

Existem indivíduos com pressão arterial, sem risco cardiovascular e renal aumentado? Como identificá-los?

Nereida Kilza da Costa Lima

Curso de Medicina – Universidade de Ribeirão Preto

Agonista



Indivíduos com hipertensão arterial essencial não-complicada apresentam risco cardiovascular variável, segundo muitas características além das cifras propriamente ditas. Sabemos que hipertensos com valores semelhantes obtidos nas medidas da pressão arterial podem, ao longo do tempo, evoluir de forma diversa, inclusive a despeito do tratamento. Muitos dos resultados decepcionantes encontrados no tratamento da hipertensão arterial em relação à doença coronariana e suas complicações podem ser tributados aos vários fatores de risco que podem estar associados.

Na própria avaliação de um indivíduo hipertenso podemos identificar a presença ou não de fatores de risco que, somados, multiplicam, em progressão geométrica, a chance de este apresentar eventos cardiovasculares e renais¹. Entre os fatores não-modificáveis temos idade, sexo masculino, hereditariedade (parentes de primeiro grau com evento mórbido abaixo dos 55 anos) e dislipidemia familiar³. Entre os modificáveis podemos citar a dieta inadequada, a própria hipertensão arterial, o tabagismo, o alcoolismo, a obesidade, o estresse, o sedentarismo, período pós-menopausa, hipertrofia ventricular esquerda, personalidade tipo A, disli-

pidemia não-familiar, fibrinogênio elevado, homocisteína elevada, resistência à insulina, diabetes e hiperuricemia². Sendo assim, indivíduos do sexo feminino, jovens, sem eventos mórbidos entre os familiares e sem outros fatores de risco modificáveis referidos, podem não apresentar risco cardiovascular aumentado, apesar de serem hipertensos. Vale lembrar que apenas cerca de 30% dos indivíduos hipertensos não apresentam outros fatores de risco maiores associados, não se conhecendo a porcentagem acerca daqueles sem nenhum outro fator de risco associado.

Atualmente, para identificarmos um paciente com hipertensão arterial com maior probabilidade de não ter risco cardiovascular e renal aumentado, temos que identificar fatores de bom prognóstico e, principalmente, excluir outros fatores de risco e lesões de órgãos-alvo.

Iniciando pela anamnese, dados são obtidos e norteiam o risco do paciente, como idade, raça, sexo, profissão, antecedentes familiares e pessoais: tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, dieta (exemplo: dieta rica em sal parece ter efeito tóxico vascular independente das cifras de pressão³), presença de evento cardiovascular anterior e doenças associadas.

No exame físico podemos descartar o sobrepeso e a obesidade, avaliar carótidas, região precordial e abdominal (à procura de sopros e outras alterações), palpar pulsos periféricos e proximais (a

maioria das obstruções arteriais ocorre por aterosclerose, evidenciando uma lesão de órgão-alvo) e realizar o exame do fundo do olho. Obviamente, a realização cuidadosa da medida da pressão arterial nos dará o diagnóstico do estágio 1, 2 ou 3, com base na média das cifras obtidas, além de identificarmos se a hipertensão é sistólica, diastólica ou sistodiastólica. Estudos realizados em idosos em Framingham e, mais recentemente, em indivíduos de meia-idade evidenciaram o baixo risco cardiovascular associado com hipertensão diastólica, na ausência de hipertensão sistólica. O estudo *Ohasama* evidenciou em 1.913 indivíduos de 40 anos ou mais, acompanhados em média por 8,6 anos, que a hipertensão diastólica isolada, obtida pela média da pressão residencial, foi associada com baixo risco de mortalidade cardiovascular, semelhante ao grupo normotenso⁴. Na medida da pressão arterial é importante lembrar o achado de hipertensão do avental branco, que se caracteriza por pressão arterial elevada somente no consultório médico, a qual é referida como associada a risco cardiovascular semelhante ao dos normotensos em alguns trabalhos⁵, sendo referido risco intermediário entre normotensos e hipertensos estabelecidos em outros estudos⁶.

Exames complementares, mesmo aqueles recomendados para todos os hipertensos, disponíveis em todos os laboratórios e serviços, podem auxiliar

na identificação de fatores de risco associados e lesões de órgãos-alvo.

A glicemia de jejum pode sugerir distúrbios no metabolismo da glicose, devendo-se proceder à teste de tolerância à glicose ou glicemia pós-prandial quando os valores da medida em jejum forem limítrofes ou quando o risco do indivíduo para diabetes ou intolerância à glicose for elevado. Sabemos que indivíduos hipertensos podem apresentar a chamada síndrome plurimetabólica, caracterizada por resistência a insulina, hiperinsulinemia compensadora, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol e hipertensão arterial^{7,8}. Para realizar o diagnóstico da resistência à insulina, quando ainda não caracterizada intolerância à glicose ou diabetes, existem vários testes complexos, usualmente não utilizados na prática clínica geral. A insulinemia de jejum (valor de referência máxima de 25 microU/ml) e/ou dosagens de insulina durante o teste de tolerância à glicose podem sugerir diagnóstico de resistência à insulina. Na maioria dos estudos, resistência à insulina está associada com aumento do risco cardiovascular, sendo que no estudo *IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)* maior sensibilidade à insulina foi associada com menos aterosclerose em indivíduos brancos⁹.

