

# Fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada

## Physiopathology of isolated systolic hypertension

Carolina C. Gonzaga<sup>1</sup>, Márcio G. Sousa<sup>1</sup>, Celso Amodeo<sup>2</sup>

### RESUMO

A hipertensão sistólica isolada (HSI) é definida como pressão arterial sistólica > 140 mmHg e pressão arterial diastólica < 90 mmHg, sendo a forma mais prevalente de elevação da pressão arterial em pacientes acima de 50 anos de idade. Vários fatores têm sido considerados possíveis moduladores do desenvolvimento progressivo da HSI. Estão associados ao seu desenvolvimento os hábitos nutricionais com maior ingestão de sal ao longo da vida, o remodelamento vascular, a rigidez arterial, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), entre outros diversos fatores que ainda necessitam ser mais bem estudados.

### PALAVRAS-CHAVE

Fisiopatologia, hipertensão, pressão arterial, hipertensão arterial sistólica isolada.

### ABSTRACT

Isolated systolic hypertension (ISH) is defined as systolic blood pressure > 140 mmHg and diastolic blood pressure < 90 mmHg. ISH is the most prevalent form of hypertension in individuals aged above 50 years. Several factors determine the development of ISH, as increased salt intake during lifetime, vascular remodeling, arterial stiffness, renin-angiotensin-aldosterone system activation, and other factors that should be better evaluated.

### KEYWORDS

Physiopathology, hypertension, blood pressure, isolated systolic hypertension.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão sistólica isolada (HSI) é definida como pressão arterial sistólica > 140 mmHg e pressão arterial diastólica < 90 mmHg, sendo a forma mais prevalente de elevação da pressão arterial em pacientes acima de 50 anos de idade<sup>1,2</sup>. Análise de dados do NHANES III evidenciaram a prevalência de HSI em 65% de todos os casos de hipertensão não controlada na população em geral, e 80% dos pacientes não controlados acima de 50 anos<sup>2</sup>. Em idosos acima de 60 anos, HSI predominou em 87% dos pacientes não tratados. Os estudos de Framingham, ao avaliar indivíduos entre 55 e 65 anos, inicialmente normotensos, encontraram 90% de hipertensos ao final de 20 anos<sup>3</sup>. Assim, a HSI apresenta-se como importante problema de saúde pública, fortalecendo a necessidade de atuação na prevenção e no controle da hipertensão arterial.

Os estudos de Framingham determinam ainda como fatores preditores de HSI o avançar da idade, o sexo feminino e o aumento no índice de massa corporal durante o seguimento, além de ressaltar não se tratar de condição benigna<sup>4</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Vários fatores têm sido considerados possíveis moduladores do desenvolvimento progressivo da HSI. Com o avançar da idade, existe uma maior produção de colágeno pelas células musculares lisas da aorta determinando um maior número de acoplamentos entre células e entre célula-matriz extracelular, independentemente de mudanças na pressão arterial, mas correlacionando-se com mudanças nos fenótipos das células musculares lisas e da curva da pressão arterial<sup>5</sup>. O aumento da sensibilidade ao sódio encontrado na população idosa e a

Recebido: 10/2/2009 Aceito: 11/3/2009

1 Médico(a) da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

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

Correspondência para: Carolina de Campos Gonzaga. Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Rua Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo, SP. E-mail: carolinadcg@yahoo.com.br

deficiência de óxido nítrico resultam em aumento do estresse oxidativo. Essas alterações associadas ao fenótipo das células musculares lisas da aorta modificadas favorecem a vasoconstrição e diminuem a complacência arterial. Esses fatores, atuando em associação, interferem na distensibilidade dos vasos, causando grandes aumentos na pressão arterial sistólica, pressão de pulso, rigidez arterial e na velocidade de onda de pulso.

