

HIPERTENSÃO ARTERIAL GRAVE. USO DA FUNÇÃO DISCRIMINANTE PARA ESTABELECE O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO *, PAULO ROBERTO CURI **, RENATO COSTA MONTEIRO FILHO ***,
EDSON BREGAGNOLLO ***, VITOR AUGUSTO SOARES *, FRANCISCO HABERMANN *,
DINÁH BORGES DE ALMEIDA ****

Com o objetivo de se estabelecer o diagnóstico diferencial da hipertensão arterial, foram estudados 57 pacientes internados no Hospital das Clínicas de Botucatu, portadores de hipertensão arterial grave (pressão arterial diastólica > 120 mmHg), de causa não determinada. Foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, cor, pressão arterial sistólica, diastólica e média iniciais, porcentagem de queda das pressões arteriais após teste com captopril, cardiopatia hipertensiva, hemorragias e edema de papila pelo exame do fundo olho, proteinúria, uréia e creatinina plasmáticas e potássio sérico. O diagnóstico clínico permitiu a formação de 3 grupos: hipertensão maligna (HMa), com 19 pacientes; hipertensão renovascular (HRv), com 15 e hipertensão essencial (HEss), com 23 pacientes. A partir da análise de todas as variáveis, através da função discriminante, houve acerto diagnóstico em 100% no grupo HMa, 73% no HRv e 87% no HEss. Quando a análise discriminante foi aplicada exclusivamente às quedas percentuais das pressões arteriais após o teste com captopril, a decisão foi correta em 63% no grupo HMa, 40% no HRv e 87% no HEss. Quando se aplicou o intervalo de inclusão a 68% sobre a queda porcentual da pressão arterial média, foi possível estabelecer os seguintes limites: grupo HMa, 17,1% a 40,6%; HRv, 13,1% a 30,6% e HEss, 2,8% a 15,6%. A partir desses limites, determinamos que 14,3% foi a porcentagem em que o teste foi considerado negativo. Abaixo desse limite, observamos 1 paciente do grupo HMa e 2 do grupo HRv, enquanto acima encontramos 3 pacientes do HEss. Assim, o grupo com HMa foi bem individualizado quando se utilizaram todas as variáveis; o teste do captopril, quando negativo, identificou melhor o grupo HEss; finalmente o teste foi negativo quando a porcentagem de queda da PAM foi inferior a 14,3%.

A hipertensão arterial severa constitui um sério problema para o clínico, pois, além de, na maioria das vezes, necessitar de tratamento imediato, requer investigação preliminar para identificação de sua causa. Na abordagem de uma população de adultos pelo "Hypertension Detection and Follow-up Program", a ocorrência de níveis de pressão arterial diastólica iguais ou acima de 115 mmHg foi de 1,4%¹. Em nosso meio, estudando a prevalência de hipertensão arterial na "força de trabalho de São Paulo", Ribeiro e col.² identificaram uma ocorrência de 4% de hipertensos com níveis diastólicos acima de 120 mmHg.

Embora grande parte das hipertensões severas sejam essenciais, muitas são de origem renovascular ou de caráter

acelerado ou maligno. A identificação de uma dessas pode ser um problema para o clínico geral resolver.

A hiperatividade do sistema renina-angiotensina (SRA) é um dos mecanismos fundamentais de manutenção dos níveis tensionais elevados na hipertensão grave de causa renovascular, na maligna e numa parcela considerável da essencial. A intervenção farmacológica com drogas bloqueadoras deste sistema pode evidenciar a participação vasoconstrictora da angiotensina II como fator determinante de aumento da resistência periférica^{3,4}. O captopril, inibidor de enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II, é um dos agentes utilizados para de-

* Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

** Professor Adjunto de Estatística da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

*** Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

**** Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

monstrar o envolvimento do SRA, particularmente na hipertensão grave de causa renovascular e maligna mediante a produção de quedas tensionais acentuadas, determinadas por doses orais relativamente baixas desse medicamento³. Essa evidência pode auxiliar na valorização nos dados de história, exame físico e radiológico e justificar uma abordagem mais invasiva, como por exemplo, a arteriografia seletiva renal para a comprovação diagnóstica de hipertensão de origem renovascular. Por outro lado, respostas negativas com o uso do captopril podem ser utilizadas como rastreadoras de portadores de hipertensão arterial essencial em que o SRA não desempenha papel relevante, evitando-se procedimentos mais invasivos. Uma dificuldade com esses testes seria a não identificação de pacientes com estenose de artéria renal uni ou bilateral e renina normal. Entretanto, a fisiopatologia dessa condição parece ser diferente, porque a reparação cirúrgica tem sucesso menor nesses casos do que em pacientes com estenose unilateral com renina elevada. Naqueles casos, a doença parenquimatosa pode estar presente e promover retenção de sódio e suprimir a renina dos rins isquêmicos^{5,6}.

O presente trabalho teve o objetivo de estudar pacientes portadores de hipertensão arterial grave e estabelecer um modelo matemático que discriminasse diferentes grupos de hipertensos. Utilizando-se a estatística, simulou-se o procedimento médico, na tentativa de comparar os resultados da aplicação do modelo matemático com aquele empregado no raciocínio clínico, intuitivo, tradicionalmente utilizado para a realização de um diagnóstico. Outro objetivo foi determinar os tipos de respostas obtidas com o teste do captopril e quais os grupos de pacientes que correspondem a cada uma das respostas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 57 pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, portadores de hipertensão arterial grave de causa não determinada que foram submetidos a teste com captopril. Todos esses pacientes apresentavam níveis de pressão arterial diastólica igual ou maior que 120 mmHg na consulta inicial e, em sua grande maioria, não foram controlados com esquemas anti-hipertensivos convencionais. Um outro critério adotado foi a presença de hipertensão arterial grave acompanhada de comprometimento da função renal.