A creatinina sérica aumentada é associada com o risco subsequente de eventos cardiovasculares em hipertensos essenciais, mesmo que sejam valores considerados normais-altos¹⁰. Quando encontramos níveis normais de creatinina em indivíduos com longo tempo de exposição a valores altos de pressão, podemos considerar tal achado como marcador de bom prognóstico em termos de lesões de órgãos-alvo. As dosagens da uréia, do potássio e do ácido úrico complementam a análise simplificada da função renal, pois principalmente em idosos, que têm reduzida massa muscular, estas variáveis podem elevar-se antes da creatinina.

O perfil lipídico pode evidenciar maior risco cardiovascular, com aumento de LDL (*low density lipoproteins*) colesterol, porém pode permitir a detecção de HDL (*high density lipoproteins*) colesterol igual ou maior que 60 mg/dl, o qual representa um fator de proteção contra doença coronariana (*National Cholesterol Education Program*, 1994).

Na avaliação de lesões de órgãos-alvo, o diagnóstico de sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma merece alguns comentários. Com alguma frequência, o diagnóstico é feito de forma incorreta pela não-utilização da combinação de diversos critérios do que é recomendado. A combinação de critérios específicos produz melhor sensibilidade, sem queda expressiva da especificidade¹¹.

Na avaliação de verificações adicionais, algumas somente disponíveis para pesquisa, dados interessantes sobre risco cardiovascular podem ser observados. O risco é baixo no grupo de indivíduos hipertensos que possuem menor massa ventricular, ausência de microalbuminúria, fibrinogênio e homocisteína normais, menor sensibilidade ao sal e presença de adequado descenso da pressão arterial durante o período de sono verificado na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

A massa ventricular esquerda, calculada a partir de medidas feitas por meio de ecocardiograma, correlaciona-se de forma contínua e independente com a morbidade cardiovascular de hipertensos essenciais. Resultados obtidos em *The MAVI Study*, que avaliou hipertensos essenciais não complicados, demonstram risco de eventos cardiovasculares duas vezes maior na presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo, sendo que, para qualquer aumento de um desvio-padrão da média (39 g/m²) na massa ventricular esquerda, há aumento independente de 40% no risco cardiovascular¹².

A microalbuminúria reflete lesão inicial glomerular e pode estar presente em até 40% dos pacientes diabéticos e hipertensos. Nos indivíduos hipertensos não-diabéticos, pode estar presente em frequências variáveis. A presença de microalbuminúria em indivíduos não-diabéticos pode ser um marcador de doença aterosclerótica macrovascular e microvascular renal, associadas à disfunção endotelial¹³. A determinação da microalbuminúria se faz com coleta de urina de 12 horas, no período noturno, com repouso relativo ou mesmo na primeira amostra de urina pela manhã. Devido à elevada variabilidade, recomenda-se que se utilize a média de duas ou três medidas realizadas. O valor de referência é de 30 a 300 mg/24 horas, sendo considerada normoalbuminúria abaixo de 30 mg/24 horas e macroalbuminúria, acima de 300 mg/24 horas¹⁴.

Fibrinogênio elevado é associado à maior prevalência e incidência de eventos cardiovasculares, em parte por seu papel na cascata da coagulação e nas síndromes vasculares agudas. Ele tem sido considerado marcador de aterosclerose subclínica, de disfunção endotelial e doença microvascular, com envolvimento da ativação do sistema renina-angiotensina. Indivíduos com fibrinogênio elevado têm probabilidade uma vez e meia maior de hipertrofia do ventrículo esquerdo ou rigidez arterial aumentada, independentemente de estarem em tratamento ou não para a hipertensão arterial¹⁵. Há também associação com disfunção renal, encontrando-se elevada relação albumina urinária/creatinina nos indivíduos com fibrinogênio elevado. A dosagem do fibrinogênio não é feita de rotina, mas pode ser obtida por medida do fibrinogênio coagulável ou por mensuração direta da molécula (valor plasmático de referência para adultos: de 200 a 400 mg/dl).

Hiper-homocisteinemia tem sido reconhecido como um novo fator de

risco para doenças cardiovasculares, independentemente de outros fatores. A dosagem da homocisteína ainda é realizada somente em laboratórios de pesquisa. Ela pode ser um importante fator patogênico para a lesão glomerular, independentemente da pressão arterial. Ratos Dahl S (sensíveis ao sal) apresentam níveis mais elevados de homocisteína do que os Dahl R (resistentes ao sal), sendo que estes níveis aumentam somente no primeiro grupo, quando recebem dieta rica em sal¹⁶. Ratos Sprague-Dawley (normotensos) que ingerem água com metionina para produzir homocisteína apresentam alterações escleróticas na aorta, aumento da excreção renal de proteínas e expansão do mesângio glomerular com celularidade aumentada, colapso capilar e fibrose¹⁶.

