

## Histórico do tratamento da Hipertensão Arterial

OSWALDO RAMOS

Escola Paulista de Medicina — UNIFESP

No fim do século 19, Mohamed descreveu a síndrome arterial hipertensiva. Em 1881, Riva-Rocci criou o primeiro esfigmomanômetro e em 1906, Korotkoff tornou prática a medida de pressão arterial. Em 1914, Volhard descreveu as síndromes de hipertensão maligna e benigna. Goldblatt, em 1934, descreveu a hipertensão renovascular e, em 1939, Page e Braun Menendez descobrem a angiotensina; Cohn, em 1955, descreveu o hiperaldosteronismo e, em 1959, ficou clara a inter-relação entre angiotensina e aldosterona.

Em 1939, a “American Heart Association” e a “Society of Great Britain and Ireland” padronizaram os métodos de determinação da pressão arterial. Em 1949, criou-se o “Council for High Pressure Research”, concentrando a pesquisa sofisticada em hipertensão.

As pesquisas conduziram à descoberta dos receptores simpáticos específicos, dos canais de cálcio, dos canais de potássio, dos inibidores do sistema renina-angiotensina e, finalmente, estão surgindo as primeiras conquistas através da biologia molecular.

No que concerne à história da terapêutica da hipertensão arterial, salienta-se que, em 1876, Ambard descobriu que os hipertensos excretavam menos cloreto pela urina, e, em 1922, Allen padronizou o tratamento da hipertensão utilizando dietas pobres em sal. Surgiram dúvidas se baixar a pressão seria benéfico ou maléfico para os pacientes hipertensos. Van Slyke demonstrou que a baixa da pressão utilizando tiocianeto de potássio não diminuía a depuração renal, uma vez que havia um mecanismo de auto-regulação da circulação a esse órgão.

As drogas existentes até a década de 1940 eram realmente muito pouco efetivas no que se refere ao controle da pressão arterial, constituindo-se, fundamentalmente, da mistura, em proporções diversas, de papaverina, aminofilina e barbitúricos leves administrados por via oral.

Apesar de pouco efetivas, a aderência ao tratamento não era muito inferior à observada atualmente, com os eficientes hipotensores.

Na década de 1940, já era consenso que o aumento da pressão deveria ser tratado e que três linhas terapêuticas eram utilizadas, a saber: psicoterapia, dieta extremamente baixa em sódio (dieta de arroz) e simpatectomia dorsolombar.

A dieta de arroz era bastante efetiva no controle da pres-

são arterial, porém de paladar quase insuportável para o paciente. A criação de molhos especiais tornaram essa dieta mais palatável, sem que se aumentasse o conteúdo de sódio.

A idéia de reduzir o sódio na dieta dos hipertensos permaneceu válida, ficando claro, hoje, que há indivíduos que são resistentes ao sódio e outros que são sensíveis ao sódio. O eficiente efeito da redução da ingestão de sódio trouxe a idéia de se tratar hipertensos utilizando diuréticos saluréticos. De fato, essa foi uma idéia vencedora, pois, até nossos dias, os diuréticos permanecem com papel relevante no tratamento da hipertensão, principalmente naqueles pacientes sensíveis ao sal.

A simpatectomia dorsolombar implicava uma operação de certo porte, sendo os resultados extremamente variáveis, desde quase nulos até a produção de hipotensão, principalmente postural, que eram extremamente inconvenientes.

Considerando o relativo sucesso da simpatectomia, surgiram drogas bloqueadoras ganglionares que impediam não só a liberação de catecolamina como também da acetilcolina, as quais, embora baixassem a pressão, causavam também inúmeros efeitos colaterais, sendo o mais dramático a intensa hipotensão postural. Eram comuns os relatos de perda de sentido, que se tornaram trágicos quando, por exemplo, o quadro se manifestava em local que era impossível atingir o decúbito, como acontecia em cabinas telefônicas fechadas.