A medicação anti-hipertensiva de cada paciente foi interrompida por um período igual ou superior a 48 horas. Os níveis tensionais basais foram determinados após repouso de meia hora. O captopril * foi administrado, a seguir, por via oral, em dose única que variou de 50 a 150 mg e a pressão arterial medida a cada 30 minutos por duas horas consecutivas. As medidas da pressão arterial foram

feitas no membro superior direito, na posição supina, considerando-se para análise o valor médio de três determinações consecutivas. Para avaliação de resposta ao teste, foi adotado o menor valor tensional durante as duas horas que se seguiram à administração do captopril, comparado com o valor obtido no final do período basal.

O exame clínico completo foi acompanhado dos seguintes exames laboratoriais: urina tipo I, uréia e creatinina plasmática e potássio sérico. Os intervalos considerados padrões da normalidade para estes exames bioquímicos foram: uréia 15 a 35 mg%; creatinina até 1,2 mg/100 ml em mulheres e 1,5 mg/ml em homens e potássio 3,5 a 5,5 mEq/l.

Dos 57 pacientes estudados, 29 foram submetidos à arteriografia renal. Os pacientes foram classificados clinicamente em três grupos: 1) grupo com hipertensão maligna (HMa), com 19 pacientes caracterizados pela queda da função renal, presença de proteinúria, papiledema e/ou hemorragia pelo exame de fundo de olho. Nesse grupo foram realizados 12 arteriografias renais e a alteração predominante foi a imagem de rarificação da arborização periférica das artérias intra-renais (imagem de árvore de galhos secos); 2) grupo com hipertensão renovascular (HRv), com 14 pacientes com estenose renal uni ou bilateral ou isquemia renal unilateral. Neste grupo foi incluído um paciente portador de síndrome mista (quadro de lupus eritematoso sistêmico associado a esclerodermia), com alterações vasculares à biopsia renal sugestivas de esclerodermia; 3) grupo com hipertensão essencial (HEss) com 23 pacientes. Em três destes realizou-se arteriografia renal e em dois, biopsia renal, indicada para excluir hipertensão arterial maligna ou conseqüente a doença glomerular, desde que se verificou queda da função renal nesses pacientes. Ao exame anátomo-patológico, verificou-se a presença de nefrosclerose arteriolar benigna.

Foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, cor, pressão arterial média, sistólica e diastólica iniciais, porcentagem de queda destas pressões arteriais após o teste com captopril, cardiopatia hipertensiva ao exame físico, hemorragia e/ou edema de papila ao exame de fundo de olho, proteinúria ao exame de urina tipo I, uréia, creatinina e potássio.

A pressão arterial média (PAM) foi calculada a partir da fórmula: $PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$ onde PAD = pressão arterial diastólica e PAS = pressão arterial sistólica.

Preliminarmente, os 3 grupos foram comparados para cada uma das variáveis quantitativas estudadas, usando-se a análise de variância. Para as variáveis qualitativas, utilizou-se o qui-quadrado (X^2). Com auxílio de um programa utilizou-se, a seguir, a análise discriminante⁷.

Esse programa, resumidamente, apresenta os seguintes objetivos: 1) é um estudo descritivo de um conjunto de variáveis, medidas em mais de um grupo

* Capoten ®

experimental; 2) estabelece as diferenças entre os grupos para cada uma das variáveis separadamente; 3) verifica a dependência (covariância e correlação) entre pares de variáveis dentro de cada um dos grupos; 4) estabelece a diferença entre os grupos para o conjunto de variáveis (análise de variância multivariada); 5) estabelece funções discriminantes, uma para cada grupo, com vistas a classificação de indivíduos em um dos grupos existentes; 6) avalia a classificação dos indivíduos estudados. A partir das variáveis iniciais consideradas, a análise discriminante determina um conjunto de funções lineares com o propósito de testar a possibilidade de classificação dos indivíduos nos seus respectivos grupos.

A função discriminante linear apresenta a seguinte fórmula matemática:

$F_i(x) = a_i + \sum_{k=1}^p b_{ip} X_{ik}$ sendo, $i = 1, 2, 3$ (índice de grupo), $k =$ índice de repetição dentro do grupo, $p =$ índice da variável, $a_i =$ constante do grupo i , $b_{ip} =$ coeficiente da função discriminante do grupo i para a p -ésima variável, $X_{ik} =$ valor da variável k -ésimo indivíduo do grupo i , $F_i(X) =$ valor da função discriminante para o k -ésimo indivíduo do grupo i .

Com o objetivo de se analisar as diferenças entre os grupos, levando-se em conta as variáveis qualitativas, quantitativas e a porcentagem de queda das PAS, PAD e PAM após o uso do captopril, foram consideradas 3 situações: 1) análise 1 - discriminação entre os grupos HMa, HRv e HEss usando-se o conjunto de 15 variáveis ($p = 15$) 6 qualitativas (cor, sexo, cardiopatia hipertensiva, proteinúria, hemorragia e edema de papila) e 9 quantitativas (PAS, PAD e PAM) antes do teste do captopril, porcentagem de queda dessas pressões arteriais após o teste com captopril, uréia, creatinina e potássio; 2) análise 2 - discriminação entre os grupos usando-se as variáveis quantitativas ($p = 9$); 3) análise 3 - discriminação entre os grupos utilizando-se apenas as porcentagens de queda das PAS, PAD e PAM obtidas a partir dos valores pressóricos antes e após o teste do captopril ($p = 3$).

Finalmente, para oferecer uma visualização mais direta para a clínica, foram considerados intervalos de confiança e de inclusão dos valores. Calculou-se, em cada grupo, os intervalos de confiança da média a 68% e a 95% para a porcentagem de queda da pressão arterial média, após o teste do captopril. Esses intervalos mostram os valores populacionais esperados. Por outro lado, o intervalo de inclusão calculado com coeficiente de comparação de 68% forneceu os limites inferior e superior da variável analisada, para cada um dos grupos.

RESULTADOS

O quadro clínico de cada paciente está descrito na tabela I. Além das variáveis analisadas, acrescentou-se o diagnóstico arteriográfico principal ou anátomo-patológico

nos pacientes em que o exame angiográfico ou a biopsia renal foram realizados.

