

HIPERTENSÃO

- Hipertensão e aterosclerose
Aspectos fisiológicos
- Hipertensão e aterosclerose
Aspectos fisiopatológicos
- Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular –
Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos
Discussão de caso
- Implicações dos resultados do estudo ALLHAT para a prevenção de eventos cardiovasculares
- Hipertensão como fator maior de risco de aterosclerose
- Fatores intervenientes na medida da pressão arterial na pessoa idosa
- Tratamento da hipertensão arterial em pacientes coronariopatas
- A interação sinérgica entre dislipidemia e hipertensão arterial
Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica

A realização, no Brasil, do “20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension”, em São Paulo, SP – 15 a 19 de fevereiro de 2004

A identificação precoce e o tratamento regular e eficaz da hipertensão têm sido verdadeiros desafios para a atividade médica, inclusive no Brasil.

Grandes levantamentos epidemiológicos, como o EuroAspire, na Europa, revelam que, apesar dos esforços das sociedades médicas e de parte das autoridades governamentais de saúde, os quadros hipertensivos, mesmo quando identificados, permanecem muitas vezes sem controle terapêutico adequado.

Os próprios pacientes hipertensos são os principais responsáveis por essa situação, já que teimam em não seguir a orientação médica a longo prazo, em decorrência, sobretudo, da ausência de manifestações clínicas mais expressivas, em particular nas fases iniciais da doença.

Por outro lado, o comportamento médico mostra-se heterogêneo e, às vezes, incoerente diante das evidências claras e objetivas que confirmam o importante envolvimento das cifras pressóricas cronicamente elevadas na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais e de múltiplas afecções cardiovasculares.

No último encontro anual da Associação Americana do Coração (“American Heart Association”), realizado em Orlando, Flórida, em novembro de 2003, foram apresentados estudos mostrando que em pesquisa sobre a performance de médicos norte-americanos, realizada em cerca de 400 hospitais dos EUA, pouco mais de 40% dos profissionais avaliados observaram efetivamente as recomendações dos guias de orientação (“guidelines”). Isso significa que fatores de risco fundamentais para a saúde cardiovascular, como a hipertensão, deixam de ser abordados dentro de parâmetros ideais de diagnóstico e tratamento.

A situação, em nosso meio, talvez esteja mais equilibrada, especialmente depois que o Ministério da Saúde implementou medidas oportunas, disponibilizando três classes de anti-hipertensivos básicos: betabloqueador, inibidor da ECA e diurético.

Entretanto, embora deva ser reconhecido o valor incontestável dessa providência e a colaboração sempre dinâmica das Ligas de Hipertensão, ainda há muito o que fazer na prevenção e tratamento da hipertensão, entre nós. Daí a necessidade de apoiar e divulgar ao máximo a realização do 20^o ENCONTRO CIENTÍFICO DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE HIPERTENSÃO, que, sob a presidência do Dr. Artur Beltrame Ribeiro, acontecerá na capital paulista no período de 15 a 19 de fevereiro de 2004.

Dra Maria Helena Catelli de Carvalho
Editora

15 a 19 de fevereiro 20th SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION



PRESIDENTE:
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO
Transamérica Expo Center
São Paulo – SP

Sao Paulo - Brazil www.hypertension2004.com.br

ÍNDICE

Hipertensão e aterosclerose <i>Aspectos fisiológicos</i>	126
Hipertensão e aterosclerose <i>Aspectos fisiopatológicos</i>	131
Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular – Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos <i>Discussão de caso</i>	135
Implicações dos resultados do estudo ALLHAT para a prevenção de eventos cardiovasculares	138
Hipertensão como fator maior de risco de aterosclerose	142
Fatores intervenientes na medida da pressão arterial na pessoa idosa	144
Tratamento da hipertensão arterial em pacientes coronariopatas	149
A interação sinérgica entre dislipidemia e hipertensão arterial <i>Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica</i>	153
Referência em resumo	158
Agenda 2004	162

EXPEDIENTE

Produção Gráfica e Editorial - BG Cultural

Rua Ministro Nelson Hungria, 239 - Conjunto 5 - 05690-050 - São Paulo - SP

Telefax: (11) 3758-1787 / 3758-2197. E-mail: bg@uol.com.br.

Médico / Jornalista Responsável: Benemar Guimarães - CRMSP 11243 / MTb 8668.

Assessoria Editorial: Marco Barbato, Eliane R. Palumbo.

Revisão: Márcio Barbosa.

As matérias e os conceitos aqui apresentados não expressam necessariamente a opinião da Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

HIPERTENSÃO

**Revista da Sociedade
Brasileira de Hipertensão**

EDITORA

DRA. MARIA HELENA C. DE CARVALHO

EDITORES SETORIAIS

MÓDULOS TEMÁTICOS

DR. EDUARDO MOACYR KRIEGER
DR. ARTUR BELTRAME RIBEIRO

CASO CLÍNICO

DR. DANTE MARCELO A. GIORGI

EPIDEMIOLOGIA/PESQUISA CLÍNICA

DR. FLÁVIO D. FUCHS
DR. PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM

FATORES DE RISCO

DR. ARMÊNIO C. GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

DRA. ANGELA MARIA G. PIERIN
DR. FERNANDO NOBRE
DR. WILLE OIGMAN

TERAPÊUTICA

DR. OSVALDO KOHLMANN JR.

BIOLOGIA MOLECULAR

DR. JOSÉ EDUARDO KRIEGER
DR. AGOSTINHO TAVARES
DR. ROBSON AUGUSTO SOUZA SANTOS

PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

CARMELINA DE FÁCIO



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Tel.: (11) 3284-0215

Fax: (11) 289-3279

E-mail: sbh@uol.com.br

Home Page: <http://www.sbh.org.br>

SBH

Sociedade
Brasileira de
Hipertensão

DIRETORIA

Presidente

Dr. Ayrton Pires Brandão

Vice-Presidente

Dr. Robson A. Souza dos Santos

Tesoureiro

Dr. José Márcio Ribeiro

Secretários

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Armando da Rocha Nogueira

Presidente Anterior

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Conselho Científico

Dra. Angela Maria G. Pierin

Dr. Armênio Costa Guimarães

Dr. Artur Beltrame Ribeiro

Dr. Ayrton Pires Brandão

Dr. Carlos Eduardo Negrão

Dr. Celso Amodeo

Dr. Dante Marcelo A. Giorgi

Dr. Décio Mion Jr.

Dr. Eduardo Moacyr Krieger

Dr. Elisardo C. Vasquez

Dr. Fernando Nobre

Dr. Hélio César Salgado

Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.

Dr. João Carlos Rocha

Dr. José Eduardo Krieger

Dr. José Márcio Ribeiro

Dra. Lucélia C. Magalhães

Dra. Maria Claudia Irigoyen

Dra. Maria Helena C. Carvalho

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Dr. Robson A. S. Santos

Dr. Wille Oigman

MÓDULO TEMÁTICO

Hipertensão e aterosclerose

Aspectos fisiológicos

Autores:

Desiderio Favarato

Médico Assistente, Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Doutor em Medicina (Cardiologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Protásio Lemos da Luz*

Professor Associado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Fisiologia do Sistema Arterial

Harvey (1578–1657) e Malpighi (1618–1694) estabeleceram os conceitos básicos do sistema circulatório como sendo formado por sangue, coração, artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias.

As artérias, inicialmente com predomínio de fibras elásticas, tornam-se progressivamente com maior conteúdo de células musculares lisas, chegam até as arteríolas e, finalmente, os capilares. As arteríolas são o principal sítio de resistência à função de bomba do coração – cerca de 50% da resistência total – e também controlam o fluxo sanguíneo aos capilares. A figura 1 apresenta a variação da pressão e do conteúdo sanguíneo dos diversos componentes do sistema vascular. O setor arterial apresenta pressões maiores e pequena capacitância; o inverso ocorre no sistema venoso.

*Endereço para correspondência:

Instituto do Coração (InCor) da FMUSP – Unidade Clínica de Aterosclerose
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar – bloco 2
São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5241 – Fax: (11) 3069-5447
E-mail: daluzp@incor.usp.br

Ao sofrer o influxo de sangue a partir do ventrículo esquerdo, a aorta absorve parte da energia cinética do sangue e a armazena como energia potencial, que é responsável pelo recolhimento elástico das artérias, mecanismo por meio do qual ocorre a transformação de fluxo pulsátil para fluxo contínuo.

Cada tipo de vaso tem funções específicas, como demonstrado no quadro 1.

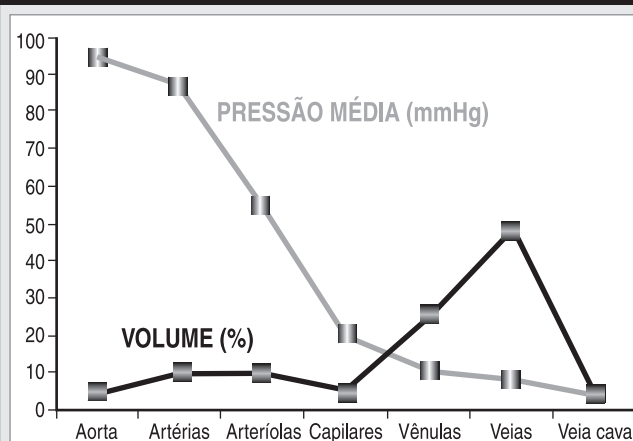
QUADRO 1

COMPONENTES DO SISTEMA VASCULAR

VASO	DIÂMETRO (mm)	FUNÇÃO
Aorta	25 a 30	Diminuir oscilação e distribuição
Artérias médias	1,0 a 4,0	Distribuição
Artérias pequenas	0,5 a 1,0	Distribuição e resistência
Arteríolas	0,01 a 0,50	Resistência (regulação pressão/fluxo)
Capilares	0,006 a 0,01	Trocas
Vênulas	0,01 a 0,5	Troca, coleta e capacitância
Veias	0,5 a 5,0	Capacitância (regulação volume sanguíneo)
Veia cava	35	Coleta

FIGURA 1

PRESSÃO MÉDIA E VOLUME CONTIDO PELOS SETORES SISTÊMICOS DA CIRCULAÇÃO



Estrutura vascular

Os vasos são compostos por três camadas: íntima, média e adventícia. A íntima é composta por uma camada única de células endoteliais imersas em matriz extracelular; a média compõe-se de células musculares lisas, lâminas elásticas, conjunto de fibras colágenas e fibrilas elásticas, todas rodeadas por matriz extracelular. A adventícia é a mais variável de todas as camadas sendo composta por tecido fibroelástico denso, com vasos nutrientes e nervos.

A composição real dessas camadas varia com o tipo de vaso. Grandes artérias são chamadas elásticas devido à grande proporção entre lâminas elásticas e células musculares lisas, enquanto as artérias musculares são menores e têm maior proporção de células musculares lisas. As arteríolas, por sua vez, contêm uma a duas camadas de células musculares lisas. Os capilares são formados por uma única camada de células endoteliais que, ocasionalmente, se apoiam em pericitos, células semelhantes às células musculares lisas e que têm função contrátil e nutritora. As veias geralmente possuem pouca massa muscular.

Os tipos celulares vasculares mais bem estudados são as células endoteliais e as musculares lisas.

A matriz extracelular é o maior componente da parede do vaso, e é o meio em que acontecem a secreção das substâncias produzidas pelos componentes normais ou anormais do vaso, o crescimento e migração celular e os fenômenos inflamatórios. Cinco são os componentes principais da matriz:

1. proteoglicanos, cujas propriedades principais são resistência à deformação, permeabilidade, transporte de elementos a partir do plasma e regulação do metabolismo celular;
2. colágenos tipo I e III, que conferem resistência mecânica, e os colágenos IV, V e VI, que ancoram as células à matriz extracelular, compõem a membrana basal e ligam o colágeno a estruturas não-colagenosas do vaso;
3. elastina, que regula a elasticidade vascular;
4. fibronectina, que está envolvida na adesão célula-célula, adesão célula-moléculas, motilidade celular e ligação específica com colágeno e heparina;
5. laminina, que medeia a ligação entre as células endoteliais e o colágeno IV.

A composição da matriz celular é modulada dinamicamente pelas metaloproteases, enzimas que degradam as proteínas da matriz e participam no seu remodelamento; são secretadas pelas células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos.

Pressão arterial – É o resultado do inter-relacionamento do fluxo, isto é, do débito cardíaco e da resistência vascular. Mantendo-se as outras variáveis constantes, a pressão arterial varia de modo proporcional ao incremento de volume dentro

dos vasos. Esse aumento do volume, em cada ciclo cardíaco, depende da velocidade de influxo dentro das artérias (Q_i = débito cardíaco) e da velocidade de esvaziamento (Q_e = drenagem periférica). Na situação de equilíbrio o influxo é igual ao esvaziamento. Nesse modelo, o volume intra-arterial final se relaciona com a pressão diastólica; o volume inicial com a pressão sistólica e o volume médio com a pressão média. A variação do volume com o tempo (dV/dt) é igual à diferença entre o influxo e o esvaziamento ($Q_i - Q_e$), onde Q_e é dependente da resistência periférica. De acordo com a lei de Ohm, $R = P_{\text{média}}/Q_e$.

Distensibilidade – É o aumento fracional de volume para cada aumento de pressão e é expressa pela fórmula $D = dV/dP$. Volume inicial. A estimulação simpática e níveis elevados de endotelina reduzem a distensibilidade das artérias grandes, de tamanho médio e pequenas, tanto de artérias normais quanto as acometidas por aterosclerose. Esse endurecimento das artérias pode favorecer a gênese e a progressão da aterosclerose^{1,2}.

O aumento da frequência cardíaca e as oscilações hormonais durante o ciclo menstrual também alteram a distensibilidade^{3,4}.

O envelhecimento é acompanhado de redução de distensibilidade, e há correlação inversa entre as alterações da espessura média-íntima das carótidas e a distensibilidade. Em qualquer idade a distensibilidade em mulheres é maior do que em homens⁵.

Complacência – É a variação de volume pela variação de pressão; é dada pela fórmula $C = dV/dp$. Ela se iguala à diferença entre influxo e fluxo de drenagem ($C = dv/dt = Q_i - Q_e$). Logo, $dP/dt = (Q_i - Q_e)/C$. Por essa equação, toda vez que o volume ejetado for maior que o drenado a pressão sobe até que novo equilíbrio seja alcançado. O grau de elevação da pressão arterial não depende da complacência e sim da resistência periférica. A complacência influencia a velocidade com que se alcança o pico: quanto menos complacência mais rápido ele é alcançado.

Pressão de pulso – É a diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica e depende principalmente do volume sistólico e da complacência arterial. Varia de maneira diretamente proporcional ao volume sistólico; se tal volume aumentar, a pressão de pulso sofre aumento proporcional. Contudo, essa pressão varia inversamente à complacência, i. e, quanto menor a complacência, maior a pressão de pulso. A pressão de pulso aumenta ao longo da árvore arterial; assim, a pressão sistólica na artéria radial pode exceder em até 30% aquela da aorta; contudo a pressão arterial média continua similar.

A alteração da complacência arterial periférica é bom marcador de aterosclerose e de risco de eventos cardiovasculares. Além disso, há correlação entre a diminuição da complacência e a presença de fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, hipercolesterolemia e período pós-prandial de dieta gordurosa^{6,7}.

Onda de pulso – Quando os ventrículos se contraem e ejetam sangue nas grandes artérias geram onda de pulso que se transmitem ao longo das artérias. Essa onda tem velocidade muito superior à do sangue e causa abaulamento das artérias; sua sensação tátil é o pulso arterial que palpamos nos locais em que as artérias são acessíveis. Quando as ondas de pulso atingem pontos de bifurcação ocorre certo grau de reflexão e elas retornam até a raiz da aorta. A onda de pulso é uma onda mecânica que é influenciada, principalmente, pelo volume sistólico e pelas propriedades elásticas intrínsecas das artérias. Em artérias mais rígidas, tal como acontece em idosos, a onda de retorno torna-se muito rápida e vai à raiz da aorta ainda durante a sístole, causando aumento do pico sistólico, com aumento da impedância à ejeção ventricular; esse aumento é medido pelo *índice de aumento de Avoglio*. O uso de nitrato de sódio e inibidores da enzima conversora da angiotensina reduz a velocidade da onda reflexiva da onda de pulso, diminuindo o índice de aumento de Avoglio sem alterar a pressão média⁸, demonstrando que a ação do óxido nítrico influencia de modo importante a complacência dos vasos.

Concluindo, a pressão arterial é função da variação temporal da diferença entre o fluxo de entrada e o de drenagem; contudo o fluxo de drenagem depende fundamentalmente da resistência periférica; logo, a pressão arterial média depende somente do débito cardíaco e da resistência periférica ($PAm = \text{débito cardíaco} \times \text{resistência periférica}$).

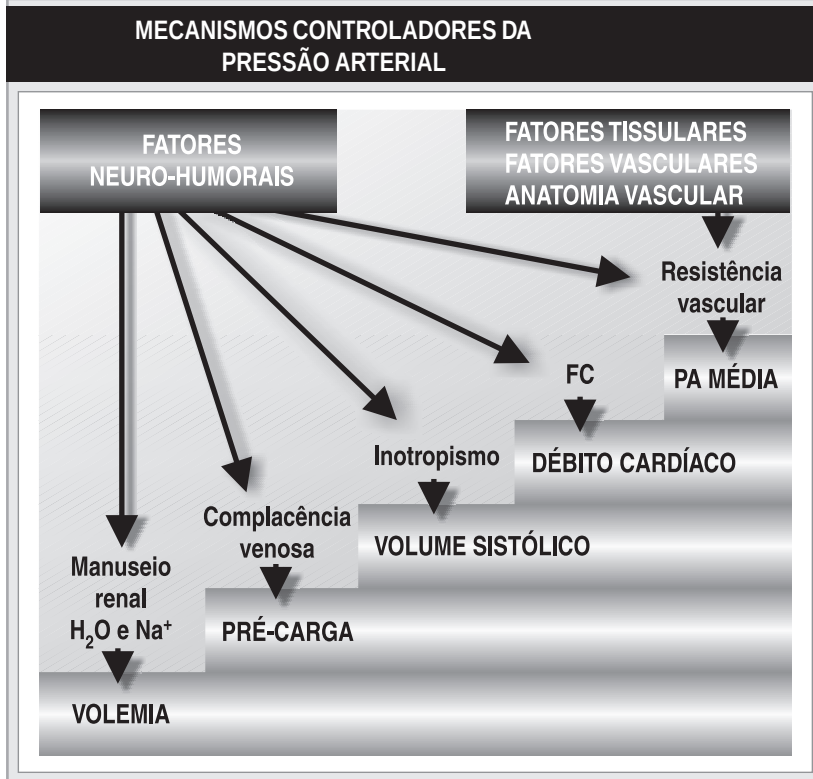
A figura 2 apresenta de modo sintético os fatores que têm influência no controle da pressão.

Mecanismos reguladores da pressão arterial

Vários são os mecanismos reguladores da pressão arterial:

- **Mecanismos de resposta rápida** – são obtidos via barorreceptores, localizados principalmente nos seios carotídeos. Sempre que a parede carotídea é tensionada, o nervo do seio carotídeo, ramo do glossofaríngeo (IX par), estimula áreas inibitórias no centro vasomotor; e este último, o sistema nervoso autônomo, o qual, pelas vias eferentes vagais, reduz a pressão arterial. Os barorreceptores são sensíveis somente às variações da pressão arterial média e se adaptam em um a três dias ao novo sistema de pressão. A angiotensina II modula para baixo a sensibilidade dos barorreceptores, que passam a operar em níveis pressóricos mais elevados. Essa ação da angiotensina, de aumentar o disparo do sistema nervoso autônomo, pode contribuir para a elevação da pressão arterial média na hipertensão devida à

FIGURA 2



angiotensina II, e também manter a pressão arterial média durante estados de hiponatremia. Na maioria das vezes, essa readaptação dos barorreflexos é dependente da área postrema⁹.

As ondas vasomotoras, ou de Traube-Hering, são as oscilações cíclicas da pressão arterial provavelmente devidas à variação da atividade dos barorreceptores ao longo do ciclo cardíaco. Outro mecanismo de ação rápida é a secreção do peptídeo natriurético atrial (ANP), que pertence a uma família de peptídeos natriuréticos cujos outros membros são o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o peptídeo natriurético do tipo C (CNP). O ANP é secretado quando a parede do átrio é distendida; o BNP foi inicialmente detectado no cérebro, contudo está presente nos ventrículos e seus níveis plasmáticos são 20% daqueles do ANP; o CNP é produzido no endotélio vascular e nos rins. O ANP, ao ligar-se ao seu receptor de membrana, causa natriurese, diurese, diminuição da secreção de renina e aldosterona, vasodilatação e modesta queda da pressão arterial. Embora o ANP desempenhe papel no controle da pressão arterial, e seja improvável que sua ausência leve à hipertensão arterial, uma nova classe de agentes anti-hipertensivos, os inibidores da endopeptidase neutra, adicionam o bloqueio da degradação do ANP à inibição da enzima conversora de angiotensina.

- **Mecanismos de ação moderadamente rápida** – são as ações dos hormônios circulantes, tais como catecolaminas, endotelinas, prostaglandinas, óxido nítrico, angiotensina e outros.

- **Mecanismo de regulação de longa duração** – difere daqueles de ação rápida porque é um mecanismo não-adaptativo, e provê um efeito regulador sustentado. Os rins são o centro desse sistema de regulação, controlando a volemia pela absorção de sódio e água, e são influenciados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.

