalidade cardiovascular.

	RIGIDEZ ARTERIAL		
	Artérias elásticas	Artérias musculares	Relação com mortalidade CV
Hipertensão Arterial	↑	↔	++
Dislipidemia	↑ (adultos) ↓ (jovens)	?	?
Insuficiência renal	↑↑	↑↑	++
Diabetes	↑↑	↑?	+
Insuficiência cardíaca	↑	↑	?

↑↑ = fortes evidências; ↑↓ = algumas evidências; ? = sem evidências ou duvidosas

**Figura 1.** Valores da distensibilidade carotídea e da velocidade de onda de pulso de acordo com a idade e o controle da pressão arterial (Adaptado com permissão de Hanon et al<sup>13</sup>).



INT = idosos normotensos, IHC = idosos hipertensos controlados, IHNC = idosos hipertensos não-controlados

diferentes sistemas envolvidos no controle da pressão arterial. Por exemplo, a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ter um importante papel na regulação da rigidez arterial em hipertensos, pois a angiotensina II estimula a hipertrofia de células musculares lisas vasculares e o acúmulo de colágeno, enquanto a aldosterona promove aumento da matriz extracelular pelos fibroblastos, sendo que ambas as alterações têm repercussões sobre a função dos grandes vasos<sup>12</sup>. As modificações das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias em hipertensos parecem ser também geneticamente mediadas. Neste sentido, demonstrou-se que em hipertensos as variantes genéticas do receptor AT1 da angiotensina II (AT1-1166A/C)<sup>13</sup> e da aldosterona sintase (CYP11B2\_344T/C)<sup>14</sup> são determinantes significantes da rigidez arterial. Demonstramos também que o polimorfismo do gene da elastina<sup>15</sup> determina alterações da rigidez na artéria carótida de hipertensos, enquanto que o polimorfismo da proteína G determina alterações estruturais da artéria radial<sup>16</sup>. Recentemente, o aumento da rigidez arterial detectado por modificações na VOP ou na morfologia das ondas de pulso tem sido associado com maior risco cardiovascular em hipertensos, principalmente com coronariopatia<sup>6</sup>. Em um desses estudos, envolvendo uma coorte constituída de 1980 pacientes hipertensos, a distensibilidade aórtica determinada pela medida da velocidade de onda de pulso pelo método Complior<sup>®</sup> mostrou-se um preditor independente de mortalidade cardiovascular e por todas as causas<sup>5</sup>. Em um seguimento médio de 9,3 anos, um aumento da VOP de 5 m/s apresentou um risco relativo de 2,14 e de 2,35 ( $p < 0,0001$ ) para mortalidade por todas as causas e para a mortalidade cardiovascular, respectivamente.

## DISLIPIDEMIA

Diversos estudos em animais e humanos têm mostrado dados conflitantes dos efeitos do excesso de lípidos sobre a rigidez arterial<sup>17-24</sup>. Dados experimentais demonstraram um aumento inesperado na distensibilidade aórtica em um estágio mais precoce de aterosclerose experimental induzida por dieta, mas que diminui em paralelo a progressão do ateroma nos estágios mais tardios da doença, tornando a artéria mais rígida<sup>19,22</sup>. No entanto, em humanos os resultados são mais controversos, em parte porque as alterações lipídicas freqüentemente vêm acompanhadas de comorbidades, como hipertensão, aterosclerose e diabetes, que influenciam diretamente as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias<sup>20</sup>. Nesses casos, o efeito isolado da dislipidemia sobre a distensibilidade arterial fica difícil de ser determinado, e, por isso, diversos estudos em indivíduos com hipercolesterolemia familiar, principalmente

jovens, tentaram demonstrar alterações da distensibilidade arterial devido exclusivamente à elevação dos lípidos<sup>17,21,24</sup>. Em um desses estudos, Lehmann *et al.*<sup>21</sup> demonstraram a presença de aortas mais distensíveis em pacientes jovens (menos de 24 anos) com hipercolesterolemia familiar quando comparados com jovens saudáveis pareados por sexo e idade. Nesse mesmo estudo, demonstraram-se correlações positivas entre a complacência aórtica e os níveis de colesterol total, LDL-colesterol e duração da doença e uma correlação negativa com HDL-colesterol. Para os autores, esses valores anormais elevados de complacência aórtica nas fases mais precoces de aterosclerose (aterose) são relacionados à infiltração de LDL-colesterol na íntima e formação de células espumosas, que é provavelmente o principal evento responsável pela distensibilidade aórtica inicialmente elevada. Mais tardiamente, com o avançar da idade, a aterose evolui para um componente mais esclerótico devido ao acúmulo de tecido conectivo na parede vascular, e desta forma, as artérias e as relações entre distensibilidade arterial e LDL-colesterol modificar-se-ão. Reforçando essa teoria, os mesmos autores mostraram que adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica têm aortas menos distensíveis do que normocolesterolêmicos, com uma correlação inversa entre LDL-colesterol e distensibilidade aórtica<sup>25</sup>. Observando-se esses dados, podemos dizer que o efeito da elevação dos lípidos sobre as propriedades funcionais das grandes artérias predominantemente elásticas tem relação direta com a idade. Mais recentemente, um estudo envolvendo um grande número de indivíduos, utilizando a tonometria de aplanção, demonstrou que o índice de amplificação (um reconhecido índice de rigidez arterial), a pressão de pulso central e a VOP estão aumentados em indivíduos com hipercolesterolemia quando comparados com controles normocolesterolêmicos, demonstrando que a hipercolesterolemia está realmente associada a rigidez arterial sistêmica e aórtica aumentada<sup>26</sup>. Se a associação com hipercolesterolemia apresenta resultados controversos, a associação da rigidez arterial com níveis de triglicérides em indivíduos saudáveis é muito fraca ou inexistente<sup>27</sup>.

Podemos resumir as principais correlações entre rigidez arterial e dislipidemia nos seguintes pontos:

- População geral e indivíduos saudáveis: nenhuma correlação da rigidez com colesterol total; correlação positiva com HDL-colesterol e resultados controversos com LDL-colesterol.
- Pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica: a distensibilidade aumenta na fase mais precoce e diminui nas fases mais tardias; aumento da pressão de pulso central em adultos.

- c) Pacientes com hipertensão: nenhuma correlação entre distensibilidade arterial e dislipidemia, exceto em subgrupos.
- d) Pacientes com insuficiência renal crônica e doença coronariana: diminuição da distensibilidade arterial correlacionada inversamente com LDL-colesterol e diretamente com HDL-colesterol.

## DIABETES MELITO

O diabetes melito é um dos principais fatores de risco cardiovascular, onde as principais causas de mortalidade são consequências de lesões ateroscleróticas de grandes artérias, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Diversos estudos têm demonstrado alterações das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias em diabéticos, principalmente aumento da rigidez arterial em diabéticos tanto do tipo 1 quanto do tipo 2. Um dos mecanismos principais dessas alterações é relacionado à resistência à insulina e glicação do colágeno. Iremos apresentar separadamente as alterações observadas nos dois tipos da doença.

### DIABETES TIPO 1

Um recente ensaio clínico<sup>28</sup> envolvendo 3.250 pacientes com diabetes tipo 1 demonstrou que a pressão de pulso foi associada com a idade, mas também com a existência de complicações microvasculares, como microalbuminúria e retinopatia, suportando o conceito de um envelhecimento vascular acelerado nessa patologia, visto que a pressão de pulso é um marcador de aumento da rigidez arterial. Diversos estudos<sup>29-34</sup> têm demonstrado que os pacientes com diabetes tipo 1 têm artérias mais rígidas que indivíduos normais, porém, vários importantes fatores associados também podem influenciar, tais como a idade do paciente, o gênero, a duração da doença, o grau de controle com o tratamento, o grau de complicações crônicas, podendo ocorrer também variações em função da artéria estudada. Analisando distensibilidade aórtica em jovens com diabetes tipo I e com menos de um ano de diagnóstico, Lehmann *et al.*<sup>31</sup> mostraram aortas mais distensíveis (78%) nesses indivíduos. Em contrapartida, Kool *et al.*<sup>32</sup> mostraram uma redução de distensibilidade somente na artéria femoral, mas não em carótida ou braquial, em adultos diabéticos tipo I não-complicados. Outro estudo<sup>33</sup> relatou aumento da rigidez da carótida e da aorta em mulheres, mas não em homens, com diabetes tipo I. Nestas mulheres, houve correlação entre rigidez aórtica, duração do diabetes e disfunção autonômica. Em um estudo italiano<sup>34</sup>, os autores mostraram em pacientes com diabetes tipo I um enrijecimento e um espessamento da parede arterial difuso, mesmo em pacientes sem qualquer complicação clínica vascular, demonstrando que hipertrofia e rigidez de grandes artérias são

marcadores precoces de dano vascular nessa patologia. Quando todos os dados publicados são considerados em conjunto, com exceção de um estudo, todos os demais mostram diminuição da distensibilidade arterial no diabetes tipo 1. Essas anormalidades arteriais, relatadas em pacientes jovens, crianças e adolescentes, parecem ser mais pronunciadas na aorta do que nas extremidades inferiores, com uma correlação significativa com a duração do diabetes.

### DIABETES TIPO 2

Vários estudos mostraram um aumento da rigidez arterial em pacientes com diabetes tipo 2 e correlações positivas entre rigidez arterial, ácidos graxos livres e níveis de insulina<sup>29,35-40</sup>. Observou-se também que a idade e a área sob a curva de glicose sanguínea foram os melhores preditores da rigidez arterial. Lehmann *et al.*<sup>31</sup> analisaram a complacência aórtica em pacientes diabéticos tipo 2 utilizando medidas de VOP e observaram que os diabéticos tipo 2 tinham aortas mais rígidas do que controles não diabéticos de mesmo sexo e idade. De outra parte, Amar *et al.*<sup>37</sup> demonstraram em hipertensos não tratados que nos portadores de diabetes e de intolerância à glicose, os valores de VOP foram mais elevados do que naqueles com glicemia normal, havendo uma correlação positiva entre VOP e glicemia de jejum. Analisando os principais estudos publicados, os dados mostram aumento da rigidez arterial no diabetes tipo 2 e também em indivíduos normais com história familiar de diabetes. Um dos mecanismos propostos seria relacionado à resistência à insulina. A insulina reduz significativamente a rigidez de grandes artérias quando infundida agudamente (30 a 60 minutos), provavelmente por um mecanismo endotélio-dependente, como demonstrado em indivíduos jovens saudáveis<sup>41</sup>, sugerindo que a resistência à insulina pode promover também um aumento da rigidez no período pós-prandial por disfunção endotelial. A associação de resistência à insulina e aumento da rigidez arterial tem sido demonstrada em indivíduos com diabetes melito tipo 2, no qual a captação de glicose mediada por insulina foi positivamente associada com o coeficiente de complacência da artéria carótida<sup>42</sup>. Outro possível mecanismo envolve aumento de depósito de colágeno, pois condições hiperglicêmicas levam a um aumento da rigidez arterial por um acúmulo de colágeno devido a uma glicação não-enzimática<sup>43</sup>. Outro mecanismo possível pode envolver alterações do sistema nervoso simpático, induzindo as alterações da rigidez arterial. Nós demonstramos<sup>44</sup> recentemente que pacientes diabéticos sem complicações cardiovasculares ou renais apresentavam elevações da VOP aórtica e braquial correlacionadas com níveis de hemoglobina glicosilada e também com alterações do reflexo autonômico simpático, principalmente aquelas

dependentes dos barorreceptores, sugerindo a participação do sistema nervoso autônomo na mediação das alterações da rigidez arterial presentes em pacientes com diabetes e resistência à insulina.

### INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

Existem fortes evidências das correlações entre uremia e doenças cardiovasculares, principalmente as decorrentes de lesões oclusivas ateroscleróticas. Um dos mecanismos envolvidos nestas complicações ateroscleróticas é a elevação da pressão arterial, sobretudo a pressão arterial sistólica, que está invariavelmente elevada em pacientes com doença renal terminal<sup>45,46</sup>. Essa elevação predominante da pressão arterial sistólica nesses pacientes parece ser decorrente de um aumento da rigidez das grandes artérias e de ondas de reflexão mais precoces. Assim, tem-se demonstrado que a rigidez arterial é significativamente maior em pacientes com IRC terminal, especialmente em jovens, quando comparados com pacientes não-urêmicos com mesma idade e pressão arterial. Este aumento de rigidez é mais pronunciado na aorta do que nas artérias periféricas. Em pacientes com doença renal terminal, a maior rigidez arterial é independente do nível de pressão arterial média e é amplamente influenciada pela calcificação difusa das grandes artérias, freqüentemente relacionada a uma homeostase cálcio-fósforo mal controlada<sup>47</sup>. Recentes estudos têm demonstrado que a retenção de fosfato causada por diminuição da excreção urinária em pacientes renais está associada a calcificação das células musculares lisas de aorta, um fenômeno mórbido precoce reconhecido como maior fator contribuinte para o aumento de rigidez arterial<sup>48</sup>. Além disso, observa-se um remodelamento vascular, caracterizado por dilatação das artérias elásticas e musculares e aumento da espessura da parede arterial<sup>49</sup>. Em pacientes com insuficiência renal sob tratamento dialítico, o remodelamento arterial e o aumento da rigidez arterial medida pela VOP são fatores independentes e potentes de mortalidade total e principalmente cardiovascular<sup>50</sup>. Além disso, um ensaio terapêutico recente envolvendo pacientes com IRC terminal demonstrou que após avaliação de longo prazo destes pacientes, a sobrevida cardiovascular foi maior naqueles que reduziram mais a pressão e diminuíram a VOP, enquanto que aqueles pacientes que controlaram a pressão mas mantiveram uma VOP elevada não sobreviveram, mostrando uma clara correlação entre aumento da rigidez arterial e mau prognóstico cardiovascular nestes pacientes<sup>51</sup>.

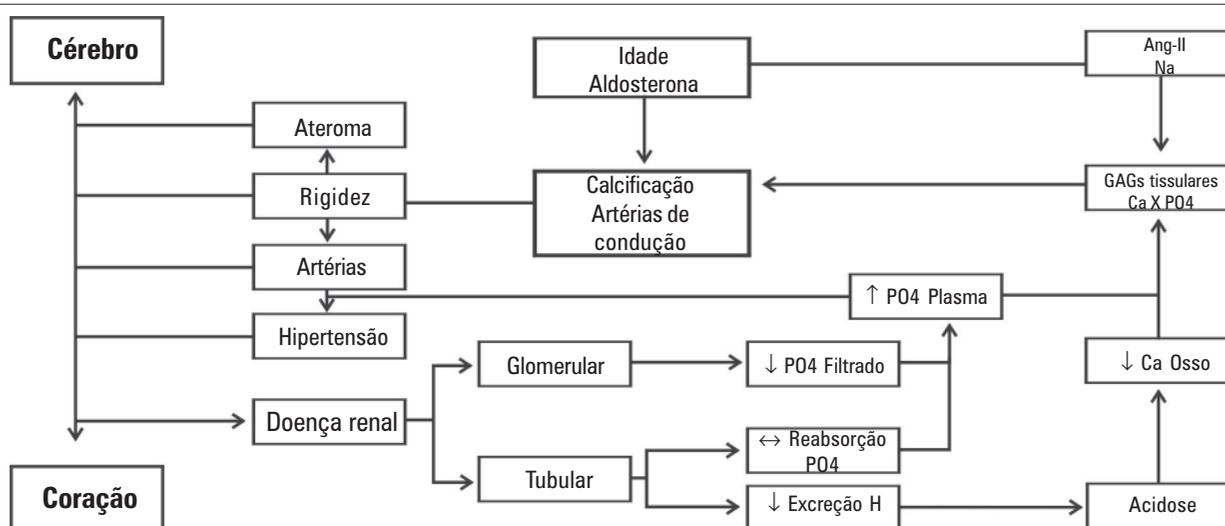
Não é só nos casos de insuficiência renal terminal que essas alterações das propriedades funcionais das grandes artérias são observadas. Em modelos animais de insuficiência renal moderada, observaram-se alterações da estrutura aór-

tica, tais como aumento da espessura e acúmulo de colágeno, mas não de elastina<sup>52</sup>. Estudos recentes têm demonstrado relação significativa entre rigidez arterial e função renal em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada e níveis de pressão normal<sup>53,54</sup>. Em um desses estudos, envolvendo hipertensos não-tratados, a depuração da creatinina foi independente e positivamente correlacionada com a complacência da artéria carótida comum (mas não da artéria radial), sendo a contribuição da depuração da creatinina para a variação total da complacência de carótida da ordem de 20%, um valor relativamente alto<sup>53</sup>. Em estudos envolvendo indivíduos com hipertensão sob tratamento com creatinina sérica menor que 300 mmol/L, a VOP aórtica e os níveis de creatinina foram positivamente correlacionados<sup>54</sup>.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da rigidez arterial em pacientes com IRC em tratamento dialítico não são inteiramente conhecidos, mas não são exclusivamente relacionados a fatores de risco cardiovascular padrões, tais como hipercolesterolemia, obesidade, dislipidemia ou tabagismo<sup>49</sup>. Estudos comparando alterações funcionais e estruturais das artérias carótida e radial em pacientes com IRC terminal têm demonstrado que as alterações encontradas são independentes da idade e de fatores mecânicos como a elevação da pressão arterial<sup>46,47,53</sup>. Em um desses estudos, que avaliou as alterações da artéria radial em pacientes com IRC, demonstrou-se um aumento da rigidez da matriz da parede vascular, um parâmetro consistentemente associado à uremia e não ao aumento da pressão arterial<sup>53</sup>. Estudos em uremia experimental e em artérias in vitro de pacientes com uremia demonstraram alterações estruturais importantes envolvendo um aumento da espessura de parede e da matriz extracelular, incluindo colágeno mas não elastina<sup>52</sup>. Outros fatores renais que podem estar envolvidos: a sobrecarga de sódio, calcificação lamelar relacionada ao excesso de paratormônio, redistribuição de fluido, acúmulo de produtos finais da glicolização avançada e/ou acúmulo de um inibidor endógeno da síntese de óxido nítrico, ou lesões teciduais relacionadas a aumento do stress oxidativo<sup>49</sup> (Figura 2). No entanto, ainda não se determinou se as alterações dos grandes vasos dependem da causa primária da doença renal ou precede as alterações renais.

### INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (IC)

Vários investigadores têm demonstrado, através de métodos invasivos, anormalidades nas propriedades físicas da parede da aorta em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, originando redução significativa da distensibilidade<sup>55</sup>. Essa redução da distensibilidade das grandes artérias de condução afeta o componente pulsátil da pós-carga e contribui para uma



**Figura 2.** Mecanismos de aumento da rigidez arterial em pacientes com insuficiência renal crônica (adaptado de Safar *et al.*, ref.).

piora da função ventricular esquerda. Isso pode ser parcialmente refletido na queda de pressão arterial com a IC, enquanto a VOP permanece alta. No entanto, existem poucos estudos utilizando métodos não-invasivos, que avaliam as alterações das grandes artérias em IC, principalmente comparando as alterações da aorta com as presentes em outras partes da árvore arterial. A maioria dos estudos mostrou que a distensibilidade e a complacência avaliadas na aorta e artérias carótida, ilíaca ou braquial estão prejudicadas em diferentes populações com IC<sup>56-58</sup>. Além disso, o aumento da distensibilidade que acompanha a hiperemia reativa observada em indivíduos saudáveis está atenuado em pacientes com IC, sugerindo que o aumento da distensibilidade mediado pelo fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico) está alterado na presença desta patologia<sup>58</sup>. Esses dados foram reforçados e mais esclarecidos pelo estudo de Giannattasio *et al.*<sup>59</sup>, que mostraram que a complacência basal da artéria radial é alterada em pacientes com IC grave, mas não em pacientes com IC leve. Apesar disso, o aumento pós-isquêmico da complacência radial foi atenuado tanto nos portadores de IC leve quanto naqueles com IC mais grave, sugerindo que a distensibilidade arterial e sua modulação estão alteradas na IC. Reforçando esses achados da participação do endotélio nas alterações elásticas das grandes artérias na IC, estudo recentemente publicado mostrou que pacientes com ICC apresentam um remodelamento hipertrófico da artéria braquial, com conseqüente diminuição da distensibilidade e da complacência, e que essas alterações funcionais foram significativamente

relacionadas à disfunção endotelial<sup>60</sup>. Nessa mesma linha, estudando pacientes com doença de Chagas com e sem insuficiência cardíaca leve, não evidenciamos alteração da VOP carótido-femural em nenhum dos grupos, sugerindo que apenas em fases mais avançadas de IC é que as alterações são mais perceptíveis por métodos não-invasivos<sup>61</sup>. Em outro estudo realizado em portadores de miocardiopatia hipertensiva com IC, observamos que os sinais e sintomas de perfusão periférica alterada e a sobrecarga ventricular esquerda (diâmetro ventricular) foram associados a maior rigidez arterial da artéria braquial, reforçando a associação de maior gravidade da doença e maior alteração da rigidez arterial<sup>62</sup>. Até o momento, não existem estudos que avaliem os efeitos terapêuticos da IC sobre as propriedades estruturais e funcionais das grandes artérias. Esses estudos deverão ser importantes para um melhor entendimento da importância das modificações da rigidez arterial em pacientes com IC.