Indivíduos sensíveis ao sal, ou seja, que elevam sua pressão ao receberem sobrecarga salina e reduzem sua pressão ao serem submetidos à restrição de sal, apresentam mais lesões de órgãos-alvo e maior risco cardiovascular do que os chamados indivíduos resistentes ao sal¹⁷. Na prática clínica é difícil identificar a

qual categoria o indivíduo pertence, pois são necessários vários dias de adesão a dietas específicas. Entre os indivíduos hipertensos essenciais, a maior parte deles é sensível ao sal, mas há aqueles que não alteram sua pressão em vigência de sobrecarga salina durante períodos de até uma a duas semanas. O fenômeno da sensibilidade ao sal pode estar associado a anormalidades na produção do óxido nítrico. Trabalhos realizados em animais evidenciaram ausência de aumento na formação de óxido nítrico em ratos Dahl S ao serem submetidos à sobrecarga salina¹⁸. Como o óxido nítrico colabora na excreção renal de sódio, uma redução deste pode levar à retenção de sal¹⁹.

Observou-se que existe uma correlação inversa entre queda da pressão arterial durante o sono e sensibilidade ao sal, ou seja, quanto mais sensível o indivíduo, menor o descenso da pressão arterial durante o sono²⁰. Os trabalhos disponíveis mostram maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda²¹, maior incidência de lesão lacunar no sistema nervoso central²² e maior ocor-

rência de microalbuminúria²³ nos pacientes hipertensos sem o descenso da pressão arterial durante o sono. Também, como já referido, são identificadas mais lesões de órgãos-alvo nos grupos sensíveis ao sal, do que em hipertensos resistentes ao sal. Portanto, considerando o interesse em identificar hipertensos sem risco cardiovascular aumentado, talvez a MAPA possa fazer parte da triagem dos pacientes possivelmente resistentes ao sal, que seriam aqueles com maior probabilidade de apresentar adequado descenso da pressão arterial durante o período de sono (entre 10% e 20% de queda). Uma outra forma de tentar identificar indivíduos quanto à sensibilidade ao sal, que tem sido referida, considera a resposta da pressão arterial a estresse mental, ocorrendo maior elevação da pressão em jovens saudáveis sensíveis ao sal²⁴.

Podemos concluir que provavelmente existem indivíduos hipertensos essenciais sem risco cardiovascular e renal aumentado e que muitos estudos ainda são necessários na tentativa de obter marcadores simples que possam indicar o real risco de um indivíduo hipertenso.

Referências

1. Kannel WB. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: The Framingham Study. *Bull NY Acad Med* 1978; 54(6): 573-91.
2. Porto CC. Fatores de risco, estilo de vida e doenças cardiovasculares. In: Porto CC. *Doenças do Coração – Prevenção e Tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; v.17, pp. 100-7.
3. Tobian L, Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure. *Hypertension* 1990; 15(6 Pt 2): 900-3.
4. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, Tsuji I et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3301-6.
5. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995; 26 (3): 413-9.
6. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension* 1994; 24(1): 101-5.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-607.
8. Reaven GM. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14(suppl 4): 33-8.
9. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Selby JV et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93(10): 1809-17.
10. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161(6): 886-91.
11. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74(7): 714-9.
12. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1829-35.
13. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Mariani M. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001; 6(4): 257-64.
14. Jermendy G, Farkas K, Nadas J, Daroczy A, Peterfai E. Practical aspects of measuring microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14 (4): 195-200.

15. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, de Simone G, Lewis MR, Best L et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2001; 38(5): 1068-74.
16. Li N, Chen YF, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39(2 pt 2): 443-8.
17. Heimann JC, Drumond S, Alves AT, Barbato AJ, Dichtchekian V, Marcondes M. Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2): S122-4.
18. Hu L, Manning RD Jr. Role of nitric oxide in regulation of long-term pressure-natriuresis relationship in Dahl rats. *Am J Physiol* 1995; 268(6 Pt 2): H2375-83.
19. Manning Jr RD, Hu L, Tan DY, Meng S. Role of abnormal nitric oxide systems in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 Pt 2): 68S-73S.
20. Santello JL, Dichtchekian V, Marcondes MM, Heimann JC. A queda noturna da pressão arterial está correlacionada à sensibilidade a sal. *J Bras Nefrol* 1993; (Suppl): S30.
21. Rizzo V, Piccirillo G, Cicconetti P, Bianchi A, Capponi L, Salza MC et al. Ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular dimensions in elderly hypertensive subjects. *Angiology* 1996; 47(10): 981-99.
22. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16(6): 692-9.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(1): 23-9.
24. Deter HC, Buchholz K, Schorr U, Mathiak K, Sharma AM. Salt-sensitivity and other predictors of stress-related cardiovascular reactivity in healthy young males. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23(3): 213-25.