O endotélio e a regulação local do fluxo sanguíneo

O endotélio está no centro do controle do fluxo sanguíneo, pois extrai e inativa hormônios circulantes, além de sintetizar e liberar uma variedade de mediadores vasoativos. Produz mediadores de vasoconstrição e vasodilatação; contudo a principal ação do endotélio normal é vasodilatadora, e sua remoção leva a vasoconstrição¹⁰. Essa função basal vasodilatadora do endotélio parece contrabalançar o contínuo tônus vasoconstritor simpático.

Vasodilatadores produzidos pelo endotélio

- **Óxido nítrico.** É o responsável pelo tônus vasodilatador endotélio-dependente. É sintetizado a partir da L-arginina, por ação da NO-sintase; sua síntese e ações se fazem pela via do segundo mensageiro: o GMP cíclico. Ao agir na guanina-adenilciclase; o NO ativa-a e induz a produção do GMP cíclico, que age na musculatura lisa, relaxando-a; também atua sobre as plaquetas, diminuindo sua adesão e agregabilidade, e modifica a adesividade endotelial aos leucócitos. Mesmo os agentes agregantes, como o ADP e a serotonina secretados pelas plaquetas, estimulam a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, formando um circuito de retroalimentação negativo que previne que plaquetas ativadas causem vasoespasmos e posterior adesão e agregação.

O NO, além de agir sobre os sistemas enzimáticos, reage com os radicais livres de O_2^- , tais como os ânions peróxidos, gerando peróxidos tóxicos (peroxinitrito; $ONOO^-$), ou é inativado para NO_3^- . Tais interações de radicais influenciam o comportamento global da parede vascular e pode levar a disfunção endotelial mesmo quando a produção dos mediadores é normal. A inibição da síntese de NO por análogos da L-arginina, tais como o N-monometil-L-arginina, leva a vasoconstrição, hipertensão e diminuição da capacidade de eliminação de sobrecarga de sódio¹¹.

O estresse de cisalhamento – a força de arrastamento causada pelo fluxo do sangue – é importante estímulo fisiológico para a produção contínua do óxido nítrico¹². Essa vasodilatação mediada pelo fluxo é um mecanismo homeostático que impede que o estresse de cisalhamento atinja níveis que ativem plaquetas e outras células sanguíneas. É um processo que se contrapõe à auto-regulação miogênica, na qual há vasoconstrição em resposta ao aumento da pressão intraluminal.

Há uma diferença importante entre o endotélio arterial e o venoso; este último libera óxido nítrico com acetilcolina ou bradicinina, contudo não sob condições basais e com mediadores derivados de plaquetas. As veias, por não liberarem NO em condições basais, têm aumento da concentração de guanilciclase, o que as torna mais sensíveis aos nitratos administrados.

A perda de NO leva a vasoconstrição, potencia a adesão de plaquetas e leucócitos e em modelos experimentais potencia a aterogênese. Várias condições clínicas, incluindo aterosclerose, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes associam-se à perda dos efeitos mediados pelo NO.

- **Prostanóides.** O endotélio é uma fonte rica de prostaciclina e prostaglandinas E_2 e D_2 . Enquanto a inibição do NO leva a alterações difusas do tônus vascular, a inibição da síntese de prostanóides com aspirina ou outros anti-inflamatórios não apresenta tal impacto. A exceção é o leito renal, onde levam a vasoconstrição, indicando liberação tônica de prostanóides vasodilatadores nesse leito arterial. O fluxo cerebral em adultos também cai com o uso de indometacina, mas não com aspirina e outros inibidores de ciclooxigenase. Os vasodilatadores prostanóides são importantes nas alterações vasculares da inflamação, embora não esteja determinado se sua origem é exclusivamente no endotélio. Nessas situações há aumento da expressão da isoforma indutível da ciclooxigenase (COX-2) e ela contribui para o aumento da síntese de prostaglandinas vasculares na inflamação.
- **Fator hiperpolarizante.** Leva a queda da entrada de cálcio e relaxa os vasos; é particularmente importante em pequenas artérias e arteríolas. Aparentemente existem vários fatores hiperpolarizantes e suas estruturas ainda não estão bem determinadas; contudo, produtos do citocromo P450, o canabinoide anadâmida e os canais especiais de íon potássio são possíveis candidatos. Não está afastada a hipótese de tratar-se de resultado de junções mioendoteliais (“gap junctions”), compostas por conexinas, principalmente em arteríolas¹³.

Vasoconstritores produzidos pelo endotélio

- **Endotelinas.** As endotelinas são uma família de peptídeos vasoconstritores potentes, contendo 21 aminoácidos. Foram descritas as endotelinas 1, 2 e 3 e, pelo menos, dois receptores: o A e o B. Promovem vasoconstrição e crescimento das células musculares lisas; porém os receptores B também induzem a produção de vasodilatadores NO e prostaglandinas. A ligação ao receptor B também é um modo de retirar a endotelina da circulação. Seus efeitos são mediados em parte pelo aumento da concentração de cálcio e em parte por ativação de proteínquinases. A endotelina 1 é potente vasoconstritor e leva a vasoconstrição generalizada, hipertensão e retenção de sódio quando administrada em voluntários normais. Os bloqueadores de receptores A causam vasodilatação local, enquanto os

bloqueadores de ambos os receptores produzem queda da pressão tanto em indivíduos normais quanto em hipertensos. Estudos sugerem que há importantes interações entre o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina e sistema endotelina, todos agindo em conjunto no controle do tônus constritor, sendo que as endotelinas provêm um sistema de fundo de modulação lenta do tônus constritor¹⁴.

Os estímulos à produção de endotelina incluem trombina, insulina, ciclosporina, adrenalina, angiotensina II, cortisol, citocinas pró-inflamatórias, hipoxia e estresse de cisalhamento.

- **Enzima conversora da angiotensina.** Está localizada primariamente na superfície luminal do endotélio, converte a angiotensina I em II e também inativa a bradicinina. A vasculatura pulmonar possui a maior área de endotélio e é importante regulador dos níveis circulantes de angiotensina II; no entanto, a atividade dessa enzima nos vasos sistêmicos pode determinar sua concentração final plasmática. Além disso, os vasos sintetizam renina e seus substratos. A atividade do sistema renina-angiotensina é importante nas doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão e a insuficiência cardíaca^{15,16}.
- **Prostanóides vasoconstritores.** O endotélio produz tromboxano e os endoperóxidos instáveis de prostaglandina: G_2 e H_2 . São vasoconstritores e ativadores de plaquetas. Em modelos animais, a superprodução desses endoperóxidos está implicada na gênese do diabetes e da hipertensão.

- **Superóxido.** Os radicais livres do O_2 , entre eles o ânion superóxido (O_2^-), podem ser originados por ação da NO sintase e da ciclooxigenase. Em neutrófilos e no endotélio, a maior fonte de superóxido é a NADH/NADPH oxidase. Geralmente é destruído pela superóxido dismutase. O desequilíbrio redox está implicado na aterogênese e os radicais livres podem agir como vasoconstritores por destruir os radicais NO.

A figura 2 apresenta os fatores reguladores da pressão arterial.

Implicações das diferenças entre leitos vasculares e função endotelial

O endotélio saudável quiescente promove vasodilatação, inibe ativação de plaquetas e leucócitos, previne trombose e proliferação de células musculares lisas e inibe a angiogênese. Contudo, o endotélio disfuncionante tem a potencialidade de exercer todos os efeitos contrários; ainda mais: a perda das propriedades vasodilatadoras e antitrombogênicas é marcadora de aterogênese e de risco cardiovascular aumentado.

Anticorpos antiendotélio são encontrados nos transplantes, o que pode explicar a disfunção endotelial e a doença vascular nessas situações; a lesão endotelial pós-angioplastia também é responsável pela reestenose. Além disso, as diferenças das células endoteliais venosas podem explicar o aparecimento de lesões em enxertos de veia safena usados em cirurgias de revascularização miocárdica, dado que as veias produzem menos NO.

Referências bibliográficas

1. FAILLA M *et al.* Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens*, v. 17, p. 1117–1123, 1999.
2. TAKAHASHI K *et al.* Elevated plasma endothelin in patients with *Diabetes mellitus*. *Diabetologia*, v. 33, p. 306, 1990.
3. GIANNATTASIO C *et al.* Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension*, v. 42, p. 253–256, 2003.
4. GIANNATTASIO C *et al.* Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 19, p. 1925–1929, 1999.
5. MYERS CW *et al.* Carotid distensibility characterized via the isometric exercise pressor response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 283, p. H2592–H2598, 2002.
6. WILLENS HJ *et al.* Relationship of peripheral arterial compliance and standard cardiovascular risk factors. *Vasc Endovascular Surg*, v. 37, p. 197–206, 2003.
7. NESTEL P. Post-prandial remnant lipids impair arterial compliance. *J Am Coll Cardiol*, v. 37, p. 1929–1935, 2001.
8. STOKES GS, BARTIN ES, GILFILAN KL, KAESEMEYER WH. Interaction between L-arginine, isosorbide mononitrate, and angiotensin II inhibitor on arterial pulse wave. *Am J Hyper*, v. 16, p. 719–724, 2003.
9. BISHOP VS, SANDERFORD MG. Angiotensin II modulation of the arterial baroreflex: role of the area postrema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 27, p. 428–431, 2000.
10. FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v. 288, p. 373–376, 1980.
11. FUJIHARA CK, MICHELLAZZO SM, DE NUCCI G, ZATZ R. Sodium excess aggravates hypertension and renal parenchymal injury in rats with chronic NO inhibition. *Am J Physiol*, v. 266, p. F697–705, 1994.
12. TRAUB O, BERK BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 18, p. 677–685, 1998.
13. TRIGGLE CR, DING H. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: is there a novel chemical mediator? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 29(3), p. 153–160, 2002.
14. HAYNES WG, WEBB DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens*, v. 16, p. 1081–1098, 1998.
15. BREWSTER UC *et al.* The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci*, v. 326, p. 15–24, 2003.
16. SCHIEFFER B, DREXLER H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*, v. 91 (12A), p. 12H–18H, 2003.

MÓDULO TEMÁTICO

Hipertensão e aterosclerose

Aspectos fisiopatológicos

Autores:

Desiderio Favarato

Médico Assistente, Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Doutor em Medicina (Cardiologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Protásio Lemos da Luz*

Professor Associado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução

As doenças associadas à aterosclerose, i.e., doença isquêmica cardíaca e cerebrovascular, foram responsáveis por 24% dos óbitos e 8,3% das internações dos adultos acima de 30 anos, no Sistema Único de Saúde, no ano 2000 no Brasil. Felizmente, há evidência de queda da mortalidade por essas doenças na última década¹.

A doença isquêmica do coração apresenta-se como isquemia silenciosa, angina de peito estável e instável, infarto do miocárdio, morte súbita e insuficiência cardíaca. A doença cerebrovascular causa morte, invalidez por paralisias, afasias e demência.

*Endereço para correspondência:

Instituto do Coração (InCor) da FMUSP – Unidade Clínica de Aterosclerose
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar – bloco 2
São Paulo – SP
Tel.: (11) 3069-5241 – Fax: (11) 3069-5447
E-mail: daluzp@incor.usp.br

Aterogênese

A aterosclerose é doença inflamatório-proliferativa que progride por manutenção contínua desses mecanismos e, também, de modo abrupto, por complicação trombótica de lesão preexistente.

Suas causas são multifatoriais e seus mecanismos já foram atribuídos, inclusive, ao envelhecimento. Embora permaneça incerta a etiologia da aterosclerose, as evidências indicam que o evento fundamental para o início das lesões é o acúmulo de lipoproteínas derivadas do plasma na íntima arterial, que desencadeia reações celulares específicas, das quais a disfunção endotelial e o estado inflamatório são os componentes principais.

A presença da doença está associada a fatores de risco, como hipercolesterolemia, diabetes melito, hipertensão arterial, tabagismo, história familiar, hipertrigliceridemia, hiper-homocisteinemia e infecção por vírus e bactérias intracelulares.

A aterosclerose é processo dinâmico autopropagante e as síndromes clínicas da doença aterosclerótica são resultantes de complicações focais de doença disseminada e sistêmica².

Neste artigo analisaremos especificamente as relações entre hipertensão arterial e aterosclerose.

A hipertensão como fator de risco

Entre nós a hipertensão arterial é o fator mais prevalente entre os portadores de doença isquêmica do coração. Estudo com 300 pacientes portadores de doença coronária estável revelou que 80% eram do sexo masculino; 66%, hipertensos, havia hipercolesterolemia em 50% dos casos, tabagismo em 38% e diabetes melito em 34%³. Dos Santos *et al*⁴, também encontraram em adultos de cidade do Sudeste do Brasil a hipertensão como mais prevalente que a hipercolesterolemia, 32,2% vs. 21,2% respectivamente.

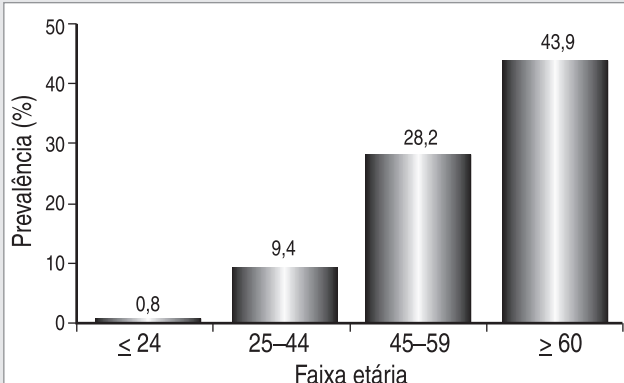
Como se observa na figura 1, a prevalência de hipertensão na população brasileira em geral aumenta progressivamente de acordo com a faixa etária.

Há pouca variação da prevalência conforme a cor das pessoas, aqui definidas como branca, amarela e pardos/negros (figura 2).

Cabe observar que a prevalência de hipertensão arterial no Brasil não é maior do que aquela observada nos Estados Unidos (figura 3), apesar de a hipercolesterolemia ser o fator de risco mais freqüente naquele país.

FIGURA 1

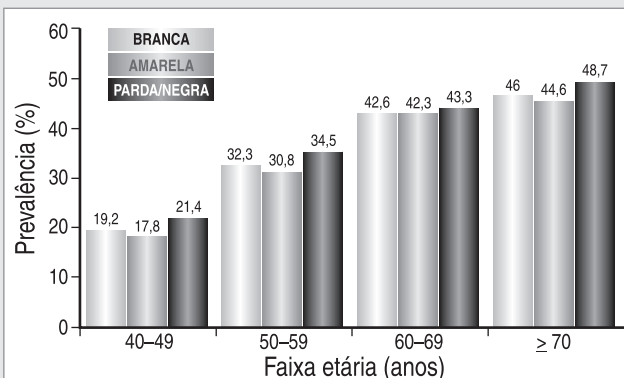
PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO BRASIL



Fonte: IPEA; ano de 1998

FIGURA 2

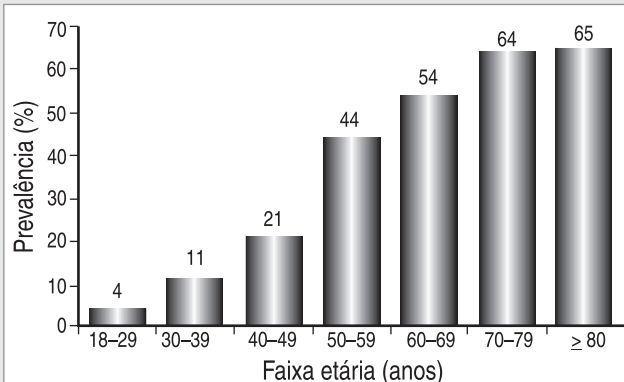
PREVALÊNCIA DE HAS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA



Fonte: IBGE, DISOC/IPEA, 1998

FIGURA 3

PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NOS ESTADOS UNIDOS



Fonte: NHANES III, 1988-1991⁵

Mecanismos aterogênicos da hipertensão arterial

Angiotensina II e estresse oxidativo

Os radicais livres do oxigênio participam de várias vias sinalizadoras metabólicas celulares normais, inclusive aquelas relacionadas ao crescimento normal de células musculares lisas. Contudo, quando em excesso, como no chamado estresse oxidativo, levam à disfunção endotelial e à aterosclerose.

A angiotensina II age por meio de seus receptores de membrana AT_1 e AT_2 ⁶, que possuem ações antagônicas. A ativação dos receptores AT_2 provoca vasodilatação e inibição do crescimento do músculo liso vascular, contudo tais receptores são expressos em artérias somente no período embrionário, enquanto na fase extra-uterina são encontrados no cérebro e nas adrenais⁷. Assim, a maioria das ações da angiotensina II relaciona-se à ativação dos receptores AT_1 , os quais são expressos ubiquamente no organismo, sendo encontrados em células musculares lisas, miocárdio, pulmões, cérebro, rins, fígado e glândulas adrenais⁶. A sinalização intracelular ligada à sua ativação inclui a adenilciclase, as fosfolipases A2, C e D – enzimas envolvidas na liberação de cálcio a partir do retículo endoplasmático – os canais de cálcio dependentes de voltagem e diversas cinases envolvidas nas cascatas de fosforilação, entre elas a cinase da cadeia leve de miosina, e a roquinase, que inibe a desfosforilação da cadeia leve da miosina em células musculares lisas⁸. A estimulação dos receptores AT_1 pode, dependendo da célula, promover contração celular, hipertrofia, proliferação e/ou apoptose^{6,8}.

Um importante elo entre o sistema angiotensina e a aterosclerose é a produção de radicais livres de O_2 pela ativação dos receptores AT_1 , o que pode levar ao estresse oxidativo, fenômeno que está na base da disfunção endotelial e aterosclerose. Os radicais de O_2 são responsáveis pela oxidação de lipídeos e pela expressão de um variado elenco de genes responsáveis pela modulação e transcrição de moléculas pró-inflamatórias, tais como as moléculas de adesão das células vasculares (VCAM-1), de adesão intercelular (ICAM-1) e atratoras de monócitos (MCP-1), todas participes na gênese e na progressão do processo aterosclerótico¹⁰.

A angiotensina II, através do aumento da produção de radicais livres de oxigênio e diminuição da oferta efetiva de óxido nítrico, induz vias metabólicas de ativação do fator nuclear kappa beta ($NFKB$), que por sua vez é responsável pela ativação de programas gênicos de produção dessas moléculas pró-inflamatórias.

A via comum a vários estímulos aterogênicos, dentre os quais se incluem os receptores AT_1 de angiotensina II, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, o diabetes melito e o tabagismo, é o aumento da produção de radicais livres de oxigênio pela ativação da NADH/NADPH oxidase, que é o principal componente dessa via metabólica em células endoteliais, musculares lisas e fibroblastos da adventícia^{11,12}. De acordo com essa hipótese, o uso de antagonistas do receptor AT_1 ou de inibidores da enzima conversora promovem melhora da função endotelial.

O segundo elo do processo aterosclerótico é a deposição de gorduras. Já foi demonstrado que a ativação do receptor AT_1 promove aumento da oxidação do LDL, captação de LDL oxidada e formação de células espumosas¹³⁻¹⁵. Além disso, a formação da placa depende da migração e proliferação das células musculares lisas dos vasos, processos também estimulados pelo estresse oxidativo, desencadeados na ativação dos receptores AT_1 ^{13,16}.

Um evento crítico da aterosclerose, a ruptura da placa, resulta do enfraquecimento da lesão aterosclerótica por maior conteúdo de lipídeos, eventos inflamatórios, apoptose e aumento da degradação da matriz na lesão vascular já formada¹³. Novamente, a ativação do receptor AT_1 aumenta a deposição de lipídeos, inicia o processo inflamatório por produção de interleucina 6 (IL-6)¹⁷, estimula a apoptose da célula muscular lisa vascular¹⁸ e aumenta a atividade de metaloproteinases da matriz, todos processos contribuintes para o enfraquecimento da cápsula da placa e para a conseqüente ruptura.

Outro ponto de inter-relacionamento entre hipertensão e aterosclerose é que a angiotensina II também estimula a produção de endotelina, que leva a aumento da pressão e predispõe à aterogênese, aumentando a tendência ao vasoespasmo.

A figura 4 mostra de modo simplificado as inter-relações entre a angiotensina II, o estresse oxidativo e a expressão de vários sistemas envolvidos na aterogênese.

Angiotensina II e hipercolesterolemia

Há demonstração epidemiológica clara de que hipertensão e hipercolesterolemia são os fatores de risco mais prevaletentes em portadores de aterosclerose, com algumas diferenças de hierarquia conforme os países; nos países ocidentais do hemisfério norte há predomínio da hipercolesterolemia. O recente estudo BRHS ("British Regional Heart Study"), com seguimento, por dez anos, de 6.513 homens ingleses, reafirmou como fatores de risco preponderantes a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e o tabagismo. O risco populacional atribuído à hipercolesterolemia foi de 50%: 36% para hipertensão diastólica e 24% para

o tabagismo¹⁹. Contudo, entre nós há preponderância da hipertensão, como já mostrado no início desta discussão^{3,4}.

