Pressão arterial e doença coronária: um desafio aos estudos epidemiológicos

ALEXANDRE C. PEREIRA, SILVIA M. TITAN, CARLOS V. JARDIM, PAULO A. LOTUFO

A hipertensão arterial continua sendo um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e, como tal, é um dos pontos fundamentais na prevenção primária e secundária dessas doenças. No entanto, ainda se discute qual seria o nível ideal de redução da pressão arterial, principalmente naquele indivíduo que já é portador de doença coronária. Alguns autores, defensores da denominada curva em "J", argumentam que a partir de certo ponto de redução da pressão arterial, estaríamos proporcionando aumento no risco de mortalidade. Outros autores alegam que a relação entre pressão arterial e mortalidade é puramente linear e que não há aumento do risco de mortalidade. Neste texto, objetivamos revisar os principais artigos relacionados a esse tema. Apesar de ainda não haver consenso sobre qual o nível ideal de redução da pressão arterial, também é claro que tratar esse paciente a níveis subótimos, ou seja, mantê-lo com pressão arterial acima de 140 x 90 mmHg, significa aumentar seu risco de morte cardiovascular.

Palavras-chave: pressão arterial, mortalidade, doença cardiovascular, doença coronária, epidemiologia.

HiperAtivo 1999;1:11-5

Departamento de Clínica Médica — FMUSP e Ambulatório Geral e Didático — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Arnaldo, 455 — sala 1216 — CEP 01246-903 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

Apesar da redução na mortalidade das doenças cardiovasculares nas últimas décadas, observada no Brasil e em outros países, estas persistem como a principal causa de óbitos em todo o mundo (exceto na África subsaariana). Segundo previsão da Organização Mundial de Saúde, a doença coronária continuará a ser, nas primeiras décadas do próximo século, a principal causa de mortalidade no planeta[1]. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por um terço dos óbitos com elevada proporção de casos na faixa dos 45 aos 64 anos.[2] Apesar de englobar um conjunto de doenças consideradas como próprias da faixa etária idosa, em cidades como São Paulo, as doenças cardiovasculares respondem pela maior quantidade de anos produtivos perdidos, a despeito do aumento do número de mortes violentas entre os jovens do sexo masculino.[3] A prevalência da hipertensão arterial no Brasil pode ser estimada pela síntese dos principais estudos populacionais, cujo resultado aponta prevalência em torno de 20% a 25% da população adulta.[4]

A hipertensão arterial é fator de risco importante para o acidente vascular cerebral e para o infarto agudo do miocárdio, neste caso principalmente quando acompanhada do hábito de fumar e de níveis elevados de colesterol.[5] A manutenção de níveis elevados de pressão arterial no pós-infarto agudo do miocárdio associa-se a risco aumentado de novo infarto agudo do miocárdio, aparecimento de insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade.[6]

Nas décadas de 50 e 60, a redução progressiva e constante da pressão arterial dos pacientes classificados à época como hipertensos (a classificação atual os colocaria como hipertensos graves ou moderados) no atendimento ambulatorial proporcionou diminuição expressiva dos casos de hipertensão maligna, de hemorragias cerebrais parenquimatosas e de insuficiência ventricular esquerda.[7] Outro conhecimento importante foi que a redução abrupta e contundente da pressão arterial com a reserpina, o diazóxido e o nitroprussiato de sódio, em momentos de alto risco como os citados acima e nos aneurismas dissecantes da aorta, demonstrou dois aspectos. Primeiro, que o componente hipertensivo era fundamental para a progressão dos eventos cardiovasculares mais comuns. Segundo, que a redução abrupta da pressão associava-se a episódios isquêmicos cerebrais (e coronários), visto que esses territórios, principalmente o carotídeo-vertebral, tornam-

se, ao longo do tempo, bem adaptados (vasoconstrição) aos altos regimes tensóricos.[8]

Essa observação, vinda do atendimento emergencial, traduziu-se na preocupação de que, a partir de certo ponto, a redução da pressão arterial (no atendimento de consultório) deixaria de gerar benefício e traria maior custo e elevada incidência de efeitos colaterais da medicação, além de aumentar o risco cardiovascular.

