

Hipertensão: um estado pró-trombótico

Hypertension: a pro-thrombotic disease

Cláudia Patrícia Souza Teles¹, Sérgio Costa Tavares Filho², Antônio Carlos Sobral Sousa³, José Augusto Soares Barreto-Filho⁴

RESUMO

Aterosclerose associada à hipertensão arterial depende do estresse mecânico da pressão arterial, de síndromes pró-ateroscleróticas sobrepostas à hipertensão e de mecanismos fisiopatológicos comuns à hipertensão e à aterosclerose. Por tratar-se de fenótipos finais (hipertensão arterial e aterotrombose) altamente complexos e ainda não muito bem compreendidos, influenciados por múltiplos fatores genéticos e estilo de vida, a tarefa não é trivial. Mesmo a prometida medicina molecular tem decepcionado na predição individual a partir de genes candidatos, ou seja, marcadores genéticos de eventos aterotrombóticos agudos. Embora ainda haja especulação sobre o efeito antiaterosclerótico e antitrombóticos adicional das drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, os resultados dos ensaios clínicos mais recentes não confirmaram a hipótese de efeito antiaterotrombótico rigorosamente independente do controle da pressão arterial. Uma abordagem não-farmacológica e farmacológica, embasada em metas bem definidas de controle da pressão arterial e das múltiplas alterações metabólicas que estão comumente presentes no paciente hipertenso, ainda se constitui na melhor estratégia de tratamento preventivo das seqüelas ateroscleróticas associadas à hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, aterotrombose, disfunção endotelial.

ABSTRACT

Atherosclerosis associated with hypertension is related to mechanical wall stress caused by blood pressure, to pro-atherosclerotic syndromes associated with hypertension and to pathophysiological mechanisms shared between hypertension and atherosclerosis. As two complex phenotypes modulated by genes and life style, the task to elucidate intrinsic mechanisms is not easy. Even Molecular Medicine is failing to answer some of the fundamental questions about the relation between hypertension and atherosclerosis. Although the extensive debate about pleiotropic effects of anti-hypertensive drugs that acts on RAS, clinical trials do not confirm the hypothesis of cardiovascular protection beyond blood pressure. The best way to treat hypertensive patients and to prevent atherothrombosis is concentrating efforts in lowering blood pressure to the goal and correcting metabolic alterations associated with hypertension.

KEY WORDS

Hypertension, atherothrombosis, endothelial dysfunction.

Recebido: 29/10/2007 Aceito: 26/11/2007

Declaro responsabilidade pelo presente artigo de revisão encaminhado para publicação, José Augusto e co-autores.

1 Médica-residente em Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da Clínica e Hospital São Lucas.

2 Médico-residente em Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da Clínica e Hospital São Lucas.

3 Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP-Ribeirão Preto), Professor adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Sergipe. Coordenador da Residência Médica em Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da Clínica e Hospital São Lucas. Médico supervisor do Serviço de Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas

4 Doutor em Cardiologia pelo Instituto do Coração (InCor-FMUSP). Professor adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Sergipe. Coordenador do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Médico supervisor do Serviço de Cardiologia da Clínica e Hospital São Lucas.

Correspondência para: Hospital Universitário: Núcleo de Pós-Graduação em Medicina – Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). Rua Cláudio Batista s/n – Sanatório – 49060-100 – E-mail: npgme@ufs.br / jose.augusto@sergipenet.com.br

Aterotrombose é o termo utilizado para descrever o processo patológico que envolve desde as etapas iniciais da aterosclerose até a sua conseqüência mais grave que se caracteriza pela ruptura ou fissura da placa, exposição de material pró-trombótico e formação do trombo que causa os eventos aterotrombóticos agudos. Do ponto de vista epidemiológico, a importância dos eventos aterotrombóticos reside no fato de que os dois mais importantes exemplos de síndromes clínicas aterotrombóticas, a saber: síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral, são as causas líderes em morbimortalidade na população adulta do mundo contemporâneo.