Miguel Luiz Graciano

Mestre em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da UFRJ

Nefrologista do Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF

Aluno de Pós-Graduação, Nível Doutorado, da Disciplina de Nefrologia da FMUSP

Antagonista

Perspectivas históricas



Num estudo do começo do século XX, Janeway mostrou que a hipertensão arterial é associada com maior morbimortalidade cardiovascular. Desde então essa associação é conhecida, porém o

impacto maior em termos de saúde pública só foi reconhecido depois da publicação de grandes estudos epidemiológicos como o de *Framingham* e o *Pooling* que foram feitos há cerca de 40 anos. Estes estudos mostraram que a pressão arterial se correlaciona diretamente com a mortalidade cardiovascular^{1,2}.

Observou-se posteriormente que o tratamento da hipertensão arterial promovia uma redução marcante do número de mortes por acidente vascular encefálico (AVC), mas a uma discreta ou menor redução do número de mortes por infarto do miocárdio^{3,4}. Embora tais aspectos pudessem ser explicados pelo perfil hiperlipemiante das drogas comumente utilizadas para reduzir a pressão àquela época, uma possibilidade

foi levantada: de que a pressão arterial não tivesse relação causal com a obstrução de artérias coronárias. Uma vez que na série de casos relatados por Janeway, que representa a história natural da hipertensão, há um maior número de mortes por insuficiência cardíaca e uremia do que por infarto do miocárdio essa idéia fica reforçada.

Além dos argumentos já referidos acima, existem outros que desvinculam pressão arterial e doença coronária, como o fato de AVC hemorrágico ser causado por ruptura de aneurismas de Charcot-Bouchard, que são relacionados com idade e hipertensão e, portanto, tratáveis com anti-hipertensivos, sendo, portanto, uma doença diversa da isquemia coronária causada por obstrução arterioesclerótica que, por sua vez, não teria relação com a hipertensão. Corroborando esta impressão está o fato de que os modelos experimentais de arteriosclerose envolvem, invariavelmente, hiperlipemia. A hiperlipemia remete a arteriosclerose a um problema metabólico. Um dado clínico importante foi agregado a estas informações quando se observou que a diminuição da pressão diastólica além de 90 mmHg piorava o prognóstico da insuficiência coronária¹.

Dados experimentais também parecem apontar para esta direção (da desvinculação entre hipertensão e arteriosclerose), uma vez que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) têm lesão vascular (necrose fibrinóide típica de hipertensão acelerada) e insuficiência cardíaca, mas não têm arteriosclerose e obstrução coronárias^{5,6}. Algumas observações envolvendo outras espécies parecem corroborar essa linha de raciocínio. Assim, é sabido que a pressão arterial média ao nível do coração da girafa é de 219 mmHg (contra 90 mmHg no homem). Com esta pressão arterial a girafa é capaz de bombear sangue contra a gravidade, através de seu longo pescoço, para irrigar o sistema nervoso central⁷. Quando a girafa se abaixa para beber água, os níveis tensionais na carótida atingem valores de 350 x 250 mmHg. Apesar disso, a girafa não tem doença vascular arterial, nem em território propício (coronária) nem em idade propícia (animais envelhecidos) e também tem o fundo de olho normal⁸. A girafa tem mecanismos protetores contra AVCs, como, por exemplo, a alta pressão intracraniana. Em relação à ausência de lesão coronária, devemos lembrar que estes animais são vegetarianos estritos e que, conforme citado, os modelos experimentais de

arteriosclerose normalmente envolvem dieta rica em gorduras⁹.

De qualquer forma sempre foi bastante evidente que a hipertensão arterial estivesse ligada causalmente a mortes por AVC e insuficiência cardíaca e renal. Entretanto, o fato de que a hipertensão arterial sistêmica tenha papel direto na gênese destas patologias, não exclui a possibilidade de que a mesma contribua para a aterogênese, incluindo a doença coronariana. Esta exposição enfoca principalmente o “problema hipertensão e arteriosclerose coronária”. O risco renal associado à hipertensão arterial será brevemente discutido.

Dados epidemiológicos

O estudo *MRFIT* mostrou que a hipertensão arterial, independentemente de ser sistólica, diastólica ou combinada sempre implica maior morbimortalidade cardiovascular. Assim, quanto maiores os níveis tensionais, maior será o estoque de doentes coronarianos de uma determinada população. Assim, a divisão entre normotensos e hipertensos será sempre arbitrária, pois quanto maior a pressão, maior o risco, sem valores limites. Essa informação permanece válida mesmo quando se isolam outros fatores conhecidos de doença cardíaca como obesidade, fumo, hipercolesterolemia etc.¹⁰. A conclusão desse estudo é que a hipertensão é um fator independente que aumenta o risco cardiovascular de forma progressiva. Recentemente, um estudo envolvendo seis diferentes populações mostrou que a mortalidade devido à doença coronariana sempre aumenta, tanto com a pressão sistólica quanto com a pressão diastólica¹¹.

O passo seguinte foi dado pela demonstração de que, reduzindo os níveis tensionais, a taxa de mortalidade cardiovascular cai paralelamente, o que foi comprovado em alguns estudos clínicos^{12,13}.