A relação entre pressão arterial e mortalidade pode ser resumida na Figura 1 (sem relação exata com algum estudo) e sintetizada na Tabela I. A discussão principal é se o comportamento do risco de mortalidade é o da curva A (em forma de jota) ou da curva C (tendência linear).

fica ressaltado porque a hipertrofia vascular coronária e a aterosclerose decorrente de pressão arterial elevada influenciam a auto-regulação do fluxo coronário, acarretando redução na reserva coronária. Essa alteração na auto-regulação coronária tornaria esse paciente mais suscetível a reduções na pressão diastólica, pelo fato de a perfusão miocárdica ocorrer principalmente durante a diástole.[10]

Até a década de 70, havia a tendência, baseada no Estudo de Framingham[5, 6], entre outros, de se definir como lema do tratamento anti-hipertensivo: "quanto menor a pressão arterial, melhor". Esses estudos, contudo, excluíram indivíduos com doença coronária. Neste ano, um estudo observacional realizado na Inglaterra, com 169 indivíduos hipertensos sem do-

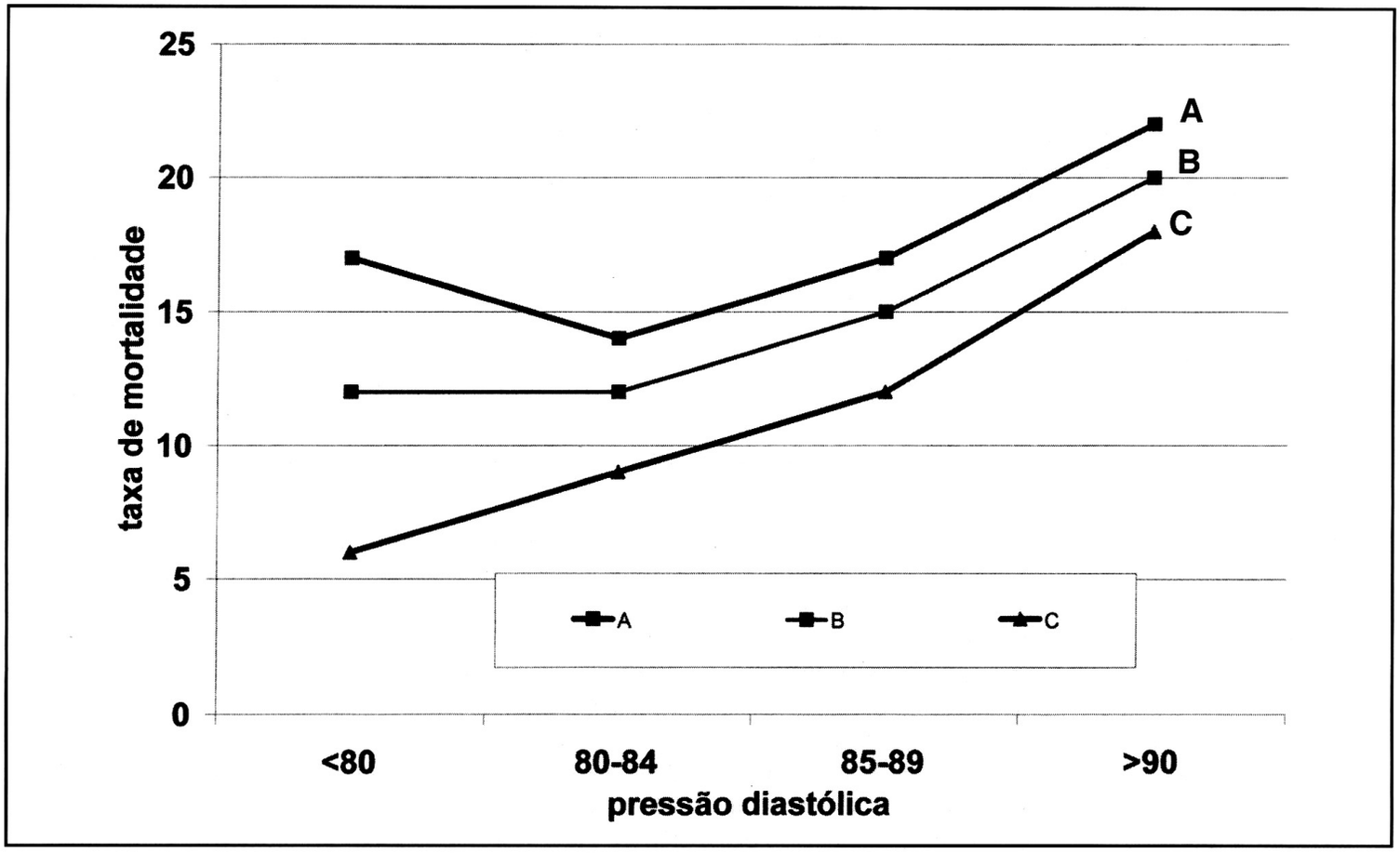

Figura 1. Relação entre pressão arterial e mortalidade.

A CURVA EM J: CONCEITO E EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

O senso comum indica que a pressão arterial não pode ser reduzida indefinidamente. Em determinado momento, a perfusão de órgãos será afetada e a mortalidade conseqüentemente será maior. A forma da curva mortalidade "versus" pressão arterial seria na forma da letra jota, daí o termo "teoria da curva J".[9] No hipertenso com doença coronária, esse aspecto

ença coronária após tratamento com propranolol, reportou maior risco cardiovascular nos pacientes que atingiram níveis de pressão diastólica menores que 90 mmHg.[11] Em 1987, nesse mesmo país, estudou-se a relação entre pressão arterial e risco cardiovascular em 902 indivíduos hipertensos tratados com atenolol. A mortalidade no grupo com pressão diastólica pós-tratamento inferior a 85 mmHg foi significativamente menor que a encontrada nos outros grupos (pressão diastólica entre 85-90 mmHg e maior que 90 mmHg); porém,

