

Hipertensão e dislipidemias

Francisco A. H. Fonseca, Walter Kuymijian, Maria C. O. Izar, Silvia S. M. Ihara

Resumo

A hipertensão e a aterosclerose constituem uma condição alarmante para a morbidade e mortalidade dos pacientes renais crônicos. Aumento na prevalência da nefropatia hipertensiva como causa de doença renal em estágio final tem sido relatado nos EUA e na Europa. Nestes pacientes, a mortalidade cardiovascular é 10 a 20 vezes maior do que a observada na população geral e está presente em aproximadamente metade dos pacientes em tratamento dialítico.

A hipertensão acelera o desenvolvimento da aterosclerose e as dislipidemias agravam a doença renal hipertensiva, a hipertrofia miocárdica e os eventos cardiovasculares do paciente hipertenso.

O tratamento da hipertensão arterial pode modificar o perfil lipídico e a aterosclerose induzida pela hiperlipidemia. Da mesma forma, o tratamento hipolipemiante pode reduzir a pressão arterial, atenuar a disfunção endotelial da aterosclerose e diminuir o dano renal.

Palavras-chave: Hipertensão; Dislipidemia; Doença renal.

Recebido: 04/06/02 – Aceito: 12/08/02

Rev Bras Hipertens 9: 268-272, 2002

A hipertensão e a aterosclerose constituem uma condição alarmante para a morbimortalidade dos pacientes renais crônicos. Aumento na prevalência da nefropatia hipertensiva como causa de doença renal em estágio final tem sido relatado nos EUA e na Europa. Nestes pacientes, a mortalidade cardiovascular é 10 a 20 vezes maior do que a observada na população geral e está presente em aproximadamente metade dos pacientes em tratamento dialítico¹.

A hipertensão acelera o desenvolvimento da aterosclerose² e alguns dos fatores de risco para a aterosclerose, como as dislipidemias, parecem associadas ao agravamento da doença renal hipertensiva³, à hipertrofia miocárdica⁴ e aos eventos cardiovasculares do paciente hipertenso⁵. Por outro lado, o tratamento da hipertensão arterial pode modificar o perfil lipídico⁶ e a aterosclerose induzida pela hiperlipidemia⁷. Da mesma forma, o tratamento hipolipemiante

pode reduzir a pressão arterial⁸, atenuar a disfunção endotelial da aterosclerose⁹ e diminuir o dano renal¹⁰, além de inibir a transcrição de fatores *c-jun* e *c-fos* mediados pela angiotensina II¹¹.

O papel da hipertensão arterial e da hiperlipidemia na aterosclerose e na doença renal foi recentemente demonstrado experimentalmente por Knowles et al.³. Os autores investigaram a interação entre elevação da pressão arterial e aterosclerose por

Correspondência:

Francisco A. H. Fonseca
Setor de lípidos, aterosclerose e biologia vascular
Escola Paulista de Medicina
Rua Pedro de Toledo, 458
CEP 04039-001 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 5575-0052
E-mail: lipides.dmed@unifesp.epm.br

meio de camundongos transgênicos para a perda da expressão do gene da eNOS, levando à hipertensão arterial e do gene da apoE, determinando hiperlipidemia e aterosclerose. Os autores criaram experimentalmente três diferentes genótipos: camundongos hipertensos com perfil lipídico normal (denominados nnEE), normotensos e hiperlipidêmicos (NNee) e, finalmente, hipertensos e hiperlipidêmicos (nnee). Não houve diferenças na pressão arterial entre nnee e nnEE, tampouco nos níveis de colesterol entre os camundongos nnee e NNee. Entretanto, o dano renal foi significativamente maior nos animais que apresentavam as duas alterações (nnee). Não foram encontradas calcificação glomerular ou deposição lipídica nos animais apenas hipertensos, e o tratamento com enalapril preveniu apenas parcialmente o dano renal, sugerindo que o controle adequado da hipertensão arterial não previna completamente a injúria renal, aspecto que mereceu uma ampla discussão e comentários deste artigo¹².

Outro aspecto não menos relevante diz respeito ao impacto do tratamento da hipertensão arterial nos eventos cardiovasculares. O enchimento coronariano ocorre na diástole, enquanto para os demais vasos se faz na sístole. Estes aspectos possivelmente explicam a completa reversão do risco epidemiológico atribuído ao tratamento da hipertensão arterial com relação ao acidente vascular encefálico, mas um efeito apenas parcial nos eventos coronarianos¹³.

