

# Curva-J: conceito, considerações fisiopatológicas e efeito da terapia anti-hipertensiva

## J-Curve: concept, pathophysiologic aspects and effects of anti-hypertensive therapy

Wille Oigman<sup>1</sup>, Mario Neves Toros Fritsch<sup>2</sup>, Antonio Felipe Sanjuliani<sup>3</sup>

### RESUMO

O controle adequado da pressão arterial (PA) traz benefícios incontestáveis em reduzir a mortalidade e a morbidade cardiovascular. Contudo, recentemente, diversas diretrizes vêm preconizando valores cada vez mais baixos não somente para a PA, como também para outros fatores de risco. Contudo, o comportamento dos pacientes hipertensos não tem sido homogêneo. Para o subgrupo de hipertensos com doença arterial coronária (DAC) prévia, vem se observando que a redução dos níveis de pressão arterial diastólica (PAD) abaixo de 80 mmHg traz aumento na ocorrência eventos coronarianos. Por outro lado, não se tem observado o fenômeno da curva J para a pressão arterial sistólica (PAS), tampouco a deterioração da função renal, nem aumento no número de acidentes vasculares cerebrais. Há três prováveis mecanismos propostos para explicar a existência da curva J: 1) a PAD baixa poderia ser um epifenômeno coexistindo ou caracterizando um pobre estado de saúde ou doença crônica (causalidade reversa); 2) a baixa PAD poderia ser causada por um aumento na PA de pulso refletindo doença vascular avançada e rigidez da parede arterial; 3) um agressivo tratamento anti-hipertensivo poderia levar a uma baixa PAD e, assim, à hipoperfusão das coronárias, resultando em eventos coronarianos. Dessa forma, o fenômeno curva J traz duas mensagens clínicas importantes: a primeira é que o médico deve individualizar o melhor tratamento para cada paciente, observando riscos e benefícios para cada intervenção; e a segunda é que esse fato não deve desestimular em perseguir agressivamente um melhor controle da PA, uma vez que menos de um terço dos hipertensos está com a PA controlada.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, curva J, doença arterial coronária.

### ABSTRACT

The rigorous control of arterial blood pressure reduces significantly the morbidity and mortality consequences of arterial hypertension. However, in the presence of coronary artery disease (limited coronary flow reserve) there is a J-curve relationship between treated DBP and myocardial infarction, but not for stroke. In such high-risk (ischemic heart disease) cases it would be prudent to avoid lowering DBP to below the low 80s mmHg. Three pathophysiologic mechanisms have been proposed to explain the existence of a J-curve: 1) low DBP could be an epiphenomenon to co-existing or underlying poor health or chronic illness leading to increasing morbidity and mortality (reverse causality); 2) low DBP could be caused by an increased pulse pressure reflecting advanced vascular disease and stiffened large arteries; and 3) over-aggressive antihypertensive treatment could lead to too-low DBP and thus hypoperfusion of the coronaries resulting in coronary events. However, these considerations should not deter practicing physicians from pursuing more aggressive control in treating hypertension, because currently, at best, only approximately one-third of our patients are at goal BPs of < 140/90 mmHg.

### KEYWORDS

Hypertension, J-curve, coronary artery disease.

Recebido: 10/7/2010 Aceito: 26/8/2010

1 Professor titular de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2 Professor adjunto de Clínica Médica da UERJ.

3 Professor adjunto da disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (Clínex) da UERJ.

Correspondência para: Wille Oigman. Departamento de Medicina, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Av. 28 de Setembro, 77, sala 329, Vila Isabel – 20551-030 – Rio de Janeiro, RJ. E-mail: oigman.rlk@terra.com.br

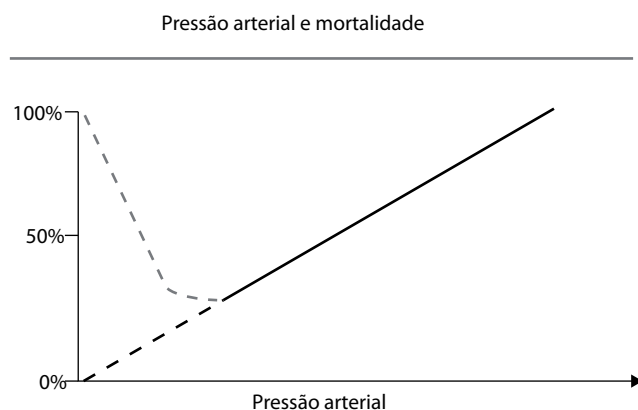
## INTRODUÇÃO

O benefício do tratamento anti-hipertensivo em reduzir o risco de eventos cardiovasculares<sup>1</sup> está bem estabelecido. Apesar das evidências, vários estudos epidemiológicos vêm mostrando que, após ajustes para outros fatores de risco, o paciente hipertenso tratado e com a pressão arterial (PA) normalizada ainda permanece com alto risco para doença cardiovascular comparado a indivíduos normotensos. Além disso, a redução de doença arterial coronária (DAC) é menor do que o esperado a partir da constatação da relação linear entre PA e risco cardiovascular (RCV) de acordo com os dados epidemiológicos<sup>2</sup>.