Tabela I. Descrição dos estudos avaliando a relação entre pressão arterial e mortalidade.

Estudo	Tipo de estudo	Tempo de seguimento	Participantes	Idade (anos)	Intervenção	Resultados
Stewart, 1979[11]	Caso-controle	6,25 anos	120 homens, 49 mulheres com PA média de 123,7 mmHg	Média, 44,4	Propranolol	Sugere que a PAD não seja reduzida além de 104-110 mmHg (máx. de 22% de redução da PAD inicial)
Cruickshank, 1987[12]	Prospectivo (91 óbitos, sendo 40 devidos a IAM)	6,21 anos	939 participantes (347 mulheres e 592 homens), com ou sem DC*; PAD média de 109,2 mmHg	Média, 53,6	Atenolol ou associação de drogas	Menor taxa de mortalidade, com PAD de 85-90 mmHg
MacMahon, 1990[14]	Prospectivo (599 AVCs fatais, 244 AVCs não-fatais, 4.260 DC fatais e	10 anos	418.343 participantes, sendo 96% homens; excluídos aqueles com IAM, AVC ou DM prévios	25-84	Nenhuma	Quanto menor a PAD, menor a mortalidade Redução de PAD em 7, 5 e 10 mmHg, associada a redução em 21%, 29% e 37% na mortalidade
MRFIT Flack, 1995[15]	Prospectivo	16 anos	5.362 homens com IAM prévio; PA média de 132 x 85 mmHg	35-57	Braço observacional de ensaio clínico	Relação em forma de "U" nos primeiros 2 anos de seguimento (apenas em homens com 45-57 anos) mas linear nos restantes
HOT Study Hansson, 1998[16]	188 óbitos no grupo com PAD alvo de 90; 194 no grupo com alvo de 85 e 207 no grupo com alvo de 80 mmHg	3,8 anos	19.913 hipertensos com PAD entre 100-115 mmHg	Média, 61,5	Felodipina ou associação de drogas; pacientes em 3 grupos: redução-alvo de PAD até 90, 85 ou 80 mmHg	Menor mortalidade ocorreu com PAD de 86,5 mmHg; redução da PAD é segura mesmo abaixo de 80 mmHg