Na tabela II, observa-se o resultado da análise de variância para a comparação das variações quantitativas nos três grupos estudados. As pressões arteriais do grupo HMa foram: PAS = $217,5 \pm 23,1$; PAD = $142,5 \pm 13,1$; PAM = $166,4 \pm 12,6$ mmHg e no grupo HEss foram: PAS = $187,6 \pm 28,3$; PAD = $125,3 \pm 16,5$; PAM = $146,4 \pm 18,9$ mmHg.

A PAS, PAD e PAM foram, em valores absolutos, maiores no grupo HMa, porém, as diferenças foram estatisticamente significantes, apenas quando se comparou o grupo HMa com o grupo HEss.

Quando se analisou o resultado do teste do captopril, levando-se em conta o percentual de queda de cada uma das pressões isoladas, observou-se o seguinte: A queda percentual da PAS ($\Delta \% PAS$) foi significativamente maior no grupo HMa - $\Delta \% PAS = 30,2 \pm 12,3$ em relação ao HRv - $\Delta \% PAS = 20,3 \pm 7,8$, que por sua vez, foi maior que o HEss - $\Delta \% PAS = 9,2 \pm 8,0$.

Quando se considerou a queda percentual da PAD ($\Delta \% PAD$) e PAM ($\Delta \% PAM$) observou-se que ambas foram semelhantes nos grupos HMa - $\Delta \% PAD = 26,6 \pm 14,3$ e $\Delta \% PAM = 28,8 \pm 11,8$ e HRv - $\Delta \% PAD = 21,4 \pm 10,3$ e $\Delta \% PAM = 21,9 \pm 8,8$, porém significativamente maiores que as do grupo HEss - $\Delta \% PAD = 8,1 \pm 6,5$, $\Delta \% PAM = 9,2 \pm 6,4$.

Os valores médios, respectivamente da uréia e creatinina plasmática no grupo HMa foram significativamente mais elevados do que os dos grupos HRv e HEss os quais foram semelhantes entre si.

O potássio plasmático apresentou valores semelhantes nos três grupos.

A tabela III mostra as variáveis qualitativas de cada grupo e a comparação estatística utilizando-se a estatística qui-quadrado. Não houve diferenças nos 3 grupos quanto a cor e sexo.

A presença de cardiopatia hipertensiva pelo exame físico e eletrocardiograma e proteinúria, respectivamente, foram mais frequentes no grupo HMa (84%, 100%) do que no HRv (27%, 36%), que foi semelhante ao HEss (17%, 30%).

A frequência de hemorragia e edema de papila, respectivamente, pelo exame de fundo de olho, foi semelhante nos grupos HMa (47%, 37%) e HRv (40%, 40%) porém, maior que no grupo HEss (4%, 4%).

A tabela IV mostra o resultado da análise discriminante dos grupos estudados, subdividido em 3 conjuntos. O 1.º analisa todas as 15 variáveis e o 2.º as nove quantitativas. O 3.º, composto pelas variáveis, pressão arterial sistólica, diastólica e média, foi expresso pela porcentagem de queda de cada uma destas pressões após o teste com captopril. A análise forneceu a porcentagem de acertos de cada grupo quando se comparou o diagnóstico clínico com aquele fornecido pelo modelo matemático e quais os pa-

TABELA I — Quadro clínico e grupos dos portadores de hipertensão arterial maligna (HMa), renovascular (HRV) e essencial (HEss).

N.º paciente (Grupo HMa)	Idade Cor Sexo	PAS /PAS _d	PAD /PAD _d	PAM ^a /PAM ^d	Cardiopatía (+/-)	Fundo de olho		Proteinúria (+/-)	Uréia (mg%)	Creatinina (mg%)	Potássio (mE/qI)	Arteriografia ou biópsia renal
						Hemorragia (+/-)	Edema (+/-)					
1	36,P,M	210/80	165/60	160/67	+	-	-	+	80	3,2	2,9	Árvore de galho seco
2	34,P,F	200/100	140/70	160/80	-	+	-	+	75	3,2	3,2	Árvore de galho seco
3	36,B,M	208/108	148/92	168/97	+	+	+	+	68	2,8	3,5	Árvore de galho seco
4	39,B,M	234/138	144/100	173/113	+	-	-	+	57	2,2	4,6	Árvore de galho seco
5	40,P,F	185/134	153/109	164/117	+	+	+	+	212	21,2	5,0	-
6	36,B,M	240/160	158,7/106,7	184,4/124,4	+	+	+	+	132	4,4	4,1	Ags + EAR Direita
7	51,B,M	200/125	120/85	147/98	+	+	+	+	64	4,0	4,1	Árvore de galho seco
8	48,P,M	220/150	140/100	167/115	+	-	-	+	146	3,3	3,6	-
9	33,P,F	210/180	135/110	190/133	-	+	+	+	180	10,6	3,8	Árvore de galho seco
10	42,B,F	180/140	140/100	153/113	+	+	+	+	252	13,5	5,2	-
11	35,B,M	220/170	150/110	173/130	+	+	-	+	74	2,2	3,8	-
12	45,B,M	180/143	122/108	141/108	+	-	-	+	95	4,7	4,7	-
13	33,P,F	215/160	140/115	165/130	+	-	-	+	171	9,9	3,0	-
14	24,P,F	220/180	150/130	173/147	+	-	-	+	68	2,2	4,0	Árvore de galho seco
15	49,B,F	230/180	150/120	177/140	+	+	+	+	117	3,2	3,6	Árvore de galho seco
16	50,B,M	215/160	130/110	158/127	+	+	+	+	84	2,4	4,6	Árvore de galho seco
17	43,B,F	250/210	160/130	190/157	+	+	+	+	43	2,5	4,1	Árvore de galho seco
18	46,B,M	230/182	118/108	155/136	+	+	-	+	109	5,4	4,1	Ags + EAR Bilateral
19	53,B,M	225/170	145/130	172/143	+	+	+	+	117	6,7	5,2	-
20	43,B,F	180/100	140/80	147/87	-	+	+	-	38	1,2	4,1	EAR Esquerda
21	38,B,M	205/142	123/90	150/107	-	+	+	-	31	1,2	4,2	Isquemia renal D
22	17,P,F	170/140	110/70	130/93	+	-	-	-	38	1,3	3,8	Arterite estenosante
23	32,B,M	205/130	145/100	165/110	+	+	-	-	46	1,6	3,7	EAR Direita
24	35,B,F	220/157	133/103	162/121	-	-	-	-	50	1,1	4,8	BR: compatível com esclerodermia
25	57,B,M	262/207	148/105	186/139	-	+	+	+	56	2,2	3,8	EAR Esquerda
26	47,B,M	210/157	143/110	165/126	-	+	+	+	70	3,0	3,9	EAR Esquerda
27	48,B,M	230/175	155/125	180/142	+	+	+	+	131	3,5	3,1	Fístula a-v Esquerda
28	52,B,M	177/140	120/100	139/113	-	+	-	-	30	1,2	4,4	EAR Bilateral
28	46,B,M	216/180	150/125	172/143	+	-	-	+	87	2,7	4,0	Isquemia + diminuição tamanho rim esquerdo
30	42,B,F	240/190	120/107	160/134	+	-	-	-	23	1,1	4,8	EAR Direita
31	57,B,M	200/170	120/105	147/126	-	+	+	-	168	3,5	5,1	EAR Bilateral
32	30,P,F	210/180	140/120	163/140	-	-	-	+	59	0,8	3,4	EAR Direita
33	41,B,M	170/160	110/90	130/113	-	-	-	-	22	1,5	4,0	Obstrução AR D + EAR E
34	43,B,M	179/167	125/114	143/132	-	-	-	-	47	1,9	3,4	EAR E (em ramo) Normal
35	15,B,F	200/140	120/100	147/113	-	-	-	-	36	1,0	4,4	-
36	44,P,F	210/170	140/110	163/130	-	+	-	-	21	1,3	5,8	-
37	32,P,F	150/135	110/95	123/105	-	-	-	-	25	1,0	3,7	-
38	57,B,F	200/170	130/105	147/126	-	-	-	-	25	0,9	4,1	-
39	26,B,F	155/130	105/90	122/105	-	-	-	-	22	1,5	4,0	-
40	42,B,F	185/175	120/105	147/128	-	-	-	+	87	2,6	5,6	A: normal BR: NAB