Células de músculo liso vascular expostas a LDL-colesterol e angiotensina II respondem com aumento do mRNA para o receptor AT_1 da angiotensina II, levando a proliferação celular e liberação de cálcio²⁰. A expressão do receptor AT_1 na aorta está elevada tanto em animais de experimentação quanto em pacientes hipercolesterolêmicos, o que acarreta maior vasoconstrição em resposta à angiotensina²¹⁻²³. O uso de bloqueadores do receptor AT_1 reverte essas alterações, sem promover mudanças no perfil lipídico ou mesmo na pressão arterial. Por outro lado, as estatinas diminuem a pressão arterial, por diminuírem a expressão de receptores AT_1 ²⁴⁻²⁶, em pacientes hipercolesterolêmicos.

A inter-relação dos mecanismos da hipertensão e da hipercolesterolemia foi demonstrada por meio dos efeitos favoráveis das estatinas sobre a regulação da pressão arterial e do efeito benéfico dos inibidores da enzima conversora e dos antagonistas do receptor AT_1 da angiotensina II na progressão da doença aterosclerótica, como observado nos estudos HOPE e EUROPA.

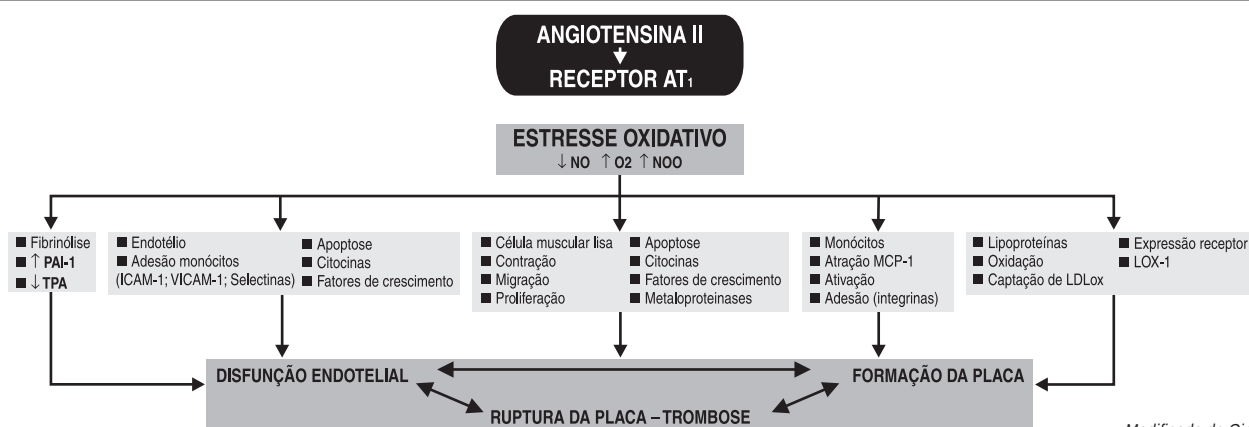
Outros fatores de risco, tais como a síndrome metabólica e a deficiência de estrógenos também, são acompanhadas por aumento da expressão dos receptores AT_1 da angiotensina II²⁷.

Fator hemodinâmico e aterosclerose

Enquanto nas artérias de médio calibre o estresse de cisalhamento baixo, em regiões laterais de bifurcações, está associado à aterogênese, em artérias maiores o estresse radial exercido na parede do vaso pelo sangue, isto é, a pressão arterial, é fator preponderante, pois em territórios de pressão arterial mais baixa, como na circulação pulmonar normal, não há o desenvolvimento de aterosclerose; contudo na presença de hipertensão pulmonar são observadas lesões semelhantes àsquelas da circulação sistêmica. A distensão do vaso leva à disfunção endotelial, com menor produção de NO e diminuição da distensi-

FIGURA 4

AÇÕES ATEROGÊNICAS DA ANGIOTENSINA II



Modificado de Giorgi²¹

bilidade da parede, o que leva a um círculo vicioso, com elevação da pressão e posterior lesão por distensão da mesma.

Devido à grande velocidade de fluxo e aumento súbito da resistência vascular, a aorta abdominal é o sítio mais acometido com lesões ateroscleróticas, atingindo 100% dos indivíduos acima dos 15 anos de idade. O segundo segmento arterial afetado é a aorta torácica, com acometimento ao redor de 80% dos indivíduos adolescentes²⁸. Os leitos carotídeos e coronários, ambos com características de alto fluxo e grande resistência vascular, vêm em seguida como os mais propensos a desenvolver aterosclerose. Essa maior propensão pôde ser comprovada no estudo de Framingham, em que o primeiro evento relacionado à aterosclerose ocorreu em território cerebrovascular, em média 8,8 anos após o início do seguimento; 13,9 anos em território coronário e 16 anos em membros inferiores.

Enquanto no território coronário os eventos agudos estão relacionados aos fenômenos trombóticos oclusivos ou suboclusivos no local da placa aterosclerótica, os eventos cerebrovasculares estão mais associados a embolizações de trombos formados nas carótidas e artérias vertebrais extracranianas. Lesões com obstruções acima de 70% em territórios carotídeos acompanham-se de maior incidência de acidentes vasculares encefálicos; contudo, há evidências de que a morfologia da placa, isto é, a sua composição e estrutura, exercem grande influência no prognóstico. Placas heterogêneas à ultrasonografia têm maior tendência de progredir para lesões maiores e tornarem-se complicadas do que placas homogêneas de mesmo grau de estenose. Além disso, a presença de aterosclerose carotídea é marcador de aterosclerose com alto risco para eventos em outros territórios vasculares^{29,30}

Referências bibliográficas

1. MANSUR AP, FAVARATO D, SOUZA MF *et al.* Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arq Bras Cardiol*, v. 76, p. 497–510, 2001.
2. ROBERTS WC. Coronary atherosclerosis: is the process focal or diffuse among patients with symptomatic or fatal myocardial ischemia? *Am J Cardiol*, v. 82(10B), p. 41T–44T, 1998.
3. MANSUR AP, GOMES EPSG, FAVARATO D, RAINERI A, MARTINS JR, RAMIRES JAF. Tratamento medicamentoso da doença arterial coronária estável em centros de atendimento primário e terciário. *Arq Bras Cardiol*, v. 69, p. 165–168, 1997.
4. SANTOS JE, DRESSLER WW, VITERI F. Fatores de risco para doença coronária e sua relação com variáveis dietéticas e sociais. *Arq Bras Cardiol*, v. 63, p. 371–375, 1994.
5. BURT VL, WHELTON P, ROCCELLA EJ *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1991. *Hypertension*, v. 25, 305–313, 1995.
6. TIMMERMAN PB, WONG PC, CHIU AT *et al.* Angiotensin II receptors and angiotensin receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, v. 45, p. 205–251, 1993.
7. CAREY RM, WANG ZQ, SIRAGY HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*, v. 35, p. 155–163, 2000.
8. GRIENDLING KK, MURPHY TJ, ALEXANDER RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation*, v. 87, p. 1816–1828, 1993.
9. PATEL RP, MOELLERING D, MURPHY-ULLRICH J *et al.* Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, v. 28, p. 1780–1794, 2000.
10. LUFT FC, MERVAALA E, MULLER DN *et al.* Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem. *Hypertension*, v. 33, p. 212–218, 1999.
11. GRIENDLING KK, MINIERI CA, OLLERENSHAW JD *et al.* Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, v. 74, p. 1141–1148, 1997.
12. LAURSEN JB, RAJAGOPALAN S, GALIS Z *et al.* Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation*, v. 95, p. 588–593, 1997.
13. ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, v. 340, p. 115–126, 1999.
14. KEIDAR S, ATTAS J. Angiotensin II injection into mice increases the uptake of oxidized LDL by their macrophages via a proteoglycan-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 239, p. 63–67, 1997.
15. MORAWIETZ H, RUECKSCHLOSS U, NIEMANN B *et al.* Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*, v. 100, p. 899–902, 1999.
16. HARRISON DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*, v. 100, p. 2153–2157, 1997.
17. SCHIEFFER B, SCHIEFFER E, HILFIKER-KLEINER D *et al.* Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*, v. 101, p. 1372–1378, 2000.
18. MALLAT Z, TEDGUI A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol*, v. 130, p. 947–962, 2000.
19. EMBERSON JR, WHINCUP PH, MORRIS RW, WALKER M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure, and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J*, v. 24, p. 1719–1726, 2003.
20. NICKENIG G, SACHINIDISA, MICHAELSEN F *et al.* Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, v. 95, p. 473–478, 1997.
21. NICKENIG G, JUNG O, STREHLOW K *et al.* Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT₁-receptor expression. *Am J Physiol*, v. 272, p. H2701–H2707, 1997.
22. WARNHOLTZ A, NICKENIG G, SCHULZ E *et al.* Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation*, v. 99, p. 2027–2033, 1999.
24. NICKENIG G, BAUMER AT, TEMUR Y *et al.* Statin-sensitive dysregulated AT₁ receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*, v. 100, p. 2131–2134, 1999.
25. WASSMANN S, LAUFS U, BAUMER AT *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, v. 37, p. 1450–1457, 2001.
26. WASSMANN S, LAUFS U, BAUMER AT *et al.* Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT₁ receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol*, v. 59, p. 646–654, 2001.
27. NICKENIG G, HARRISON DG. The AT₁-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part II: AT₁ receptor regulation. *Circulation*, v. 105, p. 530–536, 2002.
28. FERNANDEZ-BRITO JE, NAVARRO RW, BARRINEUVO DC, NORDET P, STERNBY NH. Atherosclerosis en la juventud. I. Patomorfología y morfometría según edad y sexo, utilizando el Sistema Aterométrico (Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth – PBDAY Study), 1986–96. *Rev Cubana Invest Biomed*, v. 17(2), p. 128–142, 1998.
29. SILLESEN H. The natural history of patients with carotid stenosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, v. 32, p. 378–380, 2002.
30. ABURAHMA AF, THIELE SP, WULU JT JR. Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. *J Vasc Surg*, v. 36, p. 437–442, 2002.
31. GIORGI DMA. Endotélio na hipertensão. In: Endotélio & Doenças Cardiovasculares. Ed.: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Atheneu, São Paulo, 2003.

Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular

Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos

Discussão de caso

Comentários:

Germana Porto Linhares Almeida*

Médica Pós-Graduada da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Heno Ferreira-Lopes

Médico Assistente-Doutor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP

Apresentação

ACR, sexo masculino, 47 anos, branco, natural de São Paulo, SP. Foi encaminhado ao ambulatório de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliação de hipertensão arterial sistêmica recém-diagnosticada por ocasião de exame pré-admissão em empresa. Assintomático, negava uso de medicações ou drogas ilícitas.

Antecedentes pessoais

- Sedentário.
- Ex-tabagista, cessara havia cinco anos.

Antecedentes familiares

- Hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus*.
- Ao exame físico
 - PA: 170 x 100.
 - FC: 88 bpm.
 - AC: ritmo regular, bulhas normofonéticas, sem sopros.
 - Ausculta pulmonar sem alterações.
 - Abdome sem alterações.
 - Pulsos periféricos normais.
 - Peso: 95,5 kg.
 - Altura: 178 cm.
 - IMC: 29,9.
 - Diâmetro da cintura: 104 cm.
 - Fundo de olho: grau I de Keith-Wagener.

Exames complementares

- Glicemia de jejum: 112 mg/dL.
- Colesterol total: 250 mg/dL.
 - LDL: 170 mg/dL,
 - HDL: 30 mg/dL,
 - Triglicérides: 250 mg/dL.
- TSH normal.
- Função renal, enzimas hepáticas e creatinofosfoquinase normais.
- Eletrocardiograma: ritmo sinusal, FC 78 bpm, sem sinais de sobrecarga de câmaras, alterações da repolarização ventricular na parede lateral.

Discussão

Este caso ilustra o diagnóstico recente de hipertensão em um paciente adulto portador de outros fatores de risco cardiovascular.

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica. Ela acelera a aterogênese, aumentando o risco de eventos cardiovasculares em duas a três vezes, incluindo o risco de doença arterial coronariana, sua seqüela mais comum.

A hipertensão contribui significativamente para o desenvolvimento de todas as doenças cardiovasculares ateroscleróticas, incluindo acidente vascular cerebral, doença coronariana, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca. Segundo o estudo de Framingham, mesmo a população com níveis

*Endereço para correspondência:

Unidade de Hipertensão – InCor
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
05403-000 – São Paulo – SP
Tel. (11) 3069-5084
E-mail: gpla@ig.com.br

pressóricos na faixa “normal alta” tem risco cardiovascular aumentado, porém a maioria das seqüelas cardiovasculares dessa doença irá ocorrer em pacientes portadores de hipertensão leve a moderada, que constituem a grande maioria da população hipertensa. O risco é maior para insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, mas a insuficiência coronariana é a mais comum e a mais letal seqüela da hipertensão, e sua incidência equipara-se à soma das incidências de todas as outras manifestações da doença aterosclerótica. A presença de hipertensão aumenta as chances de ocorrência de todas as manifestações clínicas de insuficiência coronariana, incluindo angina, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Esse risco mostrou-se proporcional à gravidade da hipertensão.

A pesquisa epidemiológica em hipertensão revelou que a associação dessa afecção a outros fatores de risco é freqüente. No estudo de Framingham, a hipertensão arterial ocorreu isolada de fatores de risco como dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade abdominal e hiperinsulinemia, em apenas 20% dos casos. A associação de dois ou mais desses fatores de risco à hipertensão estava presente em cerca de 50% dos casos, uma taxa duas vezes maior do que o esperado pelo acaso. Infere-se que a hipertensão está vinculada metabolicamente aos primeiros. Os mecanismos pelos quais a hipertensão promove aumento do risco de eventos cardiovasculares e suas conexões fisiopatológicas com os demais fatores de risco serão descritos a seguir.

A disfunção endotelial é um dos substratos fisiopatológicos de fatores de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo, e participa da etiopatogenia da doença aterosclerótica, antecedendo em muitos anos o desenvolvimento da placa aterosclerótica propriamente dita.

A hiperinsulinemia está freqüentemente associada à resistência à insulina. A associação entre hipertensão e hiperinsulinemia tem sido bastante debatida na literatura. Foi estimado que 50% dos pacientes hipertensos apresentam resistência à insulina. Sabe-se que a insulina promove aumento da atividade adrenérgica e que aumenta a reabsorção de sódio e água no néfron distal. A presença de hipertensão aparenta também ser um preditor do desenvolvimento de *Diabetes*

mellitus. Uma coorte prospectiva verificou um risco 2,5 vezes maior de evolução para diabetes nos pacientes hipertensos em relação aos controles normotensos, após seis anos de seguimento. A hiperinsulinemia, característica do diabetes tipo 2, promove aumento da expressão do receptor AT_1 da angiotensina II, um mediador fundamental da injúria vascular e peptídeo de maior atividade biológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em contrapartida, o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina resulta na melhora da sensibilidade do paciente à insulina. Não existe, entretanto, consenso a respeito de uma possível relação de causa e efeito entre essas duas síndromes, permanecendo ainda controversa essa questão.

Quanto à dislipidemia, existe maior número de estudos que tratam do elo fisiopatológico entre hipertensão e hipercolesterolemia. Foi demonstrado que pacientes portadores de hipertensão limitrofe a leve apresentam aumento do tônus simpático e respostas cardiovasculares exageradas ao estresse, e com freqüência possuem níveis de colesterol total e LDL elevados. Sabe-se que as catecolaminas contribuem para a elevação dos lípides plasmáticos. A hipercolesterolemia, por sua vez, amplifica a resposta vasoconstritora por meio de mecanismos que serão descritos adiante.

Há grande acúmulo de evidências a partir de estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos que sugerem que o sistema renina-angiotensina-aldosterona exerce um papel de extrema importância na formação da placa aterosclerótica. A angiotensina II tem amplo espectro de efeitos que podem promover ou facilitar a aterogênese. Tais efeitos incluem aumento da geração de superóxido (O_2), estimulação da proliferação de músculo liso vascular, redução do relaxamento arterial endotélio-dependente, aumento da aderência de monócitos ao endotélio, inibição da ativação do plasminogênio e estimulação da produção de lipoxigenase por macrófagos, com subsequente aumento da capacidade dos mesmos para oxidar a lipoproteína de baixa densidade (LDL). A maioria dos efeitos da angiotensina II são mediados via receptor AT_1 da angiotensina II (AT_1R), de modo que o número de receptores AT_1 define a eficácia biológica desse peptídeo.

Foi demonstrado que os inibidores da enzima conversora da angiotensina reduzem a formação de placas ateroscleróticas em vários modelos experimentais de hiperlipidemia genética, como os coelhos Watanabe e ratos alimentados com dieta rica em colesterol. A angiotensina II e seu receptor AT_1 foram identificados em placas ateroscleróticas de coronárias humanas estrategicamente localizadas na região do ombro, sabidamente o ponto mais vulnerável à ruptura. Foi observado em estudo prospectivo que, naqueles pacientes que apresentavam níveis circulantes de renina mais elevados, a incidência de infarto agudo do miocárdio foi cinco vezes maior em relação ao grupo de pacientes com níveis de renina normal e baixos. A associação entre o perfil de renina e a taxa de infarto do miocárdio permaneceu positiva mesmo após ajuste para diversas variáveis, como idade, sexo, raça, índice de massa corpórea, dentre outras, confirmando a associação independente entre os níveis de renina e o risco de infarto. No pós-infarto, a administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina tem efeito não somente sobre o remodelamento da cavidade e diminuição da taxa de disfunção ventricular, mas também reduz a incidência de novos infartos do miocárdio.

Keidar *et al.* demonstraram que a fração LDL de pacientes hipertensos é mais suscetível à oxidação que o LDL de controles normotensos. O LDL oxidado altera a função endotelial e a reatividade vascular. Ele parece ser um agente essencial para a aterogênese, por induzir a expressão de moléculas de adesão leucocitária, por suas propriedades mitogênicas sobre macrófagos e células de músculo liso vascular, além de dificultar a produção endotelial de óxido nítrico, o mais potente vasodilatador do organismo e inibidor da agregação plaquetária. Os mesmos autores, posteriormente, descreveram o efeito da adição de angiotensina II a um meio de cultura contendo macrófagos e LDL, promovendo aumento de 31% na taxa de oxidação da lipoproteína em relação ao meio livre de angiotensina II.

Foi demonstrado que a exposição de células de músculo liso vascular cultivadas em meio contendo colesterol de baixa densidade (LDL) aumenta significa-

tivamente a expressão do RNA mensageiro do receptor AT_1 . O aumento da expressão do receptor AT_1 da angiotensina II promove aumento do estresse oxidativo, hipertrofia das células do músculo liso vascular e gera mais vasoconstrição.

Em estudo em coelhos com hiperlipidemia hereditária foi verificado aumento de duas vezes na expressão do receptor AT_1 (AT_1R) de angiotensina II na aorta. Em ratos hipertensos e normocolesterolêmicos, o tratamento com atorvastatina causou a redução de 50% na expressão do receptor AT_1 e de 40% nos níveis de superóxido. O superóxido é uma espécie reativa de oxigênio, ou radical livre, substância sabidamente promotora de disfunção endotelial e imputada como agente fundamental na patogênese da hipertensão e da aterosclerose.

No rato, Dahl S, com um modelo genético de hipertensão induzida pelo sal, a administração da pravastatina atenuou o desenvolvimento de hipertensão nos ratos alimentados com alto teor de sódio na dieta, embora sem qualquer efeito sobre os níveis de colesterol total. Em ratos Dahl S previamente hipertensos, não houve redução dos níveis pressóricos, porém foi demonstrado efeito favorável desse medicamento, diminuindo significativamente a expansão mesangial e a esclerose glomerular, bem como a espessura dos vasos de resistência glomerular.

Em humanos, há vários estudos na linha de pesquisa que trata do elo fisiopatológico entre hipertensão e dislipidemia. Em indivíduos hipercolesterolêmicos, foi demonstrado o aumento da expressão do receptor AT_1 de angiotensina II em plaquetas, para níveis duas a três vezes maiores. Em outro estudo, a resposta pressórica à infusão de angiotensina II foi duas vezes mais alta na população de dislipidêmicos em comparação com os controles. Ichiki *et al.* descreveram o efeito redutor das estatinas sobre a expressão do receptor AT_1 de angiotensina II, em células de músculo liso

vascular, com claros benefícios na reatividade vascular.

Nickenig *et al.* demonstraram que a molécula de LDL promove aumento da expressão do receptor AT_1 de angiotensina II em células endoteliais de coronárias humanas.

Os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA redutase), ou simplesmente estatinas, têm demonstrado efeitos benéficos sobre a morbi-mortalidade de pacientes hipercolesterolêmicos em estudos de prevenção primária e secundária. O benefício dessa classe de medicamentos extrapola em muito seu efeito redutor sobre o colesterol, restaurando a função endotelial ao promover aumento da expressão da sintase de óxido nítrico, diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio, dentre outras ações que constituem os chamados efeitos pleiotrópicos das estatinas. Mais recentemente, essas drogas têm sido estudadas enquanto agentes redutores dos níveis pressóricos.

Foi verificado que a exposição de células de músculo liso vascular ao LDL colesterol promove o aumento da expressão do RNA mensageiro do receptor AT_1 da angiotensina II. A resposta funcional dessas células à angiotensina II (liberação de cálcio e proliferação) também mostrou-se aumentada, sugerindo que a hipercolesterolemia aumenta a sensibilidade da parede vascular à angiotensina II. Em contrapartida, estudos experimentais demonstram o efeito inibitório das estatinas sobre a expressão do receptor AT_1 da angiotensina II (AT_1R) em células de músculo liso vascular cultivadas.

