

Editor: Celso Amodeo

Hipertensão arterial e órgão-alvo. A importância do tratamento

High blood pressure and target organ. The treatment and its importance

Carlos Borelli Zeller¹, Evandro Naia¹, Heleno Reis¹, Jaime Aramayo¹, Luiz Eduardo Ritt¹, Marcos França¹, Carolina de Campos Gonzaga², Marcio Gonçalves de Sousa³, Oswaldo Passarelli Jr.³, Flavio A.O.Borelli³, Celso Amodeo⁴

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial, doença crônica de alta prevalência, possui vários fatores claramente implicados na dificuldade do seu controle, tais como: obesidade, resistência à insulina, consumo aumentado de álcool e sal, idade, sedentarismo, estresse, baixo consumo de potássio e cálcio, entre outros.

Postula-se que variações genéticas podem contribuir para a determinação dos níveis de pressão arterial de um indivíduo. Não apenas em razão da herdabilidade elevada da pressão arterial, mas também pela contribuição dos fatores genéticos na própria definição de outros fatores de risco ditos ambientais, como diabetes e obesidade, por exemplo.

A identificação de genes relacionados com doenças vem sendo descrita desde a década de 1950, mas estes tiveram um crescimento exponencial de seu uso e aplicação nas últimas décadas, com o advento do projeto Genoma Humano.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

R.L., 39 anos, sexo masculino, negro, solteiro, natural de Bom Jesus da Lapa, procedente de São Paulo, desempregado.

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

Encaminhado para a Unidade Básica de Saúde em agosto de 2000 com histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) diagnosticada há cinco anos, sem controle adequado, apesar da utilização de várias classes de anti-hipertensivos ao longo desses anos, em nenhum momento atingindo as metas pressóricas preconizadas pela V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

Já na apresentação, queixava-se de dispnéia aos moderados esforços, ortopnéia e edema de membros inferiores há um ano.

Nessa ocasião, fazia uso de captopril 50 mg/dia, furosemida 80 mg/dia e espironolactona 25 mg/dia. Negava roncos noturnos, apnéia, sudorese, palpitação, dor precordial ou qualquer outra sintoma.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Hipertensão arterial (HA) há cinco anos.

Negava diabetes, dislipidemia, tabagismo, etilismo, drogadição, acidente vascular cerebral (AVC), doença renal prévia, doenças da tireóide e doença arterial coronariana (DAC).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Negava HA ou qualquer outra patologia.

EXAME FÍSICO

Antropometria - Peso: 85 Kg, Altura: 1.78 m, índice de massa corporal (IMC): 26,8 Kg/m².

Estado geral - Bom estado, corado, hidratado, acianótico, anictérico, afebril.

Pescoço - Ausência de sopro carotídeo, estase jugular +3/4, tireóide normopalpável.

Aparelho cardiovascular - Bulhas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em três tempos com B3, pressão arterial (PA): 220/120 mmHg em ambos os membros superiores, frequência cardíaca (FC): 120 bpm.

Aparelho respiratório - Eupnéico, murmúrio vesicular presente e simétrico sem ruídos adventícios.

Abdome - Flácido, ruído hidroaéreo presente, fígado a 14 cm do rebordo costal direito, doloroso à palpação, sem sopro abdominal.

Extremidades - Edema de membros inferiores +3/4, pulsos presentes e simétricos, perfusão capilar normal, panturrilhas livres e sem empastamento.

Recebido: 8/11/2006 Aceito: 11/12/2006

1 Médicos Residentes da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Médico R₃ da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Médicos Assistentes da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

4 Médico Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 - Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo - SP. E-mail: fborelli@uol.com.br

EVOLUÇÃO

Baseado nas queixas clínicas e na apresentação do exame na consulta, o paciente foi internado para compensação e investigação de possível etiologia secundária.

Os primeiros exames laboratoriais estão demonstrados na tabela 1.

Ecocardiograma: átrio esquerdo (AE) = 45 mm, fração de ejeção (FE) = 45%, Septo/PP = 13 mm/13 mm, insuficiência mitral e tricúspide discretas, hipocinesia difusa ventrículo esquerdo/ventrículo direito (VE/VD), hipertrofia de VE moderada.

Duplex scan de artérias renais: velocidade e fluxo conservados ao longo de seu trajeto e também em sua porção intra-renal. Rim direito = 10,6 cm; rim esquerdo = 11,3 cm em seu maior eixo.