PA, pressão arterial; DC, doença coronária; IAM, infarto agudo do miocárdio; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; AVC, acidente vascular cerebral.

nos 342 pacientes hipertensos desse mesmo grupo com evidência prévia de doença arterial, houve aumento da mortalidade por infarto do miocárdio no grupo que teve sua pressão diastólica reduzida a partir 85 mmHg quando comparado aos outros grupos.[12] Em 1988, uma análise sistemática de seis estudos sobre a relação da pressão arterial diastólica e o infarto do miocárdio, englobando 14.536 pacientes com hipertensão moderada ou grave, sugeriu, novamente, a existência de curva em J. O faixa de menor risco nesses estudos variou entre 80 e 91 mmHg, sendo 85-87 mmHg a faixa encontrada em 4 estudos. Esse padrão foi observado tanto em homens como em mulheres e em indivíduos com ou sem sinais de isquemia miocárdica prévia. As recomendações finais do autor são de que a pressão diastólica ótima deve ser de, aproximadamente, 85 mmHg, mesmo em pacientes com doença coronária.[13]

Todos os estudos apresentados foram realizados em populações inglesas ou suecas, em um momento no qual a mortalidade pela doença coronária nesses países tinha taxas elevadas e ainda estavam em ascensão ou estabilizadas, quando comparadas ao que ocorria nos Estados Unidos. Esse fato induz a especular que entre a população com pressão baixa haveria um contingente significativo de portadores de doença coronária não-identificada (angina discreta ou infarto agudo do miocárdio silencioso) com infarto agudo do miocárdio prévio.

A RELAÇÃO LINEAR: O VIÉS DE DILUIÇÃO, A CAUSALIDADE REVERSA E O ESTUDO HOT

A maioria dos estudos prospectivos utilizou a pressão arterial obtida em apenas uma medida no início do estudo.

Medidas "de base", mesmo sendo realizadas com todos os cuidados, sempre estão sujeitas a flutuações aleatórias por imprecisões inerentes ao processo de medida da pressão arterial, a alterações transitórias na pressão arterial de um indivíduo, e, principalmente, ao fenômeno da regressão à média. Este último é um conceito estatístico que indica que todos os valores extremos, altos e baixos, tendem, em uma segunda aferição, a valores mais próximos da média. Em outras palavras, os extremos da curva seriam "contaminados" por indivíduos de pressão arterial normal, erroneamente classificados como sendo hipertensos ou com valores baixos de pressão arterial. A força de qualquer associação estudada seria menor, uma vez que estaria havendo "diluição" entre os grupos. Para isso, com os dados de Framingham (estudo com várias medidas ao longo do tempo) foi possível estimar o quanto haveria do componente dilucional[14].

Uma análise envolvendo um total de 418.343 participantes (96% de homens) estudou a magnitude desse "viés de diluição" e observou relação linear entre a pressão arterial diastólica e a mortalidade cardiovascular. Reduções de 5 mmHg, 7 mmHg e 10 mmHg na pressão arterial mostraram-se associadas a reduções de 21%, 29% e 37% na mortalidade cardiovascular. Ressalta-se aqui que a pressão arterial diastólica mínima observada nesse estudo foi de 76 mmHg, bem inferior aos 85 mmHg propostos anteriormente.[14]

Em 1995 foi feita uma reavaliação dos achados do "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT)[15], onde 5.362 homens com infarto agudo do miocárdio prévio foram acompanhados e as análises divididas de acordo com dois tempos de seguimento: até dois anos pós-infarto agudo do miocárdio e do terceiro ao décimo sexto anos. Notou-se uma curva em forma de "U" nos primeiros dois anos de seguimento, mas linear nos restantes. Concluiu-se que houve um fenômeno da "causalidade reversa": o deterioramento da função ventricular (e o mau prognóstico) é que determinavam a pressão arterial baixa e não o oposto, como advogavam os defensores da teoria da curva em "J".