Os ensaios clínicos demonstraram que, para uma redução de 5 a 6 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD), há uma diminuição de risco de 14% (95% IC [intervalo de confiança], 4% a 22%) para DAC, em contraste com 20% a 25% de redução observada em relatórios epidemiológicos. Essa discrepância pode estar relacionada à existência de uma relação em forma de curva J (jota) entre a PA e risco, no qual pacientes com baixa PA estariam com maior RCV para DAC<sup>3</sup>.

A curva J é um fenômeno biológico real resultante de uma excessiva e progressiva redução da PA ou apenas um achado observado em alguns ensaios clínicos?

A partir de um determinado valor de PA, que depende do grupo em estudo, por exemplo, coronariano, diabético, idoso etc., observou-se um aumento de mortalidade e morbidade, principalmente de origem cardíaca<sup>4-6</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Apresentação esquemática do fenômeno curva jota (J), que ocorre em alguns subgrupos de hipertensos quando se reduz agressivamente a pressão arterial, principalmente o componente diastólico.

Os relatos da relação entre curva J e PA vêm de estudos longitudinais com hipertensos tratados ou de grandes ensaios clínicos<sup>3,6</sup>. As interpretações são variáveis. Alguns acreditam

ser uma consequência da intensa redução da PA por fármacos comprometendo a circulação coronária, especialmente naqueles com prévio infarto do miocárdio, enquanto outros consideram que o risco aumentado é independente do tratamento da PA e pode ser atribuído a fatores confundidores como pacientes com grandes valores de pressão de pulso, com baixo peso corporal, com doenças consumptivas associadas, entre outros<sup>7-11</sup>.

Em contraste a outros leitos vasculares, a circulação coronária recebe a perfusão principalmente durante a diástole, portanto uma redução na PAD pode comprometer sua circulação. Esse evento adverso decorrente de uma baixa PAD poderia deixar o médico num difícil dilema: de reduzir a PA para evitar um acidente vascular cerebral (AVC) e doença renal ou precipitar um evento coronariano. Contudo, esse dilema não deve deter o médico de perseguir uma adequada redução da PA respeitando as características do paciente e da pressão-alvo para o seu caso<sup>12</sup>.

## EFEITO DA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Em pacientes com HA e hipertrofia ventricular esquerda, a rápida redução da PAD a níveis entre 85-90 mmHg pode causar alteração na repolarização ventricular do tipo isquêmico sem causar sintomas. Alguns estudos avaliando simultaneamente monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e Holter foram capazes de detectar uma relação temporal entre eventos isquêmicos e hipotensão diastólica<sup>13-15</sup>.

Apesar das evidências, há muita contestação quanto à existência da curva J, e muitos continuam admitindo que "quanto mais baixa a pressão arterial, melhor". Nos estudos *Physician's Health Study* e *Women's Health Study*, por exemplo, avaliou-se o risco em desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC, revascularização miocárdica, angioplastia e morte cardiovascular associada com PAS e PAD em 22,071 homens e 39,876 mulheres com seguimento médio de 13,0 e 6,2 anos, respectivamente. Os investigadores afirmaram não ter evidenciado a presença de uma curva de mortalidade à semelhança da curva J. Contudo, em uma análise mais profunda desses resultados, pôde-se observar que na realidade houve uma clara curva J na relação da PAD com eventos cardiovasculares<sup>16</sup>.

No estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), observou-se também que houve aumento de 22% no risco de IAM nos pacientes de alto RCV quando a PAD esteve < 80 mmHg comparada com PAD < 85 mmHg. Portanto, o padrão de curva J apareceu nos pacientes isquêmicos, mas não nos não isquêmicos<sup>17,18</sup>.

## MECANISMO DO FENÔMENO CURVA J

Há três prováveis mecanismos propostos para explicar a existência da curva J: 1) a PAD baixa poderia ser um epifenômeno coexistindo ou caracterizando um pobre estado de saúde ou

doença crônica, levando a um aumento na mortalidade e morbidade (causalidade reversa); 2) a baixa PAD poderia ser causada por um aumento na pressão de pulso refletindo doença vascular avançada e rigidez da parede arterial; 3) um agressivo tratamento anti-hipertensivo poderia levar a uma baixa PAD e, assim, à hipoperfusão das coronárias, resultando em eventos coronarianos<sup>19,20</sup>.