Dos fatores de risco, a hipertensão é o que apresenta maior risco atribuível na população (medida de efeito que considera a incidência/prevalência na população e o risco relativo), sobretudo nos países em desenvolvimento¹. Os níveis de pressão arterial correlacionam-se de maneira direta com a sobrevivência da população, e as alterações/adaptações vasculares em órgãos vitais como cérebro, rins e coração, associam-se e contribuem para os estados patológicos clínicos apresentados por pacientes hipertensos. Em geral, são as conseqüências vasculares causadas pelo aumento da pressão arterial que determinam o prognóstico do paciente hipertenso. As investigações pioneiras do Framingham Heart Study revelaram que portadores de hipertensão arterial apresentam incidência aumentada de acidente vascular cerebral e insuficiência coronariana aguda, consideradas as manifestações clínicas mais graves associadas à aterotrombose². Estudos clínicos demonstram que hipertensão arterial associa-se de maneira direta, independente e contínua com o risco cardiovascular aterotrombótico. Mais ainda, não parece existir limiar de pressão arterial abaixo da qual não haja benefícios protetores adicionais.

Apesar de todo o conhecimento epidemiológico e clínico da hipertensão como fator de risco cardiovascular aterotrombótico, o entendimento do ponto de vista mecanístico acerca dos efeitos patogênicos da hipertensão arterial sobre os vasos e, sobretudo, na patogênese da aterosclerose e de suas complicações aterotrombóticas ainda necessita de estudos mais aprofundados. Nesta revisão, será proposto um modelo fisiopatológico que explique a hipertensão como estado pró-trombótico (Figura 1).

HIPERTENSÃO E RISCO ATERTROMBÓTICO

Aterosclerose é uma doença complexa (interação poligênica e ambiental) multifatorial; e que tem na disfunção endotelial o mecanismo fisiopatológico inicial, que tenta unificar todo o processo patológico, independente do mecanismo de agressão vascular. Diferente do conceito antigo de que aterosclerose seria uma doença causada apenas pelo acúmulo progressivo de lipídeos na parede arterial, aterosclerose é também entendida como uma doença crônica inflamatória da íntima de artérias de

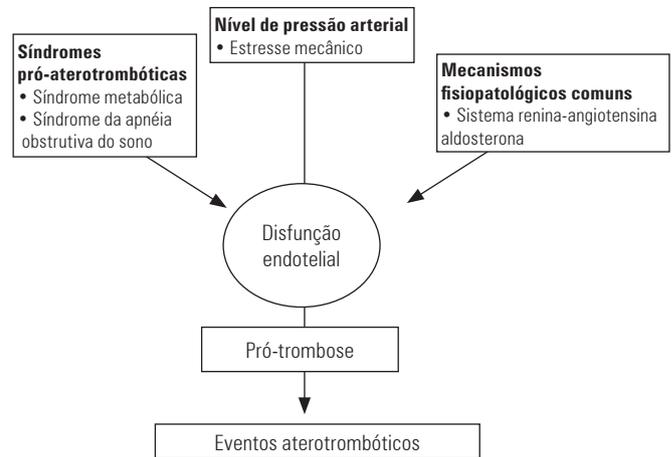


Figura 1. Modelo fisiopatológico da hipertensão como estado pró-trombótico.

grande e médio calibres e que se caracteriza pelo recrutamento de monócitos e linfócitos T, proliferação da camada muscular lisa vascular, aumento da síntese de matriz extracelular e fibrose³. Dados recentes do Estudo de Framingham demonstram que, mesmo antes da instalação de hipertensão arterial clínica, é possível observar maior prevalência de eventos cardiovasculares aterotrombóticos em portadores de pressão arterial considerada normal alta, provavelmente decorrente do processo patológico de disfunção endotelial que se associa à elevações mínimas da pressão arterial⁴.