Entretanto, uma vez que a pressão arterial apresenta distribuição normal,

como determinar o valor de PA adequado à boa saúde? Os padrões usuais para se estimar o que é normal ou anormal – para determinado exame ou medida –, estabelecendo os limites entre um ou dois desvios-padrão acima e abaixo da média, não podem ser aplicados no caso da pressão arterial, uma vez que assim procedendo vários hipertensos seriam classificados como “normais”. Isto fica claro quando se observa que cerca de um terço de uma população de modo de vida ocidental tem hipertensão arterial e que dois desvios-padrão equivalem a 95% dos indivíduos de uma população. Portanto, fica a pergunta: qual o nível máximo ideal para a pressão arterial? Isto remete diretamente ao já exaustivamente discutido problema da curva em forma da letra “J”. Se o fenômeno em forma de “J” for real, existe a possibilidade de que uma diminuição excessiva da pressão arterial possa levar a uma menor perfusão coronária e precipitar um evento isquêmico. Dessa forma, a pressão arterial não mais se correlacionaria positivamente com mortalidade cardiovascular na faixa das cifras tensionais mais baixas. Entretanto, vale a pena citar que o *HOT STUDY*¹⁴ e o *UKPDS*¹⁵ mostraram que pelo menos para a subpopulação de diabéticos tal fato não se comprova e mesmo reduções da pressão diastólica para valores menores que 80 mmHg continuavam diminuindo a morbimortalidade. Estudos recentes mostram que pessoas normotensas, com pressão arterial no limite superior da normalidade (130 a 139 para a pressão sistólica e 85 a 89 mmHg para a pressão diastólica), têm maior risco cardiovascular¹⁶. O *UKPDS* também mostrou que independentemente das drogas utilizadas, uma vez que se reduza a pressão arterial, será conferida maior proteção cardiovascular a uma determinada população.

Uma outra população que tem risco cardiovascular aumentado, composta de pacientes que tiveram AVC ou história de ataque isquêmico transitório,

também se beneficia de uma redução mais agressiva da pressão arterial¹⁷.

Este problema da curva de distribuição da pressão arterial remete a outro ponto: como podemos separar um grupo de pacientes hipertensos sem risco cardiovascular se não é fácil caracterizar quem é “hipertenso”. A impressão que fica dos estudos clínicos é a de que uma vez que haja um meio propício ao desenvolvimento de arteriosclerose (genética, hiperlipemia, hábitos alimentares, uso de tabaco etc.), quanto maior o valor da pressão arterial maior a incidência de doença coronariana. Neste ponto, se fosse possível isolar uma população hipertensa sem estes outros comemorativos, teoricamente seria possível que não desenvolvesse arteriosclerose coronária, entretanto, ainda assim estariam submetidos ao risco de ter insuficiência cardíaca ou AVC, tal qual um hipotético ianomome com estenose de artéria renal.

Ainda há um outro ponto importante a ser ressaltado. Não existe arteriosclerose nem em veias nem em circulação arterial pulmonar, mesmo nas hiperlipidemias mais intensas, portanto a pressão da coluna de sangue em valores mínimos deve ser condição *sine qua non* para o desenvolvimento de arteriosclerose.

Analogia entre doença coronariana, nefrosclerose hipertensiva e nefropatia diabética

Inicialmente, a insuficiência renal no diabetes era considerada uma exclusividade dos diabéticos do tipo I; hoje, o diabetes do tipo II é a principal causa de entrada em programas de diálise nos Estados Unidos. De forma semelhante, a hipertensão essencial “benigna” era considerada incapaz de levar à insuficiência renal crônica; hoje se sabe que ela é causa importante de insuficiência renal crônica (IRC)¹⁸.

Assim, este também parece ser o caso da hipertensão arterial e arteriosclerose coronária, quando comparado com hipertensão arterial e insuficiência cardíaca ou AVC. Embora o efeito da pressão arterial seja sutil e lento, a HAS está intimamente ligada à gênese da arteriosclerose, evidentemente desde que acompanhada dos fatores etiopatogênicos previamente citados.

Aspectos biológicos

Conforme já mencionado, existem muitas evidências clínicas, experimentais e epidemiológicas de que a HAS está associada a doença vascular cerebral, insuficiência cardíaca e doença renal. Assim, discutiremos agora os efeitos da hipertensão sobre a arteriosclerose coronária.

Conforme discutido acima, no estudo *MRFIT* foi demonstrado que a HAS aumenta o risco de arteriosclerose coronária^{10,11}. O mecanismo pe-

lo qual a hipertensão favorece o aparecimento, o agravamento ou a aceleração da doença arterial aterosclerótica ainda não está totalmente esclarecido.

A fisiopatologia da arteriosclerose é multifatorial. Na gênese desta patologia estão envolvidos: genética, fatores metabólicos (como a presença de LDL oxidada), mecânicos (hipertensão), fatores inflamatórios (aumento da expressão de moléculas de adesão, recrutamento de células mononucleares inflamatórias e liberação local de citocinas), mecanismos de reparo (deposição de colágeno), bem como fatores anatômicos, uma vez que a arteriosclerose ocorre preferencialmente em áreas de bifurcação arterial, onde a força de cisalhamento (*shear stress*) é menor. Várias revisões sobre este tema são facilmente encontradas na literatura^{19,20}.

