

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE OBESO

Artur Beltrame Ribeiro, Maria Teresa Zanella

Associação entre hipertensão arterial e obesidade é freqüente e estas duas condições fazem parte de síndrome de resistência a insulina que por sua vez se associa a alto risco cardiovascular. A obesidade abdominal ou andróide é a que mostra maior associação com o grau mais elevado de resistência a insulina e hipertensão arterial. Fatores tais como a hiperinsulinemia, aumentos de atividade simpática, aumento de atividade do sistema renina angiotensina e alterações de hemodinâmica renal que levam a um aumento na reabsorção tubular de sódio, parecem contribuir para o desenvolvimento da obesidade no paciente hipertenso. A obesidade persistente não só favorece a elevação dos níveis pressóricos mas também dificulta o controle pressórico interferindo com a medicação antihipertensiva. Frente à dificuldade de redução de peso e de manutenção de um peso mais reduzido, na maioria das vezes, o uso de anti-hipertensivos se faz necessário e a escolha da medicação deve levar em conta seus efeitos sobre a resistência a insulina. Inibidores de enzima conversora da angiotensina I, antagonistas de angiotensina II e antagonistas dos canais de cálcio seriam as drogas de escolha considerando este aspecto. Entretanto, são necessários estudos sistematizados e de longa duração para se avaliar a eficácia e os efeitos adversos da medicação anti-hipertensiva em pacientes obesos.

Palavras chave: obesidade, hipertensão arterial, medicação antihipertensiva

Rev Bras Hipertens 2000;2:172-8

Endereço para correspondência

Artur Beltrame Ribeiro

Rua Manoel da Nóbrega 572 apt 102 - CEP 04001-002 - Paraíso, São Paulo, SP

A associação entre obesidade e hipertensão já foi reconhecida há algum tempo. Quando pacientes hipertensos são comparados a indivíduos normais, uma das maiores diferenças encontradas tem sido um aumento de prevalência de obesidade^(1,2). No estudo de Framingham⁽³⁾, 70% dos casos de hipertensão em homens e 61% nas mulheres puderam ser diretamente atribuídos ao excesso de adiposidade. Nesse estudo, foi calculado que para cada quilograma de peso ganho a pressão arterial sistólica se eleva, em média, 1 mmHg. Por outro lado, a redução de peso, mesmo quando modesta, traz benefícios ao paciente hipertenso, não só no que diz respeito à redução dos níveis pressóricos⁽⁴⁾, como também no que diz respeito à melhora de outras condições freqüentemente associadas à obesidade, como o diabetes tipo 2 e a hiperlipemia⁽⁵⁾.

O ganho de peso parece ser o principal determinante do aumento dos níveis pressóricos,

que ocorrem com a idade⁽⁶⁾ embora a influência do excesso de adiposidade sobre os níveis da pressão arterial possa ser observada mesmo em indivíduos mais jovens. Assim, em um estudo realizado na cidade de São Paulo⁽⁷⁾ para se avaliar a prevalência de hipertensão na força de trabalho, foram avaliadas 1.411 mulheres com idade variando entre 15 e 65 anos. Nessa população, a prevalência de sobrepeso (IMC $\geq 25,1$ kg/m²) foi de 13,5%, sendo que nas mulheres com idade inferior a 35 anos (n = 1.173), essa prevalência foi de 9,1% (n = 107) elevando-se para 36,5% (n = 84) nas mulheres com idade igual ou maior a 35 anos (n = 238). Foi possível observar, nesse estudo, que, mesmo entre as mulheres mais jovens com idade inferior a 35 anos, os níveis da pressão diastólica se elevaram com o aumento do índice de massa corporal, passando da média de 66,9 mmHg naquelas com IMC $< 25,1$ kg/m² (valor da média da população + 2 DP) para 77,8 mmHg naquelas com IMC $\geq 25,1$ kg/m².