HIPERTENSÃO COMO ESTADO PRÓ-TROMBÓTICO

O perfil pró-trombótico vascular é caracterizado pelo desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos. Do ponto de vista laboratorial é caracterizado, principalmente, pela elevação de fibrinogênio, de PAI-1 e, possivelmente, pela ativação de vias de coagulação [D-dímero e fragmento de pró-trombina (F1 + 2)].

A evidência para um estado pró-trombótico na hipertensão vem sendo estudada extensivamente^{5,6}. No que diz respeito ao fibrinogênio, pacientes hipertensos com fibrinogênio plasmático acima de 3,5 g/L apresentam risco 12 vezes maior para doença coronariana que aqueles com o fibrinogênio abaixo de 2,9 g/L, sugerindo que os níveis do fibrinogênio podem afetar o prognóstico na hipertensão. Entretanto, comparações entre os níveis de fibrinogênio plasmático de pacientes hipertensos e normotensos foram realizadas em muitos outros estudos⁷, rendendo resultados conflitantes. Convém ressaltar que tal inconsistência atribui-se possivelmente a algumas limitações desses estudos, como o pequeno número de pacientes, inclusão

de diabéticos, obesos graves e interferências do tratamento anti-hipertensivo.

Além do fibrinogênio, outros parâmetros hemostáticos já foram avaliados em pacientes hipertensos. Estudo do tipo coorte demonstrou que os níveis do fragmento de pró-trombina (F1 + 2) predizem morbidade coronariana⁸, refletindo estado de ativação da cascata de coagulação nesse grupo de indivíduos. Em contrapartida, estudos prospectivos demonstraram que o D-dímero é fator independente de risco para IAM, eventos cerebrovasculares e de doença arterial periférica^{9,10} na população geral. Níveis elevados no plasma do fator de von Willebrand também foram relatados em pacientes com hipertensão arterial grave¹¹, mas essa associação não foi confirmada nos pacientes com hipertensão leve¹². Estudo do tipo coorte realizado no Reino Unido demonstrou que pacientes hipertensos que desenvolveram maior taxa de eventos cardiovasculares nos 45 meses de acompanhamento tinham níveis circulantes elevados do fator de von Willebrand e do D-dímero¹³.

Para investigar o possível papel do fibrinogênio e do sistema de coagulação como fatores de risco para o desenvolvimento de lesão de órgão na hipertensão, Sechi *et al.* avaliaram diversos parâmetros hemostáticos em 352 pacientes com hipertensão primária estratificada em diversos níveis e sem tratamento farmacológico¹⁴. Nesse estudo, observou-se que o fibrinogênio do plasma, o D-dímero e o fragmento de pró-trombina (F1 + 2) estiveram relacionados significativamente à presença e à gravidade dos danos dos órgãos-alvo, levantando a possibilidade de que os índices de estado pró-trombótico não são somente marcadores de complicações ateroscleróticas em pacientes hipertensos, mas também podem contribuir para sua patogênese.

Outrossim, evidência recente obtida do estudo ASCOT indica que o uso de alguns desses marcadores permite estratificação de risco nos pacientes hipertensos¹⁵, e que o controle intensivo do risco cardiovascular resultaria em melhorias significativas dos índices hemostáticos, independentemente do controle na pressão arterial¹⁶.

Para fins didáticos, discutiremos hipertensão arterial como estado pró-trombótico fundamentados em três aspectos mecânicos: (a) estresse mecânico e aterotrombose; (b) hipertensão arterial, síndromes clínicas associadas e aterotrombose; (c) hipertensão arterial, mecanismos fisiopatológicos associados e aterotrombose.

ESTRESSE MECÂNICO E ATEROTROMBOSE

Quando células endoteliais cultivadas *in vitro*, em câmaras especialmente projetadas, simulando um compartimento vascular, são expostas a níveis fisiológicos de forças biomecânicas geradas por um fluxo de fluido, mudanças fisiológicas e estruturais são observadas¹⁷. O resultado dessas adaptações estruturais

é um endotélio em equilíbrio dinâmico com seu ambiente intra e extravascular.