A elasticidade arterial central é extremamente dependente do conteúdo normal e da função da matriz proteica de elastina, do qual a vida-média de 40 anos é uma das maiores no organismo humano<sup>6</sup>. Apesar dessa estabilidade, a fadiga das fibras e lâminas de elastina pelo acúmulo cíclico de estresse de mais de 2 bilhões de expansões aórticas que comumente ocorrem até a sexta década de vida favorece fraturas e desarranjos da elastina que levam a mudanças estruturais da matriz extracelular com proliferação de colágeno e deposição de cálcio. Fatores humorais, citocinas e metabólitos oxidativos podem também atuar como mecanismos patogênicos. Esse processo patológico, classicamente denominado arteriosclerose, resulta em aumento da rigidez arterial da parede aórtica independente da pressão arterial.

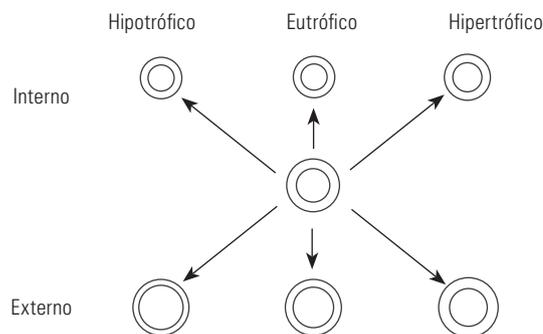
O diâmetro é o maior determinante da impedância vascular<sup>6</sup>. Na hipertensão, os diâmetros braquiais e aórtico estão aumentados.

#### REMODELAMENTO VASCULAR

A resistência vascular periférica está caracteristicamente elevada na hipertensão em decorrência de alterações na estrutura, nas propriedades mecânicas e na função das pequenas artérias<sup>7</sup>. Essa resistência é determinada, principalmente, pelos vasos pré-capilares, incluindo as arteríolas e pequenas artérias. O aumento da resistência em pacientes hipertensos associa-se à rarefação (diminuição do número de vasos paralelos conectados) e ao estreitamento do lúmen dos vasos de resistência. Análise de biópsia de pele do glúteo obtido de pacientes com hipertensão não tratada revelou diminuição de área do lúmen e aumento da relação média-lúmen, sem aumento na área média em vasos de resistência (remodelamento eutrófico interno)<sup>8</sup> (Figura 1).

#### RIGIDEZ ARTERIAL

A pressão arterial sistólica e a pressão de pulso aumentam com a idade principalmente devido à redução da elasticidade (aumento da rigidez) das grandes artérias<sup>7</sup>. A arteriosclerose que ocorre nesses vasos resulta da deposição de colágeno e da hipertrofia de células musculares lisas, assim como em razão do afinamento, da fragmentação e da fratura das fibras elásticas na camada média da parede dos vasos. Além das alterações estruturais, a disfunção endotelial desenvolve-se com o passar do tempo tanto pela idade quanto pela hipertensão e outras



**Figura 1.** Vaso inicial ao centro. O remodelamento pode ser hipertrofico (aumento da área transversa), eutrófico (sem mudança na área transversa) ou hipotrofico (diminuição da área transversa). Essas formas de remodelamento podem ser internas (redução do diâmetro do lúmen) ou externas (aumento no diâmetro do lúmen)<sup>8</sup>.

comorbidades, contribuindo funcionalmente para aumentar a rigidez arterial em idosos com HSI.

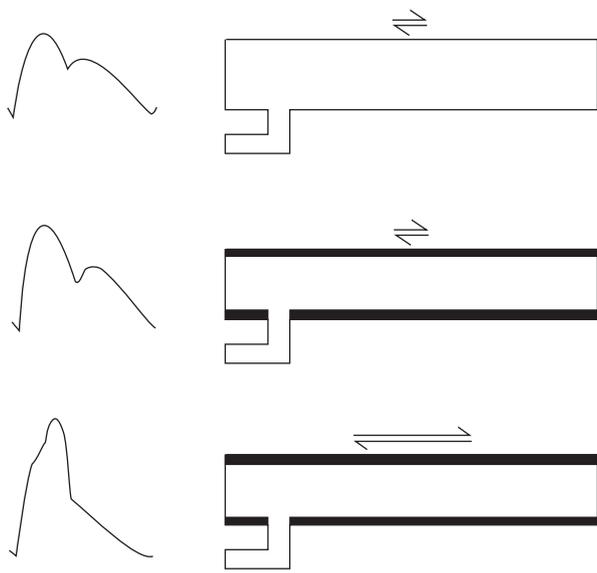
A redução da síntese ou secreção de óxido nítrico contribui para aumentar o espessamento da parede dos vasos de condutância<sup>7</sup>. A importância fundamental da deficiência de óxido nítrico na HSI é suportada pela habilidade dos doadores de óxido nítrico, como os nitratos e derivados, em aumentar a complacência e a distensibilidade arterial e reduzir a pressão sistólica sem diminuir a pressão diastólica.