(Continua)

TABELA I - (Continuação)

N.º paciente	Idade	PAS ^a /FAS ^d	PAD ^a /PAD ^d	PAM ^a /FAM ^d	Fundo de olho			Proteinúria (+/-)	Ureia (mg%)	Creatinina (mg%)	Potássio (mE/ql)	Arteriografia ou biópsia renal
					Cardiopatía (+/-)	Hemorragia (+/-)	Edema (+/-)					
41	26,B,M	151/143	110/ 95	127/111	-	-	-	-	22	1,2	4,4	Normal
42	43,P,M	200/165	145/130	163/142	-	-	-	-	29	1,3	3,8	-
43	46,B,F	197/180	133/113	154/135	-	-	-	+	36	1,0	3,6	-
44	46,P,F	205/175	116/105	146/128	-	-	-	+	15	1,7	3,3	-
45	38,P,M	230/205	170/150	190/168	-	-	-	-	32	1,1	4,6	-
46	63,P,M	250/230	145/132	181/165	+	-	-	-	94	1,0	4,4	-
47	24,B,F	190/168	160/110	141/129	-	-	-	+	25	1,7	5,0	-
48	38,P,M	140/132	105/ 95	117/107	-	-	-	+	29	1,0	3,7	-
49	29,B,F	200/177	133/125	155/142	-	-	-	-	36	1,2	4,1	-
50	36,P,M	201/170	117/116	145/134	+	-	-	-	27	1,3	3,7	-
51	46,P,M	173/153	113/105	133/123	-	-	-	-	52	2,8	3,8	BR; NAB
52	36,B,F	200/183	143/140	162/144	+	-	-	+	43	1,5	4,2	-
53	36,B,F	210/220	150/140	170/167	-	-	-	-	45	1,3	3,6	-
54	32,P,M	148/149	109/107	122/121	-	-	-	-	24	1,2	4,1	-
55	43,P,F	190/180	113/117	139/138	-	-	-	-	53	1,6	4,4	-
56	54,P,F	192/190	130/130	151/150	-	-	-	-				
57	44,B,F	140/144	130/122	127/129	-	-	-	-				

PAS^a /PAS^d = Pressão Arterial Sistólica imediatamente antes / menor valor PAS depois Captopril;
 PAD^a /PAD^d = Pressão Arterial Diastólica imediatamente antes / menor valor PAD depois Captopril;

FAM^a /FAM^d = Pressão Arterial Média imediatamente antes / menor valor FAM depois Captopril;
 P = pardo; B = branco; M = masculino; F = feminino; Ags = Arvore em galho seco; EAR = Este-nose de Artéria Renal; BR = Biópsia Renal; A = Arteriografia; D = Direita; E = Esquerda; NAB = Nefrosclerose Arterio-lar Benigna.

(Grupo HBss)

TABELA II - Características clínicas, laboratoriais e resultado de análise de variância para a comparação das variáveis quantitativas nos portadores de hipertensão arterial maligna (HMa), renovascular (HRv) e essencial (HEss). Estatística F calculada e comentário.

Características clínicas e laboratoriais	Grupos			Estatística	
	HMa (n = 15)	HRv (n = 15)	HEss (n = 23)	F calculado	Comentário
Idade	40,7 ± 7,7	41,3 ± 10,5	38,8 ± 10,9	0,349	NS
PAS	217 ± 23,1	203,6 ± 28,6	187,6 ± 28,3	6,484*	HMa = HRv > HEss
PAD	142,5 ± 13,1	132,1 ± 14,8	125,3 ± 16,5	6,898*	HMa = HRv > HEss
PAM	166,4 ± 12,6	155,9 ± 16,9	146,4 ± 18,9	7,716*	HMa = HRv > HEss
Δ% PAS	30,2 ± 12,3	20,3 ± 7,8	9,2 ± 8,0	25,554*	HMa > HRv > HEss
Δ% PAD	26,6 ± 14,3	21,4 ± 10,3	8,1 ± 6,5	17,141*	HMa = HRv > HEss
Δ% PAM	28,8 ± 11,8	21,9 ± 8,8	9,2 ± 6,4	26,243*	HMa = HRv > HEss
Uréia	112,8 ± 56,9	59,8 ± 42,6	35,2 ± 16,3	19,040*	HMa > HRv > HEss
Creatinina	5,7 ± 4,9	1,8 ± 0,9	1,4 ± 0,5	16,904*	HMa > HRv > HEss
Potássio	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,6	4,2 ± 0,7	0,160	NS

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; PAM = Pressão arterial média; Δ% = Queda percentual; NS = Não significativa; * = F crítico (0,05 = 3,15).

