

A Importância do Elo Dislipidemia-Hipertensão Arterial na Aterosclerose Coronariana

Jayme Diament, Sérgio Diogo Giannini, Neusa Forti, Jaqueline Scholz Issa
São Paulo, SP

Amplios estudos prospectivos epidemiológicos, realizados nas últimas décadas^{1,2}, estabeleceram os principais fatores de risco para a doença arterial coronariana (DAC) conseqüente à aterosclerose. Entre eles destacam-se pela força de correlação com a DAC: tabagismo, hipertensão arterial (HA), hipercolesterolemia, HDL-C baixo, diabetes melito e obesidade. Tais fatores mostraram-se independentes, variando, entretanto, a associação entre eles de acordo com as amostras populacionais em observação.

Na vigência de HA é freqüente o encontro de outros fatores de risco os quais também concorrem para as seqüelas cardiovasculares da HA. Assim, embora a HA seja fator de risco independente para doença cardiovascular, seu efeito é agravado pela coexistência de outros fatores (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL-C diminuído, hiperglicemia, aumento de fibrinogênio e alterações eletrocardiográficas)³.

Independente das bases celulares que induzem à formação das placas ateromatosas, sabe-se que a aterosclerose é uma doença multifatorial e que suas manifestações clínicas advêm de uma combinação de fatores os quais, por sua vez, interagem ao longo do tempo, conferindo um efeito potencializador à coexistência destes fatores.

Aspectos epidemiológicos

O estudo de Framingham³ foi o primeiro a mostrar correlação positiva entre colesterol total (CT) sérico e HA; assim, para cada valor de CT, observou-se maior risco na medida que a pressão arterial (PA) aumentava. Estudos subseqüentes, com realce para o MRFIT (seguimento por 6 anos de 356.222 homens americanos de meia idade), confirmaram a correlação entre estes dois fatores e a morbimortalidade por DAC, além da importância de intervenção conjunta sobre os mesmos na tentativa de diminuir o risco de eventos coronarianos^{4,5}. Este tema recebeu maior atenção a partir dos resultados frustrantes dos trabalhos de intervenção isolada sobre a HA, cujos resultados mostraram diminuição de risco para doença cardiovascular, não ocorrendo o mesmo em relação às manifestações clínicas coronarianas⁶.

As possíveis relações de causa e efeito que regem

a associação CT-HA não serão abordadas neste trabalho, dado seu caráter ainda especulativo. Daremos preferência a considerações de ordem epidemiológica, fisiopatológica e clínica.

Aspectos epidemiológicos

As observações de caráter prospectivo dos estudos de Framingham e MRFIT foram confirmadas mais recentemente por outras investigações.

No estudo de Gubbio⁷, cidade medieval localizada no centro da Itália, foram acompanhados 5.376 pessoas que ali residiam há mais de 5 anos, com idades entre 25 e 94 anos. A prevalência de HA foi 23,5% em homens e 28,6% em mulheres. Hipercolesterolemia importante (>250mg/dl) esteve mais presente nas faixas etárias masculinas com HA, exceto aquela de 75 anos ou mais, e nas mulheres hipertensas de 45 a 54 anos. Obesidade, hiperglicemia e hiperuricemia foram igualmente mais prevalentes nos hipertensos de ambos os sexos, 90% dos quais eram tabagistas. HA foi alteração isolada em 10% dos hipertensos.

O estudo de San Antonio⁸(Texas) abrangeu 2930 pessoas (43% do sexo masculino) visando doenças cardiovasculares e diabetes melito (DM). Da amostra faziam parte brancos não hispanicos e americanos de origem mexicana (68%); os hipertensos também exibiram associações múltiplas com obesidade, diabetes tipo II, aumento de CT e triglicérides (TG) e intolerância à glicose; apenas 15% dos hipertensos apresentavam HA como alteração única.