Manipulações cirúrgicas utilizadas para simular estresse agudo da parede na artéria carótida de coelhos demonstraram que mudanças fluxo-dependentes significativas ocorrem na expressão VCAM-1 e ICAM-1¹⁸. Esse processo crônico de ativação e remodelamento endotelial, caracterizado por apoptose, inflamação e fibrose, contribui diretamente na fisiopatogênese da hipertensão arterial, da aterosclerose e de suas complicações¹⁹.

Isso pode ser mais bem avaliado quando percebemos a distribuição preferencial das lesões ateroscleróticas em bifurcações e curvas arteriais, ao passo que segmentos retos, nos quais o fluxo é laminar e uniforme, parecem ser protegidos de tais lesões²⁰. Diante desses dados, admite-se que o estresse mecânico pode causar disfunção endotelial e aterotrombose. Dentro desse contexto, valorizando-se que a ativação endotelial e a conseqüente desregulação dos fatores hemostáticos podem aparecer antes mesmo do diagnóstico de hipertensão arterial estabelecida, é possível que a intervenção cada vez mais precoce seja proposta em futuro próximo.

HIPERTENSÃO ARTERIAL, SÍNDROMES CLÍNICAS ASSOCIADAS E ATEROTROMBOSE

SÍNDROME METABÓLICA E ATEROTROMBOSE

A dificuldade de entender hipertensão arterial como fator de risco aterotrombótico em humanos pode ser exemplificada pelo fato de que hipertensão arterial raramente ocorre de forma isolada dos outros fatores de risco aterogênicos. De acordo com os estudos de Framingham, hipertensão arterial isolada ocorreu em menos de 20% dos indivíduos avaliados. Sobreposição de hipertensão com dois ou três fatores de risco maiores ocorreu em aproximadamente 50% das vezes, caracterizando uma prevalência duas vezes maior daquela que ocorreria aleatoriamente. Após a sistematização dos critérios diagnósticos para síndrome metabólica ter sido proposta pelo NCEP-ATP III, tem sido confirmada a suspeita de que pacientes portadores de síndrome metabólica apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares aterotrombóticos. Portanto, parte do risco aterosclerótico aumentado associado à hipertensão deve-se à associação com outros fatores de risco²¹.

Ademais, a agregação de fatores de risco cardiovascular também incrementa consideravelmente o risco aterotrombótico. De maneira simplista e intuitiva, o agrupamento de fatores de risco cardiovasculares que caracteriza a síndrome metabólica seria suficiente para explicar a maior prevalência de complicações aterotrombóticas. Entretanto, os recentes avanços na fisiopatogênese da síndrome metabólica sugerem que outros

mecanismos intrínsecos também determinem o risco cardiovascular aterotrombótico aumentado.

A hiperinsulinemia e a obesidade são os mecanismos fisiopatogênicos mais estudados na síndrome metabólica. A obesidade visceral, achado muito comum em hipertensos, também contribui para expressão do fenótipo pró-trombótico do paciente hipertenso, estando associada a níveis séricos elevados de PAI-1, de fibrinogênio, ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona e incremento da atividade inflamatória sistêmica avaliada por diferentes biomarcadores²².

Obesidade, *per se*, também incrementa o risco de evento coronariano agudo (angina instável e infarto agudo do miocárdio). Wolk *et al.* avaliando pacientes portadores de estenose coronariana > 10% submetidos à cineangiocoronariografia subdividiram a população em portadores de DAC estável (n=226) *versus* DAC instável (angina instável ou IAM; n = 156) e observaram que o índice de massa corporal (IMC) correlacionava-se de maneira independente com apresentação clínica de síndrome coronariana aguda. Os autores concluíram que, independentemente do risco aterosclerótico aumentado, obesos também apresentam risco aumentado de evento coronariano agudo²³. Mais recentemente, esse dado foi questionado por extenso estudo de revisão de estudos de coorte que não encontrou associação entre IMC e prognóstico de pacientes que já apresentavam doença arterial coronariana, sugerindo um paradoxo da obesidade²⁴.