TABELA III - Características clínicas, laboratoriais e comparação para variáveis qualitativas nos portadores de hipertensão arterial maligna (HMa), renovascular (HRv) e essencial (HEss); estatística qui-quadrado, nível de significância (p) associado e comentário.

Características clínicas e laboratoriais	Grupos			Estatística		
	HMa (n=19)	HRv (n=15)	HEss (n=23)	Qui-quadrado	N. significância	Comentário
Branco/Não branco	12/ 7	13/ 2	12/11	5,49	0,05 < p < 0,10	
Masculino/Feminino	11/ 8	9/ 6	9/14	2,57	0,20 < p < 0,30	
Cardiopatia/Total *	16/19	4/15	4/23	21,76*	P < 0,001	HMa > HRv = HEss
Proteinúria/Total *	18/18	5/14	6/20	21,93*	p < 0,001	HMa > HRv = HEss
Hemorragia /Total *	9/19	6/15	1/23	12,98*	0,001 < p < 0,010	HMa = HRv > HEss
FO						
Edema papila /Total *	7/19	6/15	1/23	11,45*	0,001 < p < 0,010	HMa = HRv > HEss
FO						

FO =-Fundo de olho; * = Total de pacientes em que a alteração foi pesquisada.

TABELA IV - Análise discriminante (AD) com conjunto das 15 variáveis (AD¹), as 9 variáveis quantitativas (AD²) e somente as 3 variáveis pressóricas (AI³) representadas pela queda percentual sistólica, diastólica, e média após captopril. Porcentagens de classificação correta e incorreta.

Análise	Grupos	Classificação	
		correta (%)	Classificação incorreta
AD ¹ (p < 0,001)	HMa (n=19)	100	-
	HRv (n=15)	73	1 HMa (n.º 27) e 3 HRv (n.ºs 28, 32, 34)
	HEss (n=23)	87	3 HRv (n.ºs 38, 41, 52)
AD ² (P < 0,001)	HMa (n=19)	79	3 HRv (n.ºs 11, 14, 16)
	HRv (n=15)	73	1 HMa (n.ºs 27) e 3 HEss (n.ºs 28, 33, 34)
	HEss (n=23)	91	2 HRv (n.ºs 35, 40)
AD ³ (p < 0,001)	HMa (n=19)	63	6 HRv (5, 10, 11, 14, 15, 17) e 1 HEss (n.º 18)
	HRv (n=15)	40	5 HMa (21, 23, 24, 28, 30) e 4 HEss (31, 32, 33, 34)
	HEss (n=23)	87	M HMa (n.º 35) e 2 HRv (n.ºs 36, 37)

p = nível de significância; HUR = Hipertensão Arterial Maligna; HRv = Hipertensão Arterial Renovascular; HEss = Hipertensão Arterial Essencial.

cientes inadequadamente classificados. A análise do conjunto das 15 variáveis mostra que a decisão foi concordante em 100% dos pacientes com HMa, em 73% com HRv e 87% com HEss. Quatro pacientes do grupo HRv foram classificados de maneira discordante, 1 no grupo HMa e 3 no grupo HEss. Três pacientes do grupo HEss foram classificados no grupo HRV.

O resultado da análise discriminativa das 9 variáveis quantitativas demonstrou que houve acerto em 79%, 73%

e 91%, respectivamente, nos grupos HMa, HRv e HEss. Três indivíduos do grupo HMa foram classificados como HRv; nesse, um indivíduo foi classificado no grupo HMa e 3, no HEss e neste último, 2 pacientes foram classificados incorretamente como portadores de HRv.

Quando se considerou a última análise, representada pelo percentual de queda das três pressões arteriais estudadas, observou-se que as decisões foram acertadas em 63% no grupo HMa, 40% no HRv e

87% no HEss. No primeiro grupo, 6 indivíduos foram classificados no HRv e um, no HEss; no grupo HRv, 5 classificados no HMa e 4, no HEss e, finalmente, nesse último, um indivíduo foi considerado como portador de HMa e 2, como HRv.

A tabela V representa a média, desvio padrão e intervalos de confiança da média (IC) a 68% e a 95% e o intervalo de inclusão (II) a 68% da porcentagem de queda da PAM dos três grupos. Observa-se que, independente do índice utilizado, o grupo HEss é o melhor individualizado.

Tabela V - Média (X), Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) a 68% e 95% e Intervalo de Inclusão (II) a 68% da (%) de queda de Pressão Arterial Média nos portadores de Hipertensão Arterial Maligna (HMa), Renovascular (HRv) e Essencial (HEss).

Grupos	X	DP	IC a 68%	IC a 95%	II a 68%
Hma (n=19)	28,81	11,75	26,11 - 31,51	23,51 - 34,37	17,05 - 40,56
HRv (n=15)	21,85	8,76	19,59 - 24,11	17,00 - 26,70	13,09 - 30,61
Hess (n=23)	9,21	6,41	7,87 - 10,55	6,44 - 11,98	2,80 - 15,62

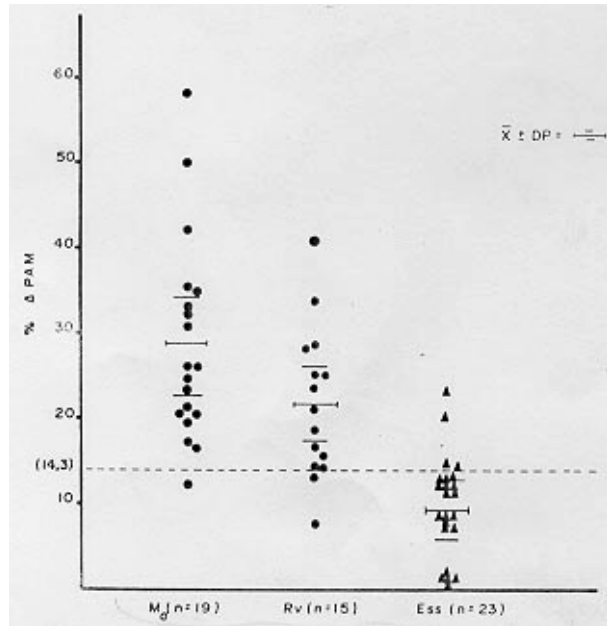


Fig. 1 - Porcentagem de queda da pressão arterial média (Δ PAM) após o teste com captopril nos pacientes com hipertensão arterial maligna (Ma) renovascular (Rv) e essencial HEss.