Apesar de todas essas argumentações, nenhum ensaio clínico foi capaz de demonstrar que uma queda da PAD poderia comprometer ou ofuscar os benefícios da sua redução. Embora se admita que a PAS seja o alvo principal, principalmente em hipertensos acima de 55 anos, deve-se tomar as devidas precauções em não reduzir a PAD além do ponto J crítico. Esse fato é principalmente importante em pacientes idosos que por causa da idade já apresentam PAD reduzida no início da terapêutica<sup>21</sup>.

A presença do fenômeno curva J foi identificada em grandes ensaios clínicos: INVEST, VALUE, TNT, ONTARGET, SYST-EUR, INSIGHT, HOT, ACTION, PROVE-IT; e os eventos coronarianos pela reduzida PAD estiveram mais pronunciados em pacientes com DAC manifesta<sup>22-24</sup>.

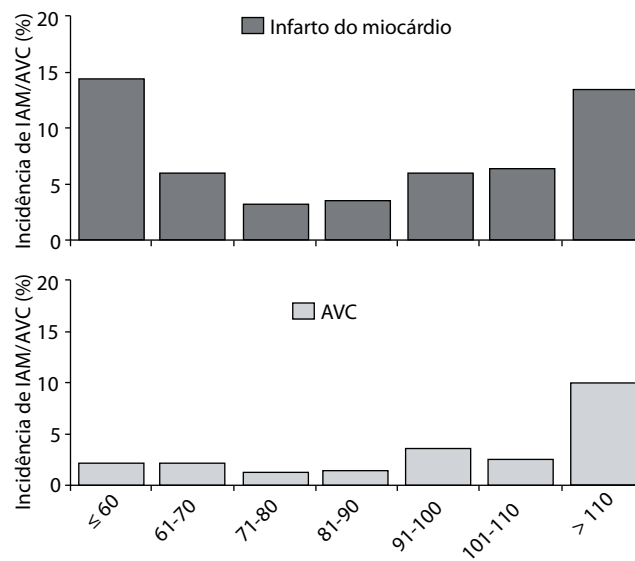
### CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO INVEST

O estudo INVEST, numa análise *post hoc*, permitiu avaliar a relação entre PA e curva J, já que todos os hipertensos apresentavam DAC. Não se observou um benefício nítido no desfecho primário com o controle mais intenso da PA (Tabela 1). É interessante notar que o desfecho primário dobrou quando a PAD ficou abaixo de 70 mmHg e quadruplicou quando a PAD estava abaixo de 60 mmHg.

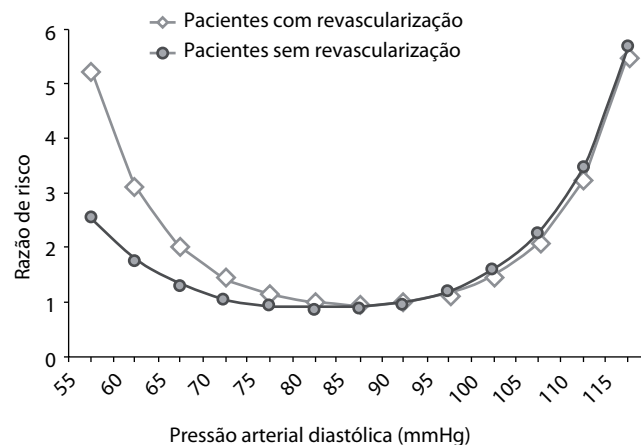
**Tabela 1.** Estudo INVEST: resultados do controle rigoroso, usual e sem controle da pressão arterial

Desfecho	Controle rigoroso (%)	Controle usual (%)	Não controlado (%)
Morte, IAM, AVC (primário)	12,7	12,6	19,8
Todas as causas de mortalidade	11,0	10,2	15,4

A PA limiar foi de 84 mmHg. De extrema importância foi o fato de o risco aumentado para IAM não ser o mesmo para AVC (Figura 2)<sup>25</sup>. Fato presente também em outros ensaios clínicos e mais recentemente no estudo ONTARGET<sup>26</sup>. Além disso, os pacientes que foram revascularizados toleraram uma menor PA comparados aos não revascularizados (Figura 3). Em contraste, o nadir para PAD foi de 119 mmHg e a curva entre PAS foi mais em *plateau* do que a PAD<sup>25</sup>.



**Figura 2.** Estudo INVEST: incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio (IM) estratificada pela pressão arterial diastólica (PAD).



**Figura 3.** Interação da curva J com revascularização coronária. Os hipertensos que foram revascularizados toleram melhor a redução da pressão arterial diastólica que aqueles que não o foram.