Dados provenientes de 11.000 indivíduos suíços⁹, não medicados, mostram prevalência de HA em 15,9% e de CT >200 mg/dl em 53,4% de amostra; 11,2% do total apresentavam associação significativa de HA e hipercolesterolemia e de HA com aumento conjunto de CT e TG em 5,5%.

Ao lado da associação entre HA estabelecida e hipercolesterolemia, verificou-se também que a HA do "avental branco" (*white-cout hypertension*) também se associa a aumento de CT, TG e insulinemia, o que confere maior risco cardiovascular a este tipo de HA t°. Em estudo epidemiológico, realizado pelo Serviço de Prevenção Cardiológica do INCOR (SP)¹¹, envolvendo 1755 indivíduos de ambos os sexos, entre 20 e 65 anos de idade, analisou-se a associação entre parâmetros lipídicos e HA. Da amostra, 1277 (78,55%) eram normotensos e 378 (21,5%) hipertensos, dos quais 75 recebiam tratamento anti-hipertensivo. O perfil lipídico (mg/dl) nos

Tabela I - Associação entre parâmetros lipídicos e hipertensão arterial (INCOR)

	Normotensos (n=1377)	Hipertensos (n=378)	
		Tratados	Não tratados
CT*	196,2±43,6	242,4±59,9	224,7±54,3
TG*	100,8±87,2	191,0±166,7	149,8±127,5
HDL-C	46,5±11,7	43,1±10,8	45,0±13,5
LDL-C	12,9±39,6	160,9±57,8	150,1±47,3
CT/HDL-C*	4,4±1,6	6,0±2,2	5,4±2,1
LDL-C/HDL-C	2,9±1,3	3,9±1,7	3,6±1,6

*significante

subgrupos mostrou os valores (média ± dp) apresentados na tabela I.

Os valores de CT, TG e CT/HDL-C foram significativamente maiores nos hipertensos, e mais elevados nos que recebiam tratamento. A frequência de dislipidemias também foi maior entre os hipertensos.

Resultados similares haviam sido relatados no estudo de Tromso¹² em que hipertensos apresentavam valores mais elevados de CT e TG, além de HDL-C diminuído. Análise ulterior de aproximadamente 15.000 indivíduos (20-54 anos) de Tromso¹³ mostrou que CT e colesterol não HDL (LDL-C + VLDL-C), em ambos os sexos, aumentam significativamente à medida que aumentam a PA sistólica ou a diastólica. Entre 20 e 29 anos, os homens exibiram regressão mais acentuada entre PA e CT, a qual diminuiu com a idade em homens, porém aumentou nas mulheres. A correlação foi ainda influenciada pelo índice de massa corpórea, porém permaneceu significativa mesmo nas pessoas magras.

No estudo de Bogalusa¹⁴, que correlacionou os fatores de risco para doença cardiovascular com lesões precoces ateroscleróticas em 35 jovens (idade média de óbito 18 anos), encontrou-se tendência de PA sistólica mais elevada nos quatro indivíduos que exibiam placas fibrosas em artérias coronárias (112 vs 104mmHg, P=0,09).

Com interesse em possíveis aspectos genéticos da associação hipercolesterolemia-HA, pesquisadores voltaram sua atenção para estudos de natureza familiar. Assim, Williams e col¹⁵ observaram prevalência maior de hiperlipidemia em homens de meia idade, portadores de HA familiar, sugerindo então um caráter genético para a síndrome que denominaram hipertensão dislipidêmica. Posteriormente, os mesmos autores incluíram hiperinsulinemia e obesidade nesta síndrome que, por sua vez, poderia em parte associar-se à hiperlipidemia combinada¹⁶.

O estudo de gêmeos do *National Heart, Lung and Blood Institute*¹⁷ (514 pares, 250 monozigóticos e 264 dizigóticos) mostrou que a prevalência de HA dislipidêmica é três vezes maior em gêmeos monozigóticos em comparação a dizigóticos. Em pares concordantes, HDL-C mais baixo foi o principal desvio encontrado e a mortalidade por doença isquêmica cardíaca foi significativa-

mente maior nos portadores de HA dislipidêmica, estando esta ainda associada a obesidade e intolerância à glicose.