Durante a internação, foi ajustada dose de anti-hipertensivos com melhor controle pressórico, mas ainda sem atingir as metas estabelecidas pela V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. O paciente teve alta em uso de furosemida 80 mg/dia, captopril 150 mg/dia, hidralazina 150 mg/dia, carvedilol 25 mg/dia, besilato de anlodipino 10 mg/dia e espironolactona 50 mg/dia.

Ambulatorialmente, o paciente manteve-se com controle pressórico inadequado, sendo realizados sucessivos exames laboratoriais revelando hipocalemia persistente, mesmo após suspensão de diuréticos, conforme mostra a tabela 1.

Iniciou-se investigação para verificação de hiperaldosteronismo primário com dosagem de potássio urinário, aldosterona e renina sérica. Tanto os valores nominais de cada medida quanto o resultado da relação da aldosterona sobre a atividade de renina plasmática estavam dentro da normalidade.

Realizada, no mesmo período, tomografia computadorizada com cortes finos das supra-renais que não demonstrou qualquer anormalidade.

Mesmo sem evidências laboratoriais de hiperaldosteronismo primário, o paciente foi submetido a teste terapêutico com doses progressivas de espironolactona. No entanto, manteve o quadro de hipocalemia e inadequado controle pressórico, apesar das altas doses dessa medicação.

Paralelamente, com exames adequados, foram investigadas e afastadas outras causas de hipertensão secundária como hiper cortisolismo, feocromocitoma, hipertireoidismo e doença renovascular.

No acompanhamento ambulatorial, foram observadas evolutivamente em três anos, lesões em órgãos-alvo, decorrentes dos elevados níveis pressóricos.

A fundoscopia apresentava sinais de retinopatia hipertensiva com arteríolas estreitas, tortuosas e brilhantes (fio de prata), cruzamento arterial patológico e exsudatos algodonosos.

A ultra-sonografia abdominal mostrava aumento da ecogenicidade cortical renal bilateral associado a outros achados compatíveis com a nefropatia crônica como redução do *clearance* de creatinina (49 ml/min) e das dimensões renais (rim direito = 9,0 x 4,0 cm; rim esquerdo = 9,0 x 4,5 cm). A sedimentoscopia urinária mostrava proteinúria não-nefrótica (2,7 g/24 h) sem hematúria.

O paciente apresentou piora de sua classe funcional, classe II, com dispnéia aos pequenos esforços, edema de membros inferiores, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna, além de queda na fração de ejeção ao ecocardiograma (FE = 33% em 2003).

Como manteve, nesse período, hipocalemia persistente e níveis de pressão arterial acima daqueles necessários para se promover proteção aos órgãos-alvo, foi internado para teste terapêutico com amilorida. Foram realizadas medidas séricas diárias de sódio e de potássio antes e após o início do uso de amilorida 5 mg/dia (Tabela 1).

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais de acordo com a terapêutica utilizada

DATA	28 de agosto de 2000	23 de janeiro de 2001	3 de dezembro de 2001	23 de fevereiro de 2005
MEDICAÇÃO	IECA + furosemida + espironolactona	IECA + furosemida + espironolactona	Suspensão de furosemida	Amilorida + furosemida
BIOQUÍMICA				
Cálcio - Na ⁺ (mEq/l)	138	143	139	136
Potássio - K ⁺ (mEq/l)	4,4	3,1	2,8	4,4
Uréia (mg/dl)	60	32	36	40
Creatinina (mg/dl)	1,8	1,8	1,7	1,8
Magnésio (mEq/l)	2,5	-	-	-
pH	-	-	7,4	-
Bicarbonato (mEq/l)	-	-	37,8	-

IECA (inibidor da enzima conversora de angiotensina)

A introdução da medicação permitiu um melhor controle na pressão arterial e normalização dos níveis de potássio plasmático. A associação de diferentes classes de anti-hipertensivos pôde ser gradualmente reduzida sem prejuízo hemodinâmico. Houve melhora da classe funcional, II para III, estando o paciente no momento apto a realizar caminhada de 30 minutos sem queixa de dispnéia.

Recentemente, viabilizamos o estudo de seu material genético para confirmação de mutação responsável pela expressão da Síndrome de Liddle.