Outros fatores que diminuem a complacência arterial central incluem a deficiência de estrógeno, a ingestão aumentada de sal, o tabagismo, o aumento de homocisteína e o diabetes<sup>7</sup>. Esses fatores podem alterar o endotélio e influenciar em toda cascata descrita.

O aumento da rigidez arterial também contribui para alargar a pressão de pulso, comumente observada em indivíduos idosos, por elevação na velocidade de onda de pulso<sup>7</sup>. A cada ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo, a onda de pressão (pulso) é gerada e trafega do coração à periferia com uma velocidade finita que depende das propriedades elásticas das artérias condutoras. A onda de pulso é então refletida em qualquer ponto de discontinuidade no leito arterial e retorna à aorta e ventrículo esquerdo. O tempo para que a onda seja refletida depende tanto nas propriedades elásticas quanto no comprimento das artérias condutoras<sup>7</sup>.

Em indivíduos jovens, a velocidade de onda de pulso é suficientemente baixa para que a onda refletida atinja a válvula aórtica após seu fechamento, levando a uma pressão diastólica maior, permitindo melhor perfusão coronariana (Figura 2 – superior)<sup>7,9</sup>. Em idosos, particularmente se hipertensos, a velocidade da onda de pulso está muito aumentada, devido ao enrijecimento arterial central. Nessa velocidade, a onda refletida atinge a válvula aórtica antes de seu fechamento,

aumentando a pressão sistólica, a pressão de pulso e a pós-carga, além de diminuir a pressão diastólica, em alguns casos comprometendo a perfusão coronariana (Figura 2 – inferior). A elevação na pressão arterial sistólica aumenta as necessidades do metabolismo cardíaco e predispõe à hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e insuficiência cardíaca<sup>7</sup>.



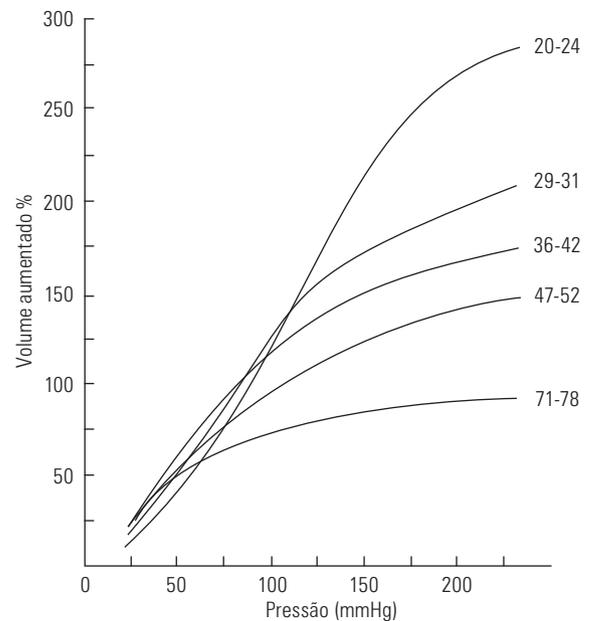
**Figura 2.** Topo: distensibilidade e velocidade de onda de pulso normais. Ao meio: diminuição na distensibilidade com aumento na velocidade de onda de pulso. Abaixo: velocidade da onda de pulso muito aumentada, a onda refletida atinge a válvula aórtica antes de seu fechamento, aumentando a pressão sistólica e a pressão de pulso<sup>7,9</sup>.