## REFERÊNCIAS

1. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-6.
2. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80:78-86.
3. Bogren HG, Mohiaddin RH, Klipstein RK, Firmin DN, Underwood RS, Rees SR, Longmore DB. The function of the aorta in ischemic heart disease: a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J* 1989;118:234-47.
4. Shimojo M, Tsuda N, Iwasaka T, Inada M. Age-related changes in aortic elasticity determined by gated radionuclide angiography in patients with systemic hypertension or healed myocardial infarcts and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:950-3.

5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
6. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
7. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101-8.
8. Safar M, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Swales JD (ed.). *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific; 1994:85-102.
9. Safar M. *Arteries in Clinical Hypertension*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
10. Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* 1999;17:237-44.
11. Hanon O, Bortolotto L, Legrain S, Forette F, Safar M, Girerd X. Antihypertensive treatment can normalize the geometry and the arterial function in the aged patient. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:1063-6.
12. Michel JB. *Système rénine-angiotensine, aldostérone, cœur et vaisseaux*. In: *Hormones, cœur et vaisseaux*. Paris: Editions Inserm; 1997:171-226.
13. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:698-703.
14. Pojoga L, Gautier S, Blanc H, Guyene TT, Poirier O, Cambien F, Benetos A. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:856-60.
15. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension* 2001;38:1185-9.
16. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Safar M, Girerd X. Association between the G protein beta3 subunit 825t allele and radial artery hypertrophy. *J Vasc Res* 2002;39:497-503.
17. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JS, Ronnema T, Hartiala JJ, Raitakari OT. Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:436-41.
18. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998;135:604-8.
19. Newman DL, Gosling RG, Bowden NL. Changes in aortic distensibility and area ratio with the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1971;14:231-40.
20. Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG. Aortic distensibility and hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340:1171-2.
21. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 1992;83:717-21.
22. Gosling RG, Hayes JA, Segre-Mackay W. Induction of atheroma in cockerels as a model for studying alterations in blood flow. *J Atheroscler Res* 1969;9:47-56.
23. Farrar DJ, Green HD, Bond MG, Wagner WD, Gobbee RA. Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis. *Circ Res* 1978;43:52-62.
24. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, Esmore DS. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338:270-3.
25. Lehmann ED, Hopkins KD, Parker JR, Gosling RS. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:863.
26. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-11.
27. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens* 1995;13:1718-23.
28. Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH, Stehouwer CD. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *J Hypertens* 2003;21:2035-44.
29. Woolam GL, Schnur PL, Vallbona C, Hoff HE. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 1962;25:533-9.
30. Okada M, Matsuto T, Satoh S, Igarashi S, Baba M, Sugita O. Role of pulse wave velocity for assessing autonomic nervous system activities in reference to heart rate variability. *Med Inform (Lond)* 1996;21:81-90.
31. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992;9:114-9.
32. Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:618-24.
33. Ryden Ahlgren A, Lanne T, Wollmer P, Sonesson B, Hansen F, Sundkvist G. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia* 1995;38:1082-9.
34. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancia G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:987-94.
35. Wahlqvist ML, Lo CS, Myers KA, Simpson RW, Simpson JM. Putative determinants of arterial wall compliance in NIDDM. *Diabetes Care* 1988;11:787-90.
36. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1562-8.
37. Amar J, Chamontin B, Pelissier M, Garelli I, Salvador M. Influence of glucose metabolism on nyctemeral blood pressure variability in hypertensives with an elevated waist-hip ratio. A link with arterial distensibility. *Am J Hypertens* 1995;8:426-8.
38. Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995;23:423-30.
39. Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996;19:501-3.
40. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Izumotani K, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Morii H. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1178-82.
41. Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Jarvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes* 1999;48:821-7.
42. van Dijk RA, Bakker SJ, Scheffer PG, Heine RJ, Stehouwer CD. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia. *Eur J Clin Invest* 2003;33:307-15.
43. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993;27:942-5.
44. Bortolotto LG, Lopes H, Guerra-Riccio G, Krieger E, Malachias MVB. Increased arterial stiffness and impaired baroreflex sensitivity are correlated in normotensive individuals with type 2 diabetes. *Journal of Hypertension* 2004;22:63S.
45. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-42.
46. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992;20:10-9.
47. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.
48. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-7.
49. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43:163-8.
50. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
51. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
52. Amann K, Wolf B, Nichols C, Tornig J, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997;29:770-5.
53. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59:1834-41.
54. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
55. Simonson E, Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and "aortic ejection time" in healthy men and in men with coronary artery disease. *Circulation* 1960;22:126-9.

56. Arnold JM, Marchiori GE, Imrie JR, Burton GL, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Large artery function in patients with chronic heart failure. Studies of brachial artery diameter and hemodynamics. *Circulation* 1991;84:2418-25.
57. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, Medeiros CJ, Pileggi F, Polak JF, Creager MA. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:691-5.
58. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:3212-9.
59. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancia G. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:381-5.
60. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, Nagano M, Shizuka T, Shimoda Y, Sakai T, Hiramori K. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004;10:36-42.
61. Villacorta H, Bortolotto L, Arteaga E, Mady C. Aortic Distensibility is Not Modified in Patients With Different Forms of Chagas' Disease. *J Card Fail* 2004;in press.
62. Bortolotto L, Krieger E, Irigoyen M, Cruz D, Colombo F, Silva R, Caracciolo L. Association between clinical signs and symptoms of impaired peripheral perfusion and alterations of vasomotor function in patients with hypertensive miocardiopathy. *J Hypertens* 2004;22:187S.

# Determinantes populacionais da rigidez aórtica

## Determining factors of arterial stiffness in population

Roberto de Sá Cunha<sup>1</sup>, Albano Vicente Lopes Ferreira<sup>1</sup>, Ivanildo Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Roberto de Sá Cunha Filho<sup>1</sup>, Maria Del Carmen Bisi Molina<sup>1</sup>, Fernando Luis Vieira Herkenhoff<sup>1</sup>, José Geraldo Mill<sup>1</sup>

### RESUMO

A importância da rigidez aórtica como marcador de risco cardiovascular tem sido demonstrada recentemente em grandes estudos populacionais. O objetivo do presente estudo foi avaliar a participação de fatores de risco cardiovascular na determinação da rigidez aórtica medida através da velocidade de pulso (VOP) carotídeo femoral em uma amostra populacional. Foi realizado, nos anos de 1999 e 2000, um estudo do tipo corte transversal no município de Vitória/ES, Brasil, para investigar a prevalência de fatores de risco cardiovascular nos moldes do Projeto Monica, da OMS. Uma amostra estratificada para idade (24 a 65 anos), sexo e nível socioeconômico foi delineada. Foram visitados 2.230 indivíduos em domicílio e destes, 1.507 aceitaram fazer exames complementares na clínica. Foram feitas medidas de pressão arterial, eletrocardiografia e dosagens bioquímicas. A medida da VOP carotídeo-femoral (*Complior*, França) foi utilizada como medida de rigidez aórtica. Na análise univariada, a VOP mostrou-se correlacionada com a idade ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), sexo ( $p < 0,001$ ), pressão arterial (sendo a correlação da PAS > PAD > PP), frequência cardíaca ( $r = 0,13$ ;  $p < 0,001$ ), índice de massa corporal ( $r = 0,16$ ;  $p < 0,001$ ) e índice de Sokolow-Lyon ( $r = 0,13$ ;  $p < 0,001$ ). A análise de regressão múltipla mostrou, no entanto, que apenas idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, sexo e ácido úrico, permanecem correlacionados. A rigidez aórtica é determinada principalmente pela idade, e frequência cardíaca também participa de forma independente. O papel da uricemia na determinação da rigidez aórtica, apesar de fisiopatologicamente plausível, carece de maior confirmação. Observou-se também que, enquanto a pressão de pulso aumenta a partir da sexta década de vida, a VOP o faz a partir da terceira, tornando este parâmetro mais apropriado à estratificação do risco cardiovascular.

### PALAVRAS-CHAVE

Rigidez arterial, hipertensão arterial, estudos populacionais

### ABSTRACT

The importance of aortic stiffness as a marker of cardiovascular risk has been recently confirmed in large populational studies. The aim of the present study is to investigate the role of cardiovascular risk factors in determining aortic stiffness as measured by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV). In 1999 and 2000, a cross sectional survey of cardiovascular risk factor was conducted in Vitória, ES, Brazil, using the MONICA-WHO standard. A sample was stratified for age (24-65 y), sex and socioeconomic status. Were visited 2200 individuals at home and, from these, 1507 agreed to be submitted to further examination in the clinics (blood pressure, EKG, and biochemical analysis). Also we measured aortic stiffness using the aortic-femoral pulse wave velocity obtained from an automated device (*Complior*, France). In univariate analysis PWV has shown to be correlated with age ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ), gender ( $p < 0,001$ ), blood pressure (SBP > DBP > PP), heart rate ( $r = 0,13$ ,  $p < 0,001$ ), BMI ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,001$ ) and Sokolow-Lyon index ( $r = 0,13$ ,  $p < 0,001$ ). Multiple regression analysis, however, has shown that only age, systolic blood pressure (SBP), gender, heart rate and uric acid remain in the model. Aortic stiffness is mainly determined by age and SBP (approximately 33% in a 39%). Gender and heart rate are also independently correlated to PWV. The role of uric acid in the determination of aortic stiffness, although plausible in a physiopathological basis requires further confirmation. We also observed that while pulse pressure increases only after the sixth decade, age related increases in aortic PWV can be detected almost 20 years earlier, which make this parameter more appropriate for the stratification of the cardiovascular risk.

### KEY WORDS

Arterial stiffness, arterial hypertension, populational studies

## INTRODUÇÃO

O comportamento mecânico dos grandes vasos arteriais e seu papel na homeostase e na determinação de doença cardiovascular têm sido objeto de estudos que remontam ao começo do século XX<sup>1</sup>. A repercussão clínica do aumento da rigidez arterial acessível clinicamente é a elevação das pressões sistólica e de pulso, cujo significado prognóstico foi definitivamente confirmado pelo estudo de Framingham<sup>2</sup>. Há, contudo, limitações importantes no uso da Pressão Sistólica (PS) ou Pressão de Pulso (PP) com parâmetro substituto de rigidez arterial, visto que são medidas aferidas na periferia e que apenas após os 50 anos de idade começam a refletir o ambiente hemodinâmico de artérias centrais. A medida da rigidez arterial só se tornou possível recentemente com o desenvolvimento de aparelhos de custo acessível e devidamente validados<sup>3</sup>. Assim, são ainda poucos os estudos populacionais que avaliaram a rigidez aórtica, sendo que os estudos longitudinais disponíveis, em sua maioria, refletem amostras de conveniência e/ou de população ambulatorial<sup>4-7</sup>. Durante os anos de 1999 e 2000, foi realizado um estudo de fatores de risco cardiovascular no município de Vitória/ES, Brasil, onde se incluiu a quantificação da rigidez aórtica na amostra estudada e suas correlações com os demais fatores de risco obtidos.

## PACIENTES E MÉTODOS

### DELINEAMENTO DA AMOSTRA

O estudo utilizou o modelo de inquérito populacional de fatores de risco cardiovascular do projeto MONICA, da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>8</sup>. A amostragem foi realizada em quatro estágios (por bairro, setor censitário do IBGE, sorteio de domicílios e sorteio do indivíduo de cada domicílio). Foi delineada uma amostra de 2.044 indivíduos, de ambos os sexos, de 25 a 64 anos de idade (divididos em quatro faixas etárias), pertencentes aos níveis socioeconômicos de A a E, representativa de um total de 137.330 indivíduos elegíveis ao estudo, sendo estes parte de uma população total de 265.874 habitantes (IBGE, 1996). Estes indivíduos responderam a um inquérito sobre fatores de risco cardiovascular, e destes, 1.507 aceitaram comparecer à Clínica de Investigação Cardiovascular para complementação dos exames.

### MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial foi medida no mínimo duas vezes em cada indivíduo com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, tendo como base as fases I e V dos sons de Korotkoff para determinação das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Foram observadas as recomendações técnicas habituais para a esfigmomanometria.

### AValiação da Rigidez Aórtica

A rigidez aórtica foi determinada através da medida automática e não-invasiva da velocidade de onda de pulso (VOP) carótida-femoral de acordo com o método previamente validado. As medidas foram feitas por observadores que desconheciam os valores de pressão arterial de cada participante.

Neste estudo, foram usados dois transdutores sensíveis a pressão do tipo TY-306 (*Fukuda Denshi Co.*, Tóquio, Japão), colocados sobre os locais de palpação das artérias carótida comum e femoral direitas e ligados a um processador automático de marca CompliorÒ (*Artech*, Paris, França). A distância carótida-femoral era introduzida previamente pelo observador, após sua medida sob a superfície do corpo através de uma fita métrica graduada em centímetros. A VOP de cada indivíduo foi considerada como a média de pelo menos cinco medidas de dez aquisições consecutivas, com um desvio padrão não superior a 0,20 m/s.

### AValiação de Fatores de Risco Cardiovascular

Os indivíduos foram ainda submetidos a coleta de sangue para determinação de glicemia de jejum, creatinina, ácido úrico, colesterol total e frações e triglicérides. Foram ainda orientados a colher urina de 12 horas para quantificação de eletrólitos e da depuração da creatinina. Os participantes responderam a um interrogatório detalhado sobre tabagismo (tipo, frequência, tabagismo no passado) e também sobre uso de medicamentos anti-hipertensivos e antilipêmicos. A análise do percentual de gordura corporal foi obtida através de uma antropometria detalhada, que permitiu ainda a obtenção do índice cintura-quadril e do índice de massa corporal (IMC). Para determinação de massa de ventrículo esquerdo (Sokolow-Lyon), todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma.

### Análise Estatística

A associação entre a VOP e a idade, o peso, a altura, o IMC, parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos foi determinada pelo coeficiente de correlação de Pearson na totalidade das amostras. O efeito do tabagismo, bem como o efeito do gênero, foi avaliado por ANOVA. Foi efetuada a análise da regressão múltipla para avaliar a influência dos diferentes parâmetros sobre a VOP. Foram incluídos nos modelos de regressão múltipla todos os parâmetros significativamente associados à VOP na totalidade dos indivíduos estudados. Após a determinação dos principais fatores preditores da VOP pela análise múltipla da regressão linear, foi feita a avaliação das respectivas correlações parciais. Análises de regressão entre fatores individuais foram submetidas à ANCOVA para avaliar a influência simultânea de idade e pressão arterial.

## RESULTADOS

A VOP está distribuída na população adulta de forma normal (Figura 1), com distribuição bastante semelhante à da pressão arterial. Foram testadas todas as variáveis cuja representação biológica ou clínica sinalizava uma possível participação na determinação da rigidez aórtica. Não foram observadas correlações significativas entre a VOP e os parâmetros de excreção urinária de sódio e potássio em nenhum dos demais parâmetros bioquímicos analisados (Tabela 1), com exceção do ácido úrico ( $r = 0,09$ ;  $p < 0,05$ ). Foi observada uma correlação significativa entre o IMC e a VOP ( $r = 0,16$ ;  $p < 0,001$ ). A idade, como previsto, mostrou-se positivamente correlacionada com a VOP ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 2). Também foram observadas diferenças na VOP entre os gêneros ( $M = 10,11 \pm 2,07$ ;  $F = 9,54 \pm 2,04$ ;  $p < 0,001$ ). Os maiores determinantes, contudo, foram a PAS ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 2), PAD ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ) e PP ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ). Também a FC mostrou correlação positiva com a VOP ( $r = 0,13$ ;  $p < 0,01$ ). Não foram observados efeitos do tabagismo sobre a VOP, enquanto que a massa de VE determinada pelo Sokolow-Lyon mostrou-se correlacionada com a rigidez aórtica ( $r = 0,13$ ;  $p < 0,01$ ) apenas antes do modelo ajustado. Face à intensa colinearidade das variáveis estudadas e do grande potencial de confusão nas associações, foram analisados no modelo de regressão múltipla

apenas aqueles fatores cuja significância permaneceu após o ajuste para PAS e idade. Como exemplo, o uso (ou não) de medicamentos anti-hipertensivos correlaciona-se com a rigidez de forma independente da pressão, mas não independente da idade, mostrando que a diferença provém da idade dos hipertensos tratados, que é superior à dos não-tratados (51,3 *versus* 43,2 anos). No modelo de regressão múltipla, apenas a idade, a PAS, FC, o gênero e o ácido úrico mostraram-se independentemente correlacionados à VOP. O aumento da PP com a idade (Figura 3) não é linear, cabendo como melhor ajuste uma função quadrática  $PP = [42,2 + (-2,3 \times \text{grupo etário}) + (0,45 \times \text{grupo etário}^2)]$ , que leva em conta o discreto aumento da PP em jovens, e que depois só se torna significativo a partir da sexta década de vida. O efeito da idade sobre a VOP, por sua vez, tem comportamento essencialmente linear ( $VOP = 8,0 + 0,42 \times \text{grupo etário}$ ), com diferenças a partir da primeira faixa etária estudada.