A primeira droga simpaticolítica que efetivamente baixava a pressão sem efeitos colaterais graves foi a *Rauwolfia*, inicialmente na forma bruta de extrato da planta e, posteriormente, tendo como princípio ativo a reserpina. Essa droga provocava depressão da terminação simpática e era efetiva não só por via oral como também por via intramuscular. Essa via era utilizada para controle das crises hipertensivas e, por vezes, produzia respostas excessivas, causando hipotensão danosa.

Outra droga hipotensora que depletava a terminação simpática por meio do deslocamento da noradrenalina de seu grânulo de estoque, tornando-a suscetível à destruição pela MAO e COMT, foi a guanetidina. Essa droga foi usada com sucesso por algum tempo, sendo posteriormente abandonada por apresentar hipotensão postural e por ter também efeito residual parassimpático, provocando diarreia, alteração da ejaculação

---

e bradicardia.

A idéia de utilizar bloqueios mais específicos do sistema simpático permanecia válida. Já existiam bloqueadores inespecíficos dos receptores alfa, do tipo da fentolamina, que tinham ação limitada no tratamento agudo do feocromocitoma. O efeito crônico dessas drogas no tratamento da hipertensão era pouco efetivo, pois a descarga adrenérgica beta, não bloqueada, produzia taquicardia e conseqüente diminuição no efeito hipotensor.

Drogas simpaticolíticas com ação alfa-agonista central surgiram e se mostraram realmente efetivas. Essas drogas inibiam a descarga do centro vasomotor, produzindo queda da pressão arterial. Duas delas tiveram efeito relevante no tratamento da hipertensão, ou seja, a alfametildopa e a clonidina. Alguns efeitos colaterais dessas drogas são indesejáveis, porém ainda existem situações específicas nas quais continuam sendo muito úteis.

Progresso farmacológico relevante foi a criação de drogas que têm efeito específico sobre os receptores alfa-1 periféricos. Esperava-se, com essa droga, eliminar o efeito inconveniente do bloqueador alfa não-específico. Reações colaterais indesejáveis e alta tolerância a seu efeito tornaram essa droga de menor relevância terapêutica do que se esperava.

Ainda considerando as drogas simpaticolíticas, temos que salientar aquelas que especificamente exercem bloqueio beta. Trata-se de uma grande família de drogas, que têm grande aplicação em Cardiologia e no tratamento da hipertensão arterial. Essas drogas diminuem a liberação de catecolamina na terminação nervosa beta, reduzem a produção de renina, e provocam redução do débito cardíaco e readaptação dos barorreceptores. Há variação de ação entre elas no que se refere à cardiosseletividade e à atividade simpaticomimética intrínseca. Essa seletividade tem menor importância prática do que se imaginava, pois essas várias drogas têm eficiência semelhante no tratamento da hipertensão arterial. Os betabloqueadores têm lugar seguro no atual tratamento da hipertensão arterial, embora ainda haja questionamento sobre o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) essas drogas abaixam a pressão arterial.

A utilização de drogas vasodilatadoras por ação na musculatura vascular parecia extremamente lógica no tratamento da hipertensão; porém, quando tentada, no passado, os resultados foram desanimadores. Merecem referência a hidralazina, que apresenta, por curto período, bons resultados no tratamento da hipertensão na gravidez. O efeito dessa droga, quando utilizada isoladamente no tratamento da hipertensão, é, em geral, invalidado pela descarga simpática que a própria vasodilatação provoca.

Entre as drogas vasodilatadoras, é fundamental que se cite o nitroprussiato de sódio, que vem sendo usado desde longa data. Por ser de uso endovenoso, com vida média muito curta

e com efeito tóxico quando em uso prolongado, essa droga permaneceu no quase esquecimento por muito tempo. Mais recentemente, voltou a ser utilizada no tratamento das crises hipertensivas agudas. Por capricho do destino, só muito recentemente é que ficou claro que seu efeito vasodilatador depende da produção do óxido nítrico pelo endotélio vascular. O óxido nítrico produzido é fundamental para a manutenção do fluxo sanguíneo arterial e para a regulação intra-arterial da pressão de perfusão sanguínea local.