A figura 1 mostra a porcentagem de queda da pressão arterial média após teste com captopril nos pacientes com HMa, HRv, e HEss. A partir do valor 15,62, limite superior do II a 68% do grupo HEss e 13,09, limite inferior do II a 68% do grupo HRv, obteve o valor 14,3, ponto médio de intersecção da porcentagem de queda da PAM desses dois grupos, conforme está assinalado na figura 1. Observou-se que apenas 3 pacientes, um do HMa e 2 do HRv, dos 34 pacientes que somam esses dois grupos, estão abaixo desse limite; acima estão 3 dos 23 pacientes com HEss.

DISCUSSÃO

Os 57 pacientes portadores de hipertensão arterial grave foram agrupados em três grandes grupos através de critérios clínicos, arteriográficos e, quando necessário, biopsia renal. A partir desses grupos pré-estabelecidos, procurou-se determinar o método estatístico que se aproximava mais fielmente do diagnóstico clínico tradicionalmente utilizado. Os resultados demonstram que o método estatístico aplicado a variáveis clínicas convencionais pode ser uma alternativa para se estabelecer o diagnóstico clínico de portadores de hipertensão arterial.

A paciente de n.º 24 na tabela I é portadora de esclerodermia e foi incluída no grupo HRv. Não poderia fazer parte do grupo HMa, porque não apresentou características clínicas (cardiopatia e edema de papila) e laboratoriais (proteinúria, elevação de uréia e creatinina plasmática) próprios da hipertensão maligna. Por outro lado, por apresentar uma causa definida de hipertensão arterial, como manifestação sistêmica da esclerodermia, não poderia ser incluída no grupo HEss.

Tem sido sugerido, na literatura, que o eixo renina-angiotensina desempenha um papel importante na hipertensão severa da esclerodermia⁸. A administração de captopril a pacientes portadores dessa doença é acompanhada de quedas acentuadas e mantidas da pressão arterial e por essa razão, é indicada para o controle da pressão e prevenção do comprometimento da função renal⁹.

A análise de variância distinguiu os grupos HMa e HRv do HEss. Os grupos HMa e HRv tiveram valores tensionais semelhantes, com exceção do percentual de queda da pressão arterial sistólica cuja média foi maior no grupo HMa do que no HRv. Alguns trabalhos da literatura têm referido que pacientes com hipertensão arterial maligna e renovascular geralmente apresentam nível de pressão elevado que, habitualmente, é resistente ao tratamento com drogas anti-hipertensivas convencionais, contrastando com os portadores de hipertensão arterial essencial^{10,11}. Por outro lado, trabalhos têm demonstrado que a magnitude dos níveis de pressão, simplesmente, não pode ser um critério absoluto para distinguir estas modalidades de hipertensão arterial^{12,13}. O percentual de queda das pressões arteriais, após o teste com captopril, maior nos grupos HMa e HRv do que no HEss, pode ser justificado pela predominância do componente renina nesses dois primeiros grupos de hipertensão arterial^{13,14}.

A análise dos resultados da uréia e creatinina plasmática demonstrou que os pacientes do grupo HMa, invariavelmente, apresentavam queda da função renal. Embora essas variáveis constituam, em nosso trabalho, um dos critérios para diagnóstico clínico de hipertensão maligna, a presença dessas alterações também esteve associada ao encontro de achados angiográficos compatíveis com este diagnóstico

em 12 de 19 pacientes nos quais a arteriografia renal foi realizada.

O potássio plasmático não foi capaz de discriminar nenhum dos grupos. Apesar da observação de hipopotassemia em alguns pacientes, indicando um possível componente de hiperaldosteronismo secundário, particularmente no grupo HMa, a média do potássio plasmático foi semelhante entre os grupos. Isso pode ser explicado porque muitos pacientes apresentavam graus de insuficiência renal avançada com tendência oposta, ou seja, retenção de potássio devida à diminuição da diurese.

A interpretação dos resultados obtidos através da análise de variância indica que o grupo HMa é distinto do HEss. O grupo HRv tem algumas características semelhantes às do HMa e outras às do HEss.

A proporção de portadores de cardiopatia e proteinúria distinguiu o grupo HMa dos outros dois. Estudando 26 portadores de HMa observamos uma frequência de 61% de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva¹⁵. Ajzen e col.¹⁶ observaram que 40 pacientes, de um total de 50, apresentaram proteinúria cujos valores variaram de 0,18 a 15,5 g/l em amostras isoladas de urina e de 3 a 8,7 g, para proteinúria de 24 h.