## DISCUSSÃO

Trata-se de um dos poucos estudos de avaliação da rigidez aórtica em uma grande amostra populacional, representando um universo de cerca de 260 mil habitantes, com especial destaque pelo fato de o município estudado (Vitória/ES, Brasil) ter características socioeconômicas e demográficas muito

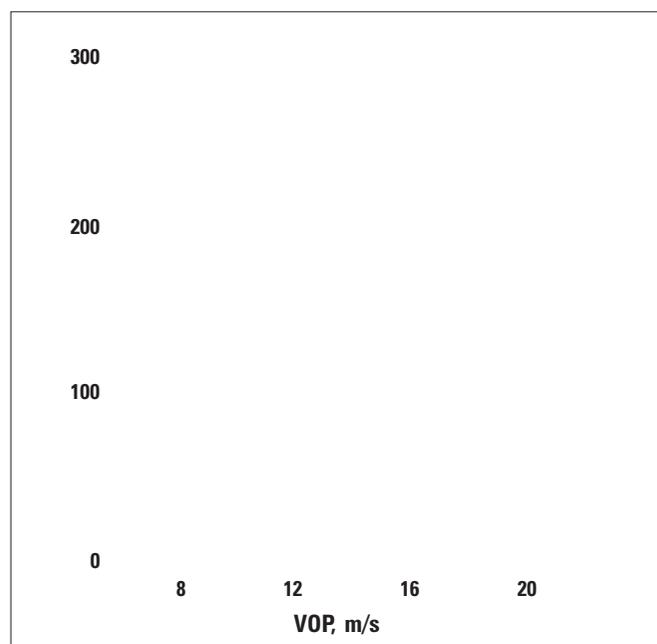
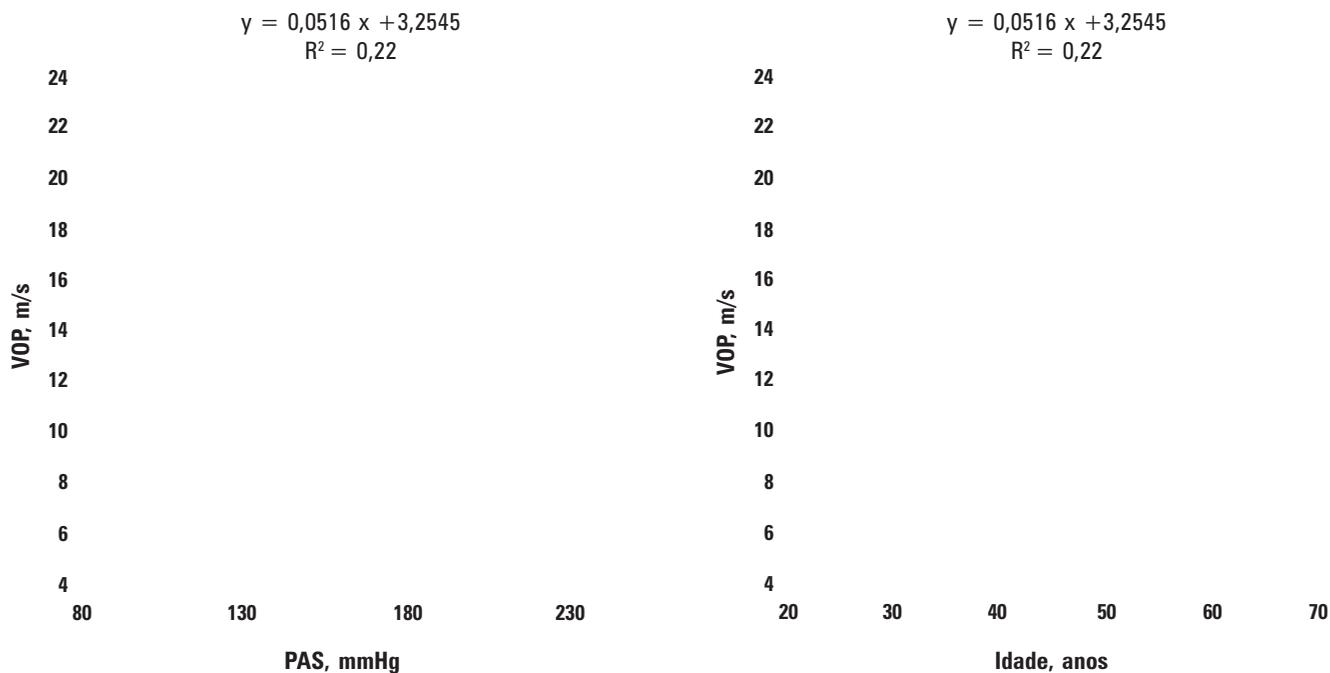


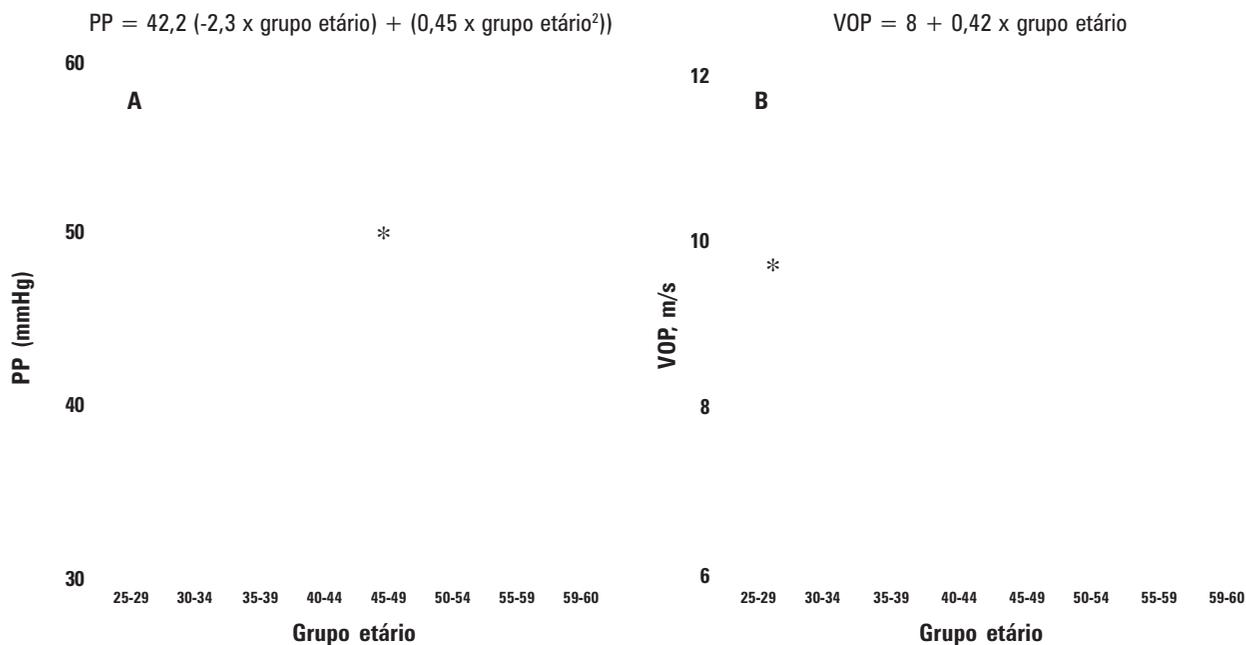
Figura 1. Representação gráfica da curva normal de distribuição da VOP na população estudada.

Tabela 1. Descrição da amostra com valores médios de pressão arterial e fatores de risco da população estudada.

Parâmetro	
Número de Indivíduos	1.507
Sexo, % M:F	45,4: 54,6
Idade, anos	44 (24-65)
Peso, kg	70 $\pm$ 15
Altura, m	1,62 $\pm$ 0,10
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,3 $\pm$ 4
PAS, mmHg	131 $\pm$ 26
PAD, mmHg	84 $\pm$ 17
PP, mmHg	47 $\pm$ 16
FC, bpm	66,7 $\pm$ 11
Colesterol total, mg %	215 $\pm$ 45
HDL-C, mg %	45 $\pm$ 12
Triglicerídeos, mg %	135 $\pm$ 123
Glicemia de jejum	104,8
% de diabetes melito	7,8
% de tabagismo atual	20,6
Sokolow-Lyon	21,3 $\pm$ 7,5
VOP, m/s	9,80 $\pm$ 2,06



**Figura 2.** Gráficos de regressão linear entre a VOP e seus principais determinantes.



**Figura 3.** Comparação entre o aumento com a idade da (A) PP braquial (ajuste quadrático) com aumento após os 50 anos e (B) o aumento da VOP (ajuste linear) desde a primeira faixa etária estudada. As comparações entre as faixas etárias foram feitas com o Teste pos-hoc de Dunnet de uma via.

próximas da média do resto do País<sup>9</sup>. Os principais achados deste estudo referem-se à elaboração, com o conjunto das variáveis disponíveis, de um modelo preditor da VOP na população. A elevação da VOP com a idade e com a PAS já foi descrita desde os estudos fundamentais<sup>1,10</sup>, porém, pela primeira vez, obtêm-se ao mesmo tempo tantas variáveis pertinentes a serem testadas. Conseguimos um modelo com poder de determinação de cerca de 36%. Destes, cerca de 33% são atribuídos apenas à PAS e à idade, ficando os demais (gênero, FC e ácido úrico) com menos de 3%. As diferenças referentes ao gênero na rigidez aórtica também já foram descritas previamente, bem como a observação de que tais diferenças desaparecem após a menopausa<sup>11</sup>. A relação entre a VOP e a FC possivelmente decorre das propriedades viscoelásticas das artérias<sup>12</sup> e pode, em parte, explicar o significado prognóstico adverso da FC elevada.

Alguns resultados negativos devem ser comentados. Em primeiro lugar, a possível associação entre variáveis bioquímicas e a VOP não foi observada neste estudo. Este tipo de abordagem não é adequado, por exemplo, para excluir a bem documentada participação do aumento da rigidez arterial no diabetes, mas aponta para ausência de correlação entre uma variável contínua (glicemia de jejum) e a rigidez aórtica. O mesmo se dá para o colesterol total, suas frações e triglicérides. Não há estudos populacionais que apontem para uma associação entre o perfil lipídico e a rigidez arterial<sup>13</sup>. A única exceção é um estudo utilizando o método *echo-tracking* de artéria radial, que demonstrou que hipertensos com hipercolesterolemia grave apresentavam uma redução adicional da distensibilidade arterial<sup>14</sup>. Também não observamos associação entre a excreção de sódio e potássio e a VOP. A associação entre a uricemia e a rigidez aórtica, apesar de pequena, merece atenção. Em primeiro lugar, resiste a todo tipo de ajuste, o que a coloca mais associada à rigidez do que, por exemplo, o índice de Sokolow-Lyon. Em segundo lugar, recentemente, a literatura tem atribuído ao ácido úrico um papel maior na patogenia da doença cardiovascular, em especial à hipertensão arterial. Sabe-se, por exemplo, que o ácido úrico inibe a enzima óxido nítrico sintetase, ativa o sistema renina-angiotensina, promove maior sensibilidade ao sal, estimula a proliferação de células musculares lisas vasculares e promove o acúmulo de colágeno<sup>16,17</sup>. Há, portanto, uma base teórica para acreditarmos que a associação entre a uricemia e a rigidez aórtica não tenha surgido ao acaso, algo não tão incomum em estudos deste porte. Apesar de contestada nos últimos dez anos, há ainda defensores da teoria de aumento intrínseco da rigidez arterial na hipertensão arterial<sup>18</sup>.

Em nosso estudo, não foram observados efeitos do tipo limiar em relação ao comportamento da VOP com a PAS, e ao separarmos a população em hipertensos e normotensos (gráfico não representado), a relação entre a VOP e a PAS encontrada nos hipertensos (inclinação e intercepto) é exatamente a dos normotensos, mostrando que o aumento da rigidez arterial na hipertensão é tão-somente o previsível pela relação física entre a pressão de distensão e a rigidez. Não há, portanto, suporte ao conceito de que as artérias dos hipertensos, pela hipertrofia e acúmulo de colágeno, sejam, de uma forma pressão-independente, mais rígidas do que a dos normotensos. Por outro lado, progredindo no esforço de estratificação de risco do paciente hipertenso, é possível que indivíduos hipertensos, com os mesmos níveis tensionais, tenham seu prognóstico influenciado pelas propriedades elásticas de seus grandes troncos arteriais.

Por fim, a análise da Figura 3 mostra que a PP não pode ser usada como substituto de rigidez arterial por não ser marcador precoce de risco cardiovascular. Há uma diferença de cerca de 20 anos entre a elevação mensurável da VOP e a elevação da PP braquial, explicada pela defasagem entre o enrijecimento de artérias elásticas centrais e das artérias mais musculares periféricas<sup>19</sup>.

Em conclusão, a VOP encontra-se fortemente relacionada à idade e à pressão arterial, e guarda ainda uma associação independente com o ácido úrico, gênero e FC. Estudos longitudinais estão sendo preparados no sentido de confirmarmos o valor prognóstico destes resultados no contexto da doença cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922;1:891-3.
2. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971;27(4):335-46.
3. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15(5):426-44.
4. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33(5):1111-7.
5. Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11(5):295-8.
6. Asmar R, Benetos A, London G, Hogue C, Weiss Y, Topouchian J et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Press* 1995;4(1):48-54.
7. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14(2):91-7.
8. Tuomilehto J, Kuusasmaa K, Torppa J. WHO MONICA Project: Geographic variation in mortality from cardiovascular diseases. Baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. *World Health Stat Q* 1987;40(2):171-1849.
9. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa por amostra de domicílios*, 1996.
10. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF et al. Effects of aging on

- arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71(2):202-10.
11. Lebrun CE, van der Schouw YT, Bak AA, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE et al. Arterial stiffness in postmenopausal women: determinants of pulse wave velocity. *J Hypertens* 2002;20(11):2165-72.
  12. Cunha RS, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997;15(12 Pt 1):1423-30.
  13. Asmar R. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity*. 1<sup>st</sup>. ed. Paris: Elsevier, 1999.
  14. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Stella ML, Carugo S, Bombelli M et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997;29(2):583-6.
  15. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41(6):1183-90.
  16. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40(3):355-60.
  17. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26(3):503-508.
  18. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14(2):160-7.

# Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular\*

## Facteurs mécaniques prédictifs du risque cardiovasculaire

Michel Safar<sup>1</sup>

### RESUMO

Tradicionalmente, os fatores mecânicos preditivos do risco cardiovascular são a pressão sistólica e diastólica da artéria braquial. Os estudos recentes têm demonstrado que a pressão de pulso braquial, isto é, a diferença entre as pressões sistólica e diastólica, é um fator de risco estatisticamente mais potente do que a pressão diastólica ou mesmo a pressão sistólica medida isoladamente. Resultados semelhantes são encontrados com medidas de pressão pulsátil aórtica, que é determinada por três fatores principais: ejeção ventricular, rigidez arterial e trânsito das ondas de reflexão. O papel da rigidez arterial e das ondas de reflexão como preditores independentes do risco cardiovascular (e do risco de infarto do miocárdio, sobretudo) pôde ser demonstrado de maneira clara nestes últimos anos. Estes resultados poderão modificar nossa decisão terapêutica ao longo do tratamento de longa duração da doença hipertensiva.

### PALAVRAS-CHAVE

Pressão de pulso; rigidez arterial; epidemiologia cardiovascular

### ABSTRACT

Traditionally, the mechanical factors that predict cardiovascular risk are brachial diastolic and systolic pressures. Recent reports have demonstrated that brachial pulse pressure, difference between systolic and diastolic blood pressures, is a risk factor statistically stronger than diastolic or even isolated systolic blood pressures. Identical results are observed with measurements of aortic pulsatile pressure that is determined by three major factors: ventricular ejection, arterial stiffness and transit of reflection waves. The role of arterial stiffness and reflection waves as independent predictors of cardiovascular risk (especially risk of myocardial infarction) could be clearly demonstrated in last years. These results can modify our therapeutic approach during long term treatment of hypertensive disease.

### KEY WORDS

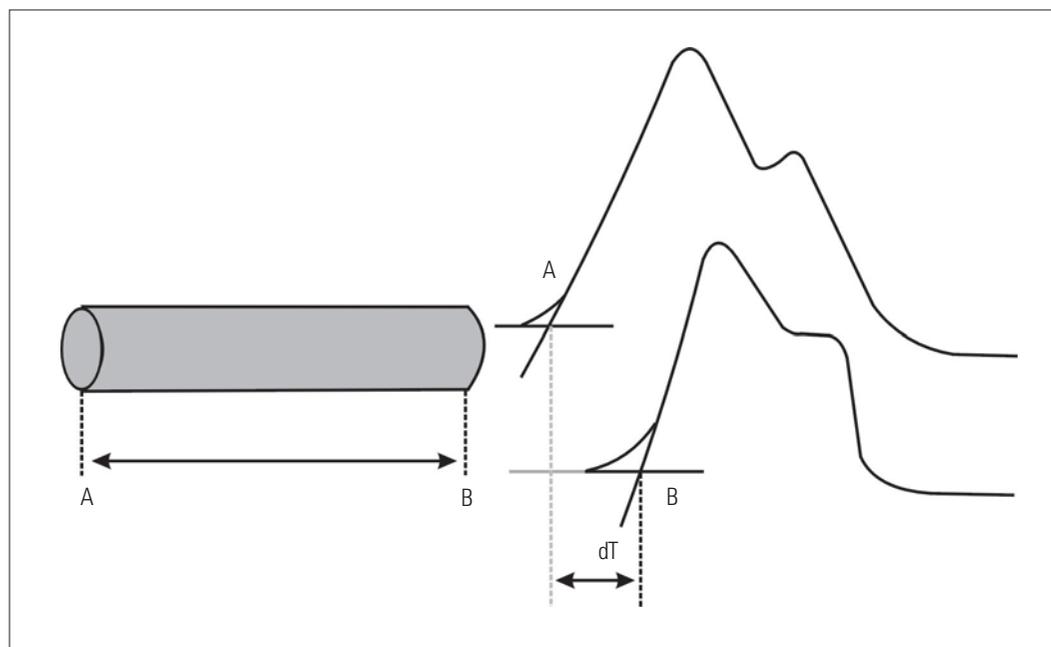
Pulse pressure; arterial stiffness; cardiovascular epidemiology.

A hipertensão arterial é um importante fator de risco cardiovascular já há muito conhecido, principalmente pelo risco de predispor ao desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais, eventos coronarianos e acometimento de outros territórios vasculares. A associação entre o nível de pressão arterial e morbidade e mortalidade cardiovasculares é demonstrada em numerosos estudos, independentemente da idade, sexo e etnias. O risco associado à hipertensão arterial é associado ao aumento crônico das resistências mecânicas. Estas podem ser divididas em duas categorias: aquelas ligadas à elevação da pressão arterial média (resistências contínuas) e as relacionadas à pulsatilidade do fluxo e da pressão (resistências cíclicas) (Figura 1).

Neste contexto, a pressão de pulso (PP) reflete indiretamente, a partir dos 50 anos, a rigidez dos grandes troncos arteriais e as anomalias do trânsito das ondas de reflexão da pressão arterial, ambas reconhecidas recentemente como importantes fatores de risco de comprometimento cardiovascular<sup>1</sup> (Figuras 1, 2 e 3).

### PRESSÃO DE PULSO

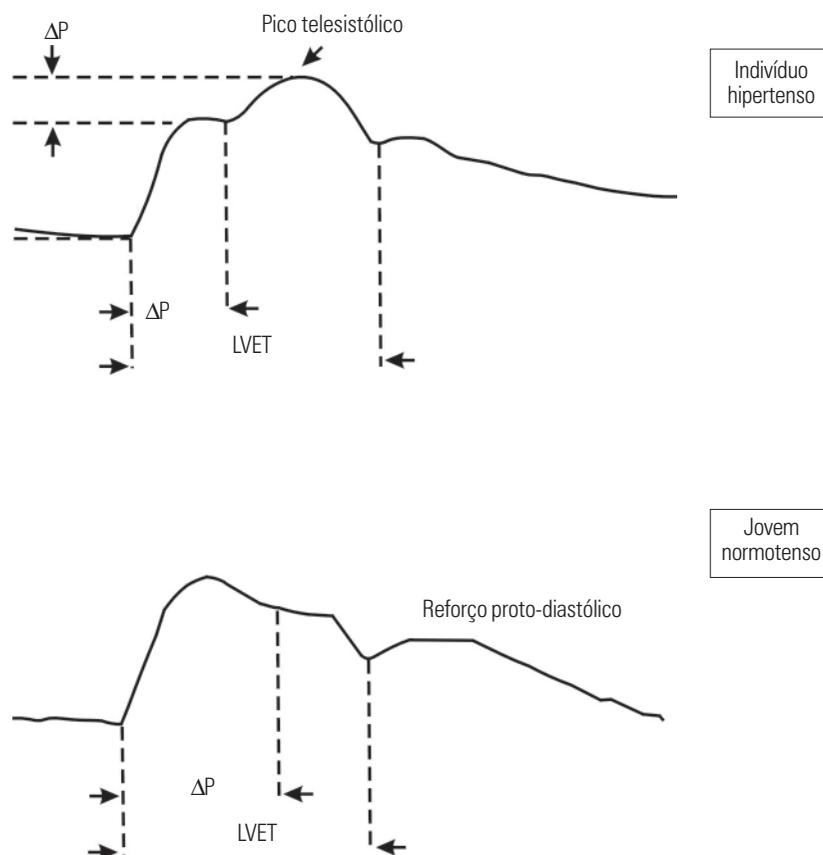
Em 1989, nós demonstramos que o nível da PP, independentemente da pressão arterial média, foi um preditor significativo e independente de risco cardiovascular, principalmente para o coração, mas não para a circulação cerebral<sup>2</sup>. Em 1994, o grupo de Michael Alderman<sup>3,4</sup> mostrou que a PP isolada, e não a



**Figura 1.** Princípio da medida da velocidade de onda de pulso (VOP ou velocidade de propagação da onda de pulso). Na extensão de um segmento arterial de distância AB, o intervalo de tempo entre os pés das ondas registradas simultaneamente nos pontos A e B (dT) indica a velocidade.  $VOP = AB/dT$  (m/s).