Avaliando mecanismos potenciais que expliquem a associação entre obesidade e fenômenos aterotrombóticos, Rosito *et al.* avaliaram 3.230 indivíduos do Framingham Offspring Study e observaram que o IMC estava diretamente associado a níveis de fibrinogênio, fator VII, PAI-1 e antígeno tPA, caracterizando estado pró-trombótico²⁵.

Independentemente da associação obesidade visceral e fatores de risco cardiovasculares clássicos, o adipócito tem sido considerado importante órgão endócrino que produz e/ou modula a produção de citocinas inflamatórias (PCR, TNF-alfa), de fatores pró-trombóticos (PAI-1), de peptídeos denominados adipocitoquinas com propriedades aterogênicas (leptina) e antiaterogênicas e antiinflamatórias (adiponectina). Além do mais, o adipócito participa de maneira direta e indireta da ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina aldosterona, fenótipos intermediários associados ao espectro sindrômico do hipertenso obeso. Tanto a hiperatividade simpática quanto a do sistema renina-angiotensina aldosterona podem potencialmente modular a fisiopatologia da aterosclerose e dos fenômenos aterotrombóticos associados à hipertensão arterial²⁶.

O mesmo raciocínio pode ser aplicado em relação à associação entre hipertensão arterial e síndrome de resistência insulínica. Hiperinsulinemia, *per se*, é associada a anormalidades no perfil hemostático (aumento do PAI-1, hiperatividade plaquetária

e hipofibrinólise). Tanto a hiperinsulinemia quanto as alterações hemostáticas (marcadores de formação de trombina) estão associadas a infartos lacunares cerebrais silenciosos²⁷. Estudo em coelhos demonstrou que a infusão de insulina aumenta a atividade plasmática do PAI-1 e a expressão do gene do PAI-1 na aorta e no fígado, contribuindo para o entendimento da associação entre hiperinsulinemia e fenômenos aterotrombóticos²⁸.

Em indivíduos saudáveis foi demonstrado que a infusão de insulina em doses que mimetizam a hiperinsulinemia associada à síndrome metabólica é capaz de induzir disfunção endotelial avaliada pelo método da vasodilatação dependente de fluxo (eco Doppler), corroborando a hipótese de que outros mecanismos (por exemplo, hiperinsulinemia), além dos fatores de risco cardiovasculares definidores de SMet, participam da fisiopatologia da disfunção endotelial associada à síndrome metabólica²⁹.

SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO E ATERTROMBOSE

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono tem sido associada à hipertensão arterial e à síndrome metabólica³⁰. A prevalência de síndrome da apnéia do sono em portadores de hipertensão arterial pode alcançar a cifra de até 50%, ou seja, muito além da ocorrência aleatória para essas duas patologias. No estudo de coorte Wisconsin Sleep Cohort Study, foi observado prospectivamente que a gravidade da apnéia obstrutiva do sono (índice de apnéia-hipopnéia) avaliada por meio da polissonografia no início do estudo correlacionava-se de maneira direta (efeito dose-resposta) e independente com o desenvolvimento de hipertensão arterial ao cabo dos anos.³¹ Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos são diversos; algumas evidências apontam aumento da atividade simpática, diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiper-responsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e da água, além do aumento da resistência periférica induzida pela acidose hipoxêmica, como contribuinte para elevação da pressão arterial nesses paciente³².

Em relação à síndrome da apnéia obstrutiva do sono e à associação com a síndrome metabólica, a idéia corrente é de que os graves distúrbios neuro-hormonais e metabólicos desencadeados pelos episódios intermitentes de apnéia podem ativar cascata de resposta inflamatória e, conseqüentemente, também causar síndrome de resistência insulínica³⁰.

