

Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão no idoso

Physiopathological mechanisms of arterial hypertension in the elderly

Luiz Aparecido Bortolotto

RESUMO

A hipertensão arterial é a doença crônica mais prevalente em pacientes idosos e é responsável pelas principais complicações cardiovasculares neles. É importante o reconhecimento da fisiopatologia da doença, sobretudo dos mecanismos envolvidos na elevação da pressão arterial sistólica, predominante entre os idosos. Os principais mecanismos incluem aumento de rigidez arterial por fadiga das fibras de elastina e acúmulo de colágeno na parede de grandes artérias, e disfunção endotelial por diferentes mecanismos. Novos mecanismos moleculares têm sido descritos, como alterações de telômeros, micropartículas e células endoteliais progenitoras. Os idosos também apresentam maior sensibilidade ao sal, o que pode contribuir para um componente de hipervolemia na fisiopatologia da hipertensão arterial. O entendimento desses mecanismos pode auxiliar na melhor abordagem terapêutica dos pacientes idosos com hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; idoso; rigidez vascular; endotélio.

ABSTRACT

High blood pressure is the most prevalent chronic disease in elderly patients and is responsible for major cardiovascular complications in them. It is important to recognize the pathophysiology of disease, particularly of the mechanisms involved in elevation in systolic blood pressure, prevalent among the elderly. The main mechanisms include increased arterial stiffness by fatigue of elastin fibers and collagen accumulation in the wall of large arteries, and endothelial dysfunction by different mechanisms. New molecular mechanisms have been described, such as changes of telomeres, progenitor endothelial cells and microparticles. The elderly also have a higher salt sensitivity, which can contribute to a role for hypervolemia in the pathophysiology of hypertension. The understanding of these mechanisms can provide a better treatment of elderly patients with hypertension.

KEYWORDS

Hypertension; aged; arterial stiffness; endothelium.

Com o envelhecimento da população mundial nos últimos anos, os cuidados com a hipertensão arterial nessa população tem sido motivo de maior preocupação. Aproximadamente, dois terços da população de indivíduos idosos têm diagnóstico de hipertensão arterial, principalmente do tipo hipertensão sistólica isolada (HSI).¹ A pressão aumenta com a idade, mas de uma maneira não linear durante as décadas de vida: o componente diastólico aumenta até a quinta ou sexta década de vida e, a partir daí, começa a diminuir, enquanto o componente sistólico continua a se elevar com o aumento da idade.¹ Esse padrão de elevação da pressão arterial sistólica (PAS) com o

envelhecimento é a principal explicação para a elevada prevalência de hipertensão sistólica isolada (PAS > 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg) em idosos.

No início do século 20, acreditava-se que a pressão arterial sistólica elevada significava um coração mais vigoroso e era necessária para aumentar o fluxo por vasos estreitados.² Assim, durante muitos anos, o risco associado à hipertensão arterial baseou-se somente nos níveis de pressão arterial diastólica,³ e as primeiras diretrizes americanas para o tratamento da hipertensão arterial não incluíam a pressão sistólica para o diagnóstico.⁴ Somente a partir da década de 1990 é que

Recebido em: 03/12/2012. Aprovado em: 10/12/2012

Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor); Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto – Unidade de Hipertensão InCor, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

ocorreram algumas modificações de forma mais consistente, sendo uma delas a inclusão da pressão arterial sistólica na definição de hipertensão arterial pela quinta diretriz americana (JNC V).⁵ Alguns anos depois, o JNC 7⁶ reconheceu que a pressão arterial sistólica é um fator de risco cardiovascular mais importante que a pressão arterial diastólica em pessoas com mais de 50 anos de idade. Também nas mais recentes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁷ ressaltou-se a importância da hipertensão sistólica como fator de risco cardiovascular maior, sobretudo em indivíduos idosos.

O acidente vascular cerebral é a principal complicação relacionada à mortalidade em idosos, cuja principal causa é a hipertensão arterial; além disso, a insuficiência cardíaca, uma das principais morbidades do paciente idoso, tem como principal causa, nesta população, a doença hipertensiva. O conhecimento de algumas peculiaridades fisiopatológicas da hipertensão arterial entre os pacientes acima de 60 anos de idade, sobretudo na elevação da pressão sistólica, torna-se fundamental para o manuseio adequado dessa condição clínica (Tabela 1).

