

ASPECTOS METABÓLICOS A CONSIDERAR NA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

MAX GRINBERG
São Paulo, SP

A associação da hipertensão arterial a afecções degenerativas, tais como insuficiência vascular cerebral¹² e isquemia miocárdica³, e a validade de certos fármacos no manejo tanto da hipertensão arterial quanto de manifestações ateroscleróticas^{4,5} sinalizam interpenetração de fatores e impõem análise múltipla.

Ultimamente, aspectos de natureza metabólica vêm ganhando maior atenção na apreciação da patogenia e da terapêutica da hipertensão arterial essencial⁶⁻⁹.

Pontos da natureza patogênica - Desenvolve-se linha de pensamento que relaciona a etiopatogenia da hipertensão arterial essencial a uma condição de *resistência celular à insulina*^{6,7,10}. Há vários dados que apoiam esta teoria: a) estimulação da captação celular de glicose pela insulina 40% menor em hipertensos do que em controles, comportamento que parece ser mais pronunciado em obesos⁷; b) correlações inversamente proporcionais entre níveis sistólico e médio de pressão arterial e diminuição da sensibilidade à insulina⁷; c) atenuação dos níveis tensionais em modelos experimentais de hipertensão arterial que utilizam ratos alimentados com dieta rica em frutose, por intervenções que impedem o habitual desenvolvimento concomitante de resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia⁶; d) valores mais elevados de insulinemia em resposta à sobrecarga de glicose em hipertensos não tratados do que em normotensos⁷; e) redução da tolerância à glicose no acompanhamento de hipertensos, especialmente homens com predisposição ao diabetes¹¹; f) hipertensos que vieram a manifestar diabetes melito já apresentam, anos antes, maior concentração sérica de insulina do que os que não assim evoluíram¹¹; g) maior probabilidade de o hipertenso essencial tornar-se diabético do que o inverso¹².

A hiperinsulinemia representaria no hipertenso mecanismo compensatório à resistência à insulina, à semelhança do que ocorre em obesos⁷.

Argumenta-se que a redução da sensibilidade à insulina desperte mecanismos, cujos efeitos incluem processos relevantes da elevação dos níveis tensionais⁶. É possível que a resistência à insulina compartilhe bases genéticas com a tríade clínico-laboratorial que aglutina **diabete melito não dependente de insulina, hiperlinidemia e hipertensão arterial essencial**, freqüentemente acompanhada de obesidade.

Admitem-se quatro tipos de mecanismos interligando hipertensão arterial e resistência à insulina: 1) retenção de sódio atribuída a efeito antinatriurético da hiperinsulinemia e conseqüente hipervolemia hipertensógena^{6,7,13}; 2) hiperatividade adrenérgica estimulada pela hiperinsulinemia, acarretando taquicardia e vasoconstrição^{6,14}; 3) deficiências do transporte iônico transmembrana celular¹⁵; 4) modificações da composição de fibras musculares.

Nesta conceituado sobre hipertensão arterial essencial e resistência celular à insulina, configura-se uma concepção sindrômica metabólico-circulatória, a **SÍNDROME X** de Reaven (Quadro I)⁶

QUADRO I—Syndrome X
Hipertensão arterial
Resistência à insulina
Intolerância à glicose
Hiperinsulinemia
Elevação de VLDL-triglicérides
Diminuição de HDL-colesterol

Pontos de natureza terapêutica - Os medicamentos disponíveis apresentam indubitável eficácia anti-hipertensiva, aliviam os sintomas e diminuem a ocorrência de complicações neurológicas aterotrombóticas e hemorrágicas.

Presencia-se, no entanto, aparente paradoxo: O controle dos níveis tensionais não tem se acompanhado de redução da morbidade e da mortalidade da coronariopatia presente em hipertensos¹⁶⁻¹⁸

Explicar-se-ia que a cardiopatia isquêmica, de hábito, está diretamente ligada à aterosclerose, e não à hipertensão arterial. Há a hipótese de

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas FMUSP.
Correspondência: Max Grinberg Instituto do Coração—Av Enéas C. Aguiar, 44 CEP 05403—São Paulo, SP

que os próprios anti-hipertensivos de primeira linha atual possam contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose¹¹. O elo de ligação seria suas influências sobre os metabolismos lipídico e glicídico^{8,19-21}. Estudo longitudinal realizado em 1.462 mulheres na Suécia identificou elevação do risco de desenvolver diabetes melito entre as pacientes tratadas com diuréticos (3,4 vezes) beta-bloqueadores (5,7 vezes) ou ambos (11,4 vezes)⁹. Aceita-se que quanto maior for o nível de glicemia pré-tratamento, tanto maior será a elevação glicêmica desencadeada por tiazídicos⁸, inclusive de modo dose²², faixa etária²³ e tempo-dependentes²⁴. Clortalidona pode também acarretar desvios do metabolismo glicídico, bem como elevação dos níveis séricos de colesterol e de triglicérides²⁵. Furosemide é capaz também de causar intolerância à glicose, além de elevação dos níveis séricos de triglicérides e redução dos de HDL-colesterol. Espironolactona não costuma provocar, nem hiperglicemia, nem desvios lipídicos²⁶.

