
***Framingham Heart Study* e a teoria do contínuo de Pickering: duas contribuições da epidemiologia para a associação entre pressão arterial e doença cardiovascular**

Egídio Lima Dórea, Paulo Andrade Lotufo

Resumo

As doenças cardiovasculares são a causa principal de morte na maioria dos países ocidentais desde o final da Segunda Guerra Mundial. Em 1948, iniciou-se o *Framingham Heart Study*, com o objetivo de identificar as causas dessas doenças. Vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares surgiram depois das primeiras análises da coorte de Framingham, tais como pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado, obesidade e sedentarismo. Além dos dados empíricos de Framingham,

a relação entre hipertensão e doença cardiovascular ficou bem instituída por George Pickering ao estabelecer a teoria do contínuo. A pressão arterial deve ser considerada um contínuo de risco, em vez de uma relação linear, ou seja, quanto maior a pressão arterial, maior será o risco. No entanto, na prática clínica, torna-se necessário dividir os indivíduos em normotensos e hipertensos. Como consequência da teoria de Pickering, Geoffrey Rose postulou uma nova teoria para prevenção de doenças crônicas, unificando a abordagem coletiva e individual das medidas preventivas em cardiologia.

Palavras-chave: Hipertensão; Doenças cardiovasculares; Estudos de coorte; Prevenção.

Recebido: 20/01/01 – Aceito: 28/02/01

Rev Bras Hipertens 8: 195-200, 2001

Introdução

Duas contribuições foram fundamentais para se compreender a associação entre pressão arterial e doença cardiovascular, uma empírica e outra teórica. O *Framingham Heart*

Study permitiu quantificar o risco da doença cardiovascular de acordo com os níveis pressóricos da forma mais acabada que se tem conhecimento até o momento.

O debate entre George Pickering e Robert Platt tornou-se a pedra de

toque para se entender a importância das medidas preventivas, com o estabelecimento e a aceitação da tese da teoria do contínuo por epidemiologistas como Geoffrey Rose, que estabeleceu a teoria da prevenção das doenças crônicas. No entanto, até o

Correspondência:

Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da USP
Av. Lineu Prestes, 2.565
CEP 05508-900 – São Paulo, SP
Tel.: (0xx11) 3818-7786
E-mail: palotufo@usp.br

momento, muitos pesquisadores ainda se negam a considerar estudos epidemiológicos nos quais há medida da pressão arterial (e não somente referência por parte do participante em ser ou não hipertenso), associação entre uma variável contínua, pressão arterial e eventos cardiovasculares. Preferem apresentar uma associação entre “normotensos-hipertensos” e eventos cardiovasculares. O *Framingham Heart Study* em seus principais estudos ainda apresenta a visão dicotômica do risco elevado de doença cardiovascular pela pressão arterial nos seus artigos iniciais.

Framingham Heart Study

Após a Segunda Guerra Mundial, as doenças cardiovasculares tornaram-se a principal causa de morte no mundo. O surgimento das sulfonamidas, da penicilina e da estreptomicina indicava que as doenças infecciosas estariam em pouco tempo sob controle. Surgia um novo vilão, no jargão militar dominante nos Estados Unidos: o infarto do miocárdio. Em 1948, sob a direção do National Heart Lung and Blood Institute, iniciou-se, na cidade de Framingham, próxima a Boston, o *Framingham Heart Study*, com o objetivo de identificar fatores ou características comuns que contribuiriam para o aparecimento das doenças cardiovasculares, utilizando um delineamento até então exclusivo das doenças infecciosas, o acompanhamento por um longo período de tempo de um grande número de indivíduos que ainda não haviam desenvolvido sintomas de doenças cardiovasculares nem apresentado infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Foram recrutadas 5.209 pessoas entre 30 e 62 anos, que correspondiam a uma amostra aleatória de dois terços

dos adultos residentes em Framingham, MA (Quadro 1).