Em apoio aos dados epidemiológicos mencionados, calcula-se que 40% do total de indivíduos com PA >140/90mmHg ou medicados com anti-hipertensivos têm CT >240mg/dl; por outro lado, 46% daqueles com CT >240mg/dl têm PA >140/90mmHg (*National Health and Nutrition Examination Survey II*)¹⁸. Outro aspecto que merece atenção é a associação frequente entre HA, hipertrigliceridemia e HDL-C baixo, fazendo parte da síndrome metabólica descrita por Reaven e Hoffman¹⁹.

Do ponto de vista epidemiológico, o papel dos triglicérides como fator de risco para DAC ainda é controverso, recomendando-se a revisão de Austin²⁰ sobre o assunto, além dos recentes dados do estudo Procarn²¹. A importância do HDL-C baixo (<35mg/dl) como fator de risco independente é atualmente consenso. Esta associação metabólica em hipertensos, além da obesidade e intolerância à glicose, deve ser levado em conta em suas implicações terapêuticas.

Aspectos fisiopatológicos

A indução de aterosclerose em animais de laboratório - principalmente macacos - através de dieta rica em colesterol e sua posterior regressão após restrição alimentar são dados já conhecidos (década de 70) que respaldam as tentativas de intervenção sobre os fatores de risco em portadores de DAC²².

A teoria da injúria endotelial²³ parece ser a base comum às ações da hipercolesterolemia e HA sobre a parede arterial. Em presença da HA, surgem modificações arteriais similares àquelas induzidas pela hipercolesterolemia, a saber: alterações do endotélio, aderência a penetração de leucócitos, acúmulo de macrófagos, infiltração lipídica por aumento da permeabilidade, migração de células musculares lisas para a íntima, proliferação e acúmulo de células miointimais²⁴. Entretanto, esta sequência de eventos provocada pela HA acarreta predominantemente, na presença de normilipidemia, um espessamento da íntima, ao invés da placa aterosclerótica típica; esta se desenvolve quando à HA se associa a hipercolesterolemia²⁵. Este fato foi reproduzido experimentalmente em coelhos geneticamente hipercolesterolêmicos, nos quais a formação de placas foi acelerada pela HA²⁶.

Dado relevante, de aquisição mais recente, advém do reconhecimento do estado de resistência a insulina e/ou hiperinsulinemia¹⁹ que poderia configurar a base fisiopatológica da associação de HA e hipercolesterolemia. Fatores de risco como obesidade, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e HDL-C baixos estão mais frequentemente associados à HA. Sabe-se que hipertensos apresentam maior frequência de hiperresistência à insulina, o mesmo acontecendo na dislipidemia não acompanhada de HA. A resistência à insuli-

na, alteração comum à HA e aos distúrbios metabólicos associados, poderia ser caracterizada como marcador de uma "síndrome aterogênica"²⁷.

Aspectos de intervenção terapêutica

Os estudos de intervenção terapêutica em amostras populacionais visando apenas a hipercolesterolemia, englobando aproximadamente 40.000 pessoas em 22 estudos controlados, mostraram, nos subgrupos tratados, redução de 23% no risco para o total de casos com infarto do miocárdio não fatal e óbitos por cardiopatia. Com tratamentos mais prolongados (acima de 4 anos), o decréscimo de 10% da colesterolemia associou-se, em termos práticos, a uma diminuição de 20% na incidência de DAC¹⁸. Entretanto, somente em 1994 foram publicados os dados do primeiro estudo mostrando redução da mortalidade após emprego de um inibidor de síntese do colesterol em coronariopatas hipercolesterolemicos²⁸.

Por outro lado, quando se analisam os estudos de intervenção terapêutica em populações de hipertensos⁶ (prevenção primária), verifica-se significativa redução da incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), além da não progressão para HA de maior gravidade. A diminuição de casos de AVC situa-se entre 30 e 50%, dependendo do estudo, mas quando se focaliza a DAC, os resultados não são significantes na maioria das investigações^{29,30}.