A presença de hemorragia e edema de papila ao exame de fundo de olho, diferenciaram os grupos HMa e HRv do grupo HEss. Entretanto, essas alterações não foram capazes de discriminar os dois primeiros grupos. A presença de hemorragia e edema de papila, respectivamente, são critérios clínicos aceitos na literatura para caracterizar a hipertensão arterial acelerada e maligna¹⁷. Embora esses achados no grupo HMa não fossem, em nosso trabalho, uma característica constante no exame clínico inicial do paciente, a presença de alterações clínicas tais como cardiopatia, proteinúria e insuficiência renal ao lado da presença de imagem de “árvores de galhos secos”, na arteriografia, foram suficientes para confirmar o diagnóstico de malignização da hipertensão. Por outro lado, naqueles pacientes com HRv que apresentaram hemorragia e edema de papila ao fundo de olho poderiam ser interpretados como portadores de uma fase incipiente de malignização da hipertensão, necessitando mais tempo para desenvolverem as características mais marcantes utilizadas em nosso critério para diagnóstico de hipertensão maligna. Davis e col.⁶ têm referido a alta prevalência de hipertensão renovascular em pacientes portadores de hipertensão acelerada e maligna. Além disso, referem que a presença de doença arterial compatível com hipertensão renovascular nesses pacientes foi inversamente proporcional ao nível de creatinina plasmática. Essas observações poderiam sugerir que alguns dos pacientes do grupo HRv seriam também portadores de HMa. Justificasse, dessa maneira, a dificuldade na diferenciação, pela estatística, dos grupos com HMa e HRv, utilizando-se o exame de fundo de olho.

Pela análise de variância e pelo teste do qui-quadrado, ficou evidenciada a diferença entre os grupos HMa e HEss, permanecendo o grupo HRv como intermediário entre os dois primeiros.

A dificuldade apresentada para estabelecer as diferenças entre os grupos por meio dessas análises estatísticas, provavelmente é devida ao fato de que cada variável considerada tem o seu significado estatístico limitado a si próprio, impossibilitando que a somatória do conjunto desses atributos tivesse a capacidade de diferenciar cada grupo. Portanto, a utilização desses testes apresentam, na prática, um valor bastante minimizado. Assim, tendo em mente estas dificuldades, lançamos mão da análise discriminante, que estuda a separação dos 3 grupos utilizando o conjunto das variáveis, levando em conta sua relação de dependência e dando como resultado a somatória combinada do efeito das variáveis. Esse é um procedimento muito mais próximo daquele realizado pelo clínico ao examinar um paciente. Quando foram utilizados somente as porcentagens de queda da pressão arterial, após a administração de captopril, observamos uma margem de acerto inferior a 70% para os grupos HMa e HRv, permanecendo, no entanto, bastante elevada para o grupo HEss (87%). Essa observação tem importância prática muito grande, tendo em vista que pacientes com hipertensão arterial essencial grave que não apresentam o sistema renina-angiotensina desempenhando um papel relevante na manutenção dos níveis tensionais elevados poderiam ser identificados sem a necessidade de procedimentos invasivos. Abre-se a possibilidade, assim, de utilizar-se um teste farmacológico simples como rastreador desses pacientes, evitando-se a arteriografia. Por outro lado, a pielografia venosa e o retrograma, embora apresentem menos risco de complicações, podem tornar a investigação clínica mais onerosa e prolongada, sem considerar, ainda, que os seus resultados não são absolutos. A ocorrência de positivos e negativos falsos com a urografia excretora minutado ou retrograma está em torno de 30%^{18,19}.

Desse modo, como exultado da aplicação da função discriminante linear às variáveis tensionais, pudemos notar que o grupo HEss foi aquele que mais se distinguiu dos HMa e HRv, nos quais o sistema renina-angiotensina é o fator preponderante de manutenção dos níveis tensionais elevados. A PAM foi a variável escolhida, ao invés da PAS ou da PAD, porque apresentou o maior poder de discriminação.

Pelo intervalo de inclusão da queda porcentual da PAM, o limite de separação entre o grupo HEss e os outros dois é mais nítido. O valor limite considerado para esta separação foi de 14,3%. A figura 1 apresenta a porcentagem de queda da PAM de todos os pacientes após o teste do captopril. Observamos que os portadores de HMa e HRv apresentaram maior frequência de queda porcentual da PAM acima de 14,3% do que o grupo HEss: dos 34 pacien-

tes dos grupos HMa e HRv, 3 são negativos falsos enquanto dos 23 pacientes com HEss 3 são positivo-falsos.

Em resumo, o método estatístico que o grupo de pacientes portadores de hipertensão maligna é bem individualizado quando se utilizam todas as variáveis. O teste do captopril, quando negativo, identificou melhor o grupo de pacientes com hipertensão arterial "essencial". O teste com captopril foi negativo quando a porcentagem de queda da pressão arterial média foi inferior a 14,3%.

APÊNDICE

Apresentaremos um exemplo da aplicação da análise discriminante linear, para um determinado paciente hipertenso grave que tenha realizado o teste do captopril com o objetivo de se estabelecer o diagnóstico diferencial da hipertensão arterial.

Suponha que esse indivíduo tenha apresentado uma queda porcentual das pressões arteriais sistólicas (Δ % PAS), diastólica (Δ % PAD) e média (Δ % PAM) de: $X_1 = \Delta$ % PAS = 17,6%; $X_2 = \Delta$ % PAD = 36,4%; $X_3 = \Delta$ % PAM = 28,5%.

O programa computacional nos forneceu as seguintes equações para cada um dos grupos (funções discriminantes): para HMa: $f_1 = 0,05615 X_1 - 0,26532 X_2 + 0,584338 X_3 - 5,77151$; para HRv: $f_2 = 0,07805 X_1 - 0,17739 X_2 + 0,52992 X_3 - 3,10320$; para HEss: $f_3 = 0,01956 X_1 - 0,13685 X_2 + 0,28238 X_3 - 0,68759$.

Substituindo-se os valores X_1 , X_2 e X_3 do indivíduo em cada função discriminante, tem-se: $f_1 = 2,21$; $f_2 = 4,17$; $f_3 = 2,03$.

O maior valor $f_2 = 4,17$ indica que esse indivíduo pertence ao grupo HRv.

A probabilidade ($P = P_2$) de esse indivíduo pertencer ao grupo 2 (HRv) pode ser calculada mediante a fórmula:

$$P_L = \frac{1}{\sum_{k=1}^3 (f_k - f_L)} = \frac{1}{\sum_{k=1}^3 (f_k - f_2)} =$$

$$= \frac{1}{(f_1 - f_2) \exp + (f_2 - f_2) \exp + (f_3 - f_2) \exp} =$$

$$= \frac{1}{(-1,96) \exp + (0) \exp + (-2,14) \exp} = 0,79$$

Portanto, o indivíduo analisado seria classificado preferencialmente como sendo do grupo HRv, com probabilidade de 0,79 (79%).