Devem-se recordar, contudo, as evidências sobre o caráter transitório dos referidos comportamentos metabólicos^{27 28}.

Os beta-bloqueadores não seletivos como propranolol e nadolol e os cardioseletivos como atenolol e metoprolol, estes se em doses altas, associam-se a maior probabilidade de promover efeitos negativos sobre a tolerância à glicose do que os com atividade simpatocomimétrica intrínseca, como pindolol e acebutolol. Influências sobre o metabolismo lipídico podem ser observadas com o uso de beta-bloqueadores, tanto isolado—como a significativa elevação dos níveis séricos de VLDL-triglicérides e redução dos HDL-colesterol, verificada com o uso de atenolol²⁹, quanto associado—por exemplo, hidroclortiazida e propranolol³⁰. É oportuno destacar a alta prevalência de desvios metabólicos em pacientes com hipertensão arterial essencial associada à insuficiência renal e biópsia compatível com nefrosclerose, submetidos por período prolongado à terapêutica anti-hipertensiva clássica.

Torna-se, portanto, inevitável supor que os presumíveis benefícios clínicos - mais aparentes - do efeito eutensivo de certas drogas de primeira linha poderiam de certa maneira ser contrapostos por concomitantes - mais ocultos - favorecimentos à aterosclerose, via desvios metabólicos, glicídicos e lipídicos. Caberia, pois, a fiscalização do comportamento dos co-fatores metabólicos constituintes

da Síndrome X, ao longo do uso de anti-hipertensivos. Destarte, quaisquer que sejam os princípios doutrinários a serem aplicados, eles não devem prescindir de reavaliações periódicas de objetivos mais abrangentes do que a simples normotensão arterial.

Dentro desta linha de pensamento, decisões sobre fármacos perante situações clínicas conjugando graus de hipertensão arterial essencial, coronariopatia, intolerância à glicose, obesidade, hipertrigliceridemia e níveis baixos de HDL-colesterol, requerem análise crítica de seus efeitos sobre cada um dos referidos co-fatores. Não bastaria conjecturar-se a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade ou o grau de adesão individual ao esquema, mas também presumíveis coparticipações nos metabolismos glicídico e lipídico, extrapolando-se para possíveis conseqüências estruturais cardiovasculares .

Certas recomendações não farmacêuticas dirigidas a portadores de hipertensão arterial podem beneficiar aspectos metabólicos. Sabe-se que obesidade e sedentarismo associam-se a resistência à insulina e correlacionam-se à hiperinsulinemia, menor tolerância a glicose, hipertrigliceridemia a redução dos valores séricos de HDL-colesterol. Os efeitos extensivos promovidos por mudanças de estilo de vida, através de restrição calórica e de prática de exercícios físicos, interligam-se a uma conseqüente melhora da sensibilidade à insulina⁷.

Análise de drogas mais recentemente incorporadas ao controle da hipertensão arterial evidencia algumas peculiaridades de cunho metabólico, a distingui-las das mais tradicionais. Os bloqueadores dos canais de cálcio em doses habituais não interferem sobre a secreção de insulina em indivíduos com função pancreática normal³². Admite-se que verapamil e nifedipina favoreçam a elevação da tolerância à glicose, tanto em indivíduos normais, quanto em portadores de diabetes melito não dependente de insulina, além de não interferirem sobre o metabolismo lipídico³³. Registram-se, inclusive, efeitos favoráveis de verapamil e de diltiazem sobre níveis lipídicos séricos³³.

Os inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA) também não soem provocar elevação significativa de glicemia e dos níveis séricos de lipídicos³⁴⁻³⁵, podendo até favorecer a sensibilidade celular à insulina. Este efeito seria exercido ou através da redução dos níveis séricos de ca-

tecolamina ou por ação direta em receptores de insulina³⁵. Além disto, inibidores da ECA podem reverter hipopotassemia e anormalidades dos metabolismos glicídico e lipídico comumente induzidos por tiazídicos.

Efeitos benéficos, que não os originalmente propostos, são identificados entre fármacos de atuação cardiovascular. Exemplos marcantes são dipiridamol, verapamil, lidocaína e aspirina. No contexto das drogas anti-hipertensiva, cabe salientar que doses diárias de captopril reduziram o desenvolvimento de aterosclerose em macacos submetidos à dieta rica em colesterol, em ausência de interferência sobre os níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides³³.

Estas considerações sobre manifestações metabólicas observadas durante terapêutica hipotensora, embora despertem real interesse, em verdade, ainda necessitam ser amplamente discutidas quanto a suas reais implicações clínicas.