RESISTÊNCIA À INSULINA, OBESIDADE VISCERAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial integra a síndrome de resistência à insulina sendo, nessa condição, associada à obesidade andróide ou abdominal mesmo em indivíduos que não apresentam excesso de peso. A obesidade andróide, também conhecida por obesidade central, abdominal ou ainda visceral, está presente quando a razão entre as medidas das circunferências da cintura e do quadril (relação cintura/quadril), ultrapassar 0,95 em homens e 0,85 em mulheres. Estudando 4.800 indivíduos entre homens e mulheres holandeses, com idade entre 20 e 59 anos, Hans e col.⁽⁸⁾, em 1995, demonstraram que a medida da circunferência da cintura acima de 94 cm, no homem ou acima de 80 cm na mulher se associa à prevalência 1,5 a 2 vezes maior dos fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo hipertensão arterial, quando comparada à população estudada como um todo. Aqueles com circunferência da cintura acima de 102 cm no caso de homens e acima de 88 cm, em se tratando de mulheres, apresentavam uma prevalência ainda mais elevada, atingindo 2,5 a 3 vezes àquela da população total.

A resistência à insulina pode ser definida como a condição em que ocorre menor utilização da glicose em resposta à ação da insulina nos tecidos periféricos. Nessa condição, o menor consumo de glicose faz com que seus níveis séricos tendam a se elevar acarretando maior estímulo para a produção de insulina e hiperinsulinemia. A gordura abdominal visceral se mostra como tecido metabolicamente muito ativo apresentando uma alta taxa de renovação. Com relação à lipólise, o tecido gorduroso visceral mostra-se mais sensível à ação lipolítica das catecolaminas que à ação antilipolítica da insulina. A maior quantidade de ácidos graxos livres liberados da gordura visceral chega ao fígado pelo sistema portal e à circulação sistêmica. Isso resulta em 1) menor captação e degradação hepática da insulina com conseqüente hiperinsulinemia; 2) aumento na produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricas em triglicérides que originam lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com alto potencial aterogênico; 3) redução nos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL); 4) aumento na neoglicogênese que resulta na maior produção hepática de glicose; 5) redução na captação de glicose induzida pela insulina no músculo esque-

lético favorecendo a elevação dos níveis séricos de glicose e a hiperinsulinemia⁽⁹⁾.

Além da medida da circunferência da cintura, a quantidade de gordura abdominal visceral pode ser medida de forma mais acurada pela tomografia computadorizada⁽¹⁰⁾ ou, ainda, pela ultra-sonografia, como pudemos constatar em nossos pacientes, havendo boa correlação entre as medidas obtidas por estes dois últimos procedimentos (dados não publicados). Em corte único, utilizando a tomografia computadorizada abdominal no nível do espaço intervertebral L4-L5, a gordura visceral pode ser avaliada pela área, enquanto, pela ultra-sonografia a gordura visceral pode ser avaliada pela medida do comprimento do espaço retroaórtico com o transdutor também localizado no nível de L4-L5.

Em estudo recente desenvolvido no Ambulatório de Obesidade da Universidade Federal de São Paulo⁽¹¹⁾, pudemos observar, em indivíduos obesos hipertensos, correlação negativa e significativa ($r = -0,36$; $p = 0,005$) entre o conteúdo de gordura abdominal avaliado pela ultra-sonografia e o índice de sensibilidade à insulina, calculado pela razão entre o valor 10^4 e o produto dos valores da insulina sérica e da glicemia em amostras de sangue obtidas aos 120 minutos do teste oral de tolerância à glicose. Em nossos pacientes, esse índice mostrou boa correlação ($r = 0,80$; $p < 0,0001$) com o índice desenvolvido por Sluiter⁽¹²⁾. Correlação positiva e também significativa foi observada entre os níveis da pressão arterial e o conteúdo da gordura visceral⁽¹¹⁾ como mostra a figura 1.

Como ilustrado na figura 2, tem sido sugerido em vários estudos, que a hiperinsulinemia presente em indivíduos obesos com distribuição centrípeta da gordura pode contribuir para a elevação dos níveis da pressão arterial, embora não possa ser considerada causa única do processo hipertensivo⁽¹³⁾.