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, do tipo “crossover”, Glorioso *et al.* demonstraram o efeito da pravastatina na pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, de repouso e induzida por estresse, representado pela imersão da face do paciente em gelo, em pacientes portadores de hipertensão essencial e hipercolesterolemia primária.

A redução dos níveis pressóricos ocorreu com doses de 20 mg e 40 mg de forma similar, e não correlacionou-se à diminuição dos valores de LDL-colesterol, e sim dos níveis de endotelina-1, ressaltando a propriedade das estatinas de restaurar a função endotelial.

Outro estudo, também randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, testou o efeito do uso da pravastatina, durante três semanas, sobre o aumento da pressão arterial induzido pela infusão de angiotensina II e norepinefrina. Verificou-se que a pravastatina impediu o aumento da pressão diastólica, embora não tenha tido efeito sobre a pressão sistólica.

Em nossa instituição, Spósito *et al.* testaram o efeito da adição de estatinas ao tratamento de pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos – em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina – de forma randomizada, durante 16 semanas. Ao final desse período, verificou-se queda mais acentuada dos níveis da pressão arterial média no grupo que recebeu estatina + inibidor da ECA, em comparação com o grupo que recebeu apenas inibidor da ECA, e encontrou-se também correlação entre a pressão diastólica e os níveis de colesterol total. Nas duas primeiras semanas após a randomização, no entanto, já foi evidenciado o efeito da estatina sobre a pressão sistólica, sem correlação com os níveis de colesterol total.

Conclusão

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição de alta prevalência e repercute sobremaneira sobre o sistema cardiovascular. Mesmo a população portadora de hipertensão leve está sob o jugo do risco aumentado. A interação de hipertensão e demais fatores de risco amplifica a chance de eventos futuros e é de fundamental importância estudar as bases fisiopatológicas dessa interação, de modo a expandir as possibilidades terapêuticas.

Referências bibliográficas

1. NICKENIG G, HARRISON DG. The AT_1 -type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part II: AT_1 receptor regulation. *Circulation*, v. 105, p. 530–536, 2002.
2. GLORIOSO N, TROFFA C *et al.* Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*, v. 34, 1281–1286, 1999.
3. NAZZARO P, MANZARI M, MERLO M, TRIGGIANI R *et al.* Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension*, v. 33, p. 719–725, 1999.

Implicações dos resultados do estudo ALLHAT para a prevenção de eventos cardiovasculares

Autores:

Bruno da Silva Matte

Gustavo Schroeder

Matheus Silvestri Cruz

Renata Burtet Medeiros

Wilson D. Moreira

Flávio D. Fuchs*

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução

A hipertensão arterial (HA) explica 40% das mortes por acidente vascular encefálico (AVE) e 25% dos óbitos por doença arterial coronariana. No Brasil, inquéritos de base populacional demonstram que a prevalência da HA, em várias cidades, varia de 20% a 40%, na população adulta¹.

A associação entre hipertensão arterial, aterosclerose e cardiopatia isquêmica tem elevado impacto populacional devido à alta prevalência e ao risco elevado de doença que determinam. A questão primordial no seu tratamento é a redução na morbi-mortalidade decorrente dos altos níveis pressóricos. A terapia anti-hipertensiva está associada, em média, a 35%–40% de redução na incidência de AVE; 20%–25% na de infarto no miocárdio e a mais de 50% na de insuficiência cardíaca².

Estudos prévios documentaram consistentemente o benefício dos diuréticos na prevenção de eventos cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca. Os diuréticos tiazídicos, já na década de 60, mostravam-se eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com pressão arterial diastólica > 115 mmHg, com um NNT de seis pa-

cientes por ano, para prevenir um evento (morte, IAM, AVE, IC)³. Diversos estudos seguiram-se, procurando estabelecer os benefícios terapêuticos em faixas pressóricas mais baixas. O fato de os diuréticos terem alcançado uma eficácia inferior à prevista por estudos observacionais gerou controvérsia a respeito das possíveis causas para essa constatação. Estudos subsequentes ajudaram a esclarecer que essa limitação estaria associada a hipocalcemia induzida e maior risco de morte súbita com doses altas de diuréticos⁴, e que apenas em baixas doses os diuréticos proporcionavam prevenção efetiva tanto para eventos coronarianos quanto para cerebrovasculares⁵.

Os inibidores da enzima conversora (IECA) apresentaram efeitos relevantes em pacientes de alto risco, com benefícios importantes na prevenção de eventos cardiovasculares. O estudo HOPE, que analisa o efeito do ramipril na prevenção primária em pacientes de alto risco, mostrou redução de 22% na incidência de eventos. Inicialmente imaginou-se que o efeito era independente da redução da pressão arterial, mas posteriormente demonstrou-se que a queda da pressão arterial foi provavelmente relevante⁶. O estudo PROGRESS demonstrou que a associação de perindopril com indapamida reduziu em 40% a incidência de eventos cerebrovasculares recorrentes em pacientes com episódios prévios, independentemente da pressão basal⁷. Anti-hipertensivos foram comparados em diversos ensaios clínicos recentes. Muitos tiveram problemas de delineamento e interpretação, não havendo demonstração substancial de vantagem de nenhum grupo de fármacos anti-hipertensivos sobre diuréticos, ainda recomendados como primeira opção anti-hipertensiva⁸. Um estudo de grande porte comparando diferentes opções com diuréticos não havia sido até então publicado, uma lacuna preenchida com a publicação dos resultados do ALLHAT⁹.

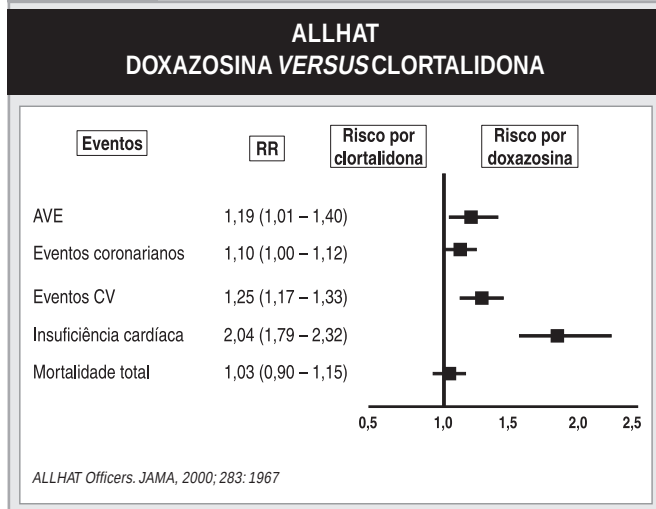
ALLHAT

O estudo ALLHAT (“The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial”) foi desenhado para comparar os efeitos cardiovasculares de representantes de alfabloqueadores (doxazosina, 2 a 8 mg/dia), antagonistas do cálcio (amlodipina – 5 a 10 mg/dia) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) (lisinopril – 2,5 a 10 mg/dia) com clortalidona (12,5 a 25 mg/dia), o representante escolhido entre os diuréticos. O desenho do estudo foi o ideal, por ser duplo-cego.

O grande número de pacientes arrolados propiciou poder estatístico para a análise de eventos secundários, como mortalidade total, AVE fatal e não-fatal, eventos coronarianos com-

*Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – sala 2.061
90035-003 – Porto Alegre – RS
Telefax: (51) 3316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

FIGURA 1


binados e eventos cardiovasculares combinados. O braço da doxazosina foi terminado prematuramente devido à maior incidência de AVE, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca nos alocados a esse tratamento¹⁰ (figura 1).

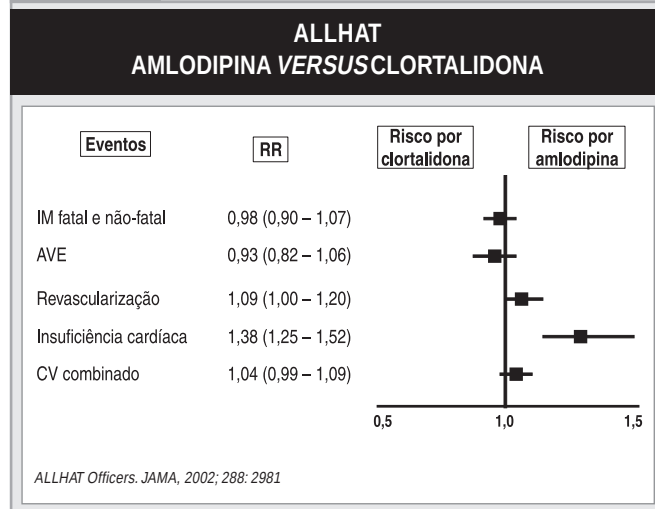
Em seguimento médio de 4,9 anos não se observou nenhuma diferença significativa entre os grupos alocados aos demais fármacos em relação à incidência de evento primário. Os resultados para o desfecho principal foram semelhantes em análise de subgrupos definidos por gênero, idade, raça e presença de diabetes melito.

Em diversos desfechos secundários, o grupo de pacientes designados a receber clortalidona apresentou melhores resultados. A comparação entre os grupos amlodipina e clortalidona mostrou maior incidência de insuficiência cardíaca no os primeiro (figura 2). Os tratados com lisinopril apresentaram maior incidência de diversos eventos cardiovasculares (figura 3).

Estudos prévios documentaram os benefícios dos inibidores da ECA nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC)¹¹, diabetes melito (DM) com insuficiência renal associada¹² e na doença renal não-diabética^{13,14}. Em nenhum desses estudos, entretanto, os inibidores da ECA foram comparados com diuréticos. De qualquer forma, a maior incidência de insuficiência cardíaca nos tratados com lisinopril foi surpreendente, em vista dos benefícios dos inibidores da ECA no tratamento da ICC¹¹.

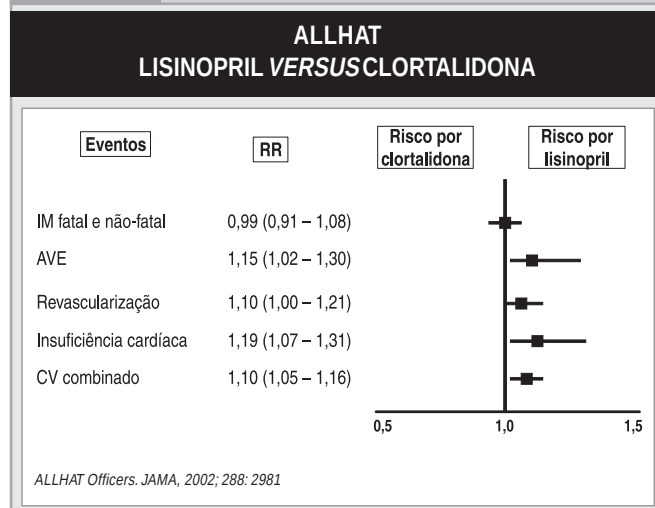
Analisando os resultados do estudo, os investigadores do ALLHAT emitiram as seguintes recomendações:

- o diurético tipo tiazídico deve ser o fármaco de escolha para o tratamento anti-hipertensivo inicial;
- para aqueles que apresentam contra-indicação ao uso do diurético (o que deve ser uma circunstância incomum), os bloqueadores do canal de cálcio e os inibidores da enzima conversora podem ser considerados;

FIGURA 2


- para os hipertensos negros, com maior risco de eventos cardiovasculares, o diurético tiazídico ou, na impossibilidade deste, o bloqueador do canal do cálcio, é particularmente recomendado;
- para aqueles que necessitam de mais de um fármaco para o controle da pressão arterial, o diurético tiazídico deve ser parte do regime terapêutico.

Essas recomendações foram referendadas no último JNC VII¹⁵.

FIGURA 3


Controvérsias

Os resultados do ALLHAT causaram forte debate dentro da comunidade médica¹⁶ e grande repercussão na mídia leiga. Questiona-se o projeto, os resultados, sua interpretação e a maneira como isso foi apresentado aos meios de comunicação.

As principais críticas, em relação ao ensaio clínico dizem respeito aos fármacos utilizados na segunda e terceira etapa do tratamento e a ausência de um período de descontinuidade (“washout”) do tratamento anti-hipertensivo prévio.

Os investigadores do ALLHAT informam que o estudo não foi projetado para investigar que classe de anti-hipertensivos deve ser utilizada como segunda linha no tratamento da hipertensão arterial (o que se espera possa ser respondido pelos resultados do ASCOT¹⁷).

Resultados de estudo nacional australiano publicado após o ALLHAT (ANBP 2)¹⁸ são utilizados para refutar os dados do ALLHAT. Esse ensaio clínico, não-cego, feito com mais de seis mil pacientes, comparou os resultados de tratamentos derivados de uma recomendação de se iniciar tratamento com um inibidor da enzima conversora (enalapril) com os de uma recomendação de iniciar o tratamento baseado em diurético tiazídico.

O desfecho primário combinado (morte total ou evento cardiovascular) ocorreu em 56,1 por 1.000 pacientes/ano no grupo designado ao inibidor da ECA e em 59,8 por 1.000 pacientes/ano no grupo do diurético. O risco relativo para um evento cardiovascular ou morte com o tratamento com enalapril foi 0,89 (IC 95%: 0,79–1,00; $p = 0,05$). Somente 60% dos pacientes permaneceram utilizando o fármaco inicialmente recomendado, enquanto no ALLHAT aproximadamente 80% dos pacientes seguiram o uso até o final do seguimento. Em mais de 25% dos pacientes ocorreu cruzamento entre os grupos. Ocorreu diferença marginal significativa ($p = 0,05$) na incidência de eventos cardiovasculares em favor do inibidor da ECA, mas esse benefício foi restrito aos homens. Outra diferença marcante entre os estudos refere-se às características dos pacientes. Menos de 5% dos pacientes eram negros enquanto no ALLHAT tal número era de 35%. Sabe-se que os indivíduos negros respondem melhor aos diuréticos do que aos inibidores da ECA. Assim, a acentuada diferença de poder estatístico, a alocação cega ao tratamento, as drogas realmente usadas, a idade, a raça dos pacientes, a presença de comorbidades e as diferenças entre os diuréticos e inibidores da ECA utilizados nesses ensaios clínicos são algumas das razões que podem explicar os resultados divergentes observados no ANBP 2, certamente um estudo de menor qualidade que o ALLHAT.

Os críticos do ALLHAT questionam a ausência de informações sobre o tratamento prévio, e mesmo sua disponibilidade. A ausência de um período de “washout” associado à cessação do diurético, para aqueles que o estavam recebendo como terapia basal, e a subsequente utilização de lisinopril ou amlodipina poderia estar mascarando um quadro de ICC. Consistentemente com essa possibilidade, observaram que as taxas de ICC divergiram precocemente.

O resultado mais surpreendente do ALLHAT foi a menor proteção de ICC associada ao uso do lisinopril, resultado contrário aos achados de outros grandes estudos^{6,19}. Aventou-se que o diagnóstico de insuficiência cardíaca poderia ter sido feito de maneira inadequada no ALLHAT, uma crítica amplamente refutada pelo fato de a maioria dos diagnósticos ter sido validada em investigação subsequente, e também porque os pacientes diagnosticados apresentaram alta taxa de mortalidade em dois anos²⁰.

Outra crítica levantada contra a interpretação do ALLHAT foi a de não se ter valorizado a maior incidência de novos casos de diabetes melito e o maior aumento médio de glicemia entre os tratados com diuréticos. As diferenças são marginais e somente significativas devido ao grande poder estatístico do estudo. Essa crítica é convenientemente respondida pelos investigadores do ALLHAT com uma projeção de resultados²⁰: A diferença entre clortalidona e lisinopril projetada para a população dos EUA corresponderia a um excesso de 30 mil a 45 mil eventos cardiovasculares por ano entre os tratados com lisinopril; esses pacientes não teriam tempo de se beneficiar da menor incidência de diabetes no tratamento com lisinopril.

O estudo ALLHAT não refuta a idéia de que os inibidores da enzima conversora ou os bloqueadores dos canais de cálcio não podem ser úteis. Trabalhos precedentes demonstraram que esses agentes reduziram a morbidade e a mortalidade em pacientes hipertensos com ou sem diabetes, com ou sem doença renal^{18, 21, 22}. As diferenças de desfecho no ALLHAT podem ser, em grande parte, se não totalmente, atribuídas ao mais eficaz efeito anti-hipertensivo dos diuréticos, especialmente em relação ao lisinopril. Entre as críticas do ALLHAT está exatamente a de que os alocados aos outros anti-hipertensivos tiveram que usar anti-hipertensivos não-rationais como segunda linha, pois o uso de diuréticos estava obviamente proibido por protocolo (como se poderia comparar fármacos de primeira opção se todos os grupos pudessem utilizá-los como segunda linha?). Os pacientes alocados a lisinopril e amlodipina foram tratados com outros anti-hipertensivos mais frequentemente do que os tratados com clortalidona, mas mesmo assim tiveram menor redução da pressão sistólica.

Conclusão

Os resultados do estudo ALLHAT, somados aos de vários outros estudos individuais e metanálises, estabelecem claramente que diuréticos em baixas doses devem ser a primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial na grande maioria dos pacientes, pois são pelo menos tão eficazes quanto outros anti-hipertensivos na prevenção de infarto do miocárdio fatal e não-fatal, e possivelmente superiores aos demais anti-hipertensivos na prevenção de alguns eventos cardiovasculares. A esses fatos soma-se sua excelente tolerabilidade e muito baixo custo. Muitos pacientes precisam de mais de um anti-hipertensivo para controlar a pressão arterial. Sendo os diuréticos necessários para garantir o efeito dos demais, não há razão para não iniciar o tratamento com eles. É hora, especialmente no Brasil, de mudar o foco do debate, deslocando-o

da discussão sobre a primeira opção anti-hipertensiva para os reais problemas no manejo de pacientes com hipertensão. Rastreio eficaz de pacientes hipertensos, eficiência na oferta de tratamentos medicamentosos e não-medicamentosos e formas criativas de promover o seguimento adequado desses tratamentos devem ser as prioridades nacionais contemporâneas.

Referências bibliográficas

1. FUCHS FD, MOREIRA LB, MORAES RS, BREDEMEIER M, CARDOZO SC. Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Population-based study. *Arq Bras Cardiol*, v. 63, p. 473–479, 1994.
2. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J, ABBOTT R, GODWIN J, DYERA, STAMLER J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective, observational studies corrected for the regression in dilution bias. *Lancet*, v. 335, p. 765–774, 1990.
3. VETERANSADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*, v. 202, p. 1028–1034, 1967.
4. SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, PSATY BM, KOEPESELL, WICKLUND KG, LIN X *et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*, v. 330, p. 1852–1857, 1994.
5. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA*, v. 277, p. 739–745, 1997.
6. SVENSSON P, FAIRE U, SLEIGHT P, YUSUF S, ÖSTERGREN J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension*, v. 38, p. e28–e32, 2001.
7. PROGRESS COLLABORATIVE GROUP. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, v. 358 (9287), p. 1033–1041, 2001.
8. FUCHS FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, v. 2, p. 244–248, 2001.
9. THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, v. 288, p. 2981–2997, 2002.
10. THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, v. 283, p. 1967–1975, 2000.
11. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, v. 327, p. 685–691, 1992.
12. THE ACE INHIBITORS IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIALIST GROUP. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, v. 134, p. 370–379, 2001.
13. JAFARTH, SCHMID CH, LANDA M *et al.*, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Review: angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med*, v. 135, p. 73–87, 2001.
14. WRIGHT JW, BAKRIS G, GREENET *et al.*, for the AASK Collaborative Research Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, v. 288, p. 2421–2431, 2002.
15. The Seventh Report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
16. KOHLMANN O, RIBEIRO AB. Análise crítica do estudo ALLHAT: utilidade clínica questionada. *Hipertensão*, v. 6, p. 69–71, 2003.
17. SEVER PS, DAHLOF B, POULTER NR *et al.*, for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*, v. 19, p. 1139–1147, 2001.
18. WING LMH, REID CM, RYAN P *et al.*, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics in the treatment of hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, v. 348, p. 583–592, 2003.
19. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, v. 327, p. 685–691, 1992.
20. ALLHAT Officers. Reply (letter). *JAMA*, v. 289, p. 2069, 2003.
21. STAESSEN JA, FAGARD R, THijs L *et al.* for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, v. 350, p. 757–764, 1997.
22. BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, v. 355, p. 1955–1964, 2000.
23. THOMPSON WG. An assault on old friends: thiazide diuretics under siege. *Am J Med Sci*, v. 300, p. 152–158, 1990.
24. SHEP Cooperative Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, v. 265, p. 3255–3264, 1991.
25. MOSER M, MENARD J. Clinical significance of the metabolic effects of antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*, v. 7, suppl. 1, p. S50–S55, 1993.
26. MOSER M, HEBERT PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in the hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*, v. 27, p. 1214–1218, 1996.
27. PSATY BM, LUMLEY T, FURBERG CD, SCHELLENBAUM G, PAHOR M, ALDERMAN MH, WEISS NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*, v. 289, p. 2534–2544, 2003.
28. FUCHS FC. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, v. 1, p. 89–95, 2003.