A metodologia do exame inicial no *Framingham Heart Study* consistiu em exame físico e história cardiovascular detalhados, entrevistas sobre hábitos de vida e exames laboratoriais e mensurações de pressão arterial, capacidade vital e outras variáveis fisiológicas. A cada dois anos, esses dados eram novamente coletados e os eventos cardiovasculares e a mortalidade eram identificados por meio da confirmação de dados hospitalares, do serviço de verificação de óbitos, como também com os familiares e médicos do participante do estudo.

Em 1971, devido à necessidade de se estabelecerem e conhecerem fatores de risco cardiovascular em indivíduos jovens, iniciou-se o estudo prospectivo dos descendentes da coorte original e de suas esposas. De maneira similar, o estudo iniciou-se com uma amostra de 5.135 pessoas (Quadro 2).

O *Framingham Heart Study* identificou, em um primeiro momento, os

principais fatores de risco cardiovasculares, como aumento da pressão arterial, aumento dos níveis de colesterol total, tabagismo, obesidade, *diabetes mellitus* e sedentarismo. Posteriormente, outros fatores de risco foram descobertos, como aumento de triglicérides, redução dos níveis de HDL – colesterol, idade, sexo e fatores psicossociais, também bem determinados nas análises provenientes da coorte de Framingham. O conceito de fatores de risco tem assumido papel de grande importância no ensino médico, acarretando estratégias de tratamento e prevenção efetivas na prática clínica.

O último levantamento realizado em 1998 demonstrou que dos 5.209 indivíduos da coorte original, aproximadamente 1.095 continuavam vivos (Quadro 3).

Em relação ao estudo dos descendentes e esposas, existiam 4.524 sobreviventes. Havia-se perdido o *follow-up* de 20, e 4 não tinham status de vida conhecido (Quadro 4).

Quadro 1 – Coorte original do estudo Framingham

Idade	29 - 39 anos	40 - 49 anos	50 - 62 anos	Total
Homens	835	779	722	2.336
Mulheres	1.042	962	869	2.873

Quadro 2 – Coorte original do estudo Framingham Offspring

Idade	< 10	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 70	Total
Homens	0	126	544	789	694	298	38	2.489
Mulheres	6	113	692	836	739	246	14	2.646

Quadro 3 – Estado do coorte original do estudo Framingham em 1998

Idade	70 - 79 anos	80 - 89 anos	90 - 99 anos	100 - + anos	Total
Homens	75	243	34	1	353
Mulheres	124	500	114	4	742

Quadro 4 – Estado do coorte original do estudo Framingham Offspring em 1998

Idade	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89	90 - 100	Total
Homens	32	263	766	619	375	32	1	2.088
Mulheres	29	347	923	684	422	30	1	2.436

Framingham e hipertensão arterial

Durante os últimos cinquenta anos, o estudo de Framingham produziu aproximadamente mil artigos em revistas de reconhecido valor científico. Algumas das suas contribuições mais importantes têm auxiliado no conhecimento do desenvolvimento e progressão das doenças cardiovasculares e de seus fatores de risco. Entre esses resultados, merecem destaque os referentes à hipertensão arterial:

1. O estudo da população normotensa de Framingham demonstrou que não ocorreu declínio dos níveis de pressão arterial nesse segmento em três décadas de observação. A queda dos níveis de pressão nos EUA parece decorrer principalmente do tratamento medicamentoso em grande parte dos adultos¹.
2. Não ocorreu diminuição na prevalência da hipertensão arterial nas últimas quatro décadas, apesar do progresso em sua detecção e tratamento. Houve, em média, um aumento de aproximadamente 20 mmHg na pressão sistólica e de 10 mmHg na diastólica entre as idades de 30 e 65 anos. Houve predomínio de hipertensão sistólica isolada. A hipertensão contribuiu de maneira significativa para o aparecimento de todas as doenças ateroscleróticas cardiovasculares, determinando um aumento de risco de 2 a 3 vezes em relação aos participantes considerados normotensos. A ausência de queda da prevalência da hipertensão aponta para uma necessidade imediata de medidas de prevenção primária².
3. O risco relativo para todas as manifestações iniciais de doen-