DISCUSSÃO

O caso exposto evidencia fielmente o dia-a-dia de um ambulatório que assiste pacientes com hipertensão arterial (HA) em hospitais terciários. Na maioria das vezes, os pacientes são provenientes da rede primária, com história de HA de difícil controle e ao se iniciar a investigação, observa-se que o paciente já possui lesão de órgãos-alvo. Tal fato é decorrente, na maioria das vezes, da baixa adesão do paciente ao tratamento e por uma não conformidade do seguimento clínico com as normas das diretrizes brasileiras e internacionais.

A HA não controlada leva a um aumento da progressão da aterosclerose em várias partes do corpo. No coração leva à hipertrofia ventricular, doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). No sistema nervoso central é responsável por causar acidente vascular encefálico (AVE). Nos rins, provoca nefrosclerose e insuficiência renal crônica.

A mudança da história natural da HA tem um grande impacto na redução da morbimortalidade relacionada.

Desde o início, o paciente em questão apresentava-se com quadro de ICC e seu ecocardiograma revelava diminuição da função sistólica, dilatação do ventrículo esquerdo e aumento da espessura do septo e parede posterior dessa mesma cavidade. Esses dados levam a crer tratar-se de progressão de uma cardiopatia hipertensiva, inicialmente presente pela alteração da função diastólica do ventrículo esquerdo, onde o aumento da pós-carga leva à hipertrofia compensatória dessa cavidade. Com a falência deste mecanismo, a disfunção pode evoluir para uma evolução sistólica e progredir para ICC¹.

O ecocardiograma é um método de boa sensibilidade para o diagnóstico de hipertrofia, sendo evidenciada hipertrofia em 30% dos hipertensos². A hipertrofia de ventrículo esquerdo pode ser reversível a partir do controle pressórico. Alguns estudos mostram a superioridade de drogas como os inibidores de ECA ou de angiotensina II para obter tal controle³. No entanto, alguns autores não reproduziram tais resultados e advogam que o controle pressórico, e não um efeito de classe, é o responsável pela regressão.

Os exames de laboratório do paciente confirmaram disfunção renal. No rim ocorre aumento da pressão intraglomerular levando a desarranjos estruturais e funcionais, ocasionando hiperfiltração glomerular e microalbuminúria. Como conseqüência da nefrosclerose, ocorre elevação da creatinina sérica e progressão para insuficiência renal. Esse processo também tem no controle efetivo da pressão arterial, principalmente com o uso de drogas que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, a melhor forma de bloqueio na evolução da perda da função renal, que é a responsável por 10% a 15% dos óbitos nos portadores de hipertensão arterial não tratada³.

Apesar de o paciente não apresentar DAC, esta, quando presente, somada à ICC representa 50% dos casos de mortalidade em hipertensos.

Ao sistema nervoso central relaciona-se eventos do tipo acidente vascular encefálico (isquêmico ou hemorrágico) ou quadros demenciais. O AVE é responsável por 33% dos casos de mortalidade em pacientes hipertensos⁴.

O exame do fundo de olho é uma ferramenta simples e que pode ser usada no próprio consultório para o estadiamento da HA. A retinopatia hipertensiva encontra-se relacionada ao risco de DAC.

Em 1963, Liddle descreveu uma síndrome autossômica dominante associada à HA, hipocalcemia, alcalose metabólica e níveis plasmáticos suprimidos de renina e aldosterona. A correção da hipertensão e da hipocalcemia com o uso de amilorida sugeria que um dos potenciais causadores da síndrome era o canal epitelial de sódio (CENa) renal, fato confirmado em 1994 com as primeiras descrições de mutações nas subunidades beta do CENa. O CENa, localizado no néfron distal, por meio da regulação por aldosterona e vasopressina, é um dos determinantes primários na absorção de sódio renal. O canal é composto por três diferentes subunidades, duas alfas separadas por uma subunidade beta, e uma gama. Análises mais recentes já demonstraram também mutações relacionadas às subunidades alfa e gama. Atualmente, a Síndrome de Liddle é tratada por meio de restrição salina e amilorida, mas estudos maiores poderiam explicar o fenômeno da hipertensão sal-sensível e propor formas mais específicas de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacretaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy and the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(2):106-13.
2. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000; 14(10-11):597-604.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
4. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16(6):399-404.
5. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology* 2002; 59(5):713-9.