É bem conhecido que, atuando no sistema nervoso central, a hiperinsulinemia age aumentando a atividade do sistema nervoso simpático gerando um estado hiperadrenérgico que promove vasoconstrição na musculatura e contribui para a elevação dos níveis da pressão arterial⁽¹⁴⁾. Além disso, tanto a insulina como o aumento da atividade simpática podem estimular a reabsorção renal de sódio que, por sua vez, também contribui para a elevação da pressão arterial. Os pacientes hipertensos que se mostram sensíveis à ingestão de sal, no que diz respeito à elevação dos níveis pres-

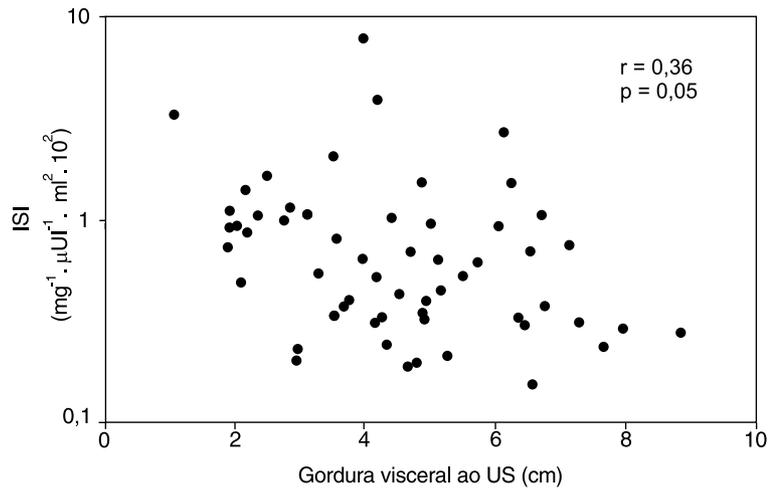


Figura 1. Correlação negativa entre gordura visceral ao US e o índice de sensibilidade à insulina.

sóricos, apresentam freqüentemente hiperinsulinemia.

Embora esses mecanismos possam estar atuantes, a hiperinsulinemia isoladamente parece não ser suficiente para gerar hipertensão no indivíduo obeso. Assim é que muitos obesos com resistência à insulina não se mostram hipertensos da mesma forma que outras condições, como o insulinoma e a síndrome dos ovários policísticos, nas quais existe hiperinsulinemia, não neces-

sariamente se acompanham de hipertensão arterial. Assim sendo, tem sido proposto que existam diferenças na resposta vascular à ação da insulina entre indivíduos que, na vigência de hiperinsulinemia, desenvolvem ou não o processo hipertensivo.

A insulina normalmente causa vasodilatação e provoca aumento do fluxo sanguíneo na musculatura esquelética, um efeito que parece ser mediado pelo óxido nítrico⁽¹⁵⁾. Existem evidências

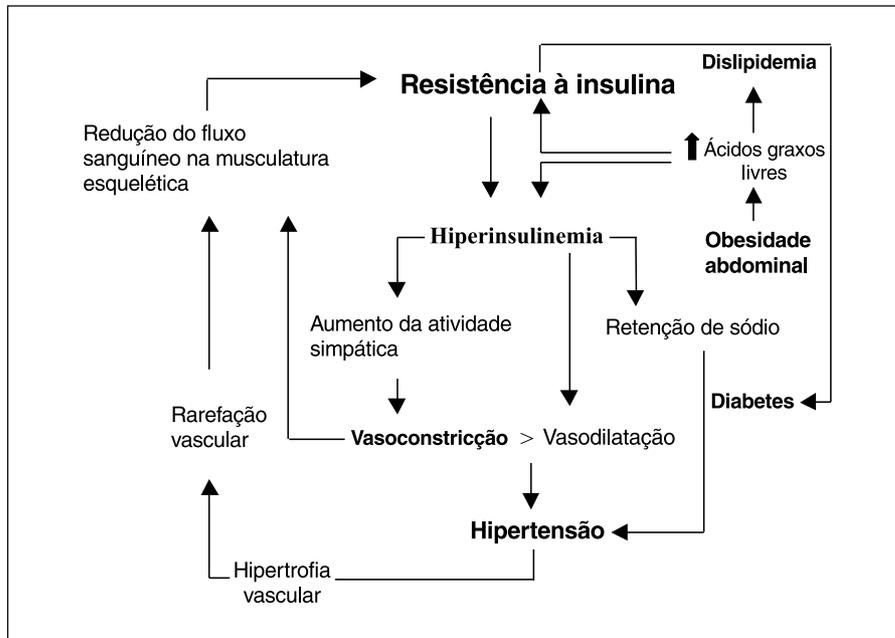


Figura 2. Possíveis relações entre obesidade, resistência à insulina e fatores de risco cardiovascular.