De fato, os estudos epidemiológicos nos mostram que alguns tratamentos da hipertensão arterial, sobretudo com altas doses de diuréticos ou betabloqueadores foram incapazes de reduzirem a incidência de eventos coronarianos ou modificarem a mortalidade global, embora a redução

no acidente vascular encefálico seja evidente e significativa¹⁴.

Entretanto, alguns estudos mais recentes com a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (*HOPE*¹⁵ e *PROGRESS*¹⁶) mostraram benefícios marcantes na doença coronariana, sem uma clara relação com a redução da pressão arterial. Nos últimos anos, uma outra classe de anti-hipertensivos, os antagonistas do receptor da angiotensina II, tem recebido considerável atenção por também propiciarem redução dos eventos cardiovasculares, incluindo os coronarianos, benefícios na regressão da hipertrofia miocárdica¹⁷ e na proteção renal¹⁸.

De fato, estas duas classes de agentes anti-hipertensivos têm amparo experimental ao benefício na aterosclerose, e um novo paradigma no tratamento da hipertensão arterial parece emergir a partir destes estudos, o de que a simples redução da pressão arterial não parece suficiente para atenuar o dano aos órgãos-alvo presentes na hipertensão, sobretudo para o coração e os rins.

Um outro aspecto de extrema importância sobretudo para os países em desenvolvimento, nos quais se insere o Brasil, é o modelo de aterosclerose previsto para os próximos anos. Dada a crescente migração de populações rurais para as grandes cidades e a adoção de um estilo de vida inadequado, a obesidade, a hipertensão e a dislipidemia reunidas na síndrome metabólica serão responsáveis por um aumento considerável de indivíduos diabéticos e hipertensos e, conseqüentemente, de um aumento ainda maior na incidência de eventos cardiovasculares.

Também neste aspecto a escolha do(s) fármaco(s) anti-hipertensivo(s) e a atenção à dislipidemia podem ser cruciais na morbimortalidade cardiovascular. O estudo *HOPE* mostrou que a incidência de novos casos de

diabetes foi menor para os pacientes que receberam o inibidor da enzima conversora da angiotensina, uma droga que parece melhorar a sensibilidade do receptor da insulina. Ao contrário, o uso de diuréticos tiazídicos, sobretudo em doses mais elevadas parece propiciar efeitos deletérios na glicemia e perfil lipídico. Ainda neste contexto, drogas como a indapamida e a espirolactona apresentam benefícios no estresse oxidativo¹⁹ e esta última na função endotelial²⁰, que pode ter sido determinante para a redução de mortalidade observada no estudo *RALES*²¹.

O uso de diuréticos tem sido recomendado entre as drogas para o tratamento inicial da hipertensão arterial. O seu baixo custo e a efetividade são incontestes, todavia, na hipertensão arterial Rubanyi²² tem sugerido que o aumento da pressão transmural possa comprometer a função endotelial por vários mecanismos, entre estes a menor ativação de canais de potássio, levando a menor hiperpolarização de membrana, mais inativação de NO por excessiva presença de ânion superóxido (formando peroxinitrito) e mais estímulo à formação de prostanoídes vasoconstritores. A célula despolarizada propicia maior entrada de cálcio e favorece a constrição vascular. Desta forma, o uso de diuréticos, sobretudo em altas doses, pode favorecer um agravamento da disfunção endotelial por espoliação de potássio e magnésio intracelulares, dois constituintes fundamentais na dilatação vascular, o primeiro para a hiperpolarização da membrana e o segundo no deslocamento de cálcio dos sítios de interação com as proteínas da contração²³.

Recentemente em nosso laboratório tivemos a oportunidade de comparar os efeitos da hidroclorotiazida e do quinapril, isoladamente e combinados na aterosclerose experimentalmente

induzida em coelhos na Nova Zelândia (Figura 1). Ao lado de melhor resposta vasorrelaxante endotelial, o quinapril atenuou a aterosclerose nos diversos parâmetros morfológicos analisados (área da íntima, relação íntima/média, perímetro da placa e sua maior altura), porém este benefício foi abolido quando da adição do diurético ao inibidor da enzima conversora da angiotensina²⁴.