Hipertensão como fator maior de risco de aterosclerose

Autor:

Armênio Costa Guimarães

Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da UFBA, Presidente da Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose

A hipertensão é um fator maior de risco de aterosclerose, juntamente com dislipidemia, tabagismo e diabetes¹. A sua importância clínico-epidemiológica é decorrente de uma elevada prevalência e incidência aliadas a uma potente ação direta como fator de agressão vascular². Setenta por cento dos acidentes vasculares cerebrais, 40% dos eventos coronarianos isquêmicos agudos e 50% das doenças renais terminais ocorrem em hipertensos. A agressão vascular direta sobre o endotélio decorre de fatores mecânicos, bioquímicos e neuro-hormonais, com alterações anatômicas e funcionais que levam ao aumento da sua permeabilidade para lipoproteínas aterogênicas, principalmente as de baixo peso molecular (LDL), dentre as quais se destacam aquelas com moléculas de menor diâmetro (pequenas) e mais densas (tipo B), mais fáceis de migrarem para a região subendotelial, sede inicial da formação da placa aterosclerótica³. Porém, nessa primeira linha de atuação causal, a esses fatores se agregam outros, de presença e intensidade variável, alguns inerentes ao complexo distúrbio metabólico cuja expressão maior é a elevação da pressão arterial, outros relacionados à nossa herança genética e étnica e outros ao nosso comportamento como atores, de acordo com o cenário e “script” das nossas vidas⁴. Estes últimos, que se expressam através do nosso comportamento, atuam numa segunda linha, como fatores predisponentes dos maiores, causais, já mencionados⁵.

Endereço para correspondência:

Av. Garibaldi, 1.555 – conj. 706 – 7ª andar
40210-070 – Salvador – BA
Tel.: (71) 245-6612
Fax: (71) 245-6249
E-mail: armenioguiumaraes@aol.com

Estes aspectos caracterizam, portanto, a aterosclerose como doença vascular, multifatorial e universal, cujo tratamento e prevenção requerem uma compreensão do que conhecemos como seus mecanismos etiopatogênicos básicos, pressuposto que deverá nortear a avaliação clínica do hipertenso. Assim, a presença de pressão arterial elevada sinaliza a possibilidade da existência simultânea de distúrbios do metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos, cuja prevalência é elevada em hipertensos. A depender da fase da hipertensão, alguns desses distúrbios metabólicos são subclínicos, ainda situados na porção submersa do “iceberg”, necessitando de testes provocativos para serem identificados – como ocorre, por exemplo, com a presença de resistência à insulina. Tal resistência pode ser mascarada pelo resultado de uma glicemia em jejum normal decorrente da capacidade do pâncreas de fabricar insulina em quantidade ainda suficiente para sobrepujar a menor capacidade dos tecidos hepático, muscular e gorduroso em metabolizar glicose. Um teste simplificado de tolerância à glicose (determinação da glicemia em jejum e duas horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra) pode ser o suficiente para expressar a resistência à insulina, desde que a glicemia após a sobrecarga de glicose se situe entre 140 e 200 mg/dL (intolerância à glicose) ou acima de 200 mg/dL, aí já identificando uma resposta compatível com a presença de diabetes melito. É preciso entender que essa categorização de fenômenos biológicos contínuos procura apenas graduar etapas de um mesmo distúrbio, que deve merecer atenção clínica, mesmo na sua fase de transição entre o “normal” e o “patológico”. Esse pensamento pode ser resumido na seguinte recomendação, que se aplica a todos os nossos marcadores biológicos que quantificam o funcionamento dos nossos órgãos e aparelhos: quanto mais o valor normal (zona verde) se afasta da zona próxima à do ponto de corte (zona amarela) melhor, desde que acompanhado de estabilidade fisiológica. Assim, ter uma glicemia em jejum de 80 mg/dL é muito melhor do que tê-la na faixa dos 90 mg/dL. Aliás, na nossa experiência clínica com idosos sadios acima de 70 anos, a glicemia em jejum, na faixa dos valores mais baixos, é um marcador de saúde física. Do ponto de vista etiopatogênico, a glicolisação excessiva das proteínas decorrente de níveis elevados de glicemia gera uma resposta inflamatória em nível endotelial, derivada da união desses produtos a receptores específicos na superfície endotelial, cuja produção é estimulada pela presença dessas glicoproteínas. É importante salientar que, clinicamente, a presença de resistência à insulina deve ser suspeitada em qualquer indivíduo que apresente acúmulo de gordura abdominal, principalmente se ele é hipertenso⁵.

Outro risco agregado no hipertenso e que concorre para a aterosclerose é a presença de dislipidemia. Hipercolesterolemia (CT $\geq$ 200 mg/dL), pode estar presente em até 80% dos hipertensos, dependendo do grupo estudado, sendo mais freqüente acima dos 50 anos, principalmente em mulheres. Atualmente, com a epidemia de sobrepeso/obesidade, a qual é muito freqüente em hipertensos, um outro padrão de perfil lipídico vem aumentando a sua prevalência, caracterizado por hipertrigliceridemia ($\geq$ 150 mg/dL), freqüentemente mais intensa que a hipercolesterolemia, associada a valores diminuídos do HDL-C ($<$ 40 mg/dL). A presença desse perfil lipídico, denominado *dislipidemia aterogênica*, aumenta ainda mais o risco de aterosclerose no hipertenso por se associar a uma produção mais elevada de LDL pequenas e densas, de elevado poder aterogênico, como já mencionado no início deste artigo.

No instante em que, no mesmo indivíduo, reunimos hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose ou diabetes melito caracteriza-se a *Síndrome Metabólica*⁷. Nesse paciente, estes três maiores fatores de risco se agregam para lesar a sua vasculatura nos pontos mais vulneráveis: circulação coronária, circulação cerebral, circulação renal e periférica dos membros inferiores, identificando, assim, a universalidade da doença aterosclerótica³.

Com o conhecimento científico atual de que determinadas condições ambientais (*fatores predisponentes*) podem condicionar o aparecimento ou agravar esses fatores maiores (*fatores causais*) que se situam na zona vermelha da cadeia patogênica da aterosclerose, é evidente que a nossa preocupação deve se estender para os primeiros, que dependem fundamentalmente do nosso estilo de vida, considerado nos seus vários aspectos. Dentro da complexidade dos condicionantes que modulam um determinado conjunto de comportamentos, constituindo o que chamamos de *estilo de vida*, é mais simples e didático analisar aqueles comportamentos nocivos à nossa saúde e que, uma vez modificados, podem ter um papel fundamental para a nossa longevidade e qualidade de vida. Podemos resumi-los em hábitos alimentares (qualitativos e quantitativos), hábitos sociais, padrão de atividade física diária e estresse vivencial.

Apesar de a nossa sociedade ainda conviver com a fome que atinge milhões de brasileiros, convivemos também com milhões de brasileiros que apresentam um consumo energético excessivo, levando ao sobrepeso/obesidade, importante fator de risco cardiovascular, que envolve crianças, adolescentes e adultos⁵. A qualidade da energia consumida também condiciona o risco cardiovascular pelo excesso de gordura saturada, colesterol, açúcar e sal. Dessa equação de risco participa o sedentarismo, favorecendo o acúmulo de energia, que leva ao sobrepeso/obesidade⁶.

Dentre os hábitos sociais desponta o tabagismo, outro fator de risco maior, cuja causalidade em relação à aterosclerose está diretamente relacionada à liberação de radicais de O₂ livres, altamente agressivos para o endotélio vascular e que se adiciona ao risco de aterosclerose em muitos hipertensos.

A importância de fatores psicossociais na etiopatogenia da hipertensão arterial em e suas complicações vasculares cada vez mais se consolida em face das evidências obtidas através de estudos do processo adaptativo de minorias, no contexto das grandes cidades, e do aculturação de migrantes para sociedades mais desenvolvidas².

Fica evidente, do exposto, que a relação de risco de hipertensão arterial e aterosclerose ocorre de modo direto e através do aglomerado de outros fatores de risco intimamente relacionados com a presença de hipertensão. Destarte, na avaliação do risco da doença aterosclerótica do hipertenso, deve ser considerado que, além do fator mecânico representado pela elevação da pressão arterial, a mesma funciona como um marcador da presença de outros fatores de risco de aterosclerose, alguns causais, de primeira linha, e outros predisponentes, de segunda linha, mas de grande importância clínico-epidemiológica, por constituírem a base da cadeia de riscos levando à aterosclerose e suas complicações.

No manejo do paciente hipertenso é necessário, portanto, sempre considerar o seu potencial de desenvolvimento de doença aterosclerótica, sendo primordial a avaliação e o controle dos múltiplos fatores de risco em paralelo com o controle da hipertensão.

Referências bibliográficas

1. LEWINGTON S, CLARKE R, QUIZILBASH N, PETO R, COLLINS R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, v. 360, p. 1903–1913, 2002.
2. GUIMARÃES AC. Hypertension in Brazil. *J Hum Hypertens*, v. 16, suppl. 1, p. S7–S10, 2002.
3. ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med*, v. 340, p. 115–126, 1999.
4. WILLIAMS RR, HUNT SC, HASSTEDT SJ, HOPKINS PM *et al*. Are the interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension*, v. 18, suppl. 1, p. 219–237, 1991.
5. GUIMARÃES AC. Prevenção das doenças cardiovasculares no século 21. *Hipertensão*, v. 5, p. 103–106, 2002.
6. MINISTRY OF HEALTH. Coordination of chronic-degenerative diseases. In: Pan-American Hypertension Initiative (PAHI) – planning meeting. Bethesda, Maryland, March 11–12, 1999.
7. REAVEN CM, LITHELL H, LANDSBER GL. Mechanism of disease: hypertension and associates metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Eng J Med*, v. 334, p. 374–382, 1996.

AValiação da Pressão Arterial

Fatores intervenientes na medida da pressão arterial na pessoa idosa

Autoras:

Marília Simon Sgambatti

Enfermeira, Professora Mestre do Curso de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Marília

Angela M. G. Pierin

Enfermeira, Professora Livre-Docente da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Resumo

As alterações inerentes ao envelhecimento, isoladamente, ou de modo associado podem interferir nos níveis pressóricos. Portanto, podem ser encontrados fatores que vão comprometer a avaliação da pressão arterial em idosos. Dentre tais fatores serão destacados a hipertensão do avental branco e o efeito do avental branco, a pseudo-hipertensão, a manobra de Osler, o hiato auscultatório e a hipotensão postural.

Introdução

A medida da pressão arterial no idoso pode apresentar particularidades que comprometem a obtenção de resultados fidedignos. O fenômeno do avental branco, a pseudo-hipertensão, o hiato auscultatório e a hipotensão postural são aspectos da avaliação tensional no idoso, implicando diretamente o correto diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial¹⁻⁸.

O diagnóstico da hipertensão arterial ainda é realizado, quase que exclusivamente através de medida casual em consultórios, utilizando-se método indireto com técnica auscultatória. A medida da pressão arterial, independentemente da idade do paciente, pode sofrer influência de fontes de erro relativas ao equipamento, ao observador, ao paciente, ao ambiente, e à técnica de medida propriamente dita⁹⁻¹⁴.

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419
054403-000 – São Paulo – SP
Telefax: (11) 3066-7564
E-mail: angela_pierin@hotmail.com

O idoso e a hipertensão arterial

A hipertensão arterial é uma das doenças mais freqüentes que acometem os idosos, atingindo cerca de 60% a 70% dessa população. Dados norte-americanos estimam que a população de idosos em 2030 será em torno de 22%, resultando em um montante de 65 milhões de idosos, dos quais 35 milhões serão hipertensos¹⁵.

A pressão arterial depende de mecanismos reguladores interligados, que sofrem alterações decorrentes do processo de envelhecimento. Nos mecanismos cardiocirculatórios ocorrem alterações nas paredes dos vasos, relacionadas ao aumento do colágeno, acelularidade da camada elástica e depósito de aminolipídios e cálcio, com conseqüente diminuição da flexibilidade arterial ocasionando maior rigidez da parede. No miocárdio ocorre diminuição das fibras; as que persistem mostram-se atrofiadas ou hipertrofiadas, por aumento de colágeno e elastina, depósito de gordura, de substância amilóide e lipofuscínica. Nas válvulas aórtica e mitral pode ocorrer espessamento fibroelástico, fragmentação colágena, deposição lipídica e calcificação ao redor do anel valvar. Em conseqüência dessas alterações no sistema cardiovascular, ocorre diminuição da complacência vascular, diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica, que contribuem para o aumento da pressão arterial no idoso^{4, 16-18}.

Os mecanismos neuro-humorais são responsáveis pelo equilíbrio da pressão arterial, garantindo a perfusão tecidual e o bom funcionamento do sistema cardiovascular. As estruturas neurais localizadas no sistema nervoso central e simpático podem estar alteradas pelo processo de envelhecimento, causando um desequilíbrio na pressão arterial do idoso. Devido a alterações na distensibilidade das paredes arteriais, ocorre uma diminuição na sensibilidade dos barorreceptores e quimiorreceptores, dificultando a adaptação da pressão arterial diante de diferentes situações internas ou externas^{3, 5, 6, 18}.

Os mecanismos renais também sofrem alterações devido ao processo de envelhecimento. Ocorre queda do fluxo plasmático renal, com diminuição do número de néfrons e conseqüente diminuição da capacidade funcional de filtração e concentração renal, devido à diminuição do débito cardíaco. Com isso ocorre uma diminuição na resposta ao estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsável pela manutenção a longo prazo da pressão arterial^{19, 20}.

Outros aspectos também são apontados como sendo possível interferência na gênese da hipertensão arterial no idoso: interações entre genes do angiotensinogênio e da enzima de conversão da angiotensina como preditores da hipertensão; hiperinsulinemia como ativadora do sistema nervoso simpático,

além de promover maior reatividade vascular e crescimento das células musculares lisas subintimais; endotélio, como integrador de sinais mecânicos e bioquímicos e gerador de substâncias vasoconstritoras e vasorrelaxantes; situações como diminuição de estrógeno, obesidade, dislipidemia, hiperuricemia, tabagismo e a própria hipertensão arterial levam a desequilíbrio na síntese e liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, causando aumento da resistência periférica com elevação da pressão arterial²¹.

Considerando os pontos fisiopatológicos destacados, a medida da pressão arterial no idoso reveste-se de características peculiares que podem comprometer o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial. Portanto, a seguir serão discutidas essas peculiaridades.

A hipertensão do avental branco e o efeito do avental branco

A definição mais aceita para hipertensão do avental branco é a existência de hipertensão na medida da pressão arterial pelo médico no consultório, com valor da pressão sistólica acima ou igual a 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, e normotensão na média do período de vigília pela monitorização ambulatorial da pressão arterial ou medida domiciliar, com valores geralmente definidos por pressão sistólica menor que 135 mmHg e pressão diastólica menor que 85 mmHg. O efeito do avental branco se caracteriza pela elevação dos níveis pressóricos, quando a medida da pressão é realizada pelo médico no consultório, comparando-se com os registrados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou na medida domiciliar, independentemente do diagnóstico de normotensão ou hipertensão. Desse modo, no efeito do avental branco não há mudança no diagnóstico do paciente. O critério mais presente na literatura para caracterizar o efeito do avental branco considera diferenças entre a pressão de consultório e a MAPA acima de 20 mmHg para a pressão sistólica e de 10 mmHg para a pressão diastólica.

A prevalência da hipertensão do avental branco é de cerca de 20% a 40% e depende dos critérios adotados para sua definição. Estudo em nosso meio que analisou cerca de 670 exames de monitorização ambulatorial e pressão de consultório mostrou que 46% eram hipertensos; 22%, normotensos do avental branco; 20%, hipertensos do avental branco e 12%, normotensos. A prevalência do efeito do avental branco foi de 27%.

Analisando a relação entre hipertensão do avental branco e idade, tem-se verificado associação positiva com aumento da idade²². Kuwajima *et al.*²³ relacionam esse fato às mudanças que ocorrem na aorta por arteriosclerose, com diminuição do reflexo barorreceptor.

Além do efeito da hipertensão do avental branco, outro achado vem despertando a atenção dos pesquisadores na área, é a chamada normotensão do avental branco, identificada como pressão arterial normal no consultório e elevada fora do consultório. Liu *et al.*²⁴ verificaram que é mais freqüente em pacientes mais velhos, com maiores índices de massa corpórea, tabagistas e com maiores níveis de creatinina sérica. Outro ponto a ser analisado é

a gravidade e o valor prognóstico da normotensão do avental branco. Em uma análise retrospectiva feita a partir de 1998 e que incluiu 5.211 hipertensos idosos que realizaram medida residencial da pressão arterial verificou-se que 12,5% apresentaram hipertensão isolada de consultório ou hipertensão do avental branco e 10,8%, hipertensão isolada pela medida de casa, ou seja, normotensão do avental branco. As características dos pacientes com hipertensão do avental branco foram similares às dos hipertensos controlados; porém, os hipertensos do avental branco tiveram menos complicação cardiovascular. Por outro lado, os normotensos do avental branco se assemelharam ao grupo de hipertensos não-controlados quanto a fatores de risco e doenças cardiovasculares. Portanto, esse estudo mostra que, além de não serem portadores de uma entidade benigna, os normotensos do avental branco se apresentaram como um grupo de alto risco²⁵.

Pseudo-hipertensão

A pseudo-hipertensão pode ser definida como valor indevidamente elevado da pressão arterial quando verificada pelo método indireto, em comparação com o valor da pressão arterial verificada pelo método direto, devido a aterosclerose excessiva associada ou não a hipertrofia medial na árvore arterial²⁶⁻³⁰.

Desde o século XIX a pseudo-hipertensão tem merecido atenção. Willian Osler descreveu que podia ser difícil avaliar o quanto o endurecimento das artérias e sua rigidez se deviam à pressão do sangue dentro dos vasos e o quanto era devido ao espessamento da parede. Ele sugeriu a realização de uma simples manobra a ser realizada à beira do leito, identificando assim a pseudo-hipertensão. Osler descreveu da seguinte forma essa manobra, que posteriormente recebeu seu nome: "Palpar a artéria braquial ou radial do mesmo lado, insuflando o manguito de pressão a um nível mais elevado do que a pressão sistólica. Persistindo a palpabilidade da artéria braquial ou radial, apesar da oclusão das mesmas, a manobra de Osler era considerada positiva. Ao contrário, quando elas colabassem e não mais fossem palpáveis, a manobra era considerada negativa^{1,2}. Referendando tal aspecto, estudo com o objetivo de avaliar a manobra de Osler na detecção de pseudo-hipertensão em 24 pacientes acima de 65 anos revelou que os valores das pressões arteriais sistólica e diastólica verificados pelo método indireto com técnica auscultatória eram mais altos em média 15 mmHg em pacientes Osler-positivos do que em Osler-negativos. Os autores sugerem que a manobra seja usada como um simples instrumento clínico, permitindo diferenciar pacientes com hipertensão verdadeira, e pacientes com pseudo-hipertensão¹.

Em outra análise sobre a realização da manobra de Osler e pseudo-hipertensão, os autores³¹ descrevem que a manobra é mais prevalente quando verificada em artéria radial, em idosos hipertensos com idade acima de 60 anos. Os valores da pressão arterial no mesmo braço obtidos pelo método indireto foram verificados com as diferentes técnicas auscultatórias com aparelho de coluna de mercúrio e automática, em comparação com os valores da medida direta. Os valores da pressão pelo método indireto automático foram diferentes em apenas 4 mmHg contra diferenças maiores de 10 mmHg pelo método indireto com técnica auscultatória, quando comparados com

os valores da medida direta. Porém, as diferenças entre os valores não foram estatisticamente desiguais ($p > 0,05$) entre os grupos Osler-positivo e negativo. Sugeriram, então, o método indireto automático como sendo o mais apropriado quando se fizer necessário a comparação entre métodos, discordando do estudo de Messerli *et al.* quanto à realização da manobra de Osler como teste preditivo para caracterizar a pseudo-hipertensão¹.

Em outro estudo realizado por Belmin *et al.*²⁸ com 205 pacientes idosos para investigar a prevalência e a relevância da manobra de Osler na detecção da pseudo-hipertensão, observaram que apenas 11% eram pacientes Osler-positivos. Também investigaram a reprodutibilidade da manobra de Osler entre diferentes observadores, com o intuito de avaliar possíveis erros ou desvios do observador diante da manobra, encontrando consenso em 90% dos casos, em um subgrupo de 40 pacientes da mesma população. A idade, o sexo e a prevalência de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares não foram significativos entre os grupos Osler-positivo e negativo. Realizaram medidas da pressão arterial pelo método indireto com técnica auscultatória e pelo direto, tendo também sido medida a velocidade da onda de pulso em 12 pacientes Osler-positivos e 12 negativos, observando-se hiperestimação das pressões sistólica e diastólica quando verificadas pelo método indireto com técnica auscultatória e oscilométrica. Ou seja, caracterizou-se pseudo-hipertensão em 15% dos pacientes. A medida da velocidade da onda de pulso também foi comparada com as medidas da pressão arterial pelos métodos indireto e direto. Nos pacientes com pseudo-hipertensão, a velocidade da onda de pulso em membro superior foi significativamente mais elevada ($p < 0,05$) do que nos pacientes sem pseudo-hipertensão. Os autores concluem, portanto, que a manobra de Osler positiva é freqüentemente encontrada em pacientes idosos hospitalizados, porém acham-na fraca como preditor de pseudo-hipertensão. Sugerem, então, a medição da velocidade da onda de pulso em membro superior como meio mais apropriado de busca. No estudo³² SHEP ("Systolic Hypertension in the Elderly Program") a prevalência da manobra de Osler foi de 7,2%, sendo maior em homens com idade mais elevada e níveis de pressão mais altos ($p < 0,05$).