Algumas hipóteses têm sido aventadas no intuito de explicar tais resultados. Uma delas ressalta o fato de que na maioria dos estudos terapêuticos empregou-se diurético (tiazida) e, posteriormente em alguns, b-bloqueador (propranolol)³¹. Até o presente, não contamos com estudos de prevenção primária de longo prazo em hipertensos, visando efeitos de a-bloqueadores, b-bloqueadores com atividade simpaticomimética intrínseca, inibidores de enzima de conversão da angiotensina e antagonistas do cálcio sobre manifestações clínicas e/ou mortalidade por DAC. Entretanto, no estudo de prevenção primária de Gotemburgo³² (12 anos de seguimento), no qual se buscou o controle da HA e da hipercolesterolemia em 686 homens de meia idade, os resultados mostraram que a redução conjunta destes dois fatores de risco era fundamental para se alcançar diminuição substancial da morbidade por doença cardiovascular, incluindo a DAC. Nesse mesmo estudo, de modo surpreendente, observou-se que os níveis ótimos de PA sistólica e diastólica deveriam ser, respectivamente, 150 e 85mmHg; abaixo destes valores, não houve benefício adicional.

Dados provenientes do norte da Noruega mostraram que hipertensos não tratados e aqueles que haviam abandonado drogas anti-hipertensivas exibiam melhor perfil lipídico e menor glicemia, em comparação aos hipertensos em tratamento³³.

Em investigação clínica realizada no INCOR-

HCFMUSP³⁴, abrangendo 30 hipertensos, comparou-se o perfil lipídico entre períodos de tratamento com diurético e bloqueador dos canais de cálcio (verapamil). Os resultados mostraram valores mais elevados apenas de CT com o uso de diurético em comparação ao verapamil, não havendo influência sobre as demais frações.

Do ponto de vista prático, o hipertenso deve ser avaliado levando-se em conta todos os fatores de risco para DAC a saber: dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade, tabagismo, hábitos de vida e fatores psicossociais³⁵. Não se pode afirmar que todos os hipertensos respondem com distúrbios lipídicos à terapêutica com trazídicos e/ou b-bloqueadores. Assim, se o paciente com HA, sob tratamento com estes anti-hipertensivos, apresentar-se também com dislipidemia, sugerimos tentar a substituição por outros medicamentos, que não alteram o metabolismo lipídico³¹, para desse modo se definir o fenótipo lipídico basal. A partir desta determinação pode-se então estabelecer um planejamento terapêutico mais adequado, o qual inclui também, e de modo primordial, medidas não-farmacológicas. Entre estas cabe ressaltar a correção da obesidade, que *per se* pode normalizar a PA, os parâmetros lipídicos - principalmente a hipertrigliceridemia - e corrigir a resistência periférica à ação da insulina e a hiperinsulinemia secundária à obesidade.

Considerações finais

A associação entre aterosclerose e HA ainda está para ser elucidada quanto aos seus mecanismos íntimos. Distúrbios metabólicos²⁷, antes mencionados, mais prevalentes em hipertensos parecem "facilitar" as lesões ateroscleróticas e conseqüentes manifestações clínicas em hipertensos.

Em termos de prevenção primária, as intervenções isoladas sobre a HA têm mostrado redução bastante significativa da morbimortalidade por AVC, mas não por DAC³⁰. Estes dados poderiam ser atribuídos a vários fatores: 1) a normalização da PA não retira o impacto de outros fatores de risco associados; 2) a correção das dislipidemias - aumento de CT, triglicérides e diminuição de HDL-C - seria mais importante do que a redução da PA; 3) quanto aos estudos de intervenção sobre a PA e seus resultados frustrantes, é possível aventar que: a) as amostras selecionadas foram inadequadas; b) as drogas utilizadas não surtiram efeito devido aos efeitos metabólicos colaterais; c) o tempo de tratamento, inferior a 5 anos, não teria sido suficiente; d) as lesões arteriais, induzidas por HA de longa duração, não seriam reversíveis.