Alguns aspectos da doença hipertensiva, entre estes, a microalbuminúria, também têm sido associados à hiperlipidemia. Campese et al.²⁵ encontraram maiores níveis séricos de colesterol total, triglicérides e Lp (a), e menores de HDL-colesterol em pacientes com microalbuminúria (30 a 300 mg/24 horas ou 20 a 200 µg/min) ao lado de maior incidência de eventos cardiovasculares nestes pacientes, sugerindo que estas alterações lipídicas possam contribuir para a maior incidência de complicações cardiovasculares. Em nosso meio, Magalhães²⁶ encontrou níveis mais baixos de HDL-colesterol como uma das características de jovens com maiores níveis de pressão arterial. A causa para um menor valor do HDL-colesterol na hipertensão arterial essencial sem microalbuminúria não está bem esclarecida, mas sugere um comprometimento do transporte reverso do

colesterol, favorecendo maior desenvolvimento de aterosclerose. Entretanto, na população de diabéticos, a microalbuminúria representa um achado comum e marcador de dano glomerular, preditor de subsequente desenvolvimento de proteinúria e progressiva insuficiência renal²⁷.

Outro aspecto interessante envolvendo dislipidemia e hipertensão arterial refere-se aos acidentes vasculares encefálicos. Uma série de estudos com o emprego de diferentes estatinas, em pacientes com níveis aumentados²⁸, limítrofes²⁹ ou praticamente ideais de lipídios³⁰, mostrou consistente redução de acidentes vasculares encefálicos³¹. Por outro lado, uma metanálise envolvendo 45 estudos prospectivos com a ocorrência de 13.000 acidentes vasculares encefálicos revelou ausência de associação com o nível de colesterol³². Além disso, outra revisão de 18 estudos asiáticos com 1.044 acidentes vasculares encefálicos mostrou que níveis mais baixos de colesterol não estão relacionados com maior ocorrência de acidentes vasculares hemorrágicos³³. Todos estes aspectos sugerem que o uso de estatinas reduz com segurança a incidência de acidentes vasculares encefálicos por mecanismos possivelmente vasculares (ações pleiotrópicas), ao

menos parcialmente independentes da redução lipídica.

Várias situações clínicas associadas à hipertensão arterial, como a síndrome metabólica, também apresentam maior risco trombótico (disfunção endotelial, aumento de fibrinogênio e PAI-1, maior ativação plaquetária e da via intrínseca e extrínseca da coagulação. Neste aspecto, aumento de LDL-colesterol e reduções de HDL-colesterol propiciam risco trombótico adicional, pela maior ativação plaquetária³⁴. Como uma redução do HDL-colesterol tem sido associado à hipertensão arterial, maior risco trombótico pode estar presente nestes pacientes.

Em conclusão, a dislipidemia agrava a lesão de órgãos-alvo na hipertensão arterial, determinando maior incidência de eventos coronários e maior deterioração da função renal. Agentes hipolipemiantes, como as vastatinas, são capazes de atenuar a aterosclerose por mecanismos que vão além da redução lipídica, melhorando a função endotelial, diminuindo o risco trombótico, a inflamação e a proliferação celular. Além disso, reduzem a hipertensão arterial e parecem importantes na proteção renal em presença de hipertensão arterial.

Vários estudos têm sugerido que a escolha do agente anti-hipertensivo pode modificar a evolução da aterosclerose e atenuar o dano em órgãos-alvo, a despeito do mesmo nível pressórico obtido com outros agentes anti-hipertensivos.

Com base nessas informações, é bastante provável que num futuro próximo novas diretrizes sobre o tratamento da hipertensão arterial contenham recomendações mais enfáticas sobre o controle dos lipídios ou para a escolha preferencial do agente anti-hipertensivo, trazendo por um lado maior responsabilidade ao clínico, mas por outro propiciando a este a possibilidade de uma mudança na história natural da doença hipertensiva, muito além do simples controle dos níveis pressóricos.