ça coronária, incluindo morte súbita, aumenta em razão direta com a magnitude da pressão arterial. Nos indivíduos sem doença coronária prévia, o risco de morte súbita, cerca de três vezes maior, esteve relacionado com as pressões arteriais sistólica e diastólica. Para aqueles sem doença prévia, não houve relação com o estado hipertensivo. O tratamento anti-hipertensivo em indivíduos do sexo masculino representa um fator de contribuição independente para risco de morte súbita, cerca de duas vezes maior³.

4. A prevalência de hipertensão arterial em ambos os sexos aumentou três vezes do mais baixo para o mais alto tercil de índice de massa corpórea, abaixo dos 65 anos de idade. O risco de eventos cardiovasculares aumenta com o peso em homens de todas as idades. Logo, a obesidade não confere efeito protetor em pacientes com hipertensão arterial. O aumento da pressão arterial é fator de risco para todas as faixas de índice de massa corpórea. E o indivíduo hipertenso não-obeso apresenta menor risco cardiovascular absoluto. Observou-se que as flutuações de peso corporal associaram-se a maior risco de eventos coronários e a aumento da mortalidade por todas as causas. Estimativas sugerem que cerca de 70% dos novos casos de hipertensão podem ser atribuídos à obesidade ou ao ganho de peso excessivo^{4,5}.
5. Mais de 25% dos casos de infarto do miocárdio foram detectados no eletrocardiograma bianual. Destes, aproxi-

madamente 50% foram considerados “silenciosos”, isto é, com pouco ou nenhum sintoma. Acometeram predominantemente mulheres e homens idosos, associando-se a risco aumentado de insuficiência cardíaca e de acidente vascular cerebral e de morte. A proporção de infartos do miocárdio silenciosos aumenta com os níveis de pressão arterial, demonstrando que pessoas hipertensas encontram-se com risco elevado de infarto do miocárdio silencioso, bem como pior evolução clínica, com menor sobrevivência pós-infarto do miocárdio, silencioso ou não^{6,7}.

6. A pressão arterial sistólica elevada, os níveis elevados de colesterol e o hábito de fumar estão associados a um maior risco de estenose de carótidas em idosos, quando observados ao longo do tempo. A correlação positiva com a pressão sistólica demonstra a importância desta como determinante de risco de doença cardiovascular⁸.
7. A melhoria dos níveis dos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, contribuiu para o declínio de 60% da mortalidade, quando a coorte de homens com idade entre 50 a 59 anos em 1970 foi comparada com a que tinha a mesma faixa etária em 1950⁹.
8. A hipertrofia ventricular esquerda foi considerada fator de risco cardiovascular independentemente dos níveis pressóricos. O aumento da massa ventricular aumenta o risco de eventos coronários e de morte cardiovascular, independentemente da magnitude de pressão

arterial. A prevalência de hipertrofia ventricular aumenta com a idade, de 6% para pessoas abaixo de 30 anos para 43% para aqueles acima de 69 anos. Em mulheres idosas, a prevalência aproxima-se de 50%. Para cada 10 anos de aumento da idade, o risco de hipertrofia aumenta 15% em homens e 67% em mulheres. Existe uma relação direta e constante entre pressão arterial sistólica e hipertrofia associada à duração e à magnitude da pressão arterial. A obesidade aumenta em dez vezes a prevalência de hipertrofia ventricular em homens e em nove vezes em mulheres. Obesidade e hipertensão têm papéis independentes e aditivos na gênese da hipertrofia cardíaca^{10,11}.