Concluindo, o paciente hipertenso deve ser avaliado quanto à existência de outros fatores de risco e quanto aos resultados e efeitos colaterais da medicação anti-hipertensiva, evitando-se assim que alterações metabólicas associadas a HA venham a se acentuar.

Referências

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD - Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
2. Kannel WB - Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987;114: 918-25.
3. Castelli WP, Anderson K - A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. *Am J Med* 1986; 80 (2A): 23-32.
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD - Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1986; 80: 33-9.
5. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN - Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13(suppl A): 2-12.
6. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, Payne GH - The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized controlled trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1986; 28(suppl D): 99-108.
7. Laurenzi M, Mancini M, Menotti A et al - Multiple risk factor in hypertension: results from the Gubbio study. *J Hypertens* 1990; 8(suppl 201): S7-S12.
8. Ferrarini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP - Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
9. Weisser B, Grune S, Spuhler T et al - Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with a family history of hypertension or diabetes mellitus. Results from 11,001 participants of the Heureka Study. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 5): 5308-9.
10. Julius S, Jamerson K, Gudbrandson T, Schort N - White-coat hypertension: a follow-up. *Clin Exp Hypertens* 1992; A14: 45-53.
11. Diament J, Giannini SD, Forti N et al - Association between lipid and hypertension on a cardiovascular disease primary prevention program. Abstracts, 3rd International Conference on Preventive Cardiology, Oslo 1993.
12. Lchen ML - The Troms heart study: coronary risk factor levels in treated and untreated hypertension. *Acta Med Scand* 1988; 224: 515-21.
13. Bnaa KH, Thelle DS - Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromso study. *Circulation* 1991; 83: 1305-14.
14. Newman W, Freedman P, Voors A et al - Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med* 1986; 314: 138-44.
15. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN et al - Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988; 259: 3579-86.
16. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN et al - Apolipoprotein, low density lipoprotein subfraction, and insulin association with familial combined hyperlipidemia: study of Utah patients with familial dyslipidemic hypertension. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 335-44.
17. Selby JV, Newman B, Quiroga J et al - Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA* 1991; 265: 2079-84.
18. Working Group on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol - National education programs working group report on the management of patients with hypertension and high blood cholesterol. *Ann Intern Med* 1991; 114: 224-37.
19. Reaven GM, Hoffman BB - Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6A): 2S-6S.
20. Austin MA - Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11: 2-14.
21. Assmann G, Schulte H - Role of triglycerides in coronary artery disease: lesson from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 10H-13H.
22. Armstrong ML, Warner ED, Connor WE - Regression of coronary atherosclerosis in rhesus monkeys. *Circ Res* 1970; 27: 59-67.
23. Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
24. Chobanian AV - The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis. *Progr Cardiovasc Dis* 1983; 26: 177-96.
25. Schwartz SM, Ross R - Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Progr Cardiovasc Dis* 1984; 26: 355-72.
26. Chobanian AV, Lichtenstein AH, Nilakhe V et al - Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the Watanabe rabbit. *Hypertension* 1989; 14: 203-9.
27. Ferrarini E, Natali A - Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;121: 1274-82.
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group - Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
29. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group - Multiple Risk Factor Intervention Trial Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
30. Collins R, Peto R, MacMahon S et al - Blood pressure, stroke and coronary heart disease: II Short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
31. Ames R - The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. I. Diuretics; II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986; 32: 260-278; 335-57.
32. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK et al - Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258:1768-76.
33. Arnesen E, Thelle DS, Forde OH et al - Serum lipids and glucose concentrations in subjects using antihypertensive drugs: Finnmark 1977. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37:141-4.
34. Lopes HF, Diament J, Bernardes Silva H et al - Efeitos dos tiazídicos e dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre os níveis de colesterol na terapêutica da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55(supl B): B 155.
35. Kannel WB - Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 80A-90A.