### IMPACTO DAS DIFERENTES DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS NA CURVA J

Há, pelo menos, três diferentes comportamentos das drogas anti-hipertensivas sobre a hemodinâmica coronária. Primeiro, embora todas as drogas reduzam a PA, elas não apresentam efeitos quantitativos similares sobre a pressão de pulso. Muitas drogas, como os bloqueadores do sistema renina-angiotensina e antagonistas de canais de cálcio, como também os diuréticos, melhoram a complacência arterial e, dessa forma, reduzem mais a PAS do que a PAD, assim diminuindo a pressão de pulso. Em contraste, os betabloqueadores, porque diminuem a frequência cardíaca,

umentam o volume sistólico e têm um efeito menos favorável sobre a pressão de pulso que as demais classes de drogas<sup>27,28</sup>.

Segundo, as drogas que reduzem a frequência cardíaca favorecem uma perfusão diastólica mais prolongada no leito coronariano. Em contraste, as drogas que aceleram a frequência cardíaca poderiam ter um efeito detrimental na perfusão coronária. Na realidade, os antagonistas e canais de cálcio de curta duração e vasodilatadores diretos podem causar isquemia coronária em pacientes suscetíveis<sup>29,30</sup>.

Terceiro, as drogas que reduzem a hipertrofia ventricular esquerda e vascular são mais eficazes a longo prazo em melhorar a reserva de fluxo coronariano do que aquelas que não apresentam tais propriedades.

## CONCLUSÃO

O tratamento agressivo dos vários fatores de RCV com o objetivo de atingir metas cada vez mais baixas pode determinar, em geral, grandes benefícios. Contudo, esses benefícios podem ser desvantajosos para um pequeno subgrupo de pacientes de alto RCV.

Assim, dados o conjunto de fatores de RCV que modulam o benefício da intensificação do tratamento, incluindo principalmente pacientes com estabelecida DAC, a redução da eficácia terapêutica e o aumento no uso de polifarmácia e efeitos adversos, recomenda-se uma estratégia de individualização do tratamento com base nos benefícios esperados de sua intensificação. Portanto, o tratamento corrente que encoraja uniformemente a redução dos fatores de risco para alvos comuns pode ser tanto ineficiente quanto danoso para o paciente.

O fenômeno da curva J é um bom modelo ao exposto anteriormente. A presença da relação inversa entre redução da PAD e aumento na mortalidade e morbidade cardiovascular, principalmente em pacientes com DAC, representa um exagero nas recomendações propostas por muitas diretrizes. Contudo, deve-se chamar atenção para o fato de que o mesmo fenômeno, curva J, não foi tão evidente para a PAS, nem se observou comprometimento para outros órgãos-alvo como cérebro e rim.

Por fim, essa consideração não deve deter o médico de perseguir um controle mais agressivo da sua PA, uma vez que menos de um terço dos hipertensos está com a PA com valores inferiores a 140/90 mmHg<sup>31</sup>.

## REFERÊNCIAS

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
- MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Biol Med*. 1993;4:265-71.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
- Berglund G. Goals of antihypertensive therapy. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *Am J Hypertens*. 1989;2(7):586-93.
- Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991;265(4):489-95.
- Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*. 1987;1(8533):581-4.
- Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *BMJ*. 1988;297:1227-30.
- Cruickshank J. The J-curve in hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5(6):441-52.
- 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.
- Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension*. 2000;36:907-11.
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;20:109:184-9.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk for coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1971;27:335-46.
- Harrison DG, Barnes DH, Hiratzka LF, Eastham CL, Kerber RE, Marcus ML. The effect of cardiac hypertrophy on the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1985;71:1135-45.
- Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, Cooper SM, Marcus ML. The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation. *Circulation*. 1988;77:1108-15.
- Pepi M, Alimento M, Maltagliati A, Guazzi, MD. Cardiac hypertrophy in hypertension. Repolarization abnormalities elicited by rapid lowering of pressure. *Hypertension*. 1988;11:84-91.
- Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension*. 2002;39:105-10.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
- Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
- Hakala SM, Tilvis RS. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study. *Eur Heart J*. 1998;19:1872-8.
- Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL, Klauber MR, Ganiats TG. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension*. 1993;22:551-9.
- Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979;1(8121):861-5.
- Rosendorff C. The J-curve revisited. *Hypertension*. 2008;51:e34.
- Denardo SJ, Anderson RD, Pepine CJ. Blood pressure targets after high risk myocardial infarction: Is it time to update the guidelines? *Hypertension*. 2008;51:26-7.
- Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velasquez EJ, McMurray JVV, Califf RM, et al. Effect of antecedent hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension*. 2008;51:48-54.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360-9.
- Messerli FH, Mancia G, Conti RC, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275:1507-13.
- Schiffirin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23:83-91.
- Schiffirin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens*. 1996;14:1247-55.
- Schiffirin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000;101:1653-9.
- Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:2219-21.