Além do papel da apnéia do sono na fisiopatogênese da hipertensão arterial e da resistência insulínica, os fenômenos intermitentes de hipóxia, hipercapnia e asfixia noturnas ativam uma miríade de mecanismos fisiopatológicos sistêmicos e moleculares que, em última instância, podem causar e/ou acelerar aterosclerose.

Embora não exista prova definitiva que associe síndrome da apnéia obstrutiva do sono à aterosclerose, estudos fisiopatológicos experimentais em humanos têm demonstrado

que portadores de síndrome da apnéia obstrutiva do sono apresentam disfunção endotelial e aumento de marcadores inflamatórios^{34,35}. Mais ainda, estudo transversal desenvolvido por Drager *et al.*, em nosso meio, demonstrou, que a apnéia do sono grave correlacionava-se com aumento da espessura íntima-média carotídea (marcador estrutural de aterosclerose incipiente)³⁶. Corroborando com a hipótese de papel causal da apnéia do sono na disfunção vascular, também tem sido sugerido que o tratamento com CPAP pode atenuar o fenótipo pró-aterosclerótico desses pacientes³⁷. Entretanto, apesar dos dados promissores que interconecta síndrome da apnéia do sono, disfunção endotelial e aterosclerose, este é um campo que merece futuras investigações melhor delineadas. Em se confirmando o papel pró-aterosclerótico da síndrome da apnéia do sono e sabendo-se da elevada prevalência de apnéia do sono em pacientes hipertensos, haverá necessidade de definirmos se o tratamento específico (CPAP) é eficaz em reduzir o risco aterosclerótico dos hipertensos portadores de apnéia obstrutiva do sono.

HIPERTENSÃO ARTERIAL, MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ASSOCIADOS E ATEROTROMBOSE

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E ATEROTROMBOSE

O sistema renina-angiotensina tem sido associado à fisiopatologia da hipertensão arterial, desde sua descoberta à aterosclerose. Estudo pioneiro realizado por Brunner *et al.*³⁸ avaliando hipertensos estratificados pelos níveis de atividade da renina como marcador da atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona demonstraram que níveis elevados da atividade de renina estavam associados a maiores chances de complicações cardiovasculares ateroscleróticas (IAM e AVC), indicando ser o sistema renina-angiotensina um importante elo fisiopatológico entre hipertensão arterial e aterosclerose.

A angiotensina II desencadeia vários mecanismos fisiopatológicos que estão intimamente associados a aterogênese, inflamação vascular, ruptura de placa aterosclerótica e trombose. Via estresse oxidativo e estimulação do NF- κ B, a angiotensina II está envolvida na atração e ativação monocitária, através da MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Nas células endoteliais, a angiotensina II é capaz de induzir disfunção endotelial e promover a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1). Nas células musculares lisas vasculares a angiotensina II promove proliferação, apoptose, hipertrofia e estimulação das metaloproteinases que facilitam digestão e ruptura da capa fibrosa que envolve o ateroma. Além do mais, a angiotensina II, via receptor AT1, facilita a oxidação de LDL-colesterol e promove o aumento da expressão do receptor da

LDL-oxidada, resultando aumento da infiltração de LDL-oxidada na parede vascular. Por último, a angiotensina II, ao aumentar a expressão do PAI-1, promove um estado pró-coagulante. Em suma, pelas múltiplas ações pró-aterogênicas e pró-trombóticas da angiotensina II, a ativação do sistema renina-angiotensina é capaz de criar o cenário para gênese da aterosclerose e das complicações aterotrombóticas^{39,40}.