Hiato auscultatório

A existência do hiato auscultatório também é um artifício que pode estar presente quando se mede a pressão arterial no paciente idoso.

Durante a medida da pressão arterial pelo método indireto com técnica auscultatória, no momento em que se infla o manguito ocorre compressão da artéria com conseqüente obstrução do fluxo sanguíneo arterial. A deflação do manguito leva à redução da pressão no sistema, até que a pressão de pico gerada pela contração do ventrículo esquerdo impulse o sangue, num fluxo intermitente pelo leito da artéria, produzindo sons rítmicos, auscultados pelo estetoscópio, chamados sons de Korotkoff, que se diferenciam segundo cinco fases, descritas ao lado.

O hiato auscultatório consiste em desaparecimento de ausculta durante a deflação do manguito, geralmente entre o final da fase I de Korotkoff e início da fase II. Tal deficiência pode se estender por até 40 mmHg, levando à hipoestimação

da pressão arterial sistólica ou hiperestimação da pressão arterial diastólica¹⁴. Essa deficiência acomete 5% da população hipertensa; porém, não há dados precisos da prevalência na população idosa. Carvalho *et al.*⁴ apontam que o hiato auscultatório é freqüentemente observado em indivíduos idosos com vasculopatia aterosclerótica; enquanto Messerli *et al.*² apontam tal fato em pacientes com hipertensão sistólica isolada.

O mecanismo patogênico exato do hiato auscultatório ainda é desconhecido, porém suspeita-se que uma deficiência de ausculta pode provir de alterações mecanoelásticas da parede arterial. Acredita-se ainda que, diante dessas alterações hemodinâmicas a presença do hiato dos sons de Korotkoff pode ser um novo sinal clínico de flexibilidade comprometida das grandes artérias³.

A presença do hiato auscultatório pode ser detectada através da etapa de palpação do pulso radial e inflação do manguito até que o pulso desapareça, garantindo que a pressão exercida pela inflação do manguito seja suficiente para ultrapassar os níveis da pressão arterial sistólica.

Hipotensão postural

Carvalho *et al.*⁴ definem hipotensão postural ou ortostática como sendo queda de 30% ou mais da pressão arterial sistólica, quando se assume a postura vertical, após estar em posição sentada ou deitada. Já Cavagna³³ e Mader³⁴ definem como sendo uma redução maior ou igual a 20 mmHg na pressão arterial sistólica, ou uma redução maior ou igual a 10 mmHg na pressão arterial diastólica, após passar da posição supina ou sentada para a ereta. Andrade *et al.*³⁵ consideram portadores de hipotensão ortostática os pacientes que apresentam, além da diminuição igual ou maior a 20 mmHg nos níveis pressóricos sistólico ou diastólico, a associação de sintomas como tontura, visão turva, astenia, síncope e outros, quando da mudança da posição supina para a posição ereta. Também observaram que a maioria dos pacientes estudados apresentou mais de um sintoma durante o período em que permaneceu ereta, sendo que a tontura foi referida por todos eles. Outro estudo considera importante a medida da pressão arterial em diferentes posições, principalmente em idosos hipertensos com uso de medicamentos, pois a diferença entre as posições foi significativa ($p < 0,05$) quando se compararam os valores da pressão arterial nas diferentes posições³⁶.

FASE I

Nível da pressão arterial em que se verifica o aparecimento do primeiro som, fraco, seguido de batidas claras, que aumentam gradualmente com a deflação do sistema. A clareza do batimento depende da força, da velocidade e da quantidade de sangue. É nesse nível que se registra a pressão sistólica.

FASE II

Momento da deflação em que se ouvem murmúrios ou sibilos. Com a dilatação da artéria pressionada, a contracorrente reverbera e cria murmúrios do sangue nas paredes dos vasos sanguíneos.

FASE III

Há aumento na intensidade dos sons, porém menos acentuado do que na fase I. A artéria que sofreu constrição continua a se dilatar com a redução da pressão do manguito.

FASE IV

Momento no qual há abafamento do som distinto e abrupto. A pressão exercida pelo manguito é menor do que a pressão diastólica intra-arterial.

FASE V

Nível pressórico em que ocorre desaparecimento dos sons. Restabelece-se o calibre normal da artéria. É nesse nível que se registra a pressão diastólica.

A prevalência da hipotensão postural ou ortostática em idosos saudáveis é apontada por diferentes autores, com índices variando de 10% a 33%^{3,4,33,37}.

Estudos em nosso meio³⁸⁻³⁹, com 40 pacientes idosos acima de 75 anos que apresentaram queda da pressão arterial sistólica igual ou superior a 20 mmHg, ou queda igual ou superior a 10 mmHg na pressão arterial diastólica, em posição ortostática, mostraram que 80% eram portadores de hipertensão arterial e todos faziam uso de medicamentos ligados ou não à gênese da hipotensão ortostática.

A queda da pressão arterial deve-se ao declínio funcional do sistema nervoso vegetativo, com possível comprometimento dos mecanismos de auto-regulação dos barorreceptores, que se encontram atenuados. A diminuição da elasticidade da aorta e das grandes artérias dificulta a distensão da parede vascular, impedindo descargas neuronais devido à não-geração de estímulos aferentes ao sistema nervoso, que por sua vez não consegue compensar as variações da pressão arterial^{2, 33}.

A terapia com diversos medicamentos também pode favorecer a presença de hipotensão postural ou ortostática, tais como agentes anti-hipertensivos, que entorpecem os mecanismos reflexos autonômicos (metildopa, clonidina, reserpina e bloqueadores ganglionares). Outras drogas comumente prescritas a pacientes idosos também favorecem a queda da pressão arterial, como os antidepressivos, antiadrenérgicos, antiparkinsonianos, antianginosos, antiarrítmicos, anticolinérgicos, narcóticos, diuréticos, neurolépticos e sedativos⁴⁰⁻⁴². Outro aspecto recentemente investigado relaciona hipotensão ortostática e pressão arterial durante o sono, pois verificou-se que maiores diminuições da pressão arterial corresponderam a maior probabilidade de hipertensão noturna⁴³.

Em nosso meio realizou-se investigação para avaliar fatores intervenientes na medida da pressão arterial em idosos. Foram estudados 71 pacientes (homens – 61%, com média de idade de 66 ± 7 anos, baixa escolaridade, casados; 63%, ati-

vos profissionalmente; 62%, hipertensos; 72%, encaminhados para cateterismo cardíaco em um hospital governamental de cardiologia do município de São Paulo. Foram realizadas:

- | | |
|---|---|
| ■ Medida da pressão arterial pelo método indireto, com técnica auscultatória e oscilométrica. | ■ Manobra de Osler. |
| ■ Medida direta da pressão arterial. | ■ Verificação da presença de hiato auscultatório. |
| | ■ Avaliação da hipotensão postural. |

Os resultados mostraram que:

- | | |
|--|--|
| ■ Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na medida da pressão arterial nas diferentes posições. | ■ A pressão sistólica avaliada com aparelho oscilométrico nos pacientes Osler-negativos, hipertensos e não-hipertensos, foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que a medida com técnica auscultatória. |
| ■ A medida da pressão arterial pelo método oscilométrico foi significativamente maior ($p < 0,05$) do que a realizada pelo método auscultatório. | ■ Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) nas médias das pressões sistólica e diastólica, tanto no método direto como no método indireto, entre os grupos de pacientes Osler-positivos e negativos. |
| ■ A prevalência da manobra de Osler positiva foi de 27%; hiato auscultatório, 23% e hipotensão postural, 8%. | ■ A medida direta da pressão arterial foi significativamente menor ($p < 0,05$) do que a medida indireta. |
| ■ Os pacientes Osler-positivos e negativos não se diferenciaram em relação a idade, sexo, doença cardiovascular e hipertensão arterial. | |

Portanto, diante dos aspectos aqui destacados, que interferem na medida da pressão arterial no idoso, ressalta-se a importância da mensuração adequada da pressão arterial nessa população.

Para uma adequada medida da pressão arterial, independentemente da idade, deve-se estar atento às seguintes recomendações das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, descritas no quadro 1.

QUADRO 1

PROCEDIMENTO DE MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

1. Explicar o procedimento ao paciente, orientar que não fale e deixar que descanse por 5 a 10 minutos em ambiente calmo, com temperatura agradável. Promover relaxamento, para atenuar o efeito do avental branco.
2. Certificar-se de que o paciente não está com a bexiga cheia; não praticou exercícios físicos há 60–90 min; não ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos, ou fumou até 30 minutos antes; e não está com as pernas cruzadas.
3. Utilizar manguito de tamanho adequado ao braço do paciente, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A largura da bolsa de borracha deve corresponder a 40% da circunferência do braço e o seu comprimento envolver pelo menos 80%.
4. Manter o braço do paciente na altura do coração, livre de roupas, palma da mão voltada para cima e cotovelo ligeiramente fletido.
5. Posicionar os olhos no mesmo nível da coluna de mercúrio ou do mostrador do manômetro aneróide.
6. Palpar o pulso radial e inflar o manguito até seu desaparecimento, para a estimativa do nível da pressão sistólica, desinflar rapidamente e aguardar 1 minuto antes de inflar novamente.
7. Posicionar a campânula do estetoscópio suavemente sobre a artéria braquial, na fossa antecubital, evitando compressão excessiva.
8. Inflar rapidamente, de 10 em 10 mmHg, até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica. Proceder à deflação, com velocidade constante inicial de 2 a 4 mmHg por segundo. Após identificação do som que determina a pressão sistólica, aumentar a velocidade para 5 a 6 mmHg para evitar congestão venosa e desconforto para o paciente.
9. Determinar a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), seguido de batidas regulares que se intensificam com o aumento da velocidade de deflação. Determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff). Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois proceder a deflação rápida e completa. Quando os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a pressão diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff), anotar valores da sistólica/diastólica/zero.
10. Registrar os valores das pressões sistólica e diastólica, complementando com a posição do paciente, o tamanho do manguito e o braço em que foi feita a medida. Não arredondar os valores de pressão arterial para dígitos terminados em zero ou cinco.
11. Esperar 1 a 2 minutos antes de realizar novas medidas.
12. O paciente deve ser informado sobre os valores da pressão arterial e a possível necessidade de acompanhamento.

Referências bibliográficas

- MESSERLI FH, VENTURA HO, AMODEO C. Osler's manoeuvre and pseudohypertension. *N Engl J Med*, v. 312, n. 24, p. 1548–1551, 1985.
- MESSERLI FH. Osler's manoeuvre, pseudohypertension, and true hypertension in the elderly. *Am J Med*, v. 80, p. 906–910, 1986.
- MESSERLI FH, SCHMIEDER RE. Blood pressure measurement in the elderly. In: O'Brien E, O'Malley K. *Blood pressure measurement*. Elsevier, New York, 1991. v. 14, cap. 8, p. 148–154.
- CARVALHO FILHO ET, PASINI V, PAPALÉO NETTO M. Hipertensão arterial. In: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M. *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo, Atheneu, 1994. cap. 11, p. 155–169.
- BYNNY RL. Hypertension in the Elderly. In: Laragh JH, Brenner BM. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Raven Press, 1995. cap. 14, p. 227–250.
- CARVALHO FILHO ET, AZUL LGS, CURIATI JAE. Hipertensão arterial no idoso. *Arq Bras Cardiol*, v. 41, n. 3, p. 211–219, 1983.
- MALACHIAS MVB. Hipertensão Arterial em Idosos. In: Cançado FAX. *Noções práticas de geriatria*. Belo Horizonte: Coopmed, 1994. cap. 19, p. 269–283.
- BAKER RH, ENDE J. Confounders of auscultatory blood pressure measurement. *J Gen Intern Med*, v. 10, p. 223–231, 1995.
- MION JR D, PIERIN AMG. Manual de medida da pressão arterial: como identificar e evitar fatores de erro. São Paulo, Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas, 1997.
- HILL MN, GRIM CM. How to take a precise blood pressure: fine-tune your technique to minimize the influence of the myriad factors that can corrupt blood-pressure readings. *Am J Nurs*, p. 38–42, 1991.
- FROHLICH ED *et al.* Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Hypertension. Circulation*, v. 11, p. S210–S221, 1988.
- PETRIE JC *et al.* Recommendations on blood pressure measurement. *Brit Med J*, v. 293, p. 611–615, 1986.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, v. 157, p. 2413–2445, 1997.
- PERLOFF D *et al.* Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*, v. 88, n. 5, p. 2460–2470, 1993.
- LAPALIO R. Hypertension in the elderly. *Am Fam Physician*, v. 52, p. 1161–1165, 1995.
- AMERY A *et al.* Hypertension in the Elderly. *Acta Med Scand*, v. 210, p. 221–229, 1981.
- DECOURT LV, ASSIS RVC, PILEGGI F. Aspectos estruturais do coração idoso: inferências clínicas. In: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M. *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 1994. cap. 9, p. 119–131.
- JACOB FILHO W, SOUZA RR. Anatomia e fisiologia do envelhecimento. In: Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu, 1994. cap. 3, p. 31–40.
- CARVALHO FILHO ET. Fisiologia do envelhecimento. In: Papaléo Netto M. *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 5, p. 60–70.
- NUSSENZVEIG IE. Envelhecimento renal. In: Carvalho Filho ET, Papaléo Netto M. *Geriatría: fundamentos, clínica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 1994. cap. 16, p. 221–225.
- SOARES AM, JACOB FILHO W. Hipertensão arterial no idoso. In: Pierin AMG. *Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar*. São Paulo: Manole, 2003. cap 13, p. 221–244.
- VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C *et al.* White coat hypertension and white coat effect: similarities and differences. *Am J Hypertens*, v. 8, p. 790–798, 1995.
- KUWAJIMA I *et al.* Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens*, v. 8, p. 429–432, 1990.
- LIU JE, ROMAN MJ, PINI R, SCHWARTZ JE, PICKERING TG, DEVEREUX RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*, v. 131, p. 564–572, 1999.
- BOBRIE G, GENÈS N, VAUR L *et al.* Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*, v. 161, p. 2205–2211, 2001.
- VI Diretrizes.
- KUWAJIMA I *et al.* Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens*, v. 8, p. 429–432, 1990.
- BELMIN J *et al.* Osler's maneuver: absence of usefulness for the detection of pseudohypertension in an elderly population. *Am J Med*, v. 98, p. 42–49, 1995.
- ZUSCHKE CA, PETTYJOHN FS. Pseudohypertension. *South Med J*, v. 88, n. 12, p. 1185–1190, 1995.
- KLA KM *et al.* Observer variability of Osler's maneuver in detection of pseudohypertension. *J Clin Epidemiol*, v. 44, p. 513–518, 1991.
- HLA KM, FEUSSNER JR. Screening for pseudohypertension: A quantitative, noninvasive approach. *Arch Intern Med*, v. 148, p. 673–676, 1988.
- WRIGHT JC, LOONEY SW. Prevalence of positive Osler's maneuver in 3.387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens*, v. 11, p. 285–289, 1997.
- CAVAGNA L. Hipotensão ortostática em geriatria. *Geriatría*, v. 1, p. 46–50, 1996.
- MADER SL. Hipotensão ortostática, tonteira e síncope. In: Calkins E, Ford AB, Katz PR. *Geriatría Prática*. Rio de Janeiro: Revinter, cap. 28, p. 271–281, 1997.
- ANDRADE NP, SILVA AA. Hipotensão ortostática em idosos hospitalizados. *Gerontologia*, v. 6, p. 111–116, 1998.
- NETEA RT *et al.* Does it matter whether blood pressure measurements are taken with subjects sitting or supine? *J Hypert*, v. 16, p. 258–263, 1988.
- MATSUBAYASHI KM *et al.* Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*, v. 28, p. 2169–2173, 1997.
- PINHEIRO JES, SOUZA MAR, CARVALHO FILHO ET. Medicamentos na gênese da hipotensão ortostática em idosos acima de 75 anos. *Gerontologia*, v. 4, p. 44, 1996 (resumo).
- PINHEIRO JES, SOUZA MAR, CARVALHO FILHO ET. Patologias associadas à gênese da hipotensão ortostática em idosos acima de 75 anos. *Gerontologia*, v. 4, p. 45, 1996 (resumo).
- WATTARA *et al.* Progressive orthostatic hypotension in the elderly is not solely due to autonomic insufficiency. *Am J Geriatric Cardiology*, v. 6, p. 41, 1997 (resumo).
- GORZONI ML. Medicamentos como desencadeantes de sintomas em idosos. *Gerontologia*, v. 3, p. 81–86, 1995.
- WILSON RS. Blood pressure readings in the elderly: Seated or standing? *A Fam Phys*, v. 53, p. 2282, 1996 (letters to the editor).
- CARMONA J, VASCONCELOS N, ALMEIDA L *et al.* *Rev Por Cardiol*, v. 22, p. 607–615, 2003.

Tratamento da hipertensão arterial em pacientes coronariopatas

Autores:

Dr. Ricardo Baladi Rufino Pereira

Doutor em Medicina, Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM

Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia – UNIFESP/EPM

Dr. Marcelo Costa Batista*

Doutor em Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM, Pesquisador Associado da Disciplina de Nefrologia - UNIFESP/EPM

riana a combinação de mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica é necessário para se atingir uma pressão arterial menor do que 140/90 mmHg. Quando tolerada, a terapia medicamentosa deverá incluir betabloqueadores e inibidores da enzima conversora, drogas com comprovado benefício no prognóstico desses pacientes. Quando existirem contra-indicações no uso dos betabloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio não-diidropiridínicos serão as drogas de escolha; os diidropiridínicos também poderão ser úteis em associação com betabloqueadores caso não haja contra-indicações ao seu uso. Diuréticos tiazídicos podem ser utilizados sozinhos ou associados a outro anti-hipertensivo no controle pressórico de pacientes hipertensos com doença coronariana, fato comprovado no estudo ALLHAT.

Resumo

A relação entre a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. A associação entre HAS e doença coronariana é complexa e está relacionada com outros fatores de risco; mecanismos fisiopatológicos, como disfunção endotelial e hipertrofia ventricular esquerda são comuns a ambas as condições clínicas. Diante do impacto adverso da hipertensão arterial, em especial no paciente com doença coronariana, torna-se imperioso o tratamento dessa condição clínica tão prevalente. Os benefícios da redução pressórica em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular são notórios, como descrito em estudos clínicos em que se observou redução de 45% na ocorrência de acidente vascular cerebral, 20%–25% na ocorrência de infarto agudo do miocárdio e mais do que 50% na incidência de insuficiência cardíaca. Para a maioria dos pacientes com doença corona-

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica afeta aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. Com o envelhecimento populacional, a prevalência da hipertensão arterial aumentará, a não ser que medidas preventivas sejam implementadas. Dados recentes do “Framingham Heart Study” sugerem que indivíduos normotensos aos 55 anos de idade têm risco de 90% de desenvolver hipertensão arterial ao longo de suas vidas.

A relação entre a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. Quanto mais elevada as cifras de PA, maior será a chance de infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e doenças renais. Para indivíduos com idade entre 40–70 anos, cada aumento de 20 mmHg na PA sistólica ou 10 mmHg na PA diastólica, dobra o risco de doenças cardiovasculares considerando-se a variação pressórica de 115/75 até 185/115 mmHg¹.

A associação entre HAS e doença coronariana (DC) é complexa e está relacionada a outros fatores de risco. A HAS leva à disfunção endotelial, exacerba o processo aterosclerótico e contribui para que a placa aterosclerótica torne-se instável. Complicação freqüente da HAS, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) gera diminuição da reserva de fluxo coronariana, aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio e concorre para a formação de fibrose perivascular, prejudicando o suprimento de oxigênio para as células miocárdicas². Essas mudanças no paciente hipertenso são exacerbadas pelo envelhecimento e por fatores ambientais (como, por exemplo, o

*** Endereço para correspondência:**

Disciplina de Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo
Rua Botucatu, 740 – 2º andar
04023-900 – São Paulo – SP
e-mail: marcelocbatista@uol.com.br

aumento no consumo de sal na dieta). A conjunção de disfunção endotelial, alterações da hemodinâmica coronariana e disfunção contrátil do ventrículo (tanto diastólica quanto sistólica) gera sinais e sintomas clínicos que se apresentam como *angina pectoris* (com ou sem aterosclerose), IAM, insuficiência cardíaca, arritmias letais e morte súbita³.

Diante do impacto adverso da hipertensão arterial, em especial no paciente portador de doença coronariana, torna-se imperioso o tratamento dessa condição tão prevalente. Os benefícios de se reduzir a PA são notórios quando levamos em consideração estudos clínicos de desfecho os quais demonstram que a terapia anti-hipertensiva tem sido associada com 35% a 45% de redução na ocorrência de AVC, redução de 20% a 25% na ocorrência de IAM, e mais de 50% na incidência de insuficiência cardíaca⁴. Estima-se que nos pacientes que são hipertensos no estágio 1 (PA sistólica de 140–159 mmHg e/ou PA diastólica de 90–99 mmHg), e que apresentam outros fatores de risco cardiovascular, a redução sustentável de 12 mmHg na PA sistólica por dez anos irá prevenir uma morte em cada 11 pacientes. Na presença de doença cardiovascular e lesão de órgãos-alvo o impacto do tratamento da HAS na ocorrência de tais eventos é mais acentuado¹.

O objetivo da presente revisão é abordar aspectos atuais do tratamento da hipertensão arterial em pacientes com doença coronariana, incluindo as síndromes coronarianas agudas.