**Figura 2.** Os diferentes parâmetros da pressão arterial: contrariamente à pressão arterial média (pressão virtual utilizada pelos hemodinamicistas), a pressão de pulso (PAS-PAD) é o reflexo da dinâmica da pulsatilidade arterial resultante da resistência súbita da parede das artérias.



**Figura 3.** As ondas de reflexão aórtica. No alto: reforço telessistólico da pressão de pulso ( $\Delta P$ ) em um hipertenso (devido à onda de reflexão aórtica). Embaixo: curva de pressão em um indivíduo jovem normotenso (reflexão aórtica normal tardia com reforço protodiastólico da curva de pressão). Adaptado de London *et al.*<sup>15</sup>.

*“tp = tempo de trânsito da onda de reflexão; LVET = tempo de ejeção ventricular esquerda.*

pressão arterial diastólica (PAD) ou a pressão arterial sistólica (PAS), foi um fator preditivo de infarto do miocárdio. Com efeito, o risco relativo de acidente coronariano entre os indivíduos que apresentavam uma PP superior a 63 mmHg foi multiplicado por quatro em relação ao risco de pacientes que tinham uma PP inferior a 47 mmHg<sup>3,4</sup>. Após ajustes pelos outros fatores de risco, a PP foi o único valor de pressão arterial associado de maneira significativa à incidência de infarto do miocárdio. A implicação da PP sobre a morbidade e mortalidade cardiovasculares foi igualmente demonstrada em uma população de indivíduos que sofreram um infarto recorrente ou seguido de insuficiência cardíaca<sup>5,6</sup>. Além disso, uma análise dos resultados do estudo SAVE<sup>6</sup> mostrou que o risco de complicações e de mortalidade cardiovasculares foi positivamente correlacionado à amplitude da PP medida após o infarto do miocárdio.

Benetos *et al.* estudaram o papel da PP em uma grande coorte de aproximadamente 20 mil homens de 40 a 70 anos residentes na região parisiense entre os anos de 1972 a 1977<sup>7,8</sup>. O estudo detalhado das causas de mortalidade cardiovascular mostrou que a PP foi um determinante independente da mortalidade coronariana, mas não da mortalidade cerebrovascular. Além do mais, uma PP superior a 65 mmHg foi acompanhada de uma importante elevação do risco coronariano, mesmo que os valores absolutos de PAS e PAD não estivessem acima dos limites superiores da normalidade<sup>8</sup>. Resultados similares foram demonstrados por outros estudos, notadamente na população de Frammingham e na do estudo britânico MRC<sup>9,10</sup>.

O aumento da PP depende de vários fatores cardíacos ou vasculares. Ela é influenciada não somente pela velocidade da ejeção ventricular esquerda, mas também pelas propriedades

viscoelásticas e de propagação dos grandes troncos arteriais<sup>1</sup>. A partir de 50 anos de idade, ela constitui a conseqüência maior do envelhecimento e comporta as modificações da organização estrutural dos diferentes componentes da parede arterial, os quais conduzem à redução da distensibilidade das grandes artérias<sup>1</sup>. Este acometimento é distinto do ateroma, ainda que as duas patologias possam coexistir. O enrijecimento das grandes artérias provoca, por sua vez, a elevação da PAS e a redução da PAD, de tal forma que o valor da pressão média permanece praticamente inalterado. Estas considerações mostram que um valor baixo da PAD pode ser certamente a conseqüência de uma condição arteriolar e arterial dita "normal", mas também resultar da coexistência de duas alterações opostas do sistema arterial: de uma parte, o aumento das resistências periféricas (provocando uma elevação da PAD), e de outra parte, uma rigidez arterial aumentada das grandes artérias (provocando uma diminuição da PAD). No primeiro caso (condição "normal"), a PAD baixa é acompanhada de PAS e PP baixas. Entretanto, no segundo caso, a PAD baixa é acompanhada de um nível muito elevado de PAS (estando positivamente correlacionado ao aumento das resistências periféricas e à rigidez das grandes artérias). Na prática clínica, é o nível da PP que melhor traduz a elevação desproporcional da PAS em relação à PAD.

O risco cardiovascular foi igualmente estudado em função das variações espontâneas da PAS e da PAD avaliadas durante um período de quatro a dez anos<sup>11</sup>. Este estudo foi realizado em duas coortes francesas independentes: a do IPC e a coorte do estudo prospectivo francês. Os indivíduos foram divididos em nove grupos em função da evolução espontânea (não ligada a uma terapêutica anti-hipertensiva) da PAS e da PAD, sendo estas avaliadas de maneira qualitativa em termos de aumento, ausência de alteração ou diminuição. Após ajuste para idade, pressão arterial inicial e outros fatores de risco cardiovascular tradicionais, a mortalidade cardiovascular mais elevada foi observada nos indivíduos que, entre a primeira e a última visita, apresentaram simultaneamente um aumento da PAS e uma diminuição da PAD. Esse resultado, encontrado nas coortes estudadas, reforça a idéia do papel principal da evolução da rigidez das grandes artérias no desenvolvimento da patologia cardiovascular.

A partir dessas noções, é muito importante desenvolver novos conceitos terapêuticos visando a regredir ou a retardar as alterações arteriais ligadas ao envelhecimento e à hipertensão. Certas classes de medicamentos (estatinas, inibidores da glicosilação não-enzimática da matriz extracelular)<sup>12</sup>, apresentando ações sobre determinantes importantes da rigidez arterial, mas sem ação anti-hipertensiva direta, poderão no futuro tornar-se particularmente eficazes na prevenção do risco ligado ao envelhecimento arterial<sup>13</sup>.

## RIGIDEZ ARTERIAL E ONDAS DE REFLEXÃO

A PP depende de três fatores hemodinâmicos principais<sup>1</sup>: a ejeção ventricular, a rigidez arterial e o trânsito das ondas de reflexão. Após os 50 anos, a ejeção ventricular diminui com a idade e assim não pode explicar um aumento da PP. Os determinantes principais da PP, após os 50 anos de idade, são a rigidez arterial e as anomalias do trânsito das ondas de reflexão. Os dois são provavelmente fatores de risco cardiovascular independentes mais potentes em termos estatísticos que a própria pressão de pulso.

## RIGIDEZ ARTERIAL

A medida da rigidez arterial pode ser efetuada sobre todas as regiões do sistema arterial, como a aorta e seus ramos principais. Neste caso, a medida da velocidade de onda de pulso é habitualmente utilizada (Figura 1)<sup>14</sup>. Como todos os parâmetros arteriais são fortemente dependentes da idade e do nível de pressão, o trabalho estatístico deve sempre incluir um ajuste das medidas para a idade e para a pressão arterial média. Além do mais, como a rigidez arterial não é um parâmetro convencionalmente utilizado em epidemiologia cardiovascular, é importante estudá-lo, em um primeiro passo, nas populações de alto risco cardiovascular, como em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise<sup>15</sup>. Com efeito, os pacientes sob hemodiálise crônica podem ser regularmente acompanhados durante um período de tempo determinado, e o risco cardiovascular é muito aumentado por um período de seguimento relativamente curto.

Em tal população, foi demonstrado nestes últimos anos que a velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica foi um fator de risco cardiovascular independente, principalmente dos valores da pressão arterial média, PAS e PP. Após a eliminação de todos os outros fatores cardiovasculares de confusão, demonstrou-se que os indivíduos que apresentavam uma VOP superior a 12 m/s tinham um risco de mortalidade cardiovascular multiplicado por 5,9 (intervalos de confiança de 2,3 a 15,5) em relação àqueles que tinham uma VOP inferior a 10 m/s<sup>15,16</sup>. Além disso, um ensaio terapêutico foi realizado com esses mesmos pacientes. Este ensaio demonstrou que a sobrevida cardiovascular foi influenciada, antes de tudo, por uma queda da pressão arterial associada ou não a uma queda paralela da VOP. Assim, quando a queda da pressão arterial não é associada a uma queda paralela da VOP, a mortalidade cardiovascular é significativamente mais elevada que na população na qual a pressão arterial e a VOP são reduzidas simultaneamente<sup>16</sup>.

No caso de populações com hipertensão arterial essencial (primária), o papel da rigidez arterial na predição do risco cardiovascular é mais difícil de se estabelecer. A sobrevida

dos pacientes é muito prolongada, necessitando de estudos de longa duração envolvendo grandes populações e comportando, neste caso, um número importante de perdas de seguimento. A avaliação de risco de acordo com as equações de Frammingham<sup>17</sup> permite mostrar que o risco é linearmente correlacionado a uma única medida de VOP. Além disso, foi demonstrado em estudos cruzados seccionais que o risco relativo, avaliado por uma velocidade de onda de pulso igual ou superior a 13,5 m/s, é de 7,1 (intervalo de confiança de 4,5 a 11,3)<sup>18</sup>. O valor preditivo da VOP nas populações de hipertensos essenciais foi recentemente confirmado por três estudos longitudinais<sup>19-21</sup>.

## ONDAS DE REFLEXÃO

A pressão aórtica resulta da soma de duas ondas diferentes, uma incidente proveniente do coração (e em relação com a ejeção sistólica), a outra refletida e proveniente da periferia (nascendo, sobretudo, na origem das arteríolas de resistência) (Figura 3)<sup>1</sup>. Normalmente, a soma dessas duas ondas na origem da aorta acontece na diástole, permitindo a manutenção da pressão arterial média e, principalmente, a perfusão adequada das artérias coronárias (as quais são perfundidas unicamente na diástole). A partir dos 50 anos, e sobretudo no hipertenso, esta onda de reflexão retorna mais rapidamente ao coração durante a sístole. Esse fenômeno provoca não somente um defeito de perfusão coronária, mas também um aumento suplementar do pico de pressão sistólica. Nessas condições, o pico sistólico (devido ainda ao fenômeno de reflexão) opõe-se à ejeção ventricular e favorece o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda e de insuficiência cardíaca. Nós demonstramos nos últimos anos que essa onda de reflexão pode ser avaliada, de modo não-invasivo, a partir do registro de uma curva de pressão central, carotídea e/ou aórtica. Ela é então quantificada sob a forma de um "índice de amplificação" da pressão sistólica (Figura 3). Nos pacientes em hemodiálise, London *et al.*<sup>15</sup> mostraram que a amplitude de onda de reflexão, medida isolada ou juntamente com a VOP, foi um preditor independente de risco cardiovascular. Os dois parâmetros, quando são medidos conjuntamente, são melhores e mais potentes preditores do risco cardiovascular no plano epidemiológico que a própria pressão de pulso. Finalmente, foi demonstrado mais recentemente que a pressão de pulso central, ela própria conseqüência da rigidez aórtica e da anomalia das ondas de reflexão, é um fator independente do

risco cardiovascular mais significativo que a pressão de pulso braquial. Esse fato é observado tanto em indivíduos coronariopatas como em portadores de insuficiência renal<sup>22,23</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Nichols WW, O'Rourke M. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 4<sup>th</sup> edition, London: Arnold E, 1998.
- Darné B, Girerd X, Safar M et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
- Madhavan S, Ooi WI, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
- Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:413-9.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634-9.
- Mitchell GR, Moye IM, Braunwald E et al. and the SAVE investigators. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96:4254-60.
- Bénétois A, Rudnichi A, Safar M, Guize J. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.
- Bénétois A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-60.
- Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *J Hypertens* 1999;17:1065-72.
- Bénétois A, Zureik M, Morcet J et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. *J Am Col Cardiol* 2000;35:673-80.
- Kaas DA, Shapiro EP, Kawaguchi M et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product cross-link breaker. *Circulation* 2001;104:1464-70.
- Safar ME. Epidemiological findings imply that goals for drug treatment of hypertension need to be revised. *Circulation* 2001;103:1188-90.
- Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke* 2003;31:782-90.
- London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
- Guérin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
- Blacher J, Asmar R, Djane T et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
- Blacher J, Guérin A, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 1999;99:2434-9.
- Meaume T, Bénétois A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality over 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50.
- Laurent R, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-8.
- Weber T, Auer J, O'Rourke M et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9.

## Eficácia e tolerabilidade da combinação valsartan/hidroclorotiazida comparado com amlodipina na população hipertensiva brasileira

Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population\*

Roberto J.S. Franco, Suely Goldflus, Mary Mcquitty and Wille Oigman on behalf of the Valsartan/HCTZ combination therapy in Brazil Study Group

\*Resumo e comentários do estudo originalmente publicado em *Blood Pressure* 2003; 12 (Supl. 20: 41-47)

### OBJETIVO

Com a finalidade de se obter mais informações sobre o efeito de terapêutica combinada comparada a monoterapias estabelecidas para o tratamento da hipertensão arterial, o presente trabalho teve como objetivo investigar o efeito do bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), valsartan, na forma combinada, em um único comprimido, com o diurético hidroclorotiazida (HCTZ), comparado ao bloqueador de canal de cálcio, amlodipina, empregando-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 h, em uma população de brasileiros hipertensos.

A dose média terapêutica dos BRAs têm apresentado tendência de aumentar, em razão da tolerabilidade semelhante, independente da dose, e dos baixos riscos e possíveis benefícios do tratamento com essa classe, além da redução da PA. Nesse sentido, tem sido utilizado valsartan na dose de até 320 mg/d para tratamento de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Dose maior pode resultar em aumento do tempo de efeito anti-hipertensivo ou maior grau de proteção de órgãos-alvo.

Para avaliar o recente paradigma foram utilizados valsartan 160 mg o.d. e 25 mg o.d. de HCTZ comparado a amlodipina 10 mg o.d. no sentido de se analisar se a eficácia da combinação foi mais eficaz na redução da pressão arterial que a monoterapia.

### MÉTODO

Os pacientes foram recrutados a partir de 20 centros brasileiros, envolvendo ambos os sexos, 21-70 anos de idade, com hipertensão estágio leve a moderado tendo como critério a PA sistólica média na posição sentada  $\geq 160 < 190$  mmHg

sem tratamento e  $\geq 140$  mmHg se tratada. Os critérios clássicos de exclusão foram hipertensão severa, obesidade com índice de massa corporal acima de  $35 \text{ Kg/m}^2$ , insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio nos 12 meses precedentes ao estudo, diabetes, hipo ou hiperpotassemia, impossibilidade ou medicação anti-hipertensiva concomitante.

### DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo controlado, multicêntrico, duplo-cego, com grupos paralelos em 373 pacientes portadores de hipertensão essencial. O objetivo primário foi de mostrar a eficácia anti-hipertensiva superior do valsartan/HCTZ sobre a amlodipina. Foi considerado como parâmetro de eficácia primária a diferença, obtida pela MAPA, da PAS média de 24h entre o basal e oitava semana de tratamento. Como objetivos secundários foi considerada a diferença da PAD média de 24 h durante o mesmo período para a PAS, tolerabilidade e eficácia de tratamento.

Após período de 2 semanas de placebo pacientes com média da PAS na posição sentada  $\geq 160 < 190$  mmHg foram randomizados para receberem ou valsartan 160 mg o.d. ou amlodipina 5 mg o.d. por duas semanas. A seguir, os pacientes eram submetidos à titulação forçada de valsartan 160 mg/HCTZ 25 mg o.d. ou amlodipina 10 mg o.d. Este esquema foi mantido até a oitava semana de tratamento. Toda medicação sempre foi administrada pela manhã e a MAPA foi realizada na semana 0 e posteriormente na oitava semana.

A segurança foi avaliada pela verificação de eventos adversos inclusive de grau sério e também através de um perfil bioquímico de segurança antes e após a introdução da medicação de estudo.

A análise da eficácia primária e secundária foi baseada na intenção de tratamento definido como todos pacientes com MAPA basal e após tratamento. Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerado como clinicamente relevante a diferença de 3 mmHg entre os tratamentos. Para assegurar um poder de 80% para demonstrar tal efeito com desvio padrão de 9,2 mmHg com nível de significância de 5%, bi-caudal, aplicando-se teste *t*, seriam necessários 149 pacientes por grupo de tratamento. Estimando-se uma taxa de abandono de 15% foi estimado que 352 pacientes deveriam ser randomizados.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS BASAIS

Após o período placebo, 370 pacientes foram randomizados para receberem os respectivos tratamentos, 185 em cada braço. Desses, 343 tiveram um MAPA ao final do tratamento e foram incluídos na intenção de tratamento (173 no grupo valsartan/HCTZ e 170 no amlodipina). Os grupos eram equilibrados em relação a idade, alterações metabólicas e PA na MAPA. O grupo valsartan/HCTZ tinha maior proporção de mulheres (74,6% vs 66,5%) e de pacientes negros (21,4% vs 14,7%) do que amlodipina. A composição da amostra representou a população brasileira com grande número de pacientes classificados como "outros", que poderiam ser considerados mulatos, na sua maioria.

### EFICÁCIA

Ambos tratamentos reduziram significativamente a PA avaliada pela MAPA. A redução média obtida na PAS pela MAPA com ambos os tratamentos foi ao redor de 20 mmHg e de 11 mmHg na PAD. Embora o objetivo primário de superioridade do valsartan/HCTZ não tenha sido obtido, a combinação mostrou-se tão eficaz quanto a amlodipina nessa população de pacientes.

A adição de 25 mg de HCTZ ao valsartan 160 mg parece ter maior efeito quanto a eficácia do que dobrar-se a dose de amlodipina de 5 para 10 mg. Enquanto amlodipina 5 mg foi mais eficaz que valsartan 160 mg durante a fase de monoterapia, a tendência observada foi oposta durante a fase de terapia combinada, em que a redução adicional obtida com valsartan/HCTZ foi maior que amlodipina 10 mg. O efeito foi particularmente mais pronunciado para a PAD, conforme mostra a figura 1b.

### SEGURANÇA

Os dois tratamentos foram bem tolerados, mas valsartan/HCTZ mostrou menores índices de eventos adversos e abandono de tratamento que amlodipina. Quatro pacientes (2,2%) abandonaram o estudo em razão de eventos adversos com valsartan/HCTZ comparado a 13 (7%) com amlodipina. Conforme a figura 2, as taxas de eventos adversos tratamento-

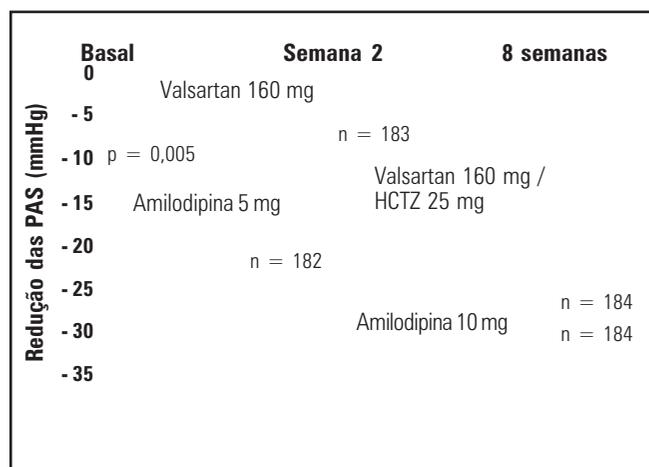


Figura 1a

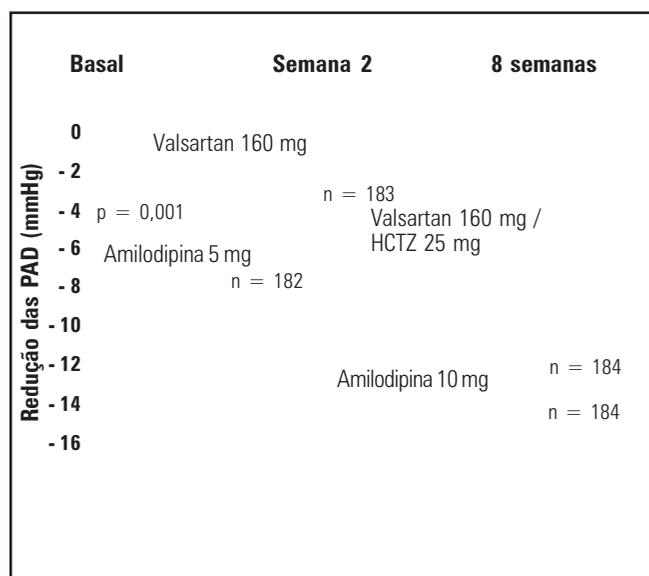


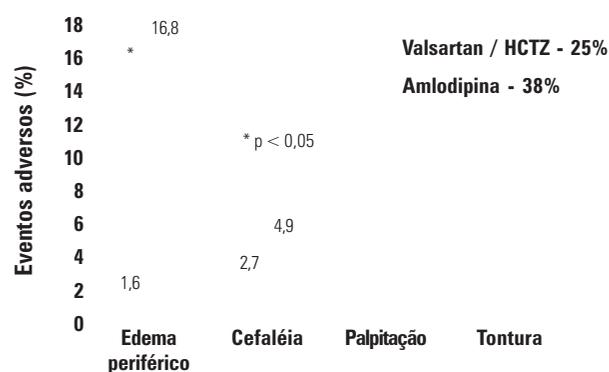
Figura 1b

**Figura 1.** Alteração na pressão arterial de consultório durante a fase de monoterapia e de terapia combinada, respectivamente. As barras indicam o desvio padrão. (a) Alterações na pressão sistólica – PAS; (b) Alterações na pressão diastólica – PAD.

relacionado foram sempre maiores no grupo amlodipina. Destaca-se o edema periférico com taxa dez vezes maior com amlodipina (1,6% com valsartan/HCTZ e 16% com amlodipina). As alterações bioquímicas não tiveram significado clínico e não foram diferentes entre os grupos.