Entretanto, vale destacar que apesar dos dados fisiopatológicos sustentando o papel da ativação do SRA na fisiopatologia da aterosclerose, a proteção antiaterosclerótica adicional dos anti-hipertensivos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, sugerida de forma pioneira no estudo HOPE e sugerida também pelo recente estudo ASCOT⁴², ainda carece de evidências mais sólidas^{43,44}. Até o momento, não há disponível na literatura estudo com hipertensos que demonstre redução adicional do risco cardiovascular com as drogas que bloqueiem o sistema renina-angiotensina aldosterona, tendo sido obtido controle rigorosamente equivalente da pressão arterial.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COMO ELO FISIOPATOLÓGICO:

HIPERTENSÃO ARTERIAL E ATEROTROMBOSE

A visão atual é de que aterosclerose é uma patologia complexa que se inicia com a lesão endotelial e acompanha-se, além de acumulação de lipídeos, de inflamação, remodelação vascular e episódios aterotrombóticos, associados ou não à sintomatologia clínica. Portanto, o endotélio assume papel cardinal como elo fisiopatológico desde a patogênese da aterosclerose incipiente até sua complicação mais grave, ou seja, os fenômenos aterotrombóticos. Apesar do termo disfunção endotelial ser utilizado na literatura basicamente para referir-se a ausência da capacidade vasodilatadora em resposta a estímulos que aumentem a biodisponibilidade do óxido nítrico (por exemplo, acetilcolina), o termo na realidade envolve disfunção generalizada em todos os mecanismos homeostáticos dependentes do endotélio⁴⁵. Em suma, disfunção endotelial caracteriza-se por desequilíbrio entre fatores vasodilatadores/vasoconstritores; antiinflamatórios/inflamatórios; antitrombóticos/pró-trombóticos; antiaterogênicos/aterogênicos.

Estudo pioneiro de Paza *et al.* avaliou a função endotelial em 18 pacientes hipertensos após a suspensão da medicação anti-hipertensiva por duas semanas e comparou-a à função endotelial de 18 indivíduos controle. Os investigadores observaram que, diferentemente da vasodilatação independente do endotélio (nitroprussiato), a vasodilatação dependente do endotélio (acetilcolina intra-arterial) estava deprimida nos pacientes hipertensos⁴⁷.

Atualmente, é aceito que disfunção endotelial, avaliada por diferentes métodos, associa-se a todos os fatores de risco cardiovascular ateroscleróticos, até mesmo hipertensão arterial, parecendo preceder o desenvolvimento da aterosclerose.

Mais ainda, disfunção endotelial avaliada pela vasodilatação dependente do endotélio prediz eventos cardiovasculares aterotrombóticos, sugerindo, portanto, elo fisiopatológico estreito entre a "saúde endotelial" e o desenvolvimento de síndromes aterotrombóticas. Estudo italiano, investigando 225 pacientes hipertensos estratificados pelo tercil de vasodilatação do antebraço promovida pela infusão intra-arterial de acetilcolina, demonstrou que quanto maior a depressão da função endotelial maior a chance de eventos cardiovasculares ao longo dos anos⁴⁷. Esse achado dá suporte ao paradigma de que a disfunção endotelial é marcador de aterosclerose incipiente e prediz eventos cardiovasculares aterotrombóticos no decorrer do seguimento.

CONCLUSÕES

Os dados discutidos nesta revisão sugerem que a fisiopatogênese da aterosclerose associada à hipertensão arterial depende do estresse mecânico da pressão arterial, de síndromes pró-arteroscleróticas sobrepostas à hipertensão e de mecanismos fisiopatológicos comuns à hipertensão e à aterosclerose. À medida que os dados se acumulam, mais complexo vai tornando-se o entendimento do papel da hipertensão arterial como causa de aterotrombose. Por tratar-se de dois fenótipos finais (hipertensão arterial e aterotrombose) altamente complexos e ainda não muito bem compreendidos, influenciados por múltiplos fatores genéticos e ambientais, a tarefa não é trivial. Mesmo a prometida medicina molecular tem decepcionado na predição individual a partir de genes candidatos, ou seja, marcadores genéticos, de eventos aterotrombóticos agudos⁴⁸. Entretanto, o otimismo prevalece e espera-se, no futuro próximo, que os avanços no campo da medicina genômica venham facilitar melhor a compreensão dos mecanismos íntimos da aterotrombose associada à hipertensão arterial. Mais ainda, espera-se que tais conquistas sejam traduzidas em novas opções para prevenção das consequências aterotrombóticas da hipertensão arterial.