Apesar de a arteriosclerose se desenvolver essencialmente em um ambiente hiperlipêmico, a hipertensão acelera e agrava este processo. Alguns mecanismos biológicos foram sugeridos para explicar esse efeito. Assim, por

exemplo, a pressão elevada aumenta o estresse oxidativo, que é um conhecido fator gerador de arteriosclerose²¹. Além disso, a hipertensão induz a expressão de moléculas de adesão²² e a produção de citocinas²³ nas artérias. A HAS também pode levar a uma maior peroxidação de lipídeos, outro conhecido fator iniciador de arteriosclerose²⁴.

Recentemente foi demonstrado que o estresse biomecânico induz a expressão de receptores *scavenger* da classe A, que são internalizadores de LDL oxidada²⁵. Como essa internalização pode ser um dos gatilhos da aterogênese, este pode ser um ponto de ligação entre hipertensão (do ponto de vista mecânico) e arteriosclerose.

Não custa lembrar que o papel da agressão mecânica na progressão da insuficiência renal já é bastante conhecido²⁶. Parece que a pressão exercida sobre diferentes estruturas vasculares é um estímulo mecânico gerador de efeitos biológicos importantes.

Referências

1. Anderson TW. Re-examination of some of the Framingham blood pressure data. *Lancet* 1978; 2: 1139-41.
2. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
3. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Lancet* 1980; 1: 1261-7.
4. Report by the Management Committee. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet* 1985; 1: 1349-54.
5. Sen S, Taraz RC, Khairallah PA, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974; 35: 775-81.
6. Folkow B, Hallback M, Lundgren G, Weiss L. Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand* 1970; 79: 373-8.
7. Patterson Jr JL, Goetz RH, Doyle JT et al. Cardiorespiratory dynamics in the ox and giraffe, with comparative observations on man and other animals. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 127 (1): 393-413.
8. Editorial: The giraffe's parameter. *Lancet* 1974; 2 (7895): 1491-2.
9. Moghadasian, MH. Experimental atherosclerosis. A historical overview. *Life Sci* 2002 70: 855-65.
10. Kannel WB, Neaton SB, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,448 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112: 825-36.
11. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1-8.
12. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9227): 366-72.
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 145-53.
14. 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) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
16. Vasan RS, Larson MG, Leip EP. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001; 345: 1291-1297.
17. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among

- 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
18. Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB e Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171-6.
19. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995; 25: 155-61.
20. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-26.
21. Sharma RC, Crawford DW, Kramsch DM et al. Immunolocalization of native antioxidant scavenger enzymes in early hypertensive and atherosclerotic arteries: role of oxygen free radicals. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; 12: 403-15.
22. Liu Y, Liu T, McCarron RM et al. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996; 270: H2125-31.
23. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner, et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372-8.
24. Keidar S, Kaplan M, Shapiro C et al. Low density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a potential role for angiotensin II. *Atherosclerosis* 1994; 107: 71-84.
25. Sakamoto H, Aikawa M, Hill CC et al. Biomechanical strain induces class A scavenger receptors expression in human monocyte/macrophage and THP-1 cells. *Circulation* 2001; 104: 109-14.
26. Zatz R e Fujihara CK. Mecanismos de progressão das glomerulopatias progressivas. In: Soares V, Ribeiro Alves MA e Toledo RT. *Glomerulopatias. Patogenia, clínica, tratamento*. São Paulo: Sarvier, 1999; pp. 252.

Réplias

Na sua argumentação, a Dra. Nereida dividiu os hipertensos de acordo com o risco cardiovascular, em pacientes com risco modificável e pacientes com risco não-modificável. Os riscos não-modificáveis são idade, sexo masculino, hereditariedade (parentes de primeiro grau com evento mórbido abaixo dos 55 anos) e dislipidemia familiar. Por sua vez, os riscos modificáveis incluem dieta, tabagismo, alcoolismo, obesidade, estresse, sedentarismo, período pós-menopausa, HVE, personalidade do tipo A, dislipidemia não-familiar, fibrinogênio elevado, homocisteína elevada, resistência à insulina, diabetes e hiperuricemia. Assim, ela conclui que “indivíduos do sexo feminino, jovens, sem eventos morbidos entre os familiares e sem outros fatores de risco modificáveis podem não apresentar risco cardiovascular aumentado”.

Aqui se impõe uma pergunta: uma moça jovem, sem história familiar, sem hiperlipidemia ou outro fator de risco identificável presente e com pressão arterial elevada não deve ser tratada? Digamos que os níveis pressóricos sejam de 160 x 100 mmHg, esta paciente continua prescindindo de tratamento?

A seguir foi discutido o problema do hipertenso falso positivo ou hipertensão do avental branco, bem como a possibilidade de haver hipertensão secundária. Bem, consideremos que nossa paciente jovem e sem fatores de risco foi exaustivamente investigada para hipertensão secundária e recebeu o diagnóstico de hipertensão essencial. Além disso, essa jovem teve sua pressão monitorizada ambulatorialmente e foi descartada a hipótese de hipertensão do avental branco. Essa paciente hipertensa prescinde de tratamento?