Aguardam-se definições mais acuradas sobre a exata posição hierárquica dos níveis tensionais e co-fatores metabólicos e sobre a abrangência da aplicação de esquemas anti-hipertensivos, inclusive da almejada monoterapia, objetivos sob encargo de pesquisas sobre fármacos anti-hipertensivos na época presente.

REFERÊNCIAS

1. Hypertension Detection and Follow-up Program—Cooperative Group: Blood pressure studies in fourteen communities. A two-stage screen for hypertension. *JAMA*, 1977; 237: 2385-91.
2. Hypertension Detection and Follow-up Program—Cooperative Group: Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Programs. III—Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA*, 1982; 247: 633-8.
3. Stamler J—Primary prevention of coronary heart disease. The last 20 years. Keynote address. Eleventh Bethesda Conference. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 722-35.
4. Epstein BE, Braunwald E—Beta-adrenergic receptor blocking drugs. Mechanisms of action and clinical applications. *N Eng J Med*. 1966; 275:1106-12.
5. Karliner JS—Calcium—channel blockers in heart disease. Key reference. *Circulation*, 1982; 66: 675-9.
6. Reaven GM—Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-607.
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al—Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med*. 1987; 317: 350-57.
8. Houston MC—The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J*. 1988; 115: 640-56.
9. Bengtsson C, Blohme G, Lapidus O—Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Br Med J*. 1984; 289: 1495-97.
10. Modan M, Halkin H, Almog S et al—Hyperinsulinemia; a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985; 75: 809-17.
11. Skafors ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H—Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposing men? *Br Med J*, 1989; 298: 1147-52.
12. Lundgren H, Bjorkman L, Keiding P, Lundmark S, Bengtsson C—Diabetes in patients with hypertension receiving pharmacological treatment. *Br Med J*. 1988; 297: 1512.
13. Defronzo RA, Cooke C, Andres R, Faloona GR, Davis PJ—The effect of insulin in renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*, 1975; 55: 845-55.
14. Christensen NJ, Gundersen HJG, Hegedus L et al—Acute effect of insulin on plasma noradrenaline and the cardiovascular system. *Metabolism*, 1980; 29: 1138-45.
15. Hilton PJ—Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Eng J Med*. 1986; 314 222-9.
16. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patient with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA*, 1970; 213:1143-52.
17. Untreated mild hypertension—a report by the management committee of the Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, 1982; 1: 185-91.
18. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group—Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factors changes and mortality results. *JAMA*, 1982; 248: 1465-77.
19. Weinberger MH—Antihypertensive therapy and lipids: paradoxical influences on cardiovascular disease risk. *Am J Med*. 1986; 80: 64-70.
20. Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarier A, Ljunghall S—Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertension*, 1989; 7: 551-9.
21. Suvalocki ALM, Hoffman BB, Raven GM—Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 419-23.
22. Ram C—Diuretics in the management of hypertension. *Postgrad Med*, 1982; 71: 155-68.
23. Amery A, Berthaux P, Bulpitt C et al—Glucose intolerance during diuretics therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *Lancet*, 1978; 1: 681-3.
24. Lewis PJ, Kohner EM, Petrie A, Doty CT—Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet*, 1976; 1: 564-6.
25. Curb JD, Borhani NO, Blazskowski TP, Zimbaldi N, Fotia S, Williams W—Long-term surveillance for adverse effects on antihypertensive drugs. *JAMA*, 1985; 253: 3263-8.
26. Ames RP, Peacock PB—Serum cholesterol during treatment of hypertension with diuretic drugs. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 710-14.
27. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, Comparison of propranolol and nifedipine for the initial treatment of mild hypertension. *JAMA*, 1982; 248: 2004-11.
28. Berglund O, Andersson O—Beta-blockers or Diuretics in Hypertension? A six-year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet*, 1981; 4: 744-7.
29. Pollare T, Lithell H, Morlin C et al—Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertension*, 1989; 7: 551-9.
30. Helgeland A, Leren P, Foss OP, Hjerermann I, Holme I, Lund-Larsen PG—Serum glucose levels during long-term observations of treated and untreated men with mild hypertension: the Oslo study. *Am J Med*, 1984; 76: 802-5.
31. Bortolotto L, Silva HB, Fimm CC et al—Importância da nefrosclerose benigna em hipertensão arterial primária (resumo). *Atualização Cardiológica*, 1989; 3: 19.
32. Anderson DEH, Rojdmarm S—Effect of verapamil on blood glucose and serum insulin in patients with hyper- and hypothyroidism. *Acta Med Scand*, 1980; 280: 375-9.
33. Lewis GRJ—Long term results with verapamil in essential hypertension and its influence on serum lipids. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 35D-38D.
34. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. I. Results of a 14 week trial. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 1947-53.
35. Ferriere M, Lachkar H, Richard JL, Brinder J, Orsetti A, Mirouze J—Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med*, 1985; 102: 134-5.
36. Aberg G—Antiatherosclerotic effects of captopril in cynomolgus monkeys. In *Proceedings of a New Dimension in Hypertension. Role of Insulin Resistance*. Boca Raton, 1989.