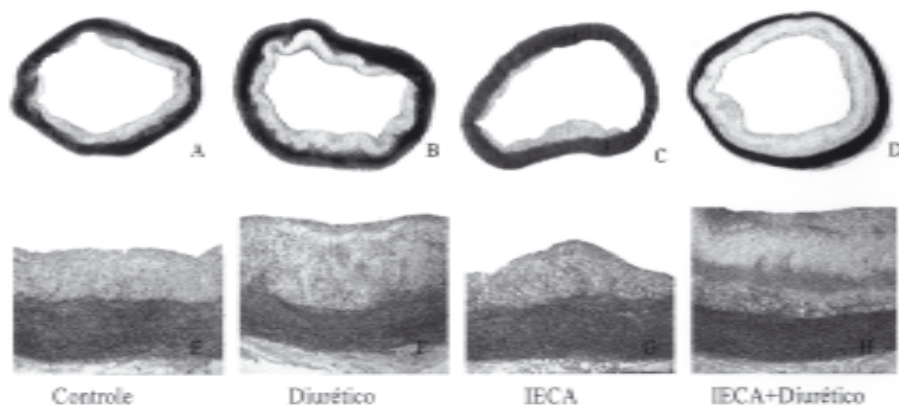


Figura 1 – Fragmentos da aorta mostrando marcada redução do espessamento intimal pelo tratamento com o inibidor da ECA. A, B, C e D são espécimes corados por Oerhoeff (x6) e HE (x40).

Abstract

Hypertension and dyslipidemia

Hypertension and atherosclerosis are two important and related risk factors associated with the morbidity and mortality of patients with chronic renal failure. Increased prevalence of hypertensive nephropathy as a major cause of end stage renal disease has been reported in USA and Europe. Among these patients, the cardiovascular morbidity is estimated around 10 to 20 times that observed in the general population and may be present in half of patients under dialysis.

Hypertension accelerates the development of atherosclerosis. On the other hand, dyslipidemias are associated to a higher damage of hypertensive renal disease, as well as to myocardial hypertrophy and to the incidence of cardiovascular events in hypertensive patients.

Treatment of hypertension can modify the lipid profile and atherosclerosis induced by hyperlipidemia. In addition, hypolipidemic treatment can reduce blood pressure, and improvement in endothelial dysfunction and in renal damage has been observed.

Keywords: Hypertension; Dyslipidemia; Renal disease.

Rev Bras Hipertens 9: 268-272, 2002

Referências

- Parfrey OS. Cardiac disease in dialysis patients: Diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 58-68.
- Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13: 2-12.
- Knowles JW, Reddick RL, Jenneth C et al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS^{-/-}-ApoE^{-/-} mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000; 105: 451-8.
- SU Sheng-Fang, Hsiao Chia-Ling, Chu Chia-Wei et al. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 514-8.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol levels and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
- Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122: 135-41.
- Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial Nuclear Factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-41.
- Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1497-9.
- Silva EP, Fonseca FAH, Ihara SSM et al. Early benefits of pravastatin to experimentally induced atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 389-95.
- Park Joon-Keun, Muller DN, Mervaala EMA et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure and cholesterol lowering effects. *Kidney Intern* 2000; 58: 1420-30.
- Kreuzer J, Watson L, Herdegen T et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on PDGF and angiotensin II-mediated signal transduction: suppression of c-Jun and c-Fos in human smooth muscle cells in vitro. *Eur J Med Res* 1999; 4: 135-43.
- Zuccala A. Dyslipidemia and Hypertension: Twin Killers in renal vascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1319-23.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Pt 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS). XI European Congress of Hypertension, 2001, Italy.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-6919.
- Vergely C, Walker MK, Zeller M et al. Antioxidant properties of indapamide, 5-

- OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance. *Mol Cell Biochem* 1998; 178: 151-5.
20. Farquharson CAH, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-7.
 21. Pitt B, Zannada F, Remme WJ et al. for the Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
 22. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 4): S1-14.
 23. Fonseca FAH, Paiva TB, Silva EG et al. Dietary magnesium improves endothelial dependent relaxation of balloon injured arteries in rats. *Atherosclerosis* 1998; 139: 237-42.
 24. Fonseca FAH, Izar MCO, Ihara SSM et al. Efeitos pleiotrópicos de anti-hipertensivos na aterosclerose experimental. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2002; 2: 45 (abs).
 25. Campese VM, Bianchi S, Bigassi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Intern* 1999; 56 (suppl 71): S10-13.
 26. Magalhães MEC. Agregação familiar de fatores de risco cardiovascular em uma amostra populacional marcada pelo percentil de pressão arterial de crianças e adolescentes. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.
 27. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
 28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
 30. The MRC/BHF Heart Protection Study: Preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53-6.
 31. Van Mil AHM, Westendorp RGJ, Bollen ELEM et al. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke. *Drugs* 2000; 59: 1-6.
 32. Prospective Study Collaboration. Cholesterol, diastolic pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
 33. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801-7.
 34. Rosenson RS, Tangney CC. Antithrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.