Avaliação inicial

A história e o exame físico determinam a natureza, a severidade e a abordagem a serem adotadas na HAS. A história deve incluir a duração e a severidade da HA preexistente, bem como a ocorrência prévia de lesões de órgãos-alvo, em particular doença renal e cerebrovascular. Detalhes da terapia anti-hipertensiva, da magnitude do controle das cifras pressóricas e do uso recente de simpatomiméticos e drogas ilícitas, como a cocaína, devem ser questionadas pelo médico. A pesquisa de sintomas que direcionem a detecção de lesão de órgãos em curso deve ser a conduta inicial; esses sintomas incluem dor torácica (angina ou IAM, dissecção aórtica), dispnéia (edema agudo de pulmão) e sintomatologia da esfera neurológica (convulsões, cefaléia associada a vômitos). O exame físico deve objetivar a detecção dessas lesões de órgãos-alvo. A PA deve ser aferida, se possível, na posição supina e ortostática com o intuito de inferir sobre o *status* volêmico do paciente. A mensuração da PA em ambos os braços pode levantar a suspeita de dissecção aórtica. A fundoscopia faz parte da avaliação inicial e permite a detecção da quebra de auto-regulação cerebrovascular (papiledema e presença de hemorragia recente). A ausculta cardiopulmonar deve enfatizar a presença de insuficiência cardíaca (estase de jugulares, S3, galope, sopro, estertores crepitantes). No exame neurológico deve-se avaliar o nível de consciência, a presença de irritação meníngea, de disfunção motora focal e o estudo dos campos visuais. A avaliação laboratorial inicial inclui a dosagem de creatinina, uréia, eletrólitos, hemograma com pesquisa de hemólise, ECG, radiografia de tórax e urina I.

Tratamento

O tratamento da hipertensão arterial abrange tanto os esforços com medidas para modificação do estilo de vida como também o manuseio da terapia anti-hipertensiva com medicamentos, e tem como objetivo reduzir a morbi-mortalidade cardiovascular. O enfoque principal do tratamento inicial de hipertensos deve ser o controle da PA sistólica, pois a maioria dos pacientes hipertensos, especialmente aqueles com idade ao redor de 50 anos, irá atingir uma PA diastólica aceitável mais facilmente após o controle da PA sistólica¹.

Pacientes hipertensos com doença coronariana associada a outras patologias, como diabetes melito, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal, devem ter controle pressórico mais rígido com PA < 130 X 85 mmHg. Na ausência de comorbidades, a PA desejada será menor do que 140 mmHg na sistólica e 90 mmHg na diastólica. A redução pressórica abrupta nos pacientes hipertensos com doença coronariana deve ser evitada, pois resulta freqüentemente em taquicardia reflexa e ativação simpática, deve-se, portanto, ficar atento à proporção de redução na PA diastólica em coronariopatas, pois com o aumento da idade a redução incisiva da PA diastólica torna-se inversamente relacionada ao prognóstico desses pacientes, como visto no fenômeno da curva J⁵.

Modificações do estilo vida (medidas higiênico-dietéticas)

O manuseio de pacientes hipertensos com doença arterial coronariana deve começar com mudanças no estilo de vida. A adoção de tais medidas resulta em diminuição das cifras de pressão arterial, aumento na eficácia anti-hipertensiva das drogas e diminuição do risco cardiovascular. Além disso, a combinação de duas ou mais intervenções no estilo de vida propicia melhores resultados no controle da HAS. As recomendações para modificações no estilo de vida encontram-se resumidas na tabela 1.

Tratamento farmacológico

Com relação ao tratamento medicamentoso, o estudo ALLHAT demonstra que os diuréticos devem ser opção inicial nos pacientes hipertensos⁶. Entretanto, quando o paciente hipertenso tem uma doença coronariana associada, passa à categoria de alto risco, sendo freqüentemente necessária a associação de outras classes de drogas para prevenção de novos eventos, e controle pressórico adequado. Para tanto, é recomendado o uso isolado ou combinado de quatro classes de anti-hipertensivos: diuréticos tiazídicos (TZD), betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e antagonistas dos canais de cálcio (ACC), estes últimos preferencialmente em associação com BB, e mais recentemente os antagonistas dos receptores tipo I da angiotensina II (AT₂)⁷⁻⁹. A seguir, detalharemos o tratamento farmacológico do coronariopata nas seguintes condições: angina crônica estável (ACE), pós-infarto agudo do miocárdio (pós-IAM), hipertrofia ventricular esquerda e na com síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio e angina instável), como no resumo da tabela 2.

TABELA 1

MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA NOTRATAMENTO DA HAS¹

MODIFICAÇÕES	RECOMENDAÇÕES	EFEITO SOBRE A PRESSÃO SISTÓLICA
Redução do peso	Manter índice de massa corpórea entre 18,5–24,9 kg/m ²	5–20 mmHg/10 Kg de peso perdido
Adotar a dieta DASH*	Consumir uma dieta rica em frutas, vegetais e pobre em alimentos com gorduras saturadas	8–14 mmHg
Redução na ingestão de sal	Reduzir a ingestão de sal para, no máximo, 100 mEq/L (2,4 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio)	2–8 mmHg
Atividade física	Realizar atividades aeróbicas com duração de 30 minutos na maioria dos dias da semana	4–9 mmHg
Consumo de álcool etílico moderado	Limitar o consumo a não mais do que 30 ml de etanol/dia	2–4 mmHg

*DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension

TABELA 2

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM HIPERTENSOS COM DOENÇA CORONARIANA

	DIURÉTICO	BETA-BLOQUEADORES	ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO	INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA	ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA AII	NITROGLICERINA ENDOVENOSA
ACE	Pode ser usado*	Deve ser usado*	Uso dos não-dihidropiridínicos	Pode ser usado	Pode ser usado*	–
PÓS-IAM	Pode ser usado	Pode ser usado	–	Deve ser usado		Pode ser usado
HVE	Pode ser usado	Pode ser usado	Pode ser usado	Pode ser usado	Pode ser usado	–
SCA	Pode ser usado	Deve ser usado	–	Pode ser usado		Pode ser usado

* Devendo-se sempre observar as contra-indicações absolutas e relativas.

ACE = Angina estável; PÓS-IAM = Pós-infarto agudo do miocárdio; HVE = Hipertrofia ventricular esquerda; SCA = Síndrome coronariana aguda

Os pacientes com ACE são candidatos a tratamento com betabloqueadores e, alternativamente, podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração, devendo-se evitar o uso dos ACC de curta duração. O uso dos BB e ACC nessa população resulta em controle pressórico adequado e efeito antianginoso associado. Em pacientes com ACE que tenham um IAM prévio, o uso de BB está indicado, pois reduzem o risco de novo IAM ou morte súbita de origem cardíaca. Constituem contra-indicações ao uso de BB as bradicardias severas e bloqueio atrioventricular avançado preexistente; o uso dos BB na insuficiência cardíaca severa e de difícil controle clínico deve ser efetuado com extrema cautela. Asma, DPOC, depressão severa e doença vascular periférica são contra-indicações relativas ao uso dos BB. A maior parte dos pacientes diabéticos tolera bem os BB. Os efeitos colaterais mais comuns dos BB são fadiga, letargia, insônia, piora da claudicação (quando existente) e impotência. Se os BB são contra-indicados ou ineficazes no controle da PA e dos sintomas anginosos, os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem devem ser considerados. Os ACC não-dihidropiridínicos têm reduzido modestamente eventos cardíacos e mortalidade tanto no pós-IAM

não-Q quanto no IAM em pacientes com função ventricular esquerda preservada. A principal contra-indicação ao uso de ACC em hipertensos coronariopatas é em relação àqueles pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. As contra-indicações para o uso dos ACC relacionam-se primordialmente ao uso de não-dihidropiridínicos (modulam a frequência cardíaca) e são as seguintes: bradicardia, disfunção do nó sinusal e bloqueio nodal átrio ventricular. Constituem efeitos adversos dos ACC a hipotensão, a depressão da função cardíaca, a piora da insuficiência cardíaca preexistente, o edema periférico, a cefaléia e o “flushing”¹⁰.

A classe de anti-hipertensivos a qual pertence os inibidores da enzima conversora é comprovadamente eficaz na redução e prevenção de eventos cardiovasculares, como demonstrado em vários estudos populacionais em que os resultados revelaram redução em eventos cardiovasculares maiores, mostrando claramente o potencial cardioprotetor dessa classe de anti-hipertensivos⁴. O uso dos IECA nos pacientes hipertensos com angina estável e disfunção ventricular esquerda sistólica é benéfica, resultando em redução da mortalidade e incidência de insuficiência cardíaca¹⁰.

Os pacientes hipertensos no período pós-infarto do mio-

cárdio beneficiam-se do uso de IECA, BB e antagonistas da aldosterona. O uso dessas medicações resulta em redução da morbi-mortalidade cardiovascular. O uso dos betabloqueadores com ação combinada nos receptores beta e alfa, como o carvedilol e o labetalol, também é ferramenta importante para o tratamento e manuseio clínico desse grupo de hipertensos.

A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco independente de doença cardiovascular. A regressão da HVE é altamente recomendável, sendo possível com o rigoroso controle da PA. Para tanto são preconizadas medidas como perda de peso, dieta hipossódica e também o tratamento farmacológico em que todas as classes de anti-hipertensivos podem ser utilizadas, exceto os vasodilatadores diretos, como minoxidil e hidralazina^{1,9}.

Mais recentemente, os antagonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina II, como por exemplo o Losartan, mostraram-se eficazes em prevenir e reduzir a morbi-mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com HVE⁹. Os diuréticos são usados isoladamente ou em associação com qualquer uma das drogas indicadas para tratamento de hipertensos com doença cardiovascular, e essa associação é bastante eficaz quando feita com IECA¹⁰.

A elevação da PA freqüentemente acompanha as síndromes coronarianas agudas (IAM e angina instável) e pode resultar de HA preexistente ou elevação aguda da PA relacionada a dor ou agitação. A dor torácica sem alterações eletrocardiográficas associada a hipertensão arterial é freqüentemente

observada na prática médica. A caracterização adequada dessas diferentes condições é de fundamental importância para o tratamento adequado das síndromes coronarianas agudas, já que o uso de trombolíticos incorre em aumento do risco de hemorragia. PAS acima de 165 mmHg e PAD acima de 95 mmHg estão associadas a aumento de duas vezes no risco de AVC hemorrágico. Se a PA estiver acima de 180/110 mmHg, está contra-indicada trombólise, em especial para IAM de pequena extensão. A analgesia e o uso de nitroglicerina endovenosa reduz substancialmente a PA, podendo ser a conduta inicial. Adicionalmente, o uso de betabloqueadores deve ser adotado (salvo as contra-indicações). A utilização de trombolíticos após a redução adequada da PA pode ser efetuada, embora não exista consenso quanto a essa conduta.

Não se deve esquecer entretanto das medidas terapêuticas adicionais, como controle rigoroso da glicemia, manuseio da dislipidemia associada, uso de antiagregantes e abolição do tabagismo.

Em resumo, o controle da pressão arterial em pacientes com doença coronariana é de suma importância para prevenção de eventos cardiovasculares e o mesmo rigor dispensado no manuseio da PA de pacientes hipertensos diabéticos deve ser adotado nesse grupo de indivíduos. Provavelmente, para obtenção de controle pressórico adequado nesses indivíduos será necessária uma combinação de medidas higiênico-dietéticas e manuseio adequado de múltiplas drogas, cabendo aos médicos encontrar um regime terapêutico ideal e que seja tolerável para seu paciente.

Referências bibliográficas

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, v. 289, p. 2560–2572, 2003.
2. ESCOBAR E. Hypertension and coronary heart disease. *J Hum Hypertens*, v. 16, suppl. 1, p. S61–S63, 2002.
3. FROHLICH ED. State of the art lecture. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension*, v. 34, p. 782–789, 1999.
4. NEAL B, MACMAHON S, CHAPMAN N and Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*, v. 356, n. 9246, p. 1955–1964, 2000.
5. DOCHERTY A, DUNN F. Treatment of hypertensive patients with coexisting coronary arterial disease. *Curr Opin Cardiol*, v. 18, p. 268–271, 2003.
6. The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor of calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA*, v. 288, p. 2981–2997, 2002.
7. 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*, v. 342, p. 145–153, 2000.
8. BJORN DAHLOF *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet*, v. 359, p. 995–1003, 2002.
9. BLACK HR *et al.* Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA*, v. 289, p. 2073–2082, 2003.
10. GIBBONS RJ *et al.* ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, 2002. Site: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf.

A interação sinérgica entre dislipidemia e hipertensão arterial

Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica

Autor:

Andrei C. Sposito

Instituto do Coração (InCor),

Fundação Zerbini, Brasília

Resumo

A hipertensão ocorre frequentemente em associação com distúrbios metabólicos e, dentre esses a hipercolesterolemia é o mais comum e mais relacionado ao risco de doença coronariana (DAC). Além disso, a hipercolesterolemia induz o aumento da sensibilidade a estímulos hipertensivos como estresse e dieta rica em sal, podendo assim induzir a manifestação ou o agravamento da hipertensão arterial. Consistentemente com esses achados, recentes estudos clínicos têm demonstrado que o tratamento com estatinas reduz a pressão arterial, melhora a função arterial e reduz a mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos. Nesta revisão, os mecanismos celulares e moleculares da interação entre hipertensão arterial e dislipidemia serão discutidos e relacionados às evidências dos benefícios existentes na abordagem terapêutica integrada.

Introdução

Nas últimas décadas, diversos polimorfismos funcionais têm sido identificados em genes relacionados ao controle da pressão arterial. Com base nesses estudos, o conhecimento fisiopatológico da predisposição familiar ou étnica à hipertensão arterial tem orientado o desenvolvimento de drogas e de algoritmos terapêuticos. No entanto, somente cerca de 30% da variação da pressão arterial pode ser atribuída a fatores genéticos e, mesmo em gêmeos monozigóticos, a variação da pressão arterial é grande o bastante para indicar a existência e a relevância clínica de outros fatores hipertensinogênicos¹⁻³. O consumo dietético de sal e a obesidade, entre os fatores hipertensinogênicos, são os mais conhecidos e considerados

alvos terapêuticos no tratamento da hipertensão. De fato, a incidência de hipertensão varia intensamente em imigrantes de acordo com os novos hábitos adquiridos⁴.

A hipertensão arterial usualmente ocorre em conjunto com anormalidades metabólicas. De fato, anormalidades metabólicas têm sido identificadas em cerca de 87% dos homens e 80% das mulheres que apresentam hipertensão arterial⁵. A combinação de fatores hipertensinogênicos com genótipos de sensibilidade para hipertensão pode induzir um grande número de anormalidades, incluindo disfunção endotelial, doença coronariana (DAC) e elevação da pressão arterial. Dessa forma, o risco elevado de DAC em pacientes hipertensos pode advir de efeitos pró-aterogênicos da hipertensão arterial, mas igualmente de outros componentes da síndrome hipertensiva. Por exemplo, hipercolesterolemia, hipotireoidismo, deficiência de hormônio do crescimento ou resistência à insulina são condições clínicas que podem induzir elevação da pressão arterial, mas podem também induzir DAC precoce via mecanismos independentes da pressão arterial⁶⁻⁹. Nestes casos, a correção da pressão arterial isoladamente não seria suficiente para prevenir eventos coronarianos. De fato, somente 14% dos eventos coronarianos em homens e 5% em mulheres ocorrem em hipertensos que não apresentam anormalidades metabólicas¹⁰.

A hipercolesterolemia é uma das anormalidades metabólicas mais precoces e freqüentes em pacientes hipertensos (cerca de 36% dos casos), e certamente uma das mais associadas ao risco de DAC precoce¹¹. Além da ação pró-aterogênica, a hipercolesterolemia igualmente influencia um largo espectro de mecanismos fisiopatológicos intimamente ligados ao controle da pressão arterial. Crianças e adultos jovens com hipercolesterolemia apresentam hiper-reatividade da pressão arterial quando submetidos a estresse mental ou físico¹²⁻¹⁴. No mesmo contexto, crianças e adultos jovens normotensos, mas com história familiar de hipertensão, têm níveis de LDL-colesterol superiores aos de indivíduos sem semelhante história familiar¹⁵⁻²⁴. Além disso, o LDL-colesterol desses indivíduos está relacionado à biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e à atividade de sistemas vasoconstritores, como a cascata renina-angiotensina-aldosterona e a endotelina-1. Assim, um crescente número de evidências indica que a hipercolesterolemia pode sensibilizar indivíduos normais ou com história familiar de hipertensão a estímulos hipertensinogênicos, podendo assim deflagrar ou agravar a hipertensão arterial.

Neste capítulo, exploraremos potenciais mecanismos celulares e moleculares relacionados à interação entre hipertensão arterial e hipercolesterolemia. As seguintes questões serão abordadas:

*Endereço para correspondência:

Instituto do Coração (InCor) – Fundação Zerbini

Estrada do Contorno do Bosque – Cruzeiro Novo

70658-700 – Brasília – DF

Fax: (61) 233-0263

E-mail: sposito@zerbini.org.br

- A hipercolesterolemia pode induzir a hipertensão arterial, e, se sim, por quais mecanismos de ação?
- Como a hipertensão pode aumentar o efeito aterogênico da hipercolesterolemia?
- A terapia hipolipemiante pode auxiliar no controle da hipertensão arterial?

A hipercolesterolemia pode induzir a hipertensão arterial, e, se sim, por quais mecanismos de ação?

A elevação nos níveis plasmáticos de LDL-colesterol pode influenciar vários mecanismos envolvidos na origem e progressão da hipertensão arterial. Como discutido acima, a hipercolesterolemia está presente em descendentes de hipertensos antes mesmo de eles manifestarem hipertensão arterial, e influencia a biodisponibilidade do NO e a atividade dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e da endotelina-1. Assim, a elevada prevalência de hipercolesterolemia em hipertensos não se deve a um efeito dislipidêmico da hipertensão arterial, mas à predisposição ao aumento da pressão arterial em indivíduos hipercolesterolêmicos. Discutiremos a seguir os mecanismos que intermedeiam esse efeito hipertensivo da hipercolesterolemia.

Atividade dos sistemas vasoativos autócrino-parácrinos

A produção endotelial de NO tem papel central na regulação da pressão sangüínea e no controle do fluxo sangüíneo tecidual. O NO é sintetizado através da oxidação da L-arginina em L-citrulina pela “nitric oxide synthase” (NOS), cuja atividade pode ser estimulada por agonistas como a acetilcolina ou inibida por análogos da L-arginina²⁵. No leito vascular, a isoforma endotelial da NOS produz NO, que então ativa G-kinases nas células musculares lisas, induzindo relaxamento e conseqüente vasodilatação²⁶. Em indivíduos saudáveis, a inibição competitiva da produção de NO induz alterações dose-dependentes em vários componentes da síndrome hipertensiva, como fluxo sangüíneo renal, filtração glomerular, fluxo urinário, excreção de sódio, função endotelial e mesmo pressão arterial^{27,28}. Além disso, a produção de NO no sistema nervoso central pode influenciar a pressão arterial através da regulação do tônus simpático e parassimpático²⁹. A redução da biodisponibilidade de NO é, portanto, um dos mais importantes mecanismos por meio do qual a hipercolesterolemia pode reduzir a vasodilatação endotélio-dependente e, por esse motivo, elevar a pressão arterial.

A hipercolesterolemia é em geral conseqüência de uma remoção deficiente de lipoproteínas ricas em colesterol que passam a se acumular na circulação sangüínea. Em paralelo, a hipercolesterolemia estimula o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pelo endotélio num mecanismo dependente da NAD(P)H-oxidase³⁰. A combinação do aumento do número de partículas, do prolongamento do tempo de residência dessas lipoproteínas na circulação e o aumento da produção endotelial de radicais livres aumenta substancial-

mente a produção de LDL oxidada nos indivíduos hipercolesterolêmicos. A LDL oxidada, por sua vez, promove a degradação do NO e a inibição da síntese celular da NOS³¹. Além disso, a hipercolesterolemia também está associada ao aumento dos níveis plasmáticos do antagonista natural da L-arginina aminoácido assimétrico dimetil-arginina (ADMA), que, por inibição competitiva, reduz a síntese celular endotelial de NO^{32,33}. Em resumo, a hipercolesterolemia reduz a biodisponibilidade de NO por um vasto número de mecanismos envolvendo simultaneamente o aumento de sua degradação e a redução de sua síntese. Em consistência com esses dados, observamos, numa população de 1.500 indivíduos, que o risco de hipertensão é cerca de duas vezes maior naqueles com colesterol elevado e cerca de três vezes maior se, além de hipercolesterolemia, apresentarem um genótipo da NOS mais vulnerável à degradação (Pereira A, 2003. Dados não-publicados). Curiosamente, nos indivíduos com colesterol e triglicérides normais, o risco de hipertensão não aumenta com a presença desse polimorfismo, confirmando a íntima interação entre dislipidemia e expressão fenotípica de genótipos relacionados à hipertensão arterial.

Além de diminuir a vasodilatação arterial dependente do endotélio, a hipercolesterolemia estimula a ativação de sistemas vasoconstritores, como a cascata da renina-angiotensina tecidual e circulante e a endotelina-1³⁴⁻³⁶. Concomitantemente, ocorre aumento da responsividade dos receptores da angiotensina II e da endotelina-1, promovendo uma ação sinérgica entre agonistas e receptores que resulta no aumento do tônus microvascular e na pressão arterial³⁷⁻⁴⁰.