## COMENTÁRIO SOBRE OS RESULTADOS

O estudo mostrou que, após 8 semanas, a redução da PA na MAPA de 24 h a combinação valsartan 160 mg/ HCTZ 25mg



**Figura 2.** Eventos adversos relacionados ao tratamento mais freqüentes.

foi similar à amlodipina 10 mg em uma população de brasileiros portadores de hipertensão arterial leve à moderada. Levando-se em conta apenas o efeito anti-hipertensivo o resultado sugere que o uso de uma das duas opções terapêuticas seria indiferente. Entretanto, em razão do fator tolerabilidade ser de fundamental importância, a combinação valsartan/HCTZ apresentou maiores vantagens. Melhor tolerabilidade irá resultar em uma cadeia de desfechos iniciando-se com a maior adesão ao tratamento e persistência no esquema terapêutico adotado que, por sua vez, irá significar controle pressórico adequado a longo-prazo e o benefício final de prevenção de eventos cardiovasculares.

Embora o objetivo primário de mostrar a maior redução da PA do valsartan/HCTZ sobre a amlodipina não fosse obtido, os resultados ressaltam a eficácia e segurança da combinação na maioria dos pacientes. Convém enfatizar que devidas algumas disparidades na formação dos grupos durante o período basal, o grupo valsartan/HCTZ esteve em desvantagem dentro da comparação por apresentar maior proporção de pacientes de raça negra e do sexo feminino. A tabela I mostra a interação desses dois fatores sobre o desfecho primário, redução da PAS.

A não observância do critério de superioridade do grupo valsartan/HCTZ sobre amlodipina teve a influência de ambos, da maior proporção de pacientes do sexo feminino ( $p = 0,03$ ) e maior taxa de negros somados aos mulatos ( $p = 0,04$ ), acarretando menor queda da pressão sistólica nos pacientes tratados com a combinação de anti-hipertensivos.

Esta desproporção no balanceamento dos grupos foi responsável pela menor eficácia do valsartan durante o período inicial de monoterapia. Embora não haja diferenças quanto maior eficácia de determinada classe de anti-

**Tabela I.** Interação do sexo e raça para redução da pressão arterial sistólica (desfecho primário)

	Valsartan/ HCTZ	Amlodipina	p
Sexo Masculino	- 17 ± 9	- 17 ± 12	NS
Sexo Feminino	- 20 ± 12	- 23 ± 11	0,03
Branco	- 21 ± 11	- 20 ± 12	NS
Mulatos e Negros	- 18 ± 11	- 21 ± 12	0,04
Negros	- 15 ± 10	- 23 ± 12	NS

hipertensivos quanto ao sexo, por razões não identificadas, a maior proporção de mulheres resultou em menor queda da pressão sistólica no grupo valsartan/HCTZ. Com relação à raça é conhecido que alguns mecanismos responsáveis pela manutenção da hipertensão arterial na raça negra possam ter influenciado<sup>1-3</sup>. Por serem menos dependentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e mais suscetíveis aos efeitos hipertensinogênicos do sódio, o efeito nos negros e mulatos desfavoreceu o grupo com antagonista AT<sub>1</sub> somado ao sinergismo do acúmulo de sódio a favor do potencial natriurético específico do antagonista dos canais de cálcio. Alguns estudos indicam que negros não excretam o excesso de sódio administrado por via intravenosa na mesma intensidade que a raça branca no período de 24 horas e seus níveis plasmáticos de renina estão mais suprimidos<sup>1</sup>. A monoterapia com antagonistas dos receptores de angiotensina II mostrou reduzir menos a pressão arterial em negros do que em brancos<sup>4,5</sup>, possivelmente pela menor sensibilidade dos primeiros ao bloqueio da angiotensina II. Entretanto, valsartan 160 mg foi eficaz para reduzir a pressão arterial em hipertensos afro-americanos embora a suplementação de sal atenuasse esse efeito. A adição de hidroclorotiazida foi estratégia ideal para a redução máxima da pressão arterial nessa população com dieta com sobrecarga de sal, acarretando uma redução aproximada da ordem de -14/-10 mmHg nos níveis sistólicos/diastólicos<sup>(2)</sup>. No estudo brasileiro o sinergismo na população negra deve ter sido responsável pelo maior efeito adicional com valsartan/HCTZ do que amlodipina 10mg entre as semanas 2 e 6, particularmente quando se considera a PAD (figura 1b).

Outro fator a ser considerado poderia envolver o excesso de ingestão de sal e a utilização de antagonistas de canais de cálcio. O efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores de canais de cálcio é menos dependente da ingestão de sódio do que outros como antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> e diuréticos<sup>6</sup>. Nos pacientes de raça negra onde prevalece a maior sensibilidade ao sal, hipervolemia e atividade plasmática de renina baixa a utilização dessa classe de drogas é acompa-

nhada dos maiores índices de eficácia anti-hipertensiva<sup>7</sup>. Além disso, a ingestão excessiva de sódio manifesta ainda mais o efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores de canais de cálcio pela ação conjunta vasodilatadora e natriurética dessas drogas nessa circunstância particular.

Estudo<sup>8</sup> em hipertensão realizado na população urbana de Vitória (ES) e ingestão de sódio mostraram a elevada prevalência de hipertensão e consumo de sal; particularmente nas classes econômicas mais baixas e nos estágios de níveis pressóricos mais elevados. Mostrou também maior consumo de sal nos negros comparado aos brancos. Tendo em vista que a população de Vitória espelha um micro-universo da população brasileira quanto a sua composição étnica e hábitos alimentares podemos inferir que o transporte desse cenário para o estudo comentado favorece ainda mais o uso da amlodipina e tem efeito inverso sobre a combinação valsartan/HCTZ. Mesmo nessas condições apontadas houve um “empate técnico” na comparação realizada quanto ao efeito sobre a redução da pressão arterial. Qual seria o resultado nas condições de igualdade se houvesse prolongamento do estudo por mais algumas semanas?

Como sugestão, para população brasileira hipertensa com as características assinaladas, tais como alto grau de miscigenação e elevada ingestão de sódio, não haveria lugar para combinação de um antagonista dos receptores AT1 da angiotensina e um

bloqueador dos canais de cálcio?. Sabemos que pacientes de raça negra, além de apresentarem elevada prevalência de hipertensão, manifestam mais precocemente a doença com maior grau de severidade. Apresentam maiores taxas de mortalidade de causa cardiovascular, cerebrovascular e insuficiência renal terminal<sup>7</sup>. Caberia, portanto, a combinação dos dois fármacos, com capacidade plena de proteção aos órgãos-alvo associados a outro com poder anti-hipertensivo intensificado.

## REFERÊNCIAS

1. Luft FC, Rankin LJ, Bloch R, Weiman AE, Willis LR et al. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation* 1979; 60(3):697-706.
2. Weir MR, Smith DH, Neutel JM, Bedigian MP. Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: relation to salt intake. *Am J Hypertens*. 2001;14(7 Pt 1):665-71.
3. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW, Hamburger RJ et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictor of blood pressure response to antihypertensive therapy. *JAMA* 1998; 280(13): 1168-72.
4. Townsend R, Haggert B, Liss C, Edelman JM. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17: 911-23.
5. Flack JM, Oparil S, Pratt H, Roniker B, Garthwaite S et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1148-55.
6. Milan A, Mulatero P, Rabbia F, Veglio F. Salt intake and hypertension therapy. *J Nephrol* 2002; 15(1): 1-6.
7. Jamerson KA. Rationale for angiotensin II receptor blocker in patients with low-renin hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36(Suppl 1): S24-S30.
8. Molina MCB, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. *Rev Saúde Pública* 2003; 37(6):

# Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

## Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: Álvaro Avezum<sup>2</sup>

### Tratamento do paciente hipertenso de alto risco cardiovascular

#### Treatment of hypertensive patient with cardiovascular high risk

Hélio Penna Guimarães<sup>1</sup>, Otávio Berwanger<sup>1</sup>, Álvaro Avezum<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a adequada estratificação de risco cardiovascular passou a desempenhar papel de destaque para a tomada de decisão clínica. Nesse sentido, mais importante do que classificar um paciente como hipertenso, dislipidêmico ou diabético, torna-se necessário avaliar o risco cardiovascular como um todo, identificando quais, dentre os pacientes hipertensos, estão expostos a um maior risco de eventos cardiovasculares e, conseqüentemente, merecem ser tratados de forma mais intensa. Nos dois artigos anteriores dessa série<sup>1,2</sup>, comentamos como interpretar os resultados de estudos clínicos e também como caracterizar o risco cardiovascular associado à HAS. Nesse artigo, comentaremos objetivamente as principais evidências que fornecem a base para a estratificação de risco e para o tratamento do paciente hipertenso de alto risco.

## COMO ESTRATIFICAR O RISCO CARDIOVASCULAR NO PACIENTE HIPERTENSO?

Diversos métodos e tabelas têm sido propostos para se estimar o risco cardiovascular em pacientes hipertensos, freqüentemente baseados nos dados do estudo *Framingham* ou em populações européias como descrito no *SCORE Project*, o qual leva em conta uma série de estudos de coorte realizados em populações européias. Em endereços eletrônicos, é possível instalar esses escores para *Palms e Pocket PCs*, o que, em muito, facilita a incorporação dessas informações à beira do leito. A estratificação de risco também

pode ser facilitada com a utilização de escores de predição clínica desenvolvidas especificamente em populações de pacientes hipertensos, a exemplo daquele proposto por *Pignone e col.*<sup>3</sup> e daquele proposto por *Pocock e col.*<sup>4</sup>.

São considerados de alto risco cardiovascular, aqueles pacientes hipertensos cujo risco para doenças cardiovasculares em período de 10 anos é superior a 20%. Do ponto de vista prático, esses pacientes são representados por hipertensos com comorbidades (a exemplo de doença isquêmica documentada), AVC ou doença vascular periférica, diabetes associada a pelo menos um outro fatores de risco para aterosclerose (como tabagismo e dislipidemia), sendo que nos últimos anos vêm ganhando atenção crescente na literatura a presença de microalbuminúria e a de insuficiência renal crônica.

## USO DE ANTI-HIPERTENSIVOS EM PACIENTES DE ALTO RISCO

Em pacientes com hipertensão arterial associada a comorbidades especiais, que conferem alto risco cardiovascular, a rigorosidade do tratamento deve também estar fundamentada na escolha do anti-hipertensivo embasada nos desfechos primários e relevantes do tratamento (redução de mortalidade e eventos) e não apenas em desfechos substitutivos de redução da pressão arterial.

No paciente hipertenso essencial, até o momento, os fármacos que possuem a evidência de melhor qualidade metodológica, de uma forma geral, são os diuréticos tiazídicos em baixas doses, os quais se demonstraram semelhantes a outros anti-hipertensivos, na redução de desfechos como

1 Centro Coordenador Brasileiro de Estudos Clínicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo-SP.

2 Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo-SP

Endereço para correspondência: Dr. Hélio Penna Guimarães, Centro Coordenador Brasileiro de Estudos Clínicos - Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av. Dr. Dante Pazzanese 500, 12º Andar CEP 04012-909, São Paulo, SP, Brasil. Fone/Fax: (11) 5085-4000; e-mail: heliopg@yahoo.com.br

mortalidade total e mortalidade cardiovascular e superiores na redução da incidência de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca<sup>5</sup>. Esses achados aplicam-se a hipertensos de alto risco e/ou com comorbidades, a exemplo de boa parte dos pacientes incluídos no ensaio clínico randomizado ALLHAT<sup>6</sup>.

O uso de inibidores da ECA em pacientes de alto risco também possui base em grandes *Trials* clínicos randomizados. No estudo HOPE<sup>7</sup>, após 4,5 anos de seguimentos, houve importante redução (NNT = 26) de eventos cardiovasculares maiores em relação ao placebo. O efeito do ramipril, em termos relativos, foi consistente em vários subgrupos analisados e consistente com outras medidas para redução de risco cardiovascular, como antiagregantes plaquetários, estatinas e betabloqueadores. Outro interessante achado do estudo HOPE reside no fato que os benefícios dos inibidores da ECA, muito provavelmente não podem ser explicados totalmente pela redução da pressão arterial. A redução de eventos do HOPE, também foi observada no estudo EUROPA<sup>8</sup> (NNT = 54), o qual randomizou uma população de risco um pouco mais baixo do que a do HOPE para receber perindopril ou placebo. O estudo PEACE que se encontra em andamento deve, brevemente, fornecer informações adicionais sobre os efeitos dos inibidores da ECA em pacientes de alto risco cardiovascular. Dessa forma, pode-se inferir que para um hipertenso de alto risco cardiovascular, o uso de inibidores da ECA está indicado, mesmo para aqueles que já possuem a pressão controlada por outro agente, a exemplo dos diuréticos tiazídicos.

Adicionalmente, dependendo da co-morbidade, diversas diretrizes, a exemplo do JNC VII<sup>9</sup> recomendam que alguns agentes anti-hipertensivos teriam indicação preferencial, visto que independente do diagnóstico de HAS, esses agentes estariam indicados para tratamento dessas co-morbidades.

#### CORONARIOPATIAS

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizado estabeleceram a relevância, em cardiopatias isquêmicas, dos beta-bloqueadores, particularmente no paciente pós-infarto onde o uso desses agentes reduz de forma importante o risco de novos eventos coronarianos maiores<sup>10</sup>. O uso de inibidores da ECA nessa população também é particularmente útil devido aos resultados dos estudos HOPE<sup>7</sup> e EUROPA<sup>8</sup> relatados anteriormente.

#### INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca, tanto em sua forma sistólica quanto diastólica resulta, com frequência, da hipertensão arterial sistêmica e doença miocárdica isquêmica; nos pacientes assintomáticos com alguma comprovada evidência de disfunção ventricular, o uso de IECAs possui sua indicação máxima<sup>11</sup>. Para pacientes com disfunção sintomática, resultados de revisões

sistemáticas<sup>12</sup> e estudos randomizados mais recentes<sup>13</sup> (CAPRICORN, CIBIS II, MERIT-HF e COPERNICUS) indicaram o uso de betabloqueadores associados a IECA; os ensaios com o Val-Heft<sup>14</sup> e o ELITE II<sup>15</sup> sugerem o uso de ARA II como alternativo ao IECA; diuréticos de alça e bloqueadores da aldosterona somam-se ao tratamento, sendo que esses últimos possuem benefício comprovado na redução de mortalidade<sup>16</sup>. Lembrando-se as situações em que há presença de congestão pulmonar franca (que contra-indica os beta-bloqueadores) e a disfunção renal (que contra-indica os IECAs e ARA-II), quando se recomenda o uso alternativo dos vasodilatadores como hidralazina associada a nitratos.

#### DIABETES MELITO

Em se considerando a necessidade de níveis tensóricos inferiores a 130 x 80 mmHg para esta situação, é freqüente e necessário o uso de mais de um anti-hipertensivo. Diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, IECAs, ARA II e bloqueadores dos canais de cálcio já se demonstraram superiores ao placebo na redução de eventos cardiovasculares e AVC em pacientes diabéticos. Com base nas evidências atualmente disponíveis, não está claro, porém, qual agente anti-hipertensivo mais eficaz na redução de eventos cardiovasculares maiores. No paciente diabético, os inibidores da ECA foram superiores aos antagonistas do cálcio nos ensaios clínicos randomizados FACET<sup>16</sup> e ABCD<sup>17</sup>; já no estudo randomizado UKPDS<sup>18</sup> porém, não se observou diferença entre inibidores da ECA e beta-bloqueadores em desfechos cardiovasculares maiores e mesmo na incidência de nefropatia. Entretanto, segundo os dados do estudo UKPDS, apenas 25% dos diabéticos tem seus níveis pressóricos controlados por um agente anti-hipertensivo isoladamente. Dessa forma, boa parte dos pacientes irá necessitar de uma combinação de fármacos, a qual geralmente inclui: um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (principalmente inibidores da ECA) tanto por seu efeito sobre a redução da nefropatia diabética e macro e microalbuminúria, como também pelo fato dos inibidores da ECA claramente reduzirem eventos cardiovasculares maiores nos pacientes de alto risco, e um diurético tiazídico, em baixas doses, pelo amplo conjunto de evidências que apontam a eficácia desses últimos. Outros fármacos, particularmente betabloqueadores, podem ser associados para controle da pressão arterial.

#### NEFROPATIA CRÔNICA

Em pacientes com disfunção renal crônica, os alvos terapêuticos são, além do controle agressivo da PA, a redução da progressão da disfunção renal e a prevenção da doença cardiovascular. Os resultados do MICRO-HOPE<sup>19</sup> com ramipril e outros estudos com ARA II (RENAAL<sup>20</sup>, IDNT<sup>21</sup> e IRMA II<sup>22</sup>)

demonstram que com o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina II, a despeito de sua reconhecida eficiência na redução da progressão da nefropatia diabética, são freqüentes os desconfortos nos doentes com disfunção renal; convém citar aumentos da creatinina sérica até 35% do basal não indicam a suspensão do medicamento. Atenção nestes casos é dada possibilidade de hipercalemia.

#### DOENÇA CEREBROVASCULAR

Os risco e benefícios da redução de PA nos quadros agudos de doença cerebrovascular ainda não estão bem definidos; os resultados dos estudos HOPE<sup>7</sup> e PROGRESS<sup>23</sup> sugerem que, em casos de AVCs, o uso de IECAs (ramipril, perindopril) e a combinação com diuréticos tiazídicos (indapamida) tem demonstrado benefício.

#### HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Este é sem dúvida um fator independente para doença cardiovascular e a regressão da HVE deve ser alvo de tratamento da hipertensão. Praticamente, todas as classes de antihipertensivos oferecem eficácia na redução da hipertrofia ventricular esquerda (incluindo recentemente os ARA-II com estudo LIFE<sup>24</sup>), talvez com alguma vantagem para os diuréticos tiazídicos, conforme sugerido pelos achados do estudo TOMHS<sup>25</sup>; excetua com redutoras de hipertrofia os vasodilatadores diretos com hidralazina e minoxidil. Vale lembrar que a redução da HVE deve ser considerada como um desfecho substituto, sendo a redução

de mortalidade total e de eventos cardiovasculares maiores os desfechos clinicamente relevantes.

### TRATAMENTO NO PACIENTE DE ALTO RISCO – OUTRAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS:

Em pacientes hipertensos considerados como de alto risco cardiovascular, além do uso de antihipertensivos, outras intervenções terapêuticas possuem benefício comprovado por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas na redução de eventos cardiovasculares maiores. Entre elas destacam-se os antiplaquetários (sendo a aspirina aquele agente com maior número de evidências disponíveis) e as estatinas (que devem ser utilizadas mesmo naqueles pacientes com níveis “normais” de LDL colesterol).