de que essa ação vasodilatadora tem um papel importante na resposta hemodinâmica à hiperinsulinemia. Embora a insulina aumente a atividade simpática noradrenérgica no músculo esquelético, em condições normais, a ação vasodilatadora da insulina prevalece resultando em aumentos, no fluxo sanguíneo na musculatura esquelética⁽¹⁵⁾. Baron e cols. estudaram a resposta do fluxo sanguíneo na musculatura à ação da insulina em indivíduos normotensos que apresentavam grande variação nos níveis da pressão arterial⁽¹⁶⁾. Verificaram que tanto a captação de glicose mediada pela insulina como os aumentos no fluxo sanguíneo da musculatura mostravam-se inversamente proporcionais aos valores da pressão arterial. Esses resultados sugeriram que uma resposta vasodilatadora atenuada na vigência de hiperinsulinemia poderia permitir uma elevação dos níveis pressóricos. Segundo Baron e cols., essa ação vasodilatadora deficiente, por limitar o aporte de glicose no músculo esquelético, poderia também se constituir no mecanismo hemodinâmico que contribui para a ocorrência resistência da insulina observada, tanto em obesos como em pacientes hipertensos. Por aumentar a ação simpática vasoconstritora ou por atenuar a ação vasodilatadora da insulina, a predisposição genética à hipertensão e à resistência à insulina poderia romper o equilíbrio entre essas ações pressora e

depressora da insulina a favor do desenvolvimento do processo hipertensivo. Por outro lado, as alterações vasculares decorrentes da hipertensão arterial podem contribuir para a piora da condição de resistência à insulina. A rarefação vascular, ou seja, a redução do número de vasos por unidade de área e a hipertrofia da parede vascular favorecem ainda mais a redução do fluxo sanguíneo e o aporte de glicose e insulina na musculatura esquelética, diminuindo a captação de glicose. Esses mecanismos poderiam explicar a maior prevalência de diabetes tipo 2 nos indivíduos obesos hipertensos quando comparados aos obesos normotensos⁽¹⁷⁾.

Embora essa ação vasodilatadora deficiente da insulina possa participar da fisiopatogenia da hipertensão arterial no indivíduo obeso, é provável que além deste, outros mecanismos estejam operantes.

Como pode ser visto na figura 3, em nosso estudo com indivíduos obesos hipertensos, a média dos níveis da pressão arterial sistólica, nas 24 horas, mostraram correlação significativa com o conteúdo de gordura visceral, mas não com os níveis de insulina ou com o índice de sensibilidade à insulina⁽¹¹⁾. O mecanismo pelo qual a gordura abdominal aumenta a pressão arterial não está completamente elucidado. As observações de Hall e cols. sugerem que a retenção de sódio conse-

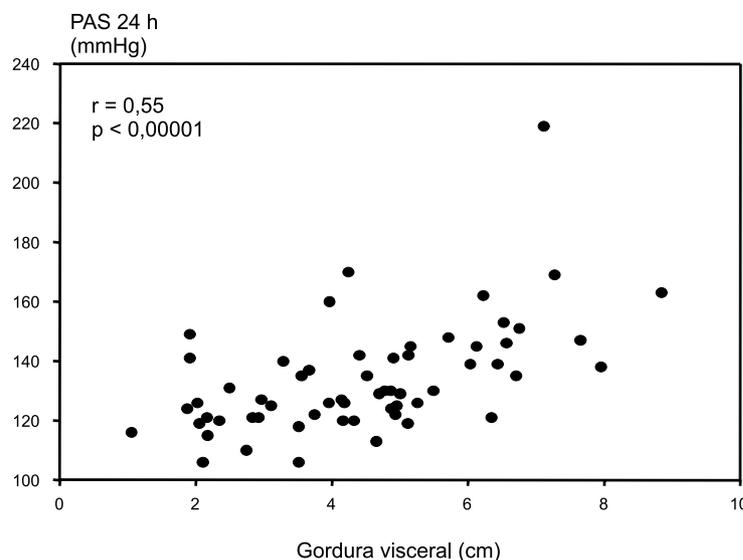


Figura 3. Correlação entre a média dos valores da pressão arterial sistólica nas 24 horas e o conteúdo de gordura visceral avaliado pela ultra-sonografia.