Droga de criação mais recente, o minoxidil, um vasodilatador potente, tem utilidade na presença de hipertensão severa que não esteja respondendo às medidas terapêuticas habituais. Como é vasodilatador, seu uso deve ser acompanhado de betabloqueador e diurético para evitar que a resposta simpática e a retenção de líquido tornem menos efetiva sua ação hipotensora.

A procura de droga vasodilatadora por ação na musculatura vascular para tratar a hipertensão só se tornou prática quando surgiram os bloqueadores dos canais de cálcio, diminuindo o conteúdo desse íon no citoplasma da célula muscular dos vasos e produzindo relaxamento vascular. Essas drogas foram inicialmente idealizadas para tratar a angina do peito. Os bloqueadores de canais de cálcio mais antigos tinham ação predominantemente nos vasos do coração, com efeito também sobre o sistema de condução cardíaco. Surgiram, posteriormente, as drogas cujo efeito vasodilatador era maior no sistema arterial periférico, e, dentre elas, aquelas que mantinham esse efeito com a mesma intensidade por período prolongado de até 24 horas com um só comprimido diário.

Era antiga a noção de que a angiotensina desempenhava papel relevante na manutenção da pressão arterial e sua produção em excesso, como é visto na hipertensão renovascular, provocava hipertensão grave. Graças ao trabalho pioneiro de Sérgio Ferreira e colaboradores, descobriu-se que no veneno da cobra jararaca existia uma substância capaz de inibir a enzima que convertia a angiotensina I em angiotensina II. Esse achado possibilitou a produção de substâncias de várias naturezas químicas, que também inibiam essa enzima conversora, hoje largamente utilizadas no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca. No caso da hipertensão arterial, imaginava-se que essas drogas seriam específicas para tratar hipertensões cujo principal componente fosse o excesso de angiotensina II. Na prática, entretanto, ficou demonstrado que essas drogas são úteis no tratamento de praticamente todos os tipos de hipertensão arterial. O principal efeito colateral dessas drogas era a produção de tosse, numa porcentagem não desprezível de pacientes. Nesse particular, será interessante ressaltar que, quando pioneiramente no Brasil estudamos na fase três o primeiro desses compostos, o captopril, esse efeito colateral não foi notado, na ocasião, nem por nós, da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina,

---

nem por outros pesquisadores ao redor do mundo.

Esse efeito colateral levou os cientistas a encontrar um mecanismo de inibição da produção da angiotensina não pela via clássica, mas, sim, pela ação bloqueadora de seu receptor periférico (T1). Os resultados utilizando os dois tipos de droga, embora sejam semelhantes, não são, entretanto, idênticos.

A grande eficiência das drogas existentes hoje para o tratamento da hipertensão nos induziria a pensar que a terapêutica dessa doença seria um problema totalmente resolvido. Tal fato não é verdadeiro devido às seguintes características da doença hipertensiva: embora sua prevalência seja muito alta (15% da população adulta), a doença é, em geral,

assintomática, pelo menos no início; na maioria dos casos não há tratamento que induza a cura completa, exigindo que este se prolongue por toda a vida; as medicações utilizadas muitas vezes provocam efeitos colaterais indesejáveis, o que explica por que apenas uma minoria ( $\pm 25\%$ ) dos hipertensos recebe tratamento adequado.

Esse tratamento visa, fundamentalmente, à normalização da pressão, no sentido de proteger os órgãos-alvo, especificamente cérebro, rim, coração e vasos. Além disso, é também importante que esse tratamento elimine os fatores de risco adicionais, tais como obesidade, diabete, hiperlipemia e hiperuricemia.