A eficácia dos antiplaquetários na redução de eventos cardiovasculares maiores foi bem estabelecida por uma série de ensaios clínicos randomizados individuais e revisões sistemáticas, destacando-se aquele do Antiplatelet Trialists Collaboration<sup>26</sup>, atualizada recentemente e. Adicionalmente, em um dos braços do estudo HOT<sup>27</sup> trial, o uso de antiplaquetários especificamente na população hipertensa também associou-se à redução de desfechos clinicamente relevantes do ponto de vista cardiovascular.

O uso de estatinas em pacientes de alto risco também encontra respaldo em uma série de evidências clínico-epidemiológicas de impacto, a exemplo do large simple trial HPS<sup>28</sup> e dos estudos PROSPER<sup>29</sup> e ASCOTT-LLA<sup>30</sup>.

**Quadro 1.** Condições de alto risco cardiovascular e recomendação de anti-hipertensivos baseada em evidências.

Co-morbidade associada	Diuréticos	Beta-bloqueadores	IECA	ARA II	Bloqueador canais de cálcio	Antagonista Aldosterona	Estudos clínicos
Insuficiência cardíaca	X	X	X	X		X	MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, VHEFT, RALES
Pós-Infarto		X	X			X	ACC/IA guidelines, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Alto risco coronariopatia	X	X	X		X		ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE, CONVINC
Diabetes	X	X	X	X	X		NKT-ADA guideline, UKPDS, ALLHAT
Nefropatia crônica			X	X			NKT guideline, RENAAL, IDNT, REIN, AASK

Fonte: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure<sup>9</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Cavalcanti AB, Avezum A, Berwanger O, Moreira FR, Benedetto HC, Sousa AG, Makdisse M. Medicina Baseada em Evidências e Hipertensão Arterial I. Como interpretar os resultados de estudos clínicos: exemplos em hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens* 2004; 11: 63-6.
- Berwanger O, Avezum A. Medicina Baseada em Evidências e Hipertensão Arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hipertens* 2004; 11: 119-23.
- Pignone M, Mulrow C. Evidence-based Hypertension. How do we Best Individualize Treatment for Patients Base don their Cardiovascular Risk Profile? *BMJ* 2001; 322:1664-6.
- Pocock SJ, McComarck V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A Score for Predicting Risk of Death from Cardiovascular Disease in Adults with Raised Blood Pressure based on Individual Patient Data from Randomised Controlled Trials. *BMJ* 2001; 323:75-81.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies used as First-line Agents: a Network Meta-Analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
- HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) *Lancet* 2003;362:782-8.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Jama*. 2003;289:2560-2572.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.
- Yusuf S, Lonn E, Bosch J, Gerstein H. Summary of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Exp Hypertens*. 1999 Jul-Aug;21 (5-6):835-45.
- Avezum A, Tsuyuki RT, Pogue J, Yusuf S. Beta-blocker therapy for congestive heart failure: a systemic overview and critical appraisal of the published trials. *Can J Cardiol*. 1998 Aug; 14(8):1045-53.
- Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, Murray D, Oren R, Rosenberg Y, Young J, Zile M, Eichhorn E; BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail*. 2003 Oct;9(5):354-63.
- Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
- Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
- Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 Mar 31;217(1-2):53-8.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597-603.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
- UK Prospective Diabetes Study Group Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy *Lancet* 2000;355:253-9.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patient with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist ibesartan in patients with nephropathy due type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke transient Ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. 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.
- Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, Stamler J Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) *Circulation* 1995;91:698-706.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Meacutenard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial *Lancet* 1998;351:1755-62.
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2002;360:7-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RGJ Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Åstergren J Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial *Lancet* 2003;361:1149-58.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

## Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

## Rim e hipertensão arterial – bases fisiopatológicas

### Kidney and hypertension – Physiopathologic Basis

Ana Cristina Simões e Silva<sup>1</sup>, Sérgio Veloso Brant Pinheiro<sup>2</sup>

#### ASPECTOS GERAIS

Um dos aspectos mais intrigantes no estudo da hipertensão arterial diz respeito à determinação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às diferentes formas de hipertensão arterial (HA), principalmente em relação à hipertensão dita primária (HP), idiopática ou essencial. O uso de novas técnicas de biologia molecular tem proporcionado recentes avanços no entendimento do papel da genética no controle da HA, embora ainda não estejam disponíveis marcadores genéticos discriminatórios<sup>1-3</sup>. É provável que, com o progresso das pesquisas envolvendo o genoma humano, as formas genéticas de hipertensão sejam cada vez mais diagnosticadas e, portanto, cada vez menos pacientes recebam o diagnóstico de HP.

Até o presente momento, não foi possível determinar precisamente qual ou quais variações nas funções cardiovasculares e renais estão presentes na HA. Como já se sabe, a pressão necessária para mover o sangue ao longo de toda a rede arterial é fornecida pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica. Por sua vez, cada um desses determinantes primários da pressão arterial (PA) é produto da interação de uma série complexa de fatores, tais como: excreção renal de sódio, dieta, volemia, estado de ativação de sistemas centrais, periféricos e locais de regulação hemodinâmica e renal, fatores genéticos e ambientais, entre outros<sup>4</sup>. A contribuição desses fatores, isoladamente ou em conjunto, na gênese da HA ainda permanece indefinida. Neste artigo, serão enfatizados o papel dos rins na regulação da pressão arterial e os mecanismos renais provavelmente envolvidos na fisiopatologia da hipertensão primária.

#### MECANISMOS RENAI DE REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Guyton e cols.<sup>5-7</sup>, nos últimos 30 anos, vêm apresentando inúmeros dados experimentais e analíticos que dão suporte ao papel central do mecanismo renal de natriurese induzida por pressão tanto na regulação fisiológica da circulação quanto na patogênese da hipertensão arterial. Esses investigadores postularam que uma alteração no ajuste dos níveis pressóricos que induzirão natriurese possa ocorrer em diversas formas de doenças hipertensivas, tais como na hipertensão essencial<sup>8</sup>, em pacientes com aldosteronismo primário e hipertensão renovascular<sup>9</sup> e na hipertensão secundária a nefropatias<sup>10-12</sup>. Esse reajuste do mecanismo de natriurese induzida por pressão foi também mostrado experimentalmente por Hall e cols.<sup>13,14</sup>. O processo inicia-se por um aumento da resistência vascular renal através de uma constrição preferencial da arteríola eferente, provavelmente mediada por ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) com aumento dos níveis intrarrenais de angiotensina (Ang) II<sup>15,16</sup>. Ocorre, então, uma diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR), acoplada a um aumento da fração de filtração, que pode ser explicado pela manutenção do ritmo de filtração glomerular (RFG) inalterado às custas de uma constrição preferencial da arteríola eferente produzida pela Ang II, elevando a pressão hidráulica transglomerular<sup>13,14</sup>. Essa fração de filtração mais alta produz um maior conteúdo de água e eletrólitos no filtrado glomerular associado a uma maior pressão oncótica nos capilares peritubulares, favorecendo, então, a reabsorção tubular de sódio. A retenção hidrossalina provoca aumento da PA por expansão do fluido extracelular. A PA irá aumentar até ser capaz de desencadear o mecanismo de

Recebido: 09/08/2004 Aceito: 18/08/2004

1 Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

2 Doutor em Fisiologia e Farmacologia pelo Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência para: Ana Cristina Simões e Silva – Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 110, 4º andar, Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG – CEP 30000-000. Fone: (31) 3248-9772; Fax: (31) 3248-9770, e-mail: ana@medicina.ufmg.br

natriurese. Assim sendo, nos pacientes que apresentam alterações nesse mecanismo, serão necessários níveis pressóricos mais altos para deflagrar aumento da excreção renal de sódio e água<sup>14</sup>.

A partir dessas alterações funcionais, Brenner e cols.<sup>17</sup> e Sealey e cols.<sup>18</sup> propuseram que mudanças estruturais primárias nos rins possam determinar retenção de sódio e, conseqüentemente, hipertensão arterial. Esses autores sugerem que a hipertensão esteja associada a um menor número de néfrons e/ou a uma menor superfície de filtração nos néfrons, limitando a excreção de sódio. Por sua vez, essa elevação dos níveis pressóricos desencadearia hipertensão glomerular com lesão de outros néfrons e piora da hipertensão arterial, configurando-se um ciclo vicioso (Figura 1).

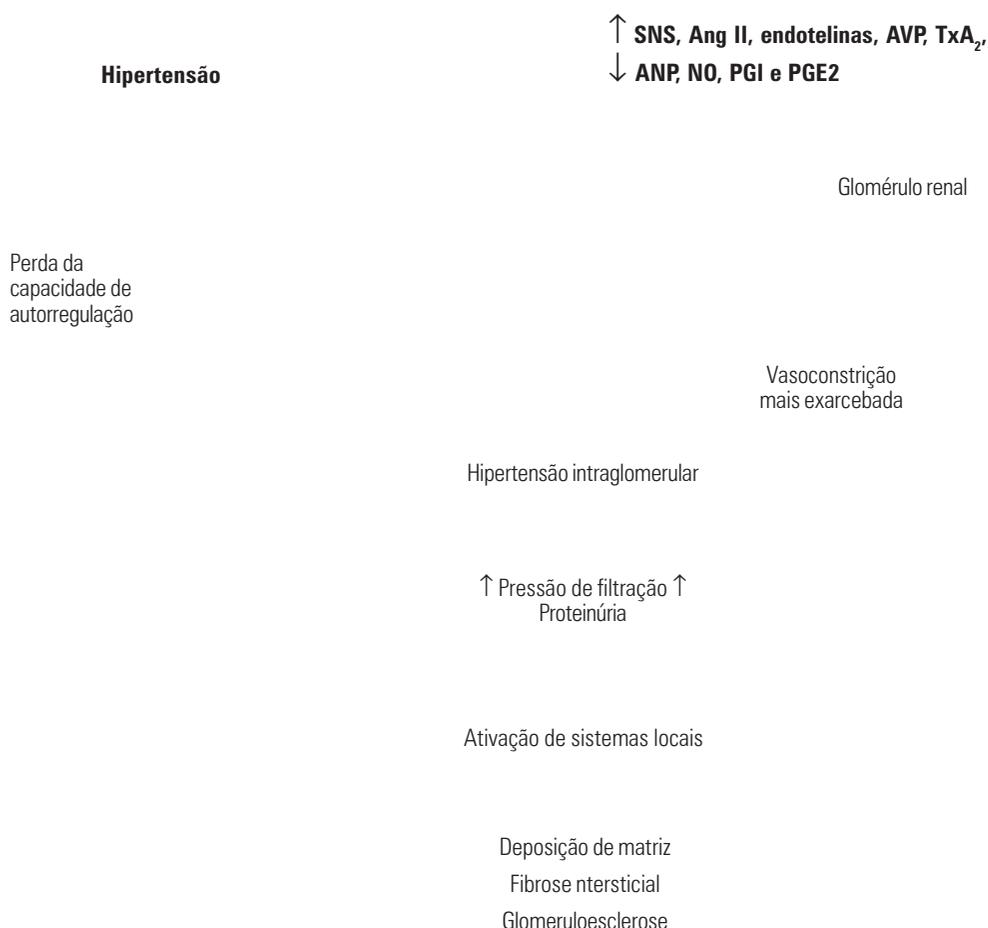
Além dos mecanismos hemodinâmicos envolvidos nesse processo, cada vez mais tem sido verificado o papel de

fenômenos celulares e humorais que determinam inflamação e fibrose do néfron<sup>19</sup>. Sobretudo nas doenças renais, tais mecanismos exercem papel fundamental no aumento da pressão intraglomerular, na produção de proteinúria e na progressão da lesão renal<sup>20</sup> (Figura 2).

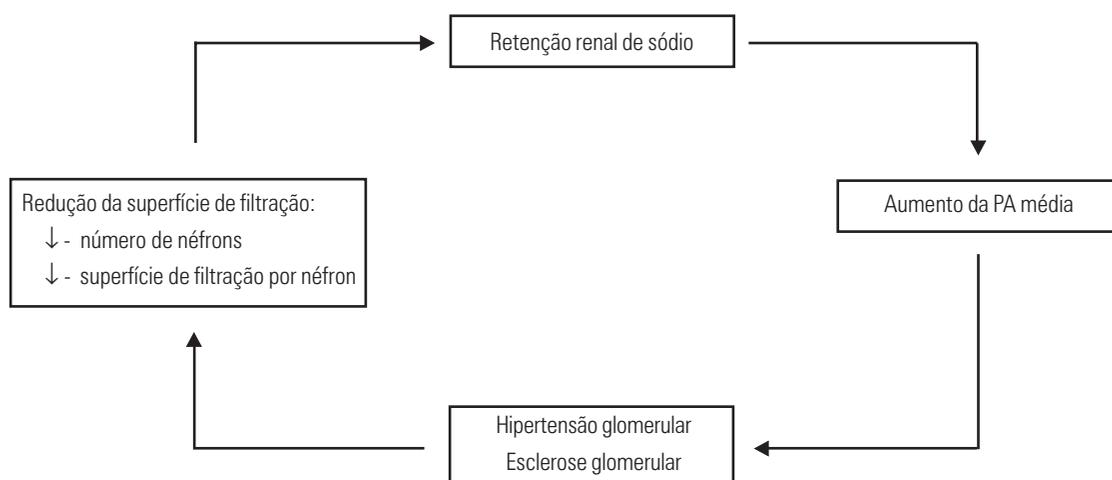
### PAPEL DO RIM NA HIPERTENSÃO PRIMÁRIA (HP)

A HP é um distúrbio multifatorial em que a elevação da PA é causada pela interação de diferentes fatores conforme a susceptibilidade de cada indivíduo (Figura 3)<sup>21</sup>.

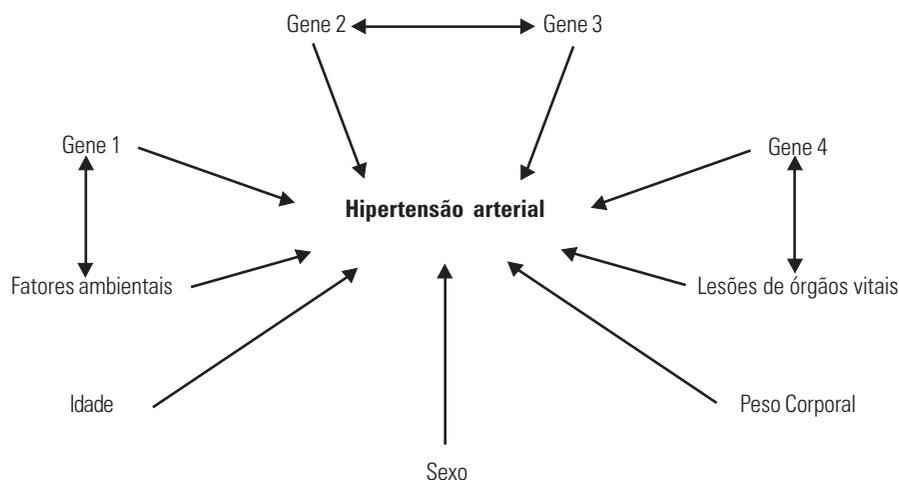
Vários genes já identificados foram implicados como possíveis contribuintes para a gênese da HP. Dentre eles, destacam-se aqueles relacionados a variações dos componentes do SRA, tais como os genes da enzima conversora de angiotensina<sup>22</sup>, do angiotensinogênio<sup>1</sup>, da renina e do receptor do tipo 1 da Ang II (AT<sub>1</sub>)<sup>23</sup>. Embora esses genes sejam



**Figura 1.** Relação entre diminuição da superfície de filtração e pressão arterial média (adaptado de Brenner *et al.*, 1988).



**Figura 2.** Mecanismos renais envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial.



**Figura 3.** Modelo multifatorial dos determinantes da hipertensão primária (adaptado de Lifton, 1995).

encontrados em muitos pacientes hipertensos, sua contribuição para o desenvolvimento da HP pode não ser tão importante quanto fatores ambientais.

Nesse contexto, existem fortes evidências do envolvimento de alterações da excreção renal de sódio, variações na sensibilidade ao sódio, baixo peso ao nascimento, fatores dietéticos, obesidade, distúrbios do metabolismo glicêmico, ativação crônica de sistemas vasoconstritores centrais e periféricos (sistema nervoso simpático – SNS, SRA, vasopressina), alteração de fatores endoteliais (óxido nítrico,

endotelinas e prostaglandinas), estresse físico e emocional, entre outros<sup>24</sup>.

Alguns autores acreditam que os rins exercem um papel central nos mecanismos fisiopatológicos da HP. Alterações persistentes nos mecanismos de excreção renal de sódio e água e na sensibilidade ao sódio seriam responsáveis pelo aumento crônico da PA. A sensibilidade ao sódio foi caracterizada como sendo o reflexo de uma menor inclinação na curva de natriurese induzida pela pressão causada por, ou pelo menos associada, a uma elevada pressão capilar nos

glomérulos<sup>6</sup>. Nos pacientes hipertensos com maior sensibilidade ao sódio, observa-se, muito freqüentemente, níveis basais reduzidos de renina e uma menor ativação do SRA em resposta à restrição de sódio. Assim sendo, os hipertensos sensíveis ao sódio encontram-se com a volemia aumentada e exibem um certo grau de supressão do SRA, não apresentando, de forma evidente, uma natriurese em resposta à elevação dos níveis pressóricos<sup>25</sup>.

Outra hipótese para explicar a contribuição renal à patogênese da HP é a de que haja uma subpopulação de néfrons que são isquêmicos por uma vasoconstrição da arteríola aferente ou por um estreitamento intrínseco de seu lúmen. Dessa forma, ocorre um aumento tônico na secreção de renina por essa subpopulação nefrônica, interferindo com os mecanismos compensatórios para adaptação da excreção de sódio dos néfrons normais e, conseqüentemente, alterando a regulação da PA<sup>18,26,27</sup>. Acredita-se que mesmo níveis normais, ou até mesmo baixos, de renina em pacientes com HP são capazes de diminuir a excreção de sódio dos néfrons normais com aumento conseqüente da PA.

Como a excreção renal de sódio é o determinante principal da regulação em longo prazo da PA, todo e qualquer desequilíbrio nesse processo pode estar envolvido na gênese da HP. No entanto, até o presente momento, o entendimento completo da fisiopatologia da HP é ainda obscuro.

## PERSPECTIVAS

Até o presente momento, não há um tratamento etiológico para a hipertensão primária. No entanto, cada vez mais surgem drogas capazes de modular os mediadores envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial. Nesse sentido, vêm se destacando cada vez mais os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os antagonistas de receptores AT1, os betabloqueadores de nova geração e os bloqueadores de canais de cálcio<sup>28</sup>.

Esse extenso arsenal terapêutico tem mudado a história natural da hipertensão no que se refere à redução do risco cardiorrenal<sup>29</sup>. Tem sido claramente demonstrado que a inibição do SRA tem impacto significativo sobre a morbimortalidade das doenças cardiovasculares e renais, especialmente a hipertensão arterial<sup>28,29</sup>.

Recentes avanços científicos têm permitido um entendimento mais profundo do SRA, tais como:

1. Demonstração de importantes efeitos biológicos de outros mediadores angiotensinérgicos além da Ang II, especialmente o heptapeptídeo vasodilatador e antiproliferativo denominado Ang-(1-7)<sup>30</sup>;
2. Caracterização da nova enzima, homóloga da ECA, envolvida no processamento das Ang I e II, a ECA2<sup>31</sup>;

3. Caracterização de um receptor para renina/pró-renina<sup>32</sup>;
4. Demonstração de um receptor para a Ang-(1-7), o receptor MAS acoplado à proteína G<sup>33</sup>;
5. Identificação de um agonista oral da Ang-(1-7) para o receptor MAS<sup>34,35</sup>.