Em 1937, Hallock e Benson infundiram volumes crescentes de solução salina em aortas retiradas de indivíduos entre 20 e 70 anos de idade aproximadamente, logo após o óbito. A pressão na aorta de idosos elevou acentuadamente mais com pequenos aumentos de volume quando comparados à aorta de pacientes jovens, refletindo a rigidez arterial desses vasos (Figura 3)<sup>10,11</sup>.

Análise de 449 indivíduos normotensos ou hipertensos não tratados com idade média de 53 anos concluiu que a velocidade de onda de pulso é fator de risco independente ao aumento da pressão arterial sistólica e à incidência de hipertensão<sup>12</sup>.

#### SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) influencia substancialmente o desenvolvimento da HSI, atuando na regulação da pressão arterial, no balanço do sal e água e no crescimento tissular<sup>13</sup>. Suas funções incluem atuação como um sistema endócrino e como um sistema parácrino/autócrino, mais notável no coração, no cérebro, nos rins e na vasculatura.



**Figura 3.** Relação entre aumento de volume e aumento de pressão após infusão salina em aortas retiradas na autópsia de indivíduos divididos em 5 faixas etárias: 20 a 24 anos, 29 a 31 anos, 36 a 42 anos, 47 a 52 anos e 71 a 78 anos<sup>10,11</sup>.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor que desencadeia a secreção de aldosterona, aumentando a retenção de sódio e água pelos rins<sup>13,14</sup>. Ocorrem aumento no volume sanguíneo e manutenção da pressão arterial em situações de hipotensão. Em condições patológicas, a ativação do SRAA nos tecidos faz com que a angiotensina II deflagre a inflamação vascular e a fibrose cardíaca e renal, além de associar-se com o desenvolvimento de aterosclerose nos grandes vasos. O estímulo crônico do SRAA leva à promoção de proliferação da camada média e fibrose, futuramente com efeitos deletérios, incluindo lesão em órgão-alvo.

#### OUTROS MECANISMOS

Apesar de maior peso ao nascer ter maior risco de desenvolvimento de diabetes, estudo avaliando 1.543 indivíduos com diabetes tipo 1 comprovou também nessa população a relação inversa de baixo peso ao nascer e pressão arterial sistólica na idade adulta<sup>15</sup>. Assim, o impacto do retardo no crescimento intrauterino associando-se ao aumento da pressão e ao maior risco de desenvolvimento de lesão em órgão-alvo necessita ser mais bem investigado e valorizado.

A HVE se associa com hipertensão, embora exista debate se a HVE é causada pelo aumento da pressão arterial ou se é um fator de risco para seu desenvolvimento<sup>16</sup>. Estudo avaliando 500 homens saudáveis da Força Aérea israelense com idade média de 20,5 anos evidenciou que a pressão arterial sistólica no seguimento associou-se com seus valores basais, à espessura

do septo interventricular, e à fração de ejeção, enquanto a pressão diastólica associou-se somente com seus valores basais e índice de massa corpórea. No seguimento, a probabilidade de a pressão sistólica estar acima da média foi o dobro em pacientes com septo interventricular maior que o valor médio. Sugere-se, assim, que o espessamento do septo interventricular não seja apenas resultado de longos períodos de pressão elevada, mas fator preditor de hipertensão arterial sistólica.

De acordo com estudo coreano avaliando 6.601 adultos acima de 20 anos, as variáveis independentes associadas ao desenvolvimento de ISH foram a idade avançada, o índice de massa corpórea, o rendimento financeiro mensal e a ingestão de álcool<sup>17</sup>.

A predisposição genética ao desenvolvimento de hipertensão arterial pode ser alterada ao longo da vida na dependência do estilo de vida das pessoas. Estudo de Shi *et al.* indica que essa influência genética na pressão arterial pode se alterar com a idade<sup>18</sup>.