qüente a alterações na medula renal, decorrentes de fenômenos mecânicos gerados pelo excesso de gordura visceral, possa ter papel importante na gênese da hipertensão arterial do paciente obeso⁽¹³⁾.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA OBESIDADE

A relação entre obesidade e hipertensão arterial é importante clinicamente uma vez que a perda de peso, ainda que modesta, pode levar a reduções significantes nos níveis pressóricos⁽¹⁸⁾. O declínio na pressão arterial observada com a perda de peso em pacientes hipertensos se associa a reduções no volume plasmático e nos níveis circulantes de insulina e norepinefrina⁽¹⁹⁾. As reduções que se observam na pressão arterial, durante a perda de peso, variam de 0,3 mmHg a 1 mmHg para cada quilograma de peso perdido⁽¹⁹⁾. A eficácia anti-hipertensiva da perda de peso é relativamente independente de raça ou gênero, embora o grau de perda de peso seja menor em homens que em mulheres⁽¹⁹⁾. A obesidade persistente, por outro lado, não só eleva os níveis da pressão arterial, como, também, dificulta o controle pressórico interferindo com a eficácia da medicação anti-hipertensiva⁽²⁰⁾. Embora muito benéfica, a perda de peso é muito difícil de manter na maioria dos pacientes obesos e essa dificuldade tem bases fisiológicas. Estudos demonstram que reduções de 10% a 20% do peso inicial se acompanham de reduções significantes, no gasto energético basal, como se o organismo se defendesse dessa perda, dificultando perdas subseqüentes e facilitando o retorno ao peso anterior⁽²¹⁾. Assim, na impossibilidade da manutenção da perda de peso, drogas anti-hipertensivas se fazem, freqüentemente, necessárias.

Na escolha da medicação a ser utilizada no tratamento da hipertensão arterial, no paciente obeso deve-se levar em consideração seus efeitos

sobre a resistência à insulina. Entretanto, nenhum ensaio controlado de longa duração foi feito em pacientes obesos, avaliando-se, de forma sistematizada, a eficácia e os efeitos adversos dos diferentes medicamentos. Considerando-se os efeitos metabólicos adversos dos betabloqueadores e dos diuréticos sobre a resistência à insulina e, conseqüentemente, sobre o controle da glicemia e perfil lipídico do plasma, o uso de antagonistas da angiotensina II, inibidores da enzima conversora ou antagonistas de cálcio seria mais adequado para o paciente obeso⁽²²⁾. Entretanto, pequenas doses de diuréticos se fazem freqüentemente necessárias, uma vez que, na obesidade, a retenção de sódio parece contribuir para o desenvolvimento da hipertensão. Doses entre 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida, ao dia, podem ser utilizadas. Em combinação com inibidores da enzima conversora que limitam a perda de potássio, os diuréticos têm menor chance de produzir alterações na sensibilidade à insulina⁽²³⁾.

O uso de betabloqueadores, por sua vez, além de reduzir a sensibilidade à insulina em indivíduos obesos⁽²⁴⁾ dificulta a perda de peso. Estudos em pacientes hipertensos em uso de betabloqueadores mostram claramente reduções menores do peso, durante dieta hipocalórica, quando comparações são feitas com hidroclorotiazida ou placebo⁽²⁵⁾. Outros estudos em pacientes com infarto do miocárdio recente, o uso de betabloqueadores resultou em ganho de peso⁽²⁶⁾. Os mecanismos envolvidos nesse efeito dos betabloqueadores não estão esclarecidos, embora reduções na atividade simpática possam ocasionar reduções no gasto energético basal e/ou reduzir o efeito inibidor das catecolaminas sobre o apetite. Por outro lado, o bloqueio na atividade simpática, que se encontra exacerbada em pacientes obesos e que os betabloqueadores são capazes de induzir, pode contribuir para a eficácia da medicação anti-hipertensiva⁽²⁷⁾.