Embora ainda haja especulação sobre o efeito antiaterosclerótico e antitrombótico adicional das drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, os resultados dos ensaios clínicos mais recentes ainda não confirmaram a hipótese de efeito antiaterotrombótico rigorosamente independente do controle da pressão arterial (ASCOTT-BPLA)⁴². Uma abordagem não-farmacológica e farmacológica, embasada em metas bem definidas de controle da pressão arterial e das múltiplas alterações metabólicas que estão comumente presentes no paciente hipertenso ainda se constitui na melhor estratégia de tratamento preventivo das seqüelas ateroscleróticas associadas à hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

1. Relatório da OMS, 2002.
2. Chobanian AV. 1989 Corcoran lecture: adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990;15(6):666-74.
3. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
4. Vasan RS, Larson MG, Lepp EP, et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
5. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens* 2000;14: 687-90.
6. Lee AJ. The role of rheology and hemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:767-76.
7. Poli KA, Tofler GH, Lason MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the framingham offspring population. *Circulation* 2000;101:264-69.
8. Agewall S, Wikstrand J, Fagerberg B. Prothrombin fragment 1 + 2 is a risk factor for myocardial infarction in treated hypertensive men. *J Hypertens* 1998;16: 537-41.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentrations of cross-linked fibrin degradation product (d-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994;90:2236-40.
10. Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, Rattray A, Rumley A, Elton RA. Crosslinked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993;342:84-6.
11. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997;80:1566-71.
12. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Association between blood pressure and fibrinolytic potential in the framingham offspring population. *Circulation* 2000;101:264-9.
13. Lip GY, Blann AD, Edmunds E, Beevers DG. Baseline Abnormalities of endothelial function and thrombogenesis in relation to prognosis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:35-41.
14. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Casaccio D, De Marchi S. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000;36:978-85.
15. Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Von willebrandfactor, soluble p-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40:61-6.
16. Spencer CG, Gurney D, Felmeden DC, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Platelet and haemorheological markers in 'high risk' hypertensives are improved by tighter blood pressure control and cardiovascular risk management: a substudy of the anglo-scandinavian cardiac outcomestrial (ASCOT). *J Intern Med* 2004; 255:59-67.
17. Davies PF. Flow-Mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75:519-60.
18. Walpole PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, LANGILLE BL. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2-10.
19. INTENGAN HD. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001;38:581-7.
20. Gimbrone MA. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;99(8):1809-13.
21. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
22. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. *Circulation* 2003;107(3):391-7.
23. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation* 2003;108(18):2206-11.
24. Romero-Corral, et al. Association of bodyweight with total mortality and with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.

25. Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the framingham offspring study. *Thromb Haemost* 2004;91(4):683-9.
26. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004;344(1-2):1-12.
27. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(3):871-7.
28. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor Type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995;91(3):764-70.
29. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002;105(5):576-82.
30. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(9):735-41.
31. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
32. Drager LF, et al. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *J Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):531-6.
34. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102(21):2607-10.
35. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105(21):2462-4.
36. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-8.
37. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):348-53.
38. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286(9):441-9.
39. Luft FC. Workshop: mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. *Hypertension* 2001;37(2 PART 2):594-8.
40. Nickenig G, Harrison DG. The AT1-TYPE angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT1 receptor regulation. *Circulation* 2002;105(4):530-6.
41. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
42. Dahlöf B, et al. For the ascot investigators. prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366:895-906.
43. 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(23):2981-97.
44. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
45. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.
46. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323(1):22-7.
47. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;04(2):191-6.
48. Thomas MM, Harlan MK, Richard PL, John AS. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA* 2007;297:1551-61.