## IDADE E PRESSÃO ARTERIAL

Fisiopatologicamente, as mudanças relacionadas à idade justificam o frequente desenvolvimento da HSI. Enquanto a elevação da pressão arterial diastólica é causada pela constrição de pequenas arteríolas, a HSI desenvolve-se pela perda da distensibilidade e elasticidade das grandes artérias, especialmente da aorta<sup>9,10</sup>.

Em indivíduos jovens, a aorta é altamente distensível, expandindo-se durante a sístole em resposta à sobrecarga de pressão, minimizando a elevação da pressão arterial<sup>9,10</sup>. Adolescentes e jovens adultos têm ISH por predomínio de aumento de débito cardíaco<sup>6,19-21</sup>. Quando ocorre elasticidade máxima das artérias centrais, a velocidade de onda de pulso é baixa, mas a impedância permanece elevada. Assim, há uma grande onda refletida, mas ela retorna à aorta do meio para o fim da diástole, levando a pequeno ou nenhum aumento na pressão central.

Dos 30 aos 50 anos ocorre proporcional aumento na pressão sistólica e diastólica, devido à predominância da resistência vascular periférica e da pressão arterial média no sistema cardiovascular<sup>6,19</sup>. Geralmente, após os 50 ou 60 anos, a pressão diastólica diminui e a pressão central aumenta, determinando um balanço próximo entre resistência aumentada e aumento da impedância na aorta torácica. Assim, a pressão de pulso começa a se elevar, e a HSI se torna o principal subtipo de hipertensão após a sexta década de vida.

Entre os 20 e 50 anos de idade, a velocidade de onda de pulso aumenta, mas permanece abaixo da velocidade de onda periférica<sup>6,19</sup>. A onda refletida retorna discretamente antes na sístole e o período de ejeção sistólica se alonga, levando a uma sobreposição entre ondas que progridem e que são refletidas

e a um rápido aumento na elevação da pressão central. Assim, os picos de pressão arterial central e periférica se convergem e a amplificação da pressão de pulso parece diminuir.

Em geral, após os 60 anos, a queda na pressão diastólica e o rápido alargamento da pressão de pulso se tornam indicadores de enrijecimento arterial central<sup>6,21,22</sup>. De fato, após os 60 anos, o aumento da rigidez arterial central e a amplitude da onda de pulso se tornam os fatores hemodinâmicos dominantes em ambos os indivíduos normotensos e hipertensos. Entretanto, a rigidez arterial (medida pela velocidade de onda de pulso carótida-femoral) atinge e excede a rigidez arterial periférica (medida pela velocidade de onda de pulso carótida braquial). Assim, a reflexão nessa superfície é reduzida e há locais que refletem distalmente. Essa "mistura" de impedância nos sítios de reflexão proximais promove a redução da reflexão e, dessa forma, o aumento da transmissão da pulsação distalmente, com o resultante aumento na pressão de pulso braquial. A combinação da redução da reflexão proximal e a transmissão de sítios distais resultam em estabilização do aumento da pressão central após os 60 anos.

Assim, a elevação da pressão arterial sistólica aumenta o trabalho ventricular esquerdo e o risco de HVE, enquanto a diminuição da pressão arterial diastólica pode comprometer o fluxo sanguíneo coronariano<sup>6,23</sup>. O estudo de Framingham, ao avaliar indivíduos entre 50 e 79 anos sem evidência de doença coronariana e na ausência do uso de anti-hipertensivos, mostrou que o aumento na pressão de pulso correlacionou-se melhor com risco cardiovascular que as pressões sistólica e diastólica<sup>24</sup>.