Uma tentativa de resolver esse debate foi o ensaio clínico "Hypertension Optimal Treatment Study — HOT Study",[16] com seguimento de 3,8 anos e amostra observada de 19.913 hipertensos. O objetivo foi definir o ponto ótimo de redução da pressão diastólica no tratamento anti-hipertensivo. Os resultados demonstraram que valores de pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente de 138,5 mmHg e 82,6 mmHg, associaram-se a menor quantidade de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) e diminuição de casos novos de infarto agudo do miocárdio. Os diabéticos beneficiaram-se mais da redução da pressão arterial do que os não-diabéticos. Apesar de o estudo HOT não ter sido hábil em demonstrar redução da mortalidade com a diminuição da pressão arterial abaixo de 90 mmHg, por outro lado conseguiu demonstrar que não há aumento da mortalidade abaixo desse limite. Esse estudo fornece evidências de que o tratamento anti-hipertensivo intensivo é benéfico e seguro, que pode ser visibilizado como curva B da Figura 1.

CONCLUSÃO

Atualmente, não há dúvidas de que a hipertensão deve ser tratada em pacientes com ou sem doença coronária prévia. Apesar disso, muitos médicos ainda temem redução "excessiva" da pressão, mantendo seus pacientes com níveis ainda elevados.[17] Apesar de não haver consenso sobre qual o nível ideal de redução da pressão diastólica (85 mmHg ou inferior a isso), os médicos devem estar atentos à normalização da pressão arterial (sistólica, 140 mmHg; diastólica, 85 mmHg). A manutenção da pressão arterial em níveis acima desses valores estará certamente relacionada a aumento do risco cardiovascular nos pacientes hipertensos.

Blood pressure and coronary heart disease: a challenge for epidemiologic studies

ALEXANDRE C. PEREIRA, SILVIA M. TITAN, CARLOS V. JARDIM, PAULO A. LOTUFO

Hypertension remains as a main cardiovascular risk factor and should be aim of intensive treatment as part of both primary and secondary prevention. Although this concept is widely accepted, there is still some debate whether reducing blood pressure drastically is associated or not with increased mortality, particularly in those patients who already have coronary heart disease. In this paper, we wished to review and discuss the main points alleged by those who defend the "J" curve association and those who defend the linear relation between blood pressure and mortality. Although no current consensus is available, physicians should not be afraid of lowering the blood pressure to levels below 140 x 90 mmHg, even in cardiac patients. Treating patients to higher levels is definitely associated with increased cardiovascular risk.

Key words: blood pressure, mortality, cardiovascular disease, coronary heart disease, epidemiology.

HiperAtivo 1999;1:11-5

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopez AD, Murray C. The global burden of disease, 1990-2020. Nature Medicine 1998;11:1241-3.
2. Lotufo PA. Mortalidade prematura por doenças cardíacas no Brasil. Comparação com outros países. Arq Bras Cardiol 1998;70:321-5.
3. Marcopito LF, Berlin JA. A method for calculating age-weighted death proportions for comparison purposes. Intern J Epidemiol 1998;27:1044-52.
4. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial. In: Lessa I, coord. O Adulto Brasileiro e as Doenças da Modernidade. Epidemiologia das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis. São Paulo-Rio de Janeiro: Editora Hucitcec/Abraco, 1998;pp.77-96.
5. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. Am J Cardiol 1971;27:335-46.
6. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, et al. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study. Am J Cardiol 1980;45:326-30.
7. Calhoun DA, Oparil S. Hypertensive crisis since FDR — a partial victory. N Engl J Med 1995;332:1029-30.
8. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 1990;323:1177-83.
9. Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure be lowered? N Engl J Med 1992;326:251-4.
10. Luque-Otero M, Fernandez-Pinilla. The J-Curve — importance of gradual reduction of blood pressure. Drugs 1992;44:S56-S60.
11. Stewart MG. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. Lancet 1979;i:861-5.
12. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987;i:581-4.
13. Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. Br Med J 1988;297:1227-30.
14. MacMahon S, Peto R, Cutler 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.
15. Flack JM, Neaton J, Grimm R, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995;92:2437-45.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
17. Berlowitz DR, Ash AR, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998;339:1957-63.