Neste artigo, são abordadas as principais características fisiopatológicas da hipertensão arterial do paciente idoso e suas implicações terapêuticas, destacando-se a hipertensão sistólica isolada, que é a manifestação mais encontrada nesses indivíduos.

A diferença no padrão hemodinâmico de acordo com o envelhecimento⁸ é mostrada na Tabela 2. Como podemos observar, indivíduos mais idosos apresentam predomínio de aumento da rigidez arterial como principal alteração hemodinâmica para o aumento da pressão arterial.⁹ Os mecanismos envolvidos neste padrão hemodinâmico predominante nos indivíduos idosos também estão presentes na fisiopatologia da hipertensão em indivíduos mais jovens, mas são acentuados com o envelhecimento.

Tabela 1. Peculiaridades da hipertensão arterial associadas ao envelhecimento.⁸

1. Maior sensibilidade ao sódio e maior resposta hipotensora aos diuréticos.
2. Aumento da rigidez arterial é um dos principais mecanismos do aumento da pressão sistólica e diminuição da diastólica.
3. Maior incidência de disfunção endotelial.
4. "Efeito do avental branco" mais frequente associado à atividade simpática aumentada.

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial na qual a combinação dos diferentes fatores envolvidos na sua fisiopatologia pode variar de acordo com a idade do paciente. A HSI é caracterizada por aumento importante da pressão sistólica e da pressão de pulso, e é consequência direta da diminuição de distensibilidade arterial, expressa pelo aumento da rigidez arterial.⁹ Há muitos anos, Osler¹⁰ postulou que "Um homem é tão velho quanto suas artérias", baseado nas observações de necropsias. Estudos recentes baseados em métodos não invasivos concluíram que a estrutura e a função das grandes artérias se modificam conforme o tempo de vida dos humanos,^{11,12} demonstrando que as artérias elásticas centrais dilatam e a parede arterial se espessa com o avançar da idade. Além disso, um grande número de estudos em animais também encontrou o mesmo tipo de reestruturação associada à idade em artérias centrais de ratos, coelhos e primatas.

Há controvérsias sobre o mecanismo mais importante que gera o aumento da rigidez arterial com o envelhecimento. A maioria dos autores atribui o efeito à perda da elasticidade das grandes artérias centrais por substituição progressiva do tecido elástico por colágeno.^{12,13} Outros pesquisadores sugerem que o aumento da rigidez arterial ocorra por disfunção endotelial.¹⁴⁻¹⁶ O mais provável é que ambos os fatores contribuam de forma importante, mas a disfunção endotelial é potencialmente aquele que mais pode ser corrigido por medicamentos, embora mais recentemente haja demonstração de que alguns fármacos podem diminuir a rigidez arterial por ação direta ou indireta na estrutura das grandes artérias.¹⁷

O comportamento elástico da parede dos vasos depende primariamente do arranjo correto de materiais que compõem a camada média do vaso.¹¹ A elastina, principal componente, é uma das proteínas mais estáveis do organismo com uma vida média de 40 anos.¹² No entanto, por volta da sexta década de vida, inicia-se um processo de fadiga das fibras de elastina em decorrência do acúmulo de estresse sobre a parede arterial, gerado de forma repetida e cíclica durante a contração ventricular ao longo dos anos.¹² Com isso, ocorre fratura das fibras de elastina e mudanças na composição da matriz extracelular, que incluem proliferação de colágeno e deposição de cálcio.⁸ Esse processo degenerativo difuso é denominado arteriosclerose.⁸

Tabela 2. Padrões hemodinâmicos das alterações na pressão arterial relacionadas à idade.⁹

Idade (anos)	PA diastólica	PA sistólica	PA média	Pressão de pulso	Hemodinâmica
30 – 49	↑	↑	↑	→ ou ↑	RVP > RA
50 – 59	→	↑	→	↑↑	RVP = RA
≥ 60	↓	↑	→ ou ↑	↑↑↑↑	RA > RVP

Ao lado dessas alterações da camada média da parede arterial, o envelhecimento pode levar a modificações da função endotelial.¹⁴⁻¹⁶