9. Esforços direcionados para promoção de saúde, como suspensão do tabagismo e controle da hipertensão arterial em homens e mulheres com idade entre 50 e 75 anos, aumentaram a expectativa de vida, demonstrando, assim, os benefícios que podem advir dos hábitos de vida saudáveis e o controle dos principais fatores de risco que predis põem a doenças cardiovasculares mesmo nessa faixa etária¹².
10. A hipertensão é o fator de risco mais comum para a insuficiência cardíaca. Indivíduos com hipertensão apresentam um risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca que normotensos. A hipertensão antecedeu o aparecimento da insuficiência cardíaca em 91% dos casos. Os achados desse estudo também demonstram um importante papel da disfunção diastólica

na patogênese da insuficiência cardíaca hipertensiva. Estratégias de prevenção direcionadas para um controle mais agressivo e precoce da pressão parecem ser o fator mais promissor para a redução da incidência e letalidade da insuficiência cardíaca¹³.

11. A prevalência de hipertensão sistólica isolada limitrofe aumenta progressivamente com a idade em ambos os sexos, tornando-se o tipo mais comum de hipertensão acima dos 60 anos. Indivíduos com hipertensão sistólica limitrofe isolada apresentam maior probabilidade de evoluir para hipertensão que os com pressão arterial normal¹⁴.

Polêmica Platt-Pickering

A hipertensão arterial compreende a associação de pressão arterial elevada e suas complicações. É conhecido que a elevação da pressão arterial determina redução da expectativa de vida. Entretanto, a definição de um limite preciso que determine diagnóstico, prognóstico e tratamento tem variado ao longo do tempo. Os debates em relação a esse tema foram importantes há 25 anos, sobretudo quando da polêmica entre Robert Platt e George Pickering, em que o primeiro defendia a presença de uma linha divisória que separaria os indivíduos em normotensos e hipertensos. Entretanto, quando se estuda a frequência das curvas de distribuição da pressão arterial em populações, não se encontra tal limite. Estudo recente de uma amostra de população de Tecumseh, em Michigan, concluiu que existiam duas subpopulações com diferentes níveis de pressão arterial. As curvas de distribuição da pressão arterial nessa população, entretanto, não apre-

sentavam um limite claro de separação entre si, e só puderam ser separadas quando outras variáveis, além da pressão arterial, foram incluídas. Esses dados apontam para o conceito de Pickering, que defendia o fato de a hipertensão arterial ser encarada como um parâmetro quantitativo, e não ser qualitativamente baseada em um sistema de sim ou não ou de base binária. Sabe-se, atualmente, que a hipertensão arterial e suas conseqüências estão relacionadas de forma quantitativa, ou seja, quanto mais alta a pressão arterial, pior o prognóstico.

Do ponto de vista científico, o risco de eventos coronários e cerebrovasculares é um contínuo com a pressão arterial. Porém, na atividade médica, faz-se necessário definir-se quando o tratamento deve ser iniciado ou não. Essa decisão é inevitavelmente dicotômica. Como a pressão arterial distribuiu-se de forma log-Gaussiana, e a distribuição da pressão arterial ocorre de maneira levemente diferente nas duas subpopulações, com grande *overlap* entre as duas, não existe um limite divisor entre elas. Logo, a hipertensão deveria ser definida pelo nível de pressão arterial, em que os benefícios do tratamento sobrepujariam os riscos. Fatores como determinação do risco sem tratamento, custos e efeitos adversos do tratamento e benefícios conferidos por este devem ser levados em consideração.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que indivíduos com maior risco de desenvolverem complicações cardiovasculares podem ser identificados. Algumas evidências apontam para fatores de risco que podem ser responsáveis por essas complicações, levando à recomendação de várias medidas preventivas para seu controle. Em doenças crônicas, geralmente, o primeiro contato do médico com o paciente acontece após uma complicação, logo, medidas preventivas são fundamentais. A im-

portância da teoria do contínuo foi demonstrada com os postulados de Geoffrey Rose para a prevenção das doenças cardiovasculares.