SUMMARY

Fifty-seven patients with no identifiable cause of severe arterial hypertension (diastolic blood pressure > 120 mmHg) were studied in order to establish the differential causes of hypertension. The following parameters were studied: age, sex, color, the first determination of the systolic, diastolic and mean blood pressures, the percentage of blood pressure fall after captopril test, myocardial hypertrophy, heart failure, retinal hemorrhages and papilledema at ophthalmoscopic examination, proteinuria, serum urea, creatinine and potassium. The patients were divided into three groups according to the clinical manifestations: (HMa) malignant hypertensive group (19 patients); (HRv) renovascular hypertensive group (15 patients) and (HEss) "essential hypertensive" group (23 patients). Statistically the discriminant function test had established the correct diagnosis in 100% of the HMa group, 73% of the HRv and 87% of the HEss, when variables were considered together. When the discriminant function was applied only the mean percentile fall of the blood pressure, after the captopril test, the diagnostic approach was correct in 63% of the HMa group, 40% of the HRv and 87% of HEss. Another statistical test, the inclusion interval at 68%, allowed to discriminate the groups as follows: group HMa - 17,1% to 40,6%, HRv - according to the variation of the mean percentile fall 13,1% to 30,6% and HEss - 2,8% to 15,6%. These limits determined that for a percentile fall less than 14,3%, the captopril test was considered negative. One patient of the HMa group and two patients of the HRv presented a pressure fall just under 14,3% and three patients of the HEss group presented a pressure fall above this level.

In conclusion, these results have shown that HMa was the best individualized group, when all variables were used. The captopril test was negative when the mean blood pressure percentile fall was less than 14,3%. The negative captopril test was more sensitive for identifying the HEss group.

REFERÊNCIAS

- Shapiro, A. P. - Five year finding of the hypertension detection and follow-up program. JAMA, 242: 2562, 1979.
- Ribeiro, M. D. B.; Ribeiro, A. B.; Stabile Neto, C.; Chaves, C. C.; Kater, C. E.; Saragoça, M. A.; Zanela, M. T.; Anção, M. S.; Marson, O.; Kohlman Jr., O.; Franco, R. J. S.; Nunes, F. F.; Ramos, O. L. - Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. Hypertension, 3 (suppl II): 233, 1981.
- Almenda, F. A.; Ribeiro, A. B.; Marson, O.; Kohlmann Jr., O.; Alves F., G.; Saragoça, M. A.; Ramos, O. L. - Tratamento da crise hipertensiva, com captopril. Arq. Bras. Card. 37: 425, 1981.
- Laragh, J. H. - The renin system in high blood pressure, from disbelief to reality: converting-enzyme blockade for analysis and treatment. Prog. Cardiovasc. Dis. 21: 159, 1978.
- Case, D. B.; Laragh, J. H. - Reactive hyperreninemia in renovascular hypertension after angiotensin blockade with saralasin or converting enzyme inhibitor. Ann. Intern. Med. 91: 153, 1979.

6. Davis, B. A.; Cook, J. E.; Vestal, R. E.; Oates, J. A. - Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 301: 1273, 1979.
7. Anderson, T. W. - Introduction to multivariate statistical analysis. New York, John Wiley e Sons, 1958.
8. Zarvada, E. T.; Clements, P. J.; Bloomer, A. H.; Paulus, H. E.; Maxwell, M. H. - Clinical course of patients with scleroderma renal crises treated with captopril. *Kidney Int.* 16: 910, 1979.
9. Lopes-Ovejero, J. A.; Saal, S. D.; D'Angelo, W. A.; Cheig, J. S.; Steazel, K. H.; Laragh, J. H. - Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting enzyme blockade. *N. Eng. J. Med.* 300: 1417, 1979.
10. Harington, M.; Kincaid-Smith, P. - Results of treatment in malignant hypertension. A 7-year experience in 94 cases. *Br. Med. J.* 2: 969, 1959.
11. Genest, J.; Boucher, R.; Rojo-Ortega, J. M.; Roy, P.; Lefebvre, R.; Cartier, P.; Nowaczyński, W.; Kuchel, O. - Renovascular hypertension. In: Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. *Hypertension*. New York, Mac Graw-Hill, 1977. cap. 24. 2, p. 815.
12. Ramos, O. L.; Saad, F. A.; Lima, M. C. C.; Sustovich, D. R.; Ajzen, H. - Hipertensão maligna: Estudo anátomo-clínico em 22 pacientes. *Rev. Ass. Med. Bras.* 11: 371, 1965.
13. Simon, N.; Franklin, S. S.; Bleifer, K. H.; Maxwell, M. - Clinical characteristics of renovascular hypertension. *JAMA*, 220: 1209, 1972.
14. Atkinson, A. B.; Brown, J. J.; Morton, J. J.; Leckie, B.; Fraser, R.; Lever, A. F.; Robertson, J. S. - Captopril in a hyponatremic hypertensive: need for caution in initiating therapy. *Lancet*, 1: 557, 1979.
15. Franco, R. J. S.; Matsubara, L. S.; Bonilha, J. P.; Mota, A. C.; Scares, V. A.; Habermann, F.; Almeida, D. B. - Hipertensão maligna: quadro clínico, tratamento e evolução de 26 pacientes. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 45, 1978.
16. Ajzen, H.; Lima, M. C. C.; Stella, S. R.; Ramos, O. L. - Hipertensão maligna. *Ars Curandi* 4: 86, 1971.
17. Gifford Jr., R. W. - Management and treatment of malignant hypertension and hypertensive emergencies. In: Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O., ed. *Hypertension*, New York, Mc Graw-Hill, 1977. Cap. 24.2, p. 815.
18. Strong, C. G.; Northcutt, R. C.; Sheps, S. G. - Clinical examination and investigation of the hypertensive patient. In: Genest, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. *Hypertension*, New-York, Mc Graw-Hill, 1977, cap. 15. p. 649.
19. Vaughan, E. D. - Identifying surgically curable renovascular hypertension. *Cardiovasc. Med.* 1: 195, 1976.