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN OBESITY

Artur Beltrame Ribeiro, Maria Teresa Zanella

The association between arterial hypertension and obesity is frequent and both conditions are part of the well known insulin resistance syndrome. The degree of insulin resistance in obesity is positively correlated with the degree of abdominal obesity which, in turn, shows positive correlation with arterial blood pressure. Hyperinsulinemia, increases in sympathetic activity or in the renin angiotensin aldosterone system activity, as well as, renal hemodynamic changes consequent to increases in abdominal fat, are factors that induce sodium retention and contribute to the development of hypertension in obesity. Reductions in body weight are associated with reductions in blood pressure. However, the maintenance of a reduced body weight is difficult and the use of antihypertensive medications are often needed to control blood pressure. The choice of the antihypertensive medication has to take into account its effects on insulin resistance. Thus, converting enzyme inhibitors, angiotensin II antagonists or calcium antagonists would be drugs of choice. However, long term studies are needed to evaluate the efficacy and the adverse effects of the antihypertensive medication in obese patients.

Key words: Obesity, Arterial hypertension, antihypertensive medication.

Rev Bras Hipertens 2000;2:172-8

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan NM. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. *J Hypertension* 1998;16(suppl.1):S35.
2. Stassen J, Fagard R, Amery A. Obesity and Hypertension. *Acta Cardiologica* 1988;29 (Suppl.):37.
3. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PT, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year followup of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968.
4. Singh RB, Rastoggi SS, Singh DS, Mehta RJ. Effect of obesity and weight reduction in hypertension. *Acta Cardiologica* 1990;45:45.
5. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Metab Dis* 1992;16:397.
6. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999;159:2177.
7. Ribeiro MD. Hypertension among female workers in São Paulo, Brazil. Predictors and joint effects. *Hypertension* 1983; 5: 6 Pt 3,144.
8. Hans TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311:1401.
9. Björntorp P. The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Medica Scandinavia* 1988;723 (suppl.):121.
10. Kvist H, Sjöström L, Tylen U. Adipose tissue volume determination in women by computed tomography. *Intern J Obes* 1986;10:53.
11. Faria AN. Inter-relações entre a pressão arterial, gordura visceral, resistência à insulina e grau de supressão do eixo hipotálamo - hipófise - adrenal em pacientes obesos hipertensos. Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo, Fevereiro de 2000.
12. Sluiter WJ, Erkelens DW, Terpstra P, Restsma WD, Doorenbos H. Glucose tolerance and insulin release: a mathematical approach. II Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading. *Diabetes* 1976; 25:245.
13. Hall JE. Louis K Dahl memorial lecture: Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity *Hypertension* 1994; 23: 381-94.

14. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19 (Suppl.):161.
15. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993;21: 136-41.
16. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D: Skeletal muscle blood flow: a possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-135.
17. Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. *Diabetes Metab* 1994;20:13-14.
18. Reisin E, Frolich E, Messerli FH. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann Intern Med* 1993;98:315.
19. Steven VJ, Corrigan SA, Obarzaneck E. Weight loss intervention in phase 1 of trials of hypertension prevention. *Arch Intern Med* 1993;153:849.
20. Modan M, Almog S, Fuchs Z. Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 17:565.
21. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch I. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621.
22. Frolich ED. Obesity hypertension. Converting enzyme inhibitors, and calcium antagonists. *Hypertension* 1992;19(Suppl):1119.
23. Kohlmann Jr O, Mezomo N, Kohlmann NEB, Pansard H, Zanella MT, Ribeiro AB. *J Bras Nefrol* 1994;16(2) supl 3:S323-327.
24. Cadaval RAM, Plavnik FL, Kohlmann NEB, Kohlmann JrO, Ribeiro AB, Zanella MT. A comparative study of the effects of amlodipine and propranolol on insulin sensitivity in hypertensive patients with android obesity. *Europ J Clin Res* 1996;8:289-298.
25. Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. *Hypertension* 1992; 19:393.
26. Rossner S, Taylor CL, Byington RP. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ* 1990; 300:902.
27. Schmieder RE, Gatzka C, Schachinger H. Obesity as a determinant for response to anti-hypertensive treatment. *BMJ* 1993; 307:537.