Continuou-se a investigação de nossa hipotética paciente e não foi evidenciado nenhum indício de lesão em órgãos-alvo. Ela não tem microalbuminúria, seu ecocardiograma é normal e seu fundo de olho não apresenta nenhuma lesão. Esta paciente deve ficar sem receber tratamento? Lembremos que é uma paciente jovem, com cerca de 20 anos, por exemplo. Portanto, ela pode ter 30, 40 anos de cifras tensionais elevadas em sua vida futura. A conduta deve ser esperar o aparecimento da microalbuminúria para iniciar o tratamento?

Optamos por apresentar um caso de forma alegórica para ressaltar um ponto de fundamental importância clínica: não há nenhuma evidência até a presente data de que um paciente hipertenso possa ficar sem tratamento para a hipertensão. Esta deve ser a mensagem mais importante desta série em discussão: pelo menos por enquanto, devemos continuar tratando todos os nossos pacientes hipertensos. A questão é seríssima, uma vez que pode ter também importância legal. Deve ser lembrado que nos dias de hoje é proibitivo fazer estudos clínicos que envolvam o tratamento de hipertensos com placebo.

Isso posto, podemos considerar algumas hipóteses. Nada impede de haver um marcador, por exemplo, um gene ou uma proteína ainda não conhecida, que discrimine pacientes hipertensos que não evoluem com risco cardiovascular aumentado. Deve ser lembrado que na série de Janeway, citada anteriormente, não são 100 % dos pacientes hipertensos que evoluem para doença cardiovascular. Assim, é possível que existam pacientes imunes à hipertensão devido a algum fator desconhecido.

Há dois problemas fundamentais em relação a essa hipótese, primeiro é saber por quantos anos um paciente deve ser seguido para ser considerado isento de risco. A esse respeito devemos lembrar que as populações com estilo de vida ocidental têm envelhecido paulatinamente. Portanto, os indivíduos vivem mais e ficam mais tempo submetidos aos efeitos da hipertensão. O segundo problema é mais sutil, mas não menos importante. Até, hoje embora se tenha exaustivamente procurado, não foram identificados genes causadores da hipertensão arterial, e esta síndrome ganhou o adjetivo de “poligênica”, o que significa pouco mais do que “idiopático”.

Por outro lado, poder-se-ia identificar um conjunto de fatores que protegem o hipertenso da lesão de órgãos-alvo. Entretanto, gostaria de ressaltar que a

identificação de múltiplos fatores tanto causadores quanto protetores pode transformar o entendimento e o uso clínico destes marcadores tão complexos quanto a própria hipertensão em si.

Um outro ponto que pode ser considerado é que na nossa apresentação inicial, ao apontarmos os trabalhos que mostram benefício do controle da pressão arterial, citamos “*trials*” que empregaram inibidores do sistema renina-angiotensina como anti-hipertensivos. É notório que a angiotensina II tem efeitos fisiopatogênicos na lesão aterosclerótica que independem do efeito sobre a pressão arterial, podendo ser que o benefício ganho com o uso destes fármacos seja justamente devido ao bloqueio dos efeitos não-hipertensivos da angiotensina II. Entretanto, deve ser lembrado que, pelo menos em populações sob risco, o

efeito benéfico da diminuição da pressão arterial independe da classe de droga utilizada. Como exemplo já havíamos citados os efeitos benéficos de betabloqueadores (*UKPDS*) e bloqueadores de canais de cálcio (*HOT Study*) em pacientes diabéticos.

Como última observação, lembramos que pacientes que receberam pontes de safena não têm nenhuma lesão semelhante à aterosclerose em suas veias. Entretanto, uma vez interpostas na árvore arterial, estas veias podem desenvolver e comumente desenvolvem aterosclerose. Devemos lembrar que o paciente é o mesmo, os genes são os mesmos, a lipemia é a mesma e a única coisa que mudou foi a pressão ao qual o vaso foi submetido.

Miguel Luiz Graciano

Não há dúvidas quanto à associação da hipertensão arterial com maior morbimortalidade cardiovascular, fato comprovado por vários estudos populacionais. Sabemos dos efeitos da hipertensão arterial na disfunção sistólica e diastólica do miocárdio, nas lesões renais, na doença vascular cerebral e, mesmo que como coadjuvante, no processo da aterosclerose. Por outro lado, como foi citado anteriormente, alguns trabalhos realizados com grupos populacionais de hipertensos, ou seja, idosos e indivíduos de meia-idade com hipertensão diastólica, ou mesmo com hipertensos do avental branco, evidenciaram risco cardiovascular semelhante aos normotensos.

No caso da hipertensão diastólica em idosos e indivíduos de meia-idade, talvez a baixa associação com doenças cardiovasculares resida na menor pressão de pulso (diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica). Maior

pressão diastólica nestes grupos pode indicar menor rigidez arterial, uma vez que, quando a rigidez aumenta, ocorre elevação da pressão sistólica e diminuição da diastólica. Tal fato é explicado pelo aumento da velocidade do sangue ejetado na sístole ao não encontrar vasos complacentes, com reflexão precoce da onda de pressão, que normalmente ocorreria na diástole, ainda na sístole, havendo ampliação da pressão sistólica e redução na diastólica.