Estas descobertas proporcionarão ferramentas para o estudo da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e renais, além de abrirem novas possibilidades terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Jeunemaite X, Soubrien F, Kotelevtsev YV et al. Molecular basis of human hypertension – Role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
2. Williams SM, Addy JH, Philips III JA et al. Combinations of variations of multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000;36:2-6.
3. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.
4. Santos RAS, Simões e Silva AC. Controle humoral da pressão arterial. *Revista Hiperativo* 1995;2(3):14-22.
5. Guyton AC and Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circulation Research* 1969;24(Suppl I):11-114.
6. Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, Manning Jr RD, Norman Jr RA. The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd, 1995. pp. 1311-26.
7. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992;19(Suppl I):12-18.
8. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. Nephron heterogeneity with unsuppressible renin secretion: a cause of essential hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd, 1995. pp. 1405-22.
9. Dillon M. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatric Nephrology* 1997;11:366-72.
10. Smith MC and Dunn M. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd, 1995. pp. 2081-103.
11. Feld LG, Lieberman E, Mendonza AS, Springate JE. Management of hypertension in the child with chronic renal failure. *The Journal of Pediatrics* 1996;129:18-26.
12. Feld LG, Springate JE, Waz WR. Special topics in pediatric hypertension. *Seminars in Nephrology* 1998;18 (3):295-303.
13. Hall JE, Brands MV, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;10:S258-S265.
14. Hall JE. The renin-angiotensin system: renal actions and blood pressure regulation. *Comprehensive Therapy* 1991;17:8-17.
15. Romero JC, Bentley MD, Textor SC, Knox FG. Alterations in blood pressure by derangement of the mechanisms that regulate sodium excretion. *Mayo Clinic Proceedings* 1989;64:1425-35.
16. Santos RAS, Fagundes-Moura CR, Simões e Silva AC. Efeitos cardiovasculares e renais do sistema renina angiotensina. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2000;3:227-36.
17. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *American Journal of Hypertension* 1988;1:335-47.
18. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of Hypertension* 1988;6:763-77.
19. Luft FC. Hypertensive nephrosclerosis: update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2004;13(2):147-54.
20. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42(5):1050-65.

21. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 1995;92:8545-51.
22. Niu T, Chen X, Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Drugs* 2002;62(7):977-93.
23. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic considerations. *Pharmacogenomics* 2002;3(1):65-73.
24. Flynn JT, Woroniecki RP. Pathophysiology of hypertension. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds.) *Pediatric Nephrology*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. pp. 1153-77.
25. Kimura G, Brenner BM. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1993;2:341-9.
26. Laragh JH and Blumenfeld JD. Essential Hypertension. In: Brenner BM (ed.) *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. pp. 2071-105.
27. Laragh JH. Nephron heterogeneity: Clue to the pathogenesis of essential hypertension and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *The American Journal of Medicine* 1989;87(Suppl 6B):2S-13S.
28. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the Renin Angiotensin Aldosterone System. *Nature* 2002;1:621-36.
29. McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2002;3(2):71-6.
30. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regulatory Peptides* 2000;91:45-62.
31. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of Angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *The Journal of Biological Chemistry* 2000;275:33238-43.
32. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(11):1417-27.
33. Santos RAS, Simões e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, Buhr I et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G-protein coupled receptor Mas. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2003;100:8258-63.
34. Wiemer G, Dobrucki LW, Louka FR, Malinski T, Heitsch H. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1-7) on the endothelium. *Hypertension* 2002;40(6):847-52.
35. Pinheiro SVB, Simões e Silva AC, Sampaio WO, Paula RD, Mendes EP, Bontempo ED et al. The nonpeptide ave0991 is an angiotensin-(1-7) receptor mas agonist in the mouse kidney. *Hypertension* 2004; *in press*.

# Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

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

## Rim e hipertensão arterial: o uso de medicamentos anti-hipertensivos na prática clínica

Kidney and hypertension: anti-hypertensive drugs used in the clinical practice

Celso Amodeo<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença poligênica e multifatorial que compromete o equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras produzidas em diferentes regiões do organismo. Esse equilíbrio hormonal é um dos responsáveis pelo controle do tônus vasomotor. A perda desse equilíbrio hormonal aumenta o tônus vascular e provoca a elevação da pressão arterial.

Acredita-se que em muitas situações esse aumento da pressão arterial seja uma manifestação tardia de um fenômeno que aconteceu muitos anos atrás. Corroborando esses comentários estão os trabalhos de Taddei e cols.<sup>1</sup> e Lopes e cols.<sup>2</sup>, que demonstram diferenças em respostas endoteliais e pressóricas em crianças normotensas filhas de pais hipertensos quando comparadas com crianças normotensas filhas de pais normotensos.

Portanto, o tratamento da hipertensão arterial tem que ser iniciado com a visão preventiva. Isto é, desde as idades mais jovens é necessária uma orientação constante para um estilo de vida saudável para que mesmo aqueles que nasceram com predisposição genética para o desenvolvimento da doença possam passar pela vida sem apresentá-la ou, em surgindo a hipertensão arterial, esta seja em níveis mais baixos e mais fácil de controlar.

Ainda sobre os aspectos genéticos da hipertensão arterial, deve-se enfatizar que a doença é poligênica e que nessa poligenicidade os rins participam em algumas situações. Uma delas é a determinação genética para uma manipulação inadequada do balanço de sal. Aqueles que nascem com esse marcador genético em relação ao sal,

quando expostos a uma sobrecarga deste, demorariam mais tempo para eliminar esse excesso de sódio recebido. Nesta situação, o indivíduo ficaria num balanço positivo de sal, o que facilitaria o aparecimento da hipertensão arterial. Por outro lado, sabe-se que os rins são um dos principais órgãos-alvo atingidos pela hipertensão arterial. Dessa forma, pode-se dizer que a presença de doença renal manifesta por perda progressiva da função do órgão pode ser a causa ou a consequência da hipertensão arterial.

Este artigo tem por objetivo abordar o tratamento farmacológico da hipertensão arterial em pacientes que apresentem envolvimento renal manifesto por perda da função ou pela presença de proteinúria.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A presença de insuficiência renal com ou sem proteinúria, bem como a presença de proteinúria, com ou sem insuficiência renal, colocam o paciente dentro de uma classificação de muito alto risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares<sup>3-5</sup>. Dessa forma, a abordagem terapêutica medicamentosa exige o uso de múltiplas drogas para que se atinjam os valores preconizados pelas diferentes diretrizes existentes. De modo geral, a meta nesses casos é de se atingirem os menores valores de pressão arterial compatíveis com uma qualidade de vida satisfatória. Essa afirmação está baseada nos mecanismos de agressão renal pela hipertensão e nas características morfológicas dos néfrons.

Um dos primeiros achados de envolvimento renal pela hipertensão arterial é um estado de hipertensão intraglomerular que determina um estado de hiperfiltração glomerular.

<sup>1</sup> Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP.

Correspondência para: Celso Amodeo, Rua das Gardênias, 22 – Mirandópolis – São Paulo/SP – CEP 04047-010. Fone/Fax: (11) 5085-4000; e-mail: camodeo@terra.com.br

Os glomérulos são constituídos pela cápsula de Bowman e pelo tufo de capilares glomerulares. Esses capilares apresentam uma camada unicelular formada pelas células endoteliais. Essas células estão apoiadas sobre a membrana basal que, por sua vez, se amolda dentro de um tecido mesangial que vive em estado latente que, quando estimulado, passa a se proliferar e a comprimir o tufo glomerular, levando ao quadro conhecido como hialinização glomerular e nefrosclerose.

Substâncias como proteínas, gorduras (LDL colesterol oxidado), glicose e outras partículas com cargas elétricas podem vazar pelo endotélio e estimular a proliferação mesangial. Lesões endoteliais e da membrana basal facilitam essa migração de partículas. O aumento da pressão intraglomerular também é um dos principais fatores que estimulam essa migração de elementos do sangue para o mesângio.

Portanto, a base da prevenção do comprometimento renal na hipertensão arterial e a principal abordagem na diminuição da velocidade de perda de função renal no paciente portador de doença renal hipertensiva são a diminuição da pressão arterial sistêmica, que terá impacto direto na redução da pressão arterial intraglomerular.

Dito isto, pode-se afirmar que qualquer medicamento anti-hipertensivo que efetivamente reduza a pressão arterial tem a propriedade de prevenir e/ou diminuir o desenvolvimento e a progressão da doença renal em hipertensão arterial.

Alguns estudos multicêntricos prospectivos envolvendo grande número de pacientes mostraram que em populações específicas de hipertensos, como nos portadores de nefropatia diabética, o uso de medicamentos com capacidade de bloquear o sistema renina-angiotensina teria um benefício maior do que os outros anti-hipertensivos para os mesmos valores de redução na pressão arterial e proteção da função renal<sup>6</sup>.

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>7</sup> reconhecem que a doença renal primária está presente em 3% a 4% dos casos de hipertensão arterial, e a nefrosclerose hipertensiva é uma causa importante de insuficiência renal crônica.

A hipertensão arterial tem papel fundamental na progressão da perda de função renal nas situações supracitadas. Embora as Diretrizes Brasileiras diferenciem as recomendações de redução da pressão arterial em função dos níveis de proteinúria, nós acreditamos que, em situações de proteinúria, seja microalbuminúria ou não, estaria justificada a busca de valores de pressão arterial mais baixos possíveis e suportados clinicamente sem sintomas adversos. Isso fará com que a filtração glomerular tenha um papel pequeno na perda de proteína, poupando, dessa forma, o rim do efeito nocivo da proliferação mesangial.

As Diretrizes Brasileiras apontam para evidências de maior benefício do uso da classe dos inibidores da enzima de conver-

são (IECAs) do que de outras classes de fármacos em retardar a progressão da doença renal. Isso está embasado em vários estudos em pacientes diabéticos. O mesmo não é demonstrado, com tantas evidências, em pacientes hipertensos não-diabéticos, embora também existam estudos favorecendo os não-diabéticos com essas classes de medicamentos bloqueadores do sistema renina-angiotensina.

Os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II também retardam a progressão da doença renal em pacientes diabéticos tipo II. Da mesma forma que ocorre em relação aos IECAs, ainda necessitam-se melhores dados que apontem um benefício adicional desses medicamentos na proteção renal em relação às outras classes de anti-hipertensivos.

Em relação ao uso de diuréticos nos pacientes com hipertensão arterial e disfunção renal, a literatura demonstra que o tipo de diurético deve ser baseado no nível de função renal. Assim, naqueles hipertensos com *clearance* da creatinina abaixo de 30 mL/min, os derivados tiazídicos não devem ser empregados devido à pobre resposta anti-hipertensiva e de extração de volume e sódio. Nessas situações, os diuréticos de alça, tipo furosemida, serão os indicados.

Durante algum tempo, colocaram-se em dúvida os benefícios em longo prazo do uso dos antagonistas de cálcio em hipertensão arterial. Com os resultados de estudos recentes, como o ALLHAT<sup>8</sup>, o VALUE<sup>9</sup> e o ACTION<sup>10</sup>, essa dúvida foi desfeita. Os antagonistas dos canais de cálcio não produzem desfechos desfavoráveis sobre a mortalidade cardiovascular e geral em hipertensos, podendo, dessa forma, ser utilizados isoladamente ou em associação com outros fármacos no controle da pressão arterial.

De forma geral, os antagonistas de cálcio não apresentam contra-indicação para seu uso em hipertensos com disfunção renal. São potentes anti-hipertensivos que, por isso, podem diminuir a velocidade de perda de função renal nos nefropatas. Especificamente em diabéticos com nefropatia, o diltiazem e o verapamil são citados nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão como capazes de exercer efeito protetor renal nessa população de hipertensos.

## TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PACIENTES EM DIÁLISE OU SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

Cerca de 80% da população de pacientes em diálise apresenta hipertensão arterial. A principal causa de morte nessa população é cardiovascular (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e arritmias graves)<sup>11</sup>.

As principais causas do difícil controle pressórico dos pacientes em diálise são a sobrecarga de volume e o balanço positivo de sal dos pacientes. Hiperparatireoidismo e uso de

eritropoietina também são situações clínicas que influem para o aumento da pressão arterial nesses pacientes.

O tratamento da hipertensão arterial nos pacientes em diálise está pautado na adequação rigorosa dos parâmetros dialíticos e no uso de medicamentos anti-hipertensivos, que podem ser de qualquer classe, enfatizando-se o que já foi dito anteriormente em relação ao não-uso de derivados tiazídicos nesses pacientes.

Em pacientes transplantados, a hipertensão arterial tem uma prevalência de 50%, sendo um importante fator regulador da sobrevida do enxerto renal. As principais causas de hipertensão nessa população transplantada são: uso de ciclosporina e outros agentes imunossupressores, corticosteróides, rejeição ao rim transplantado, estenose de artéria renal, recidiva da doença renal no rim transplantado e presença de hipertensão arterial primária. As classes de medicamentos recomendadas nesses pacientes são os IECAs, os inibidores dos receptores AT1 da angiotensina II e os antagonistas dos canais de cálcio, não se excluindo a possibilidade de outras classes de fármacos. Nos pacientes em uso de ciclosporina, os antagonistas dos canais de cálcio são medicamentos de preferência, lembrando-se que o verapamil e o diltiazem estão associados com aumento nos níveis séricos da ciclosporina, devendo, portanto, ajustarem-se as doses de ciclosporina naqueles transplantados hipertensos em uso de tais medicamentos.

Em conclusão, o tratamento da hipertensão arterial em pacientes com disfunção renal (seja causa ou consequência da hipertensão) deve ter o seu fundamento na redução da pressão arterial. Poucas são as evidências atuais do benefício maior de uma classe de fármaco em relação a outra na

preservação da função renal na população geral de hipertensos. Mais fortes são as evidências do maior benefício do uso de medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina na preservação da função renal na população de hipertensos diabéticos com presença de microalbuminúria e/ou proteinúria.

## REFERÊNCIAS

1. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni I, Solvetti G, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol* 2000;13(3):205-10.
2. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger EM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:51-4.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler L et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990;335:765-74.
4. Stokes III J et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years of follow-up. *Hypertension* 1989;13 (suppl 1):113-118.
5. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by ages for 316099 men: Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT). *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
6. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857.
7. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82 (suplemento IV).
8. ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363 (9426):2010-1.
10. Poole-wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *Lancet* – Published online August 31, 2004. Available in <http://image.thelancet.com/extras/04art6402web.pdf>
11. De Lima JJ, Vieira ML, Abensur H, Krieger EM. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on hemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (4):793-7-B.

# The ACCESS Study: Evaluation of acute Candesartan cilexetil therapy in stroke survivors

Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J et al.

Comentários: Miguel Gus<sup>1</sup>

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Níveis pressóricos elevados são encontrados em 50% a 70% dos pacientes atendidos com quadro de acidente vascular encefálico agudo (AVE-A). Apesar da alta prevalência, ainda questiona-se qual seria a melhor estratégia para o controle da pressão arterial nessa situação. Alguns estudos pequenos demonstraram deterioração do quadro neurológico a partir de uma intervenção farmacológica, enquanto outros apontam para uma direção oposta. Os consensos recomendam cautela na utilização de anti-hipertensivos no AVE-A.

O estudo ACCESS é um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, de fase II, com 339 pacientes, elaborado para avaliar a segurança da utilização de candesartana em pacientes com quadro de AVE-A isquêmico. As pressões sistólica e diastólica nas primeiras 24 horas deveriam ser, respectivamente, ( < 200 mmHg e/ou ( < 110 mmHg. Níveis um pouco mais baixos poderiam ser aceitos na seleção, caso o paciente fosse selecionado entre 24 a 36 horas. Os pacientes foram randomizados para receber candesartana (4 a 16 mg) ou placebo por sete dias e, após esse período, todos os pacientes, caso estivessem hipertensos, receberiam esse anti-hipertensivo acrescido de outros agentes anti-hipertensivos (hidroclorotiazida, felodipina, metoprolol). O objetivo era uma queda de 10% a 15% da pressão nas primeiras 24 horas. Os desfechos avaliados foram o grau de dependência e mortalidade em um ano de seguimento. Os desfechos secundários foram os eventos vasculares combinados. Após um ano de seguimento, a queda pressórica foi igual entre os dois grupos. Não houve diferenças no grau de dependência em três meses ou na mortalidade (2,9% no grupo candesartana versus 7,2% no placebo;  $P = 0,07$ ). Em relação aos desfechos vasculares em um ano, houve uma diferença significativa (9,8% versus 18,7%;  $P = 0,026$ ).

## COMENTÁRIO

Intervenções de alta complexidade, como unidades específicas para o tratamento de AVE-A e a utilização de trombolíticos, são fortemente recomendadas pelos diversos comitês normativos. No entanto, as orientações para manejo anti-hipertensivo são genéricas, apesar de níveis pressóricos elevados estarem presentes em mais da metade dos pacientes. O ACCESS foi um estudo planejado para incluir 500 pacientes, mas foi interrompido precocemente devido às diferenças na ocorrência de desfechos entre os dois grupos de comparação. Os possíveis efeitos benéficos da candesartana no tratamento do AVE-A não puderam ser atribuídos à sua ação anti-hipertensiva, visto que não houve diferença na pressão arterial quando comparada ao grupo placebo durante todo o período de acompanhamento. Apesar de significativa, a diferença é limítrofe e somente no desfecho secundário, como tal, um resultado que deve somente gerar uma hipótese para nova investigação. Além disso, após os primeiros sete dias, únicos, em que houve grupo placebo, todos os pacientes receberam candesartana. Além de tornar-se um estudo aberto, não há informações a respeito das co-intervenções durante o período de acompanhamento de um ano. Estes aspectos tornam questionáveis as conclusões dos autores de que os resultados se deveram aos efeitos do bloqueio neuro-humoral da candesartana sobre o sistema nervoso central nos primeiros sete dias de AVE-A. Igualmente, a recomendação de utilizá-lo como anti-hipertensivo seguro parece inapropriado, visto que sua ação sobre a pressão arterial foi semelhante à do placebo. Sendo assim, permanece em aberto a questão a respeito do melhor manejo anti-hipertensivo na vigência de AVE-A.

## LEITURA RECOMENDADA

Acute Candesartan Cilexetil Therapy in stroke survivors study group. Stroke 2003; 34:1699-703

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

Correspondência para: Miguel Gus, Rua Padre Chagas, 25 - Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS - CEP 90570-080, e-mail: mgus@zaz.com.br

# Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients

*Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM.*

*Comentários: Guilherme Larsen da Cunha<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>*

## DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O estudo tem como objetivo comparar o valor prognóstico da medida da pressão arterial (PA) aferida no consultório com a aferida no domicílio (monitorização residencial da pressão arterial, MRPA). A população do estudo incluía 4.939 pacientes idosos em tratamento para hipertensão arterial sistêmica, seguidos, em média, por 3,2 anos. Não houve qualquer intervenção terapêutica como parte do protocolo, ficando as decisões sobre o tratamento a cargo dos médicos que atendiam aos doentes. Somente a elevação da pressão arterial por MRPA mostrou-se prognóstica: para cada aumento de 10 mmHg na sistólica, houve aumento de 17,2% (IC 95% de 11% - 23,8%) na incidência de eventos cardiovasculares; para cada aumento de 5 mmHg na diastólica, houve aumento de 11,7% (IC 95% de 5,7% - 18,1%) na incidência daqueles eventos. O mesmo não ocorreu com a pressão de consultório. Considerando-se a PA controlada no consultório e no domicílio como referência, pacientes com pressão não controlada no domicílio, a despeito de controlada no consultório, apresentaram risco relativo para eventos primordiais de 1,96 (IC 95% de 1,27% - 3,02%). No total, 9,4% dos pacientes estavam nesta condição.

## COMENTÁRIOS

Este artigo traz importante contribuição para o estudo do poder prognóstico da MRPA, identificando que ela capta com maior precisão o risco para eventos cardiovasculares do que a PA aferida no consultório. Além disso, identifica que pacientes com hipertensão mascarada, ou seja, com PA controlada no consultório, mas não controlada no domicílio, tem pior prognóstico do que os pacientes com a pressão controlada no domicílio. A validade externa do estudo fica limitada pelo fato de o estudo ser realizado com idosos. A MRPA tem sido reconhecida por diretrizes como medida satisfatória de PA para planejamento terapêutico, especialmente por sua capacidade de controlar para o efeito do jaleco branco. Com os dados deste estudo, sugere-se que o inverso do efeito do jaleco branco, a hipertensão mascarada, pode constituir-se em motivo adicional para preferir a MRPA para acompanhamento de pacientes hipertensos.