Sensibilidade ao sal

Cerca de trinta a cinquenta por cento dos hipertensos apresentam elevação da pressão arterial quando sujeitos a uma dieta rica em sódio ou redução quando restringem o sal, e são por isso chamados sal-sensíveis⁴¹. Indivíduos sal-sensíveis apresentam mais freqüentemente aumento do LDL-colesterol, redução do HDL-colesterol e disfunção endotelial quando comparados aos sal-resistentes⁴²⁻⁴⁴. Além disso, a hipertensão sal-sensível tem sido relacionada à redução da produção de NO e ao aumento dos níveis plasmáticos de endotelina-1 e angiotensina II^{41,45,46}. Em modelos animais, a infusão de angiotensina II ou de inibidores competitivos da NOS induz hipertensão sal-sensível, ao passo que o tratamento com agonistas da NOS reduz a retenção de sódio e a pressão arterial⁴⁷⁻⁵². Dessa forma, em pacientes hipercolesterolêmicos, a redução da biodisponibilidade do NO pode aumentar o efeito hipertensínogênico do sal dietético⁵³.

O transporte celular de sódio e o balanço hídrico também podem ser influenciados pelos níveis plasmáticos de colesterol. A ativação e a função dos transportadores de sódio presentes nos túbulos renais dependem criticamente da estrutura e composição das membranas celulares em que estão inseridos. O colesterol está em constante movimento entre as membranas plasmáticas das células endoteliais, as células sangüíneas e as lipoproteínas circulantes. Em hipercolesterolêmicos, o aumento do fluxo de colesterol para as membranas celulares reduz a sua fluidez e, dessa maneira, afeta a transmissão de sinal, o acopla-

mento dos agonistas aos receptores e a conseqüente ação dos transportadores de sódio nos túbulos renais⁵⁴⁻⁶¹. Assim sendo, a hipercolesterolemia pode reduzir a excreção fracional de sódio e induzir ou agravar a elevação da pressão arterial como resposta à ingestão de sal.

Metabolismo intracelular do cálcio

Ao contrário do que ocorre com os transportadores de sódio, o enriquecimento em relação ao colesterol nas membranas celulares das células musculares lisas vasculares estimula o influxo de cálcio via canais L^{62,63}. De fato, partículas de LDL induzem um aumento dose-dependente na concentração intracelular de cálcio livre via aumento do influxo e da mobilização dos estoques intracelulares de cálcio⁶⁴. Esse acréscimo de cálcio intracelular estimula o aumento do tônus miogênico das células musculares lisas da parede arterial reduzindo assim o calibre arterial no leito microvascular e aumentando a resistência vascular periférica e a pressão arterial^{62, 63, 65}. Como resultado, em pacientes hipertensos o conteúdo de colesterol das membranas celulares está diretamente associado à concentração intracelular de cálcio livre e à pressão arterial^{66,67}.

Como a hipertensão pode aumentar o efeito aterogênico da hipercolesterolemia?

O aumento da pressão transmural leva a um aumento intenso no acúmulo de macromoléculas na parede arterial^{68,69}. Esse efeito se deve ao aumento da permeabilidade do endotélio e da camada média conseqüentes à distensão arterial induzida pelo aumento da pressão transmural⁶⁸. Além disso, o aumento da pressão hidrostática por si próprio induz aumento do transporte de água e macromoléculas para o espaço extra-vascular. Entre as macromoléculas, ocorre acúmulo de LDL nas camadas arteriais íntima e média^{68, 69}. De fato, a concentração de LDL na íntima e média pode aumentar 50 vezes ao se aumentar a pressão arterial de 70 mmHg para 160 mmHg⁶⁹.

O ponto crítico na formação da placa aterosclerótica é a diferença entre a entrada e saída de LDL no espaço subintimal. Em outras palavras, a proporção do LDL que é retido como resultado de sua ligação à matriz celular subendotelial. Um vasto número de estudos tem demonstrado que a retenção intimal de LDL é significativamente aumentada em seguimentos arteriais com placas ateroscleróticas⁷⁰⁻⁷⁵. Proteoglicanos situados na íntima arterial ligam-se com alta afinidade a domínios básicos da apolipoproteína B100 da superfície da LDL⁷⁶⁻⁷⁸. Assim sendo, a retenção subintimal de LDL está intimamente associada à composição da matriz extracelular subendotelial e, mais precisamente, ao conteúdo de proteoglicanos^{76,78}. Por esse mecanismo, o remodelamento arterial característico da hipertensão arterial crônica também pode aumentar a aterogenicidade da hipercolesterolemia. A fibrose vascular reacional induz aumento de colágeno, fibronectina, pro-

teoglicanos e outros elementos da matriz extracelular, na parede arterial. Como resultado, ocorre aumento de sítios de ligação matriz-células e matriz-lipoproteínas. Em estudo recente realizado em modelo animal de hipertensão arterial, o tratamento anti-hipertensivo resultou na reversão do remodelamento arterial de grandes e pequenas artérias⁷⁹. Esse resultado pode indicar que o tratamento anti-hipertensivo pode potencialmente reduzir a retenção subintimal de lipoproteínas aterogênicas. Contudo, embora promissor, este achado merece confirmação em diferentes modelos animais e, idealmente, em homens.

A terapia hipolipemiante pode auxiliar no controle da hipertensão arterial?

Há cerca de cinco anos, observamos que a redução do colesterol plasmático por meio do tratamento com estatinas induz uma redução significativa da pressão arterial média de cerca de 5 mmHg⁸⁰. Esse achado foi subseqüentemente confirmado por outros autores^{81,82} e é consistente com estudos clínicos que demonstraram que o tratamento com estatinas reduz a elevação da pressão arterial induzida por estresse mental ou pela infusão de angiotensina II ou norepinefrina^{12,83}. Além disso, no recente estudo “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial” (ASCOT), o tratamento com estatina em associação com o tratamento anti-hipertensivo foi relacionado a redução significativa de eventos cardiovasculares⁸⁴. Assim, embora seja pequeno o efeito redutor da pressão arterial através do tratamento com estatinas, tal redução confirma o papel do colesterol plasmático na fisiopatologia da hipertensão arterial.

Conclusão e perspectivas

A freqüente coexistência e a extensa interação entre doenças metabólicas, como a hipercolesterolemia, e a elevação da pressão arterial é consistente com o conceito de que todos são elementos da síndrome hipertensiva. Os mecanismos celulares e moleculares em que se apóia a dinâmica e complexa interação entre esses dois importantes fatores de risco para doença cardiovascular são ainda parcialmente conhecidos. Em pacientes hipertensos, a redução do colesterol plasmático com estatinas promove uma redução adicional de pequena intensidade e diminui a incidência de eventos cardiovasculares. Por outro lado, recentes evidências sugerem que a redução da pressão arterial pode atenuar ou mesmo regredir o remodelamento arterial conseqüente à hipertensão, podendo assim reduzir a retenção intimal de lipoproteínas aterogênicas. Assim, o tratamento dos pacientes com hipertensão arterial, em especial os hipercolesterolêmicos, não pode se restringir ao controle dos níveis pressóricos, mas sim envolver conjuntamente a síndrome hipertensiva e os seus aspectos metabólicos.

Referências bibliográficas

1. CORVOL P, PERSUA A, GIMENEZ-ROQUEPLOAP, JEUNEMAITRE X. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension*, v. 33, p. 1324-1331, 1999.
2. LEVINE RS, HENNEKENS CH, PERRY A, CASSADY J, GELBAND H, JESSE MJ. Genetic variance of blood pressure levels in infant twins. *Am J Epidemiol*, v. 116, p. 759-764, 1982.

3. AUSTIN MA, KING MC, BAWOL RD, HULLEY SB, FRIEDMAN GD. Risk factors for coronary heart disease in adult female twins. Genetic heritability and shared environmental influences. *Am J Epidemiol*, v. 125, p. 308–318, 1987.
4. REED D, MCGEE D, YANO K. Biological and social correlates of blood pressure among Japanese men in Hawaii. *Hypertension*, v. 4, p. 406–414, 1982.
5. RUDNICH A, SAFAR M, ASMAR R, GUIZE L, BENETOS A. Prevalence of cardiovascular risk factors in a French population. *J Hypertens Suppl*, v. 16, p. S85–S90, 1998.
6. FOMMEI E, IERVASI G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, p. 1996–2000, 2002.
7. GUDBJORNSDOTTIR S, ELAM M, SELLGREN J, ANDERSON EA. Insulin increases forearm vascular resistance in obese, insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens*, v. 14, p. 91–97, 1996.
8. BARRETO-FILHO JA, ALCANTARA MR, SALVATORI R *et al*. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, p. 2018–2023, 2002.
9. HEALDAH, SIDDALS KW, FRASER W *et al*. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes*, v. 51, p. 2629–2636, 2002.
10. KANNEL WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*, v. 13, p. 3S–10S, 2000.
11. THOMAS F, RUDNICH A, BACRI AM, BEAN K, GUIZE L, BENETOS A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension*, v. 37, p. 1256–1261, 2001.
12. SUNG BH, IZZO JL JR., WILSON MF. Effects of cholesterol reduction on BP response to mental stress in patients with high cholesterol. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 592–599, 1997.
13. BRETT SE, RITTER JM, CHOWIENCZYK PJ. Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation*, v. 101, p. 611–615, 2000.
14. KAVEY RE, KVESELIS DA, GAUM WE. Exaggerated blood pressure response to exercise in children with increased low-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J*, v. 133, p. 162–168, 1997.
15. NEUTEL JM. Beyond the sphygmomanometric numbers: hypertension as a syndrome. *Am J Hypertens*, v. 14, p. 250S–257S, 2001.
16. UITERWAAL CS, WITTEMAN JC, DE BRUIJN AM, HOFMAN A, GROBBEE DE. Families and natural history of lipids in childhood: an 18-year follow-up study. *Am J Epidemiol*, v. 145, p. 777–785, 1997.
17. LOPES HF, SILVA HB, SOARES JA *et al*. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*, v. 30, p. 629–631, 1997.
18. TADDEI S, VIRDIS A, MATTEI P, ARZILLI F, SALVETTI A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 20, p. S193–S195, 1992.
19. O'CONNOR DT, TYRELL EA, KAILASAM MT *et al*. Early alteration in glomerular reserve in humans at genetic risk of essential hypertension: mechanisms and consequences. *Hypertension*, v. 37, p. 898–906, 2001.
20. SCHLAICH MP, KLINGBEILAU, JACOBI J *et al*. Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. *J Hypertens*, v. 20, p. 117–124, 2002.
21. NEUTEL JM, SMITH DH, GRAETTINGER WF, WINER RL, WEBER MA. Heredity and hypertension: impact on metabolic characteristics. *Am Heart J*, v. 124, p. 435–440, 1992.
22. MANGIERI E, TANZILLI G, BARILLA F *et al*. Handgrip increases endothelin-1 secretion in normotensive young male offspring of hypertensive parents. *J Am Coll Cardiol*, v. 31, p. 1362–1366, 1998.
23. LIU J, HEIKKILA P, MENG QH, KAHRI AI, TIKKANEN MJ, VOUTILAINEN R. Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals. *Eur J Endocrinol*, v. 142, p. 677–682, 2000.
24. HAAK T, MARZ W, JUNGSMANN E *et al*. Elevated endothelin levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Clin Invest*, v. 72, p. 580–584, 1994.
25. REES DD, PALMER RM, SCHULZ R, HODSON HF, MONCADA S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo*. *Br J Pharmacol*, v. 101, p. 746–752, 1990.
26. THOMAS GD, ZHANG W, VICTOR RG. Nitric oxide deficiency as a cause of clinical hypertension: promising new drug targets for refractory hypertension. *Jama*, v. 285, p. 2055–2057, 2001.
27. SPIEKER LE, SUDANO I, HURLIMANN D *et al*. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*, v. 105, p. 1399–1402, 2002.
28. LAHERA V, SALOM MG, MIRANDA-GUARDIOLA F, MONCADA S, ROMERO JC. Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol*, v. 261, p. F1033–F1037, 1991.
29. CHOWDHARY S, TOWNEND JN. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor! *J Hum Hypertens*, v. 15, p. 219–227, 2001.
30. GUZIK TJ, WEST NE, BLACK E *et al*. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res*, v. 86, p. E85–E90, 2000.
31. LIAO JK, SHIN WS, LEE WY, CLARK SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, v. 270, p. 319–324, 1995.
32. BOGER RH, BODE-BOGER SM, SZUBA A *et al*. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, v. 98, p. 1842–1847, 1998.
33. VALKONEN VP, PAIVA H, SALONEN JT *et al*. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*, v. 358, p. 2127–2128, 2001.
34. KOTCHEN TA, TALWALKAR RT. Increased enzymatic activity of renin and hyperlipidemia. *Am J Physiol*, v. 240, p. E60–E64, 1981.
35. ALDERMAN MH, OOI WL, COHEN H, MADHAVAN S, SEALEY JE, LARAGH JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 1–8, 1997.
36. UEHARA Y, URATA H, SASAGURI M *et al*. Increased chymase activity in internal thoracic artery of patients with hypercholesterolemia. *Hypertension*, v. 35, p. 55–60, 2000.
37. JOHN S, DELLES C, KLINGBEIL AU, JACOBI J, SCHLAICH MP, SCHMIEDER RE. Low-density lipoprotein-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolaemic humans. *J Hypertens*, v. 17, p. 1933–1939, 1999.
38. YANAGISAWA M, KURIHARA H, KIMURA S *et al*. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, v. 332, p. 411–415, 1988.
39. SCHIFFRIN EL. State-of-the-art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension*, v. 34, p. 876–881, 1999.
40. CARDILLO C, KILCOYNE CM, WACLAWIW M, CANNON RO 3RD, PANZA JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*, v. 33, p. 753–758, 1999.
41. CAMPESE VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension*, v. 23, p. 531–550, 1994.
42. BIGAZZI R, BIANCHI S, BALDARI D, SGHERRI G, BALDARI G, CAMPESE VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, v. 23, p. 195–199, 1994.
43. MIYOSHI A, SUZUKI H, FUJIWARA M, MASAI M, IWASAKI T. Impairment of endothelial function in salt-sensitive hypertension in humans. *Am J Hypertens*, v. 10, p. 1083–1090, 1997.
44. BRAGULAT E, DE LA SIERRA A, ANTONIO MT, COCA A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*, v. 37, p. 444–448, 2001.
45. ELIJOVICH F, LAFFER CL. Participation of renal and circulating endothelin in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens*, v. 16, p. 459–467, 2002.

46. POCH E, GONZALEZ D, GINER V, BRAGULAT E, COCA A, DE LA SIERRA A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*, v. 38, p. 1204–1209, 2001.
47. FRANCO M, TAPIA E, SANTAMARIA J *et al.* Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol*, v. 12, p. 2263–2271, 2001.
48. LOMBARDI D, GORDON KL, POLINSKY P, SUGA S, SCHWARTZ SM, JOHNSON RJ. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension*, v. 33, p. 1013–1019, 1999.
49. NAKANISHI K, HARA N, NAGAI Y. Salt-sensitive hypertension in conscious rats induced by chronic nitric oxide blockade. *Am J Hypertens*, v. 15, p. 150–156, 2002.
50. ZHOU MS, KOSAKA H, TIAN RX *et al.* L-Arginine improves endothelial function in renal artery of hypertensive Dahl rats. *J Hypertens*, v. 19, p. 421–429, 2001.
51. BERGER ED, BADER BD, RUBIN *et al.* Changes in renal and systemic hemodynamics after NO-synthase inhibition in males with family history of hypertension. *Kidney Blood Press Res*, v. 25, p. 42–49, 2002.
52. CASTEJON AM, HOFFMANN IS, JIMENEZ E, CUBEDDU RJ, BALDONEDO RM, CUBEDDU LX. Differential blood pressure effects of oral glucose and intravenous L-arginine in healthy lean normotensive and obese hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*, v. 16 Suppl 1, p. S133–S136, 2002.
53. HAYAKAWA H, RAIJ L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens*, v. 17, p. 611–619, 1999.
54. LIJNEN P, PETROV V. Cholesterol modulation of transmembrane cation transport systems in human erythrocytes. *Biochem Mol Med*, v. 56, p. 52–62, 1995.
55. OKAMOTO H, KAWAGUCHI H, MINAMI M, SAITO H, YASUDA H. Lipid alterations in renal membrane of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, v. 13, p. 456–462, 1989.
56. DOMINICZAK AF, LAZAR DF, DAS AK, BOHR DF. Lipid bilayer in genetic hypertension. *Hypertension*, v. 18, p. 748–757, 1991.
57. FOUCHER C, NARCE M, NASR L, DELACHAMBRE MC, POISSON JP. Liver microsomal membrane fluidity and microsomal desaturase activities in adult spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, v. 15, p. 863–869, 1997.
58. OLLERENSHAW JD, HEAGERTY AM, BING RF, SWALES JD. Abnormalities of erythrocyte membrane fatty acid composition in human essential hypertension. *J Hum Hypertens*, v. 1, p. 9–12, 1987.
59. VILLAR J, MONTILLA C, MUNIZ-GRIJALVO O *et al.* Erythrocyte Na⁽⁺⁾-Li⁺ countertransport in essential hypertension: correlation with membrane lipids levels. *J Hypertens*, v. 14, p. 969–973, 1996.
60. NAFTILAN AJ, DZAU VJ, LOSCALZO J. Preliminary observations on abnormalities of membrane structure and function in essential hypertension. *Hypertension*, v. 8, p. II174–179, 1986.
61. LIJNEN P, ECHEVARIA-VAZQUEZ D, PETROV V. Influence of cholesterol-lowering on plasma membrane lipids and function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, v. 18, p. 123–136, 1996.
62. GLEASON MM, MEDOW MS, TULENKO TN. Excess membrane cholesterol alters calcium movements, cytosolic calcium levels, and membrane fluidity in arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, v. 69, p. 216–227, 1991.
63. SEN L, BIALECKI RA, SMITH E, SMITH TW, COLUCCI WS. Cholesterol increases the L-type voltage-sensitive calcium channel current in arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, v. 71, p. 1008–1014, 1992.
64. SACHINIDIS A, LOCHER R, STEINER A, MENGDEN T, VETTER W. Effect of low-density lipoprotein on intracellular calcium, intracellular pH and DNA synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*, v. 7, p. S116–117, 1989.
65. NEYES L, LOCHER R, STIMPEL M, STREULI R, VETTER W. Stereospecific modulation of the calcium channel in human erythrocytes by cholesterol and its oxidized derivatives. *Biochem J*, v. 227, p. 105–112, 1985.
66. ZHOU Q, JIMI S, SMITH TL, KUMMEROW FA. The effect of cholesterol on the accumulation of intracellular calcium. *Biochim Biophys Acta*, v. 1085, p. 1–6, 1991.
67. MILLER MA, SAGNELLA GA, MARKANDU ND, MACGREGOR GA. Determinants of platelet intracellular free calcium in essential hypertension and effect of stimulation by arginine vasopressin. *Am J Hypertens*, v. 6, p. 209–216, 1993.
68. MEYER G, MERVALL R, TEDGUI A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ Res*, v. 79, p. 532–540, 1996.
69. CURMI PA, JUAN L, TEDGUI A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res*, v. 66, p. 1692–1702, 1990.
70. SCHWENKE DC, CAREWTE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, v. 9, p. 908–918, 1989.
71. SCHWENKE DC, CAREWTE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions. *Arteriosclerosis*, v. 9, p. 895–907, 1989.
72. NIELSEN LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v. 123, p. 1–15, 1996.
73. STENDER S, ZILVERSMIT DB. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx. *Arteriosclerosis*, v. 1, p. 38–49, 1981.
74. BJORNHEDEN T, BABYI A, BONDJERS G, WIKLUND O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an *in vitro* perfusion system. *Atherosclerosis*, v. 123, p. 43–56, 1996.
75. DENG X, MAROIS Y, HOW T *et al.* Luminal surface concentration of lipoprotein (LDL) and its effect on the wall uptake of cholesterol by canine carotid arteries. *J Vasc Surg*, v. 21, p. 135–145, 1995.
76. SKALEN K, GUSTAFSSON M, RYDBERG EK *et al.* Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*, v. 417, p. 750–754, 2002.
77. CAMEJO G, HURT-CAMEJO F, OLSSON U, BONDJERS G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, v. 4, p. 385–391, 1993.
78. BOREN J, GUSTAFSSON M, SKALEN K, FLOOD C, INNERARITY T. Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, v. 11, p. 451–456, 2000.
79. DAO HH, ESSALIHI R, GRAILLON JF, LARIVIERE R, DE CHAMPLAIN J, MOREAU P. Pharmacological prevention and regression of arterial remodeling in a rat model of isolated systolic hypertension. *J Hypertens*, v. 20, p. 1597–1606, 2002.
80. SPOSITO AC, MANSUR AP, COELHO OR, NICOLAU JC, RAMIRES JA. 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*, v. 83, p. 1497–1499, A8, 1999.
81. GLORIOSO N, TROFFA C, FILIGHEDDU F *et al.* Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*, v. 34, p. 1281–1286, 1999.
82. FERRIER KE, MUHLMANN MH, BAGUET JP *et al.* Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, p. 1020–1025, 2002.
83. STRAZNICKY NE, HOWES LG, LAM W, LOUIS WJ. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol*, v. 75, p. 582–586, 1995.
84. SEVER P, DAHLF B, POULTER N *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, v. 361, p. 1149–1158, 2003.