Princípios de prevenção de Rose

Geoffrey Rose definiu três tipos de estratégias que podem ser tomadas: a prevenção secundária, dirigida a quem já sofreu evento cardiovascular; a busca de alto risco, direcionada aos grupos com risco maior de doença cardiovascular; a estratégia populacional, tendo como alvo a população como um todo. Um princípio fundamental da estratégia de prevenção é o de que um grande número de pessoas expostas a um risco baixo é capaz de produzir maior número de casos que um menor número de pessoas expostas a um maior risco¹⁵.

A estratégia populacional é o método preventivo mais eficiente. O objetivo principal é o de deslocar a distribuição de determinada variável na população como um todo. As suas principais vantagens decorrem do fato de ela ser radical, ou seja, tenta remo-

ver as possíveis causas de determinada patologia; tem um amplo potencial para a população como um todo (pelos dados de Framingham, a redução de 10 mmHg da pressão arterial determinaria uma queda de 30% na mortalidade atribuível à pressão arterial) e é apropriado do ponto de vista comportamental, implementando hábitos saudáveis de vida. Um fator importante para o sucesso de tal estratégia é a motivação social, como ocorreu com o declínio do tabagismo na Inglaterra nos últimos 20 anos, devido à pressão social. Outro fator determinante na mudança de comportamento de uma população é o econômico, como o ocorrido entre as décadas de 1960 e 1970, com o maior consumo de óleo de soja no Brasil em detrimento da banha de porco, devido ao aumento da produção de soja no país.

O maior problema da estratégia populacional é que há pouco benefício do ponto de vista individual, levando ao chamado paradoxo da prevenção, no qual as medidas de prevenção que trariam benefícios para a população ofereceriam pouco para os participantes no aspecto individual e pequena motivação do profissional de saúde¹⁶.

Já a busca de alto risco beneficia quem dela participa, entusiasmo o médico e de início aparenta uma relação custo-benefício apropriada, podendo ser eficaz em situações de limitados recursos. Porém, a abordagem de risco não consegue reduzir a carga da doença na comunidade, o que torna a relação custo-benefício desvantajosa.

Estudos de prevenção de doenças cardíacas, com o objetivo de determinar como os fatores de risco poderiam ser modificados e como isso repercutiria na redução da morbimortalidade desses indivíduos, demonstraram que pequenas, mas significativas reduções ocorreram, principalmente no grupo de alto risco. Entretanto isso só era mantido quando as orientações eram continuamente reforçadas^{17,18}.

Concluindo, a preocupação principal dessas medidas deve ser a de descobrir as possíveis causas e de obter um controle adequado da sua incidência. Para isso, ambas as medidas possivelmente serão necessárias para que efeitos benéficos sejam obtidos em relação a doenças crônicas.

Abstract

The Framingham Heart Study and Pickering's theory of continuum: two contributions to epidemiology to hypertension management

Cardiovascular diseases are a leading cause of death in the most of countries in Western countries since the end of World War II. In 1948, the *Framingham Heart Study* was initiated with the aim to clarify the causes of these diseases. Several risk factors for cardiovascular diseases emerged after the first analyses of the Framingham cohort, such as: high blood pressure, diabetes, high cholesterol, obesity and physical inactivity. Other important issue about the association between

hypertension and cardiovascular disease was established by George Pickering who postulated the theory of continuum. Blood pressure and other continuous variables must be considered within a continuum of risk, instead of dichotomous categories, like "hypertensive" and "normotensive". This postulate proved by some systematic reviews have been stated that "higher the blood pressure, higher the cardiovascular risk". Nevertheless it is necessary, for clinical practice, to define a value at which people could be separated in "normotensive" and "hypertensive". As consequence of Pickering's theory, Geoffrey Rose postulated a new theory for chronic diseases prevention joining the individual and population approach on cardiovascular preventive measures.

Keywords: Hypertension; Cardiovascular diseases; Cohort studies; Prevention.

Rev Bras Hipertens 8: 195-200, 2001