## LEITURA RECOMENDADA

JAMA 2004 Mar 17; 291(11):1342-9

<sup>1</sup> Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

Correspondência para: Flávio Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062 de Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre - RS - CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

## Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al.

Comentários: Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que comparou valsartana, em doses crescentes de 80 a 160 mg, com anlodipino, 5 a 10 mg, como primeira opção anti-hipertensiva. Em ambos os braços podia adicionar-se, na seqüência, hidroclorotiazida em doses crescentes e após qualquer anti-hipertensivo de outros grupos com o intuito de manter a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg. Estudaram uma população de alto risco com 67,3 anos de idade, em média, todos com doença cardiovascular prévia ou evidência de hipertrofia ventricular no ECG. Havia aproximadamente 7.600 pacientes em cada braço, com seguimento de 3,9 anos, em média. O desfecho primário constituía-se da soma de vários eventos clínicos, como morte súbita cardíaca, infarto fatal, morte durante procedimento percutâneo ou cirúrgico, morte por insuficiência cardíaca, morte por infarto recente (autópsia), internação por insuficiência cardíaca e intervenções de emergência para prevenir infarto. AVC (fatal e não-fatal) e infarto não-fatal eram curiosamente desfechos secundários, assim como novos casos de diabetes melito e morte por qualquer causa. O extenso desfecho combinado ocorreu com igual freqüência nos pacientes tratados com valsartana ou anlodipino. Houve, entretanto, 19% a mais de infartos ( $P = 0,02$ ) e 15% a mais de AVCs ( $P = 0,08$ ) nos pacientes tratados com anlodipino. A incidência de novos casos de diabetes foi menor nos tratados com valsartana. A pressão arterial foi sempre maior, mais intensamente no primeiro ano (até 4 mmHg na sistólica e 2 mmHg na diastólica), entre os pacientes tratados com valsartana, apesar de terem recebido bem mais freqüentemente sua dose mais alta e a associação de diurético e outros anti-hipertensivos. Em artigo complementar no mesmo

fascículo (Weber MA et al. Lancet 2004;363:2049-51), os autores demonstram que, em uma proporção de pacientes na qual houve redução similar de pressão arterial entre os dois grupos, a incidência dos desfechos clínicos foi também similar.

### COMENTÁRIO

Este ensaio clínico deve encerrar o longo debate sobre qual deve ser a primeira opção anti-hipertensiva, pelo menos pelo prisma da evidência científica de qualidade. O estudo refutou amplamente a hipótese conceitual dos investigadores (e de grande parte da comunidade de médicos e cientistas), ou seja, de que bloqueadores de receptores da angiotensina (assim como os inibidores da ECA no ALLHAT) tivessem efeitos protetores vasculares independentes de seu efeito hipotensor. Reduzindo menos a pressão arterial, reduziram menos a incidência de eventos vasculares maiores. Os demais efeitos, se existem no homem sob alto risco de doença cardiovascular, não foram capazes de contrabalançar o menor efeito anti-hipertensivo. No segundo trabalho, demonstram que, em uma parcela de pacientes, a pressão foi igualmente reduzida em ambos os grupos, e a incidência de eventos clínicos foi equivalente e não menor nos tratados com valsartana. Obviamente, não publicaram o terceiro trabalho com os pacientes em que a redução da pressão arterial foi muito menor nos tratados com valsartana. Se no total houve desvantagem dos tratados com este agente e em uma proporção dos pacientes houve igualdade, nos demais houve incidência acentuadamente maior dos desfechos clínicos primordiais.

A apresentação e discussão desses estudos (e também do comentário que o acompanha no mesmo fascículo), como

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência para: Flávio Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062, Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre - RS - CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

muitos patrocinados pela indústria, pecam por evidentes tendenciosidades. Primeiramente, destaca-se a menor incidência de diabetes em pacientes tratados com valsartana. Este benefício só seria relevante se não tivesse havido maior incidência de doença cardiovascular clínica, como infarto e AVC. Não há, obviamente, sentido em se preferir um fármaco que previne um fator de risco para doença cardiovascular, mas é menos eficaz em prevenir a própria doença cardiovascular. Outros ensaios clínicos poderão ser desenhados para explorar especificamente esse efeito em pacientes com a pressão arterial adequadamente controlada por anti-hipertensivos mais eficazes. A colocação de AVC como desfecho secundário, explicado por herméticas razões no trabalho, é difícil de se entender, dada a inequívoca importância desse desfecho clínico. A tendência à menor incidência de insuficiência cardíaca nos tratados com

valsartana pode ser atribuída à bem demonstrada menor eficácia dos antagonistas do cálcio para prevenir esse evento clínico. Aliás, o anlodipino, assim como no ALLHAT, saiu-se muito bem neste estudo, pois, com a exceção da prevenção de insuficiência cardíaca, parece ombrear-se com diuréticos na prevenção de desfechos clínicos.

Fica de novo evidente que muitos pacientes têm de usar mais de um anti-hipertensivo para controlar adequadamente a pressão arterial, pois somente 35% dos pacientes permaneceram com monoterapia ao longo do estudo. Há hoje, no entanto, evidências muito consistentes de que a primeira opção, antes da associação de anti-hipertensivos, deve ser um diurético tiazídico em baixas doses.

### LEITURA RECOMENDADA

VALUE Trial Group. Lancet 2004; 363: 2022-31.

## Hiperaldosteronismo primário: adenoma produtor de aldosterona (síndrome de Conn) como causa de hipertensão arterial secundária

Maria Augusta Córdoba Feijoo<sup>1</sup>, Paulo Ricardo Nauar Lisboa de Oliveira<sup>1</sup>, Rodrigo Okino Nonaka<sup>1</sup>, Simone Ferreira Leite<sup>1</sup>, Waleria Garcia Machado<sup>1</sup>, Denise Paula Rosa<sup>1</sup>, Flávia Maria Carlucci Schimmelpfeng<sup>1</sup>, Iracema Ioco Kibuchi Umeda<sup>1</sup>, Neusa Eli R. Portela<sup>1</sup>, Leonildo de Araújo Correia<sup>1</sup>, Márcia Gonçalves de Sousa<sup>1</sup>, Oswaldo Passarelli Jr.<sup>1</sup>, Flávio A. O. Borelli<sup>1</sup>, Celso Amodeo<sup>1</sup>

O hiperaldosteronismo primário (HAP), inicialmente descrito por *Jeromme Conn* em 1955, caracteriza-se por hipersecreção autônoma de aldosterona de forma renina-independente, com prevalência de 0,5% a 2% na população hipertensa (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial)<sup>1</sup>.

Habitualmente, apresenta-se por hipertensão estágio 2 e 3, freqüentemente assintomática e refratária à terapêutica medicamentosa e usualmente, mas nem sempre, acompanhada por hipocalcemia<sup>2</sup>.

Nos últimos anos, vários estudos comprovaram que a doença é mais freqüente, assim como sua ocorrência em hipertensos normocalêmicos. Assim sendo, o HAP, antes considerado causa rara de hipertensão arterial, pode corresponder a 5% a 10% da população hipertensa<sup>3,4</sup>.

Critérios de rastreamento mais eficientes (relação aldosterona sérica e atividade plasmática de renina como teste de triagem ao invés da hipocalcemia) e desenvolvimento de métodos apoiados nos mais recentes avanços da bioquímica, da genética e biologia molecular contribuíram para este cenário<sup>5-7</sup>.

As principais causas de HAP são o adenoma de supra-renal produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia das adrenais – hiperaldosteronismo primário idiopático (HAI), sendo menos freqüente o carcinoma de supra-renais ou aldosteronismo glicocorticóide mediado.

Das duas principais etiologias, o APA mostrou ser mais prevalente (65% a 75%) (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial), embora, em séries recentes, a freqüência relativa se mostre igual para ambas; em algumas delas, maior para HAI<sup>3</sup>.

O diagnóstico diferencial entre ambas as formas (APA e HAI) é obrigatório para direcionar a intervenção terapêutica<sup>8</sup>. A ressecção cirúrgica do tumor adrenal promove a cura da doença na maioria dos pacientes, revertendo-se, desta forma, a hipertensão secundária<sup>9</sup>.

O objetivo deste caso clínico é chamar a atenção para o diagnóstico do hiperaldosteronismo primário como causa de hipertensão secundária.

### RELATO DO CASO

Homem, branco, 40 anos, procurou o ambulatório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por quadro de hipertensão arterial de difícil controle no ano de 1995. Referia início da hipertensão arterial aos 26 anos; desde então, apesar do uso de medicações anti-hipertensivas, nunca obteve controle pressórico satisfatório. Vinha em uso de amilorida 2,5 mg ao dia, hidroclorotiazida 25 mg ao dia, maleato de enalapril 40 mg ao dia e besilato de anlodipino 10 mg ao dia. Negava quaisquer sintomas. Possuía história familiar positiva para hipertensão arterial e negava outras patologias. Fazia uso de dieta com restrição de sal e referia tabagismo desde os 14 anos, negando o uso de drogas ilícitas. Negava também internações prévias.

### EXAME FÍSICO

Bom estado geral, eupnéico, hidratado, corado. IMC = 23. Cardiovascular: RCR, 2T, BRNF, sem sopros F.C. = 72 bpm. Pressão arterial: MSD: 162 x 100 mmHg. MSE: 152 x 110 mmHg.

Pulmonar: MV + sem RA.

Abdome: Flácido, depressível, sem sopros ou massas, sem visceromegalias.

Extremidades: Boa perfusão periférica, sem edemas.

#### EXAMES COMPLEMENTARES

Hemograma, Urina I e radiografia de tórax normais.

Na<sup>+</sup> = 140 mEq/L.

K<sup>+</sup> = 2,2 mEq/L.

Creatinina = 1,0 mg/dL.

Uréia = 33 mg/dL.

Glicemia de jejum = 80 mg/dL.

K<sup>+</sup> urinário de 24 horas = 46 mEq/24 h (até 30 mEq/24 h).

Aldosterona plasmática = 94 ng/dL.

Atividade de renina plasmática (ARP) = 0,5 ng/mL/h.

Relação aldosterona/ARP = 188.

ECG = Ritmo sinusal com sinais de hipertrofia ventricular esquerda

Com base nesses exames, foi realizada tomografia computadorizada de abdome, que evidenciou glândula adrenal direita de configuração habitual e glândula adrenal esquerda com imagem hipodensa nodular medindo cerca de 1 cm em seu maior eixo, não apresentando realce após a injeção de contraste e configurando características compatíveis com adenoma (Figuras 1 e 2).

## DISCUSSÃO

A hipertensão secundária é responsável por 5% a 10% dos casos de hipertensão arterial em adultos, e o hiperaldosteronismo primário por 8% a 10%, isto com o emprego da relação aldosterona/ARP como procedimento de *screening*, em lugar da pouco sensível dosagem do potássio sérico. Por esta razão, alguns autores sugerem ser o hiperaldosteronismo primário a causa mais comum de hipertensão secundária<sup>1,3,4,7,10</sup>.

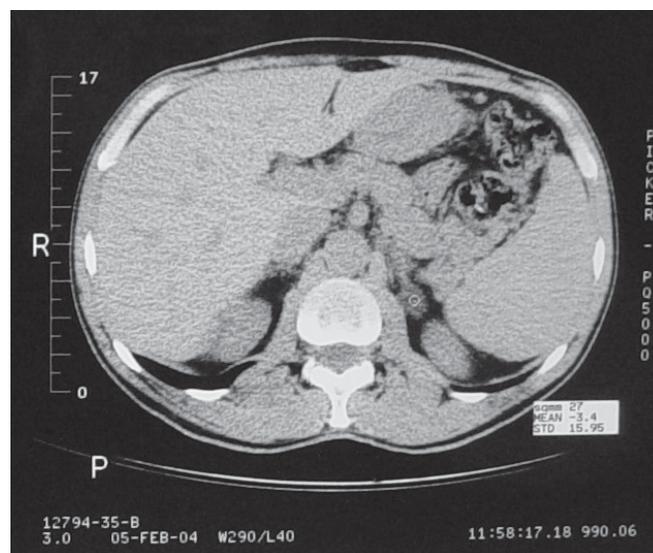
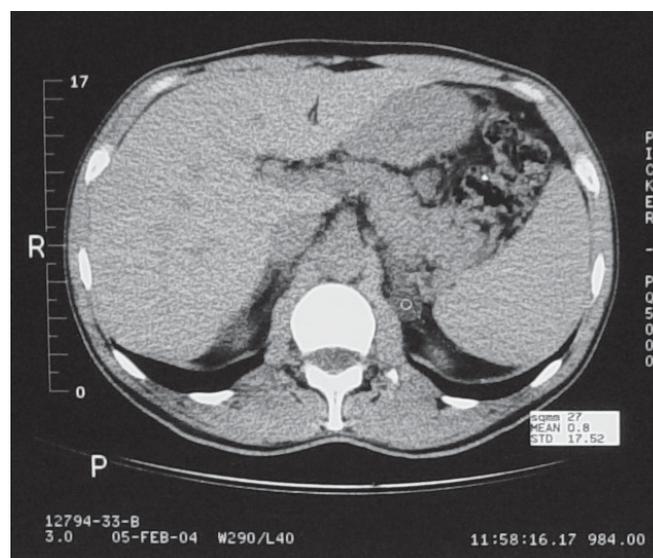
As principais etiologias do hiperaldosteronismo primário são o adenoma produtor de aldosterona (70% a 80% dos casos), a hiperplasia de glândula adrenal, o hiperaldosteronismo supressível por glicocorticóide e o hiperaldosteronismo idiopático.

As manifestações clínicas típicas relacionam-se com a presença de hipocalemia, alcalose metabólica com supressão da atividade de renina e aos níveis elevados de aldosterona plasmática e urinária. Difícilmente encontramos na prática clínica um quadro com todos esses comemorativos<sup>7</sup>.

No caso descrito, o início de aparecimento da hipertensão arterial, a refratariedade ao tratamento apesar do uso de três classes de drogas anti-hipertensivas e os achados laboratoriais de hipocalemia, bem como relação aldosterona/ARP maior que 50, nos levaram a investigar secundarismo e, como causa mais provável, o hiperaldosteronismo primário.

No caso apresentado, após a realização dos testes de rastreamento extremamente sugestivo para hiperaldosteronismo primário associado ao quadro clínico típico, dispensamos o teste de confirmação de autonomia, partindo para a diferenciação entre tumor e hiperplasia por exame de imagem, no caso, a tomografia computadorizada de abdome (Figuras 1 e 2).

Para este paciente, foi introduzida a espironolactona na dose de 200 mg ao dia, com bom controle pressórico até o presente momento.



Figuras 1 e 2. TC de abdome, evidenciando adenoma adrenal.

---

**Quadro 1. Métodos diagnósticos utilizados na investigação do HAP (3).**

---

Rastreamento, confirmação e diagnóstico diferencial no hiperaldosteronismo primário

a) Rastreamento

1. K<sup>+</sup> plasmático e ou ARP
2. Relação aldosterona/ARP

b) Confirmação da autonomia (testes de supressão)

1. Infusão salina (2,5 L IV em 4 horas)
2. Fludrocortisona (0,4 mg VO/dia por 3 dias)
3. Sobrecarga oral de sódio (6 a 10 g NaCl/dia por 3 dias)

c) Diferenciação entre tumor e hiperplasia

1. Estímulo postural (antes e após 2 horas em posição supina)
2. Prova da espironolactona (200 – 300 mg por 30 – 60 dias)
3. Dosagem de precursores da aldosterona (DOC, 18 – OHB)
4. Esferóides marcadores de tumor (18 – OHF)
5. Imagem à tomografia computadorizada de adrenais

## REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão* 2002; 5(4).
2. Van den Meiracker AH, Deinum J. Primary hyperaldosteronism. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147(33): 1580-5.
3. Kater CE. Hiperaldosteronismo Primário: novas tendências. *Rev Bras Hipertensão* 2002; 9: 165-73.
4. Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism - changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2208-13.
5. Herpin D, Sosner P, Amar J, Chamontin B. Investigation of hyperaldosteronism in the hypertensive patient. Why? When? How?. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(1): 37-42.
6. Enberg U, Volpe C, Hamberger B. New aspects on primary aldosteronism. *Neurochem Res* 2003; 28(2): 327-32.
7. Veglio F, Morello F, Rabbia F, Leotta G, Mulatero P. Recent advances in diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Minerva Med* 2003; 94(4): 259-65.
8. Prejbisz A, Postula M, Cybulska I, Dobrucki T, Kabat M, Peczkowska M, Janas J, Janaszek-Sitkowska H, Makowiecka-Ciesla M, Januszkiewicz A. The role of biochemical tests and clinical symptoms in differential diagnosis of primary aldosteronism. *Polish Heart Journal* 2003; 58(1).
9. Echeverria-Valenzuela I, Us-De-Paz G, Fajardo-Cevallos R, Correa-Rotter R, Gomez-Perez FJ, Herrera MF. Conn's syndrome: surgical experience. *Rev Invest Clin* 2003; 55(5): 484-8.
10. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6): 892-6.

**OUTUBRO DE 2004**

**1 a 3**

**European Council for Cardiovascular Research (ECCR)**

Nice - França

**1 a 2**

**6th Symposium on "Advances in Cardiac Arrhythmias"**

Turin - Italy

**8 a 9**

**Basic Cardiac Echo**

Philadelphia, PA, USA

**9 a 12**

**58th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research in association with the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease**

Chicago, IL, USA

**15 a 17**

**IX Congresso da SBC/MT**

Cuiabá - MT

**16**

**Insuficiência Cardíaca no Século XXI - O Estado da Arte**

Santos - SP

**22 e 23**

**Nuclear Cardiology Conference**

Milwaukee, WI, United States

**22 e 23**

**Fetal Echocardiography Course**

Philadelphia, PA, United States

**23 a 27**

**CHEST 2004 - 70th Annual International Scientific Assembly of the American College of Chest Physicians**

Seattle, WA, USA

**NOVEMBRO DE 2004**

**7 a 10**

**77th Scientific Session of The American Heart Association**

Nova Orleans - USA

**10**

**Scientific Conference on the Clinical Management of Hypertension**

New Orleans, LA, United States

**25 a 27**

**Semana de Cardiologia do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras**

Rio de Janeiro - RJ

**DEZEMBRO DE 2004**

**1 a 4**

**XXI Congresso Brasileiro do Departamento de Arritmias Cardíacas - SBC**

Belo Horizonte - MG

**3**

**IV International Symposium of Interventional Cardiology for Clinicians**

Curitiba - PR

**3 e 4**

**Simpósio de Ergometria e Reabilitação Cardíaca**

Belo Horizonte - MG

**FEVEREIRO DE 2005**

**7**

**Echocardiography Course**

Philadelphia, PA, United States

**17 a 19**

**JIM 2005 - Joint Interventional Meeting**

Rome, Italy

Para anúncio nesta página enviar informações, até 120 dias antes da data do evento, para:

**Revista Brasileira de Hipertensão**

Av. Independência, 3767

14026-160 - Ribeirão Preto, SP

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

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, desde que **solicitados por seus editores** e analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos **solicitados pelos editores**, quando na forma impressa, devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão  
Av. Independência, 3767  
14.026-160 – Ribeirão Preto, SP

Se o envio do material for por meio eletrônico, deverá ser usado o seguinte e-mail: revbrashipertens@uol.com.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997; 336: 309-315.

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

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio do disquete ou *CD Rom* devidamente identificados, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.
4. A Revista Brasileira de Hipertensão **não publica artigos espontaneamente enviados**, exceto na Seção de Breves Comunicações, desde que atendidas as condições expressas no item 4.1.
- 4.1 **Comunicações Breves** – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.
5. **Artigos originais** devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convitado**, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 **Página de rosto**, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (*key words*) utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 **Resumo**, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 **Abstract**, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 **Referências** citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al*, se sete ou mais.

5.4.1 **Artigo e Revistas** – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al*) – Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª, última página, como no exemplo abaixo:  
Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 **Legendas das Figuras** – Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 **Ilustrações** - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x12cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photo Shop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e seleção ficarão a critério do Editor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. **Situações não previstas**. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.

O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, sem interferências no seu significado e conteúdo. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.