Por fim, cabe ressaltar que o aumento da pressão arterial com a idade está também relacionado com o maior consumo de sal ao longo da vida. A ingestão salina parece ser um dos fatores envolvidos no aumento progressivo da pressão arterial que acontece com o envelhecimento. Tal aspecto ficou evidente no clássico estudo INTERSALT<sup>25</sup>. Esse trabalho mostrou uma correlação direta entre a quantidade de sal habitualmente ingerida e a elevação da pressão arterial com a idade, havendo aumento discreto ou mesmo ausência de elevação da pressão arterial nas comunidades com baixa ingestão salina. Em outro estudo, realizado com uma amostra de índios da tribo Yanomami que ingeriram dieta extremamente hipossódica, não se verificou aumento da pressão arterial ao longo da vida, com incidência nula de hipertensão arterial<sup>26</sup>. Sabe-se, por outro lado, que em populações com alta ingestão de sal a prevalência de hipertensão arterial é cerca de 50% naqueles indivíduos acima de 60 anos<sup>27</sup>. A hipertensão arterial é observada primariamente em comunidades nas quais a ingestão de sal está acima de 100 mEq/dia<sup>25</sup>. Em contraste, a hipertensão arterial é rara nas sociedades que apresentam ingestão de sal abaixo de 50 mEq/dia<sup>28</sup>. Esse aspecto da ingestão de sal parece ser independente de

outros fatores de risco para hipertensão arterial, tais como obesidade e alcoolismo<sup>29</sup>.

## CONCLUSÕES

A HSI tem prevalência significativa e implicações prognósticas consideráveis. Estão associados ao seu desenvolvimento os hábitos nutricionais com maior ingestão de sal ao longo da vida, o remodelamento vascular, a rigidez arterial, a ativação do SRAA, entre outros diversos fatores que ainda estão sendo melhor estudados.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e24-79.
2. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. *Hypertension.* 2001;37:869-74.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA.* 2002;287:1003-10.
4. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension. *Circulation.* 2005;111:1121-7.
5. Safar ME. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the rennin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens.* 2005;23:673-81.
6. Franklin SS, Mitchell GF. Aging, arterial function, and systolic hypertension. In: Izzo JL, Sica D, Black HR (eds.). *Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 144-8.
7. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139:761-76.
8. Mulvanym J, Baumbach GL, Aalkjaer C, et al. Vascular remodeling. *Hypertension.* 1996;28:505-6.
9. O'Rourke MF, Hayward CS, Lehmann ED. Arterial stiffness. In: Oparil S, Weber MA (eds.). *Hypertension: companion to Brenner & reactor's the kidney.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. p. 134-51.
10. Kaplan NM. Primary hypertension: natural history and evaluation. In: Kaplan NM (ed.). *Kaplan's clinical hypertension.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 122-60.
11. Hallock P, Benson IC. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest.* 1937;16:595-602.
12. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1377.
13. Duprez DA. Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. *Am J Med.* 2008;121:179-84.
14. Duprez DA. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006;24:983-91.
15. Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, et al. Birth weight is inversely correlated to adult systolic blood pressure and pulse pressure in type 1 diabetes. *Hypertension.* 2004;44:832-7.
16. Grossman C, Grossman A, Koren-Morag N, Azaria B, Goldstein L, Grossman E. Interventricular septum thickness predicts future systolic hypertension in young healthy pilots. *Hypertens Res.* 2008;31:15-20.
17. Kim JA, Kim SM, Choi YS, et al. The prevalence and risk factors associated with isolated untreated systolic hypertension in Korea: The Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *J Hum Hypertens.* 2007;21:107-13.
18. Shi G, Gu CC, Kraja AT, et al. Genetic effects on blood pressure is modulated by age. *Hypertension.* 2009;53:35-41.
19. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation.* 1997;96:308-15.
20. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension.* 2005;46:221-6.
21. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in health men and women. *Hypertension.* 2004;43:1239-45.
22. Mitchell GF, Lacourcière Y, Ouellet J, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension. *Circulation.* 2003;108:1592-8.
23. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension.* 1994;23:395-401.
24. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation.* 1999;100:354-60.
25. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT. An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J.* 1988;297:319-28.
26. Oliver WJ et al. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no - salt" culture. *Circulation.* 1975;52:146-51.
27. Lindholm L. Hypertension and ageing. *Clin Exper Hypertens.* 1990;A12:745-59.
28. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. *Hypertension.* 1989;14:238-46.
29. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, et al. INTERSALT revisited: Further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ.* 1996;312:1249-953.