Em relação à hipertensão do avental branco, como os estudos não têm resultados concordantes, não se sabe o real risco cardiovascular desses indivíduos.

Se, ao invés de pensarmos no âmbito populacional, considerarmos o individual, ou seja, se analisarmos caso a caso, alguns indivíduos, apesar de hipertensos sem controle, não apresentarão eventos mórbidos como a maioria, ou, ao menos, terão uma evolução mais lenta de lesões de órgãos-alvo. Que

fatores protetores alguns indivíduos teriam para não apresentar lesões de órgãos-alvo, apesar de serem hipertensos? É neste âmbito que ainda não conhecemos todos os fatores envolvidos, genéticos ou adquiridos, sejam protetores ou mesmo a ausência de fatores lesivos.

De qualquer forma, é importante ressaltar que, atualmente, não há informações suficientes para deixar de tratar e acompanhar qualquer indivíduo com hipertensão arterial. Na hipertensão do avental branco, por exemplo, como não é bem esclarecida a necessidade de tratamento medicamentoso, em geral tem-se avaliado cada caso, muitas vezes optando-se pelo tratamento não-medicamentoso quando o indivíduo não tem outros fatores de risco maiores ou lesões de órgãos-alvo associadas.

Nereida Kilza da Costa Lima

Comentários do Moderador



Neste fascículo da *Revista Brasileira de Hipertensão* duas vertentes de um segundo aspecto polêmico foram objeto de excelentes artigos redigidos pelos colegas

Nereida K. da Costa Lima e Miguel Luiz Graciano, dando continuidade à seção “Controvérsias em Hipertensão Arterial”, mais uma das importantes iniciativas do Editor da Revista.

O aspecto abordado nos dois artigos – a existência ou não de portadores de hipertensão arterial com risco cardiovascular semelhante ao de normotensos – é matéria ainda em debate devido à inexistência de estudos cujo objetivo é solucionar esta questão da mais alta importância. Para responder se a hipertensão arterial pode repercutir de forma variável nos indivíduos acometidos, há que se observar, por tempo prolongado, uma amostra representativa de hipertensos, para verificar se há subgrupos que desenvolvem ao lado de outros que não desenvolvem complicações. Como estudos com este perfil são hoje em dia considerados antiéticos, a probabilidade de encontrar uma solução para o dilema é muito pequena. Existem na literatura, até vão os nossos conhecimentos, seis grandes estudos de avaliação do

tratamento anti-hipertensivo em indivíduos não-idosos, nos quais um dos grupos de pacientes não recebeu nenhuma terapêutica ativa. Destes estudos, dois merecem destaque pelo tempo maior de observação, a saber:

1. “*The Oslo Study*”¹, com seguimento médio de 5,5 anos, idade média de 45 anos e pressão diastólica entre 90 e 110 mmHg e

2. “*The Medical Research Council*”², com o mesmo tempo de observação, idade média de 52 anos e pressão diastólica entre 95 e 109 mmHg.

No primeiro estudo, 106 pacientes tiveram complicações tendo havido 9 óbitos em um universo de 379 pessoas. No segundo estudo, estes números foram 1.835 complicações e 251 óbitos em um universo de 8.654 indivíduos.

Uma possível leitura desses resultados é a de que 70% a 75% dos hipertensos sobreviveram pelo período de observação sem nenhum problema aparente. Esses números são significativamente menores do que os observados nos grupos de hipertensos submetidos à terapêutica anti-hipertensiva. Dessa forma, pode-se concluir que em uma população de hipertensos, os tratamentos utilizados nos dois estudos citados reduzem o risco cardiovascular. Ao lado dessa conclusão, existem indicações que permitem que se conjecture que um número substan-

cial de portadores de hipertensão evolui sem problemas na ausência de tratamento. Certamente isso é verdade para o tempo de observação de 5,5 anos, que é um período curto comparado à perspectiva de sobrevivência de pessoas de 45 a 50 anos de idade.

Na eventualidade de existirem portadores de hipertensão sem risco aumentado, trata-se de um fenômeno da maior importância pelas suas repercussões econômicas, sociais, na saúde pública etc. A existência de tal fenômeno não é uma possibilidade remota. A título de exemplo, recentemente foi verificado que existem indivíduos com diferentes respostas de função endotelial ao fumo e a fatores nutricionais de acordo com variantes de polimorfismo do gene da sintase do óxido nítrico³.

Concluindo, terminamos com uma falta de resposta definitiva à questão proposta, mas esperamos que os prezados leitores passem a refletir a respeito e talvez se proponham a estudar a questão por meio de projetos de pesquisa adequados. Colocamo-nos à disposição para ampliarmos a discussão sobre o tema (jheimann@usp.br).

Joel C. Heimann

Moderador

Professor Livre-Docente da

FMUSP

Referências

1. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.

2. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.

3. Leeson CPM, Hingorani AD, Mullen MJ, Jeerooburkhan N, Kattenhorn M, Cole

TJ, Muller DRP, Lucas A, Humphries SE, Deanfield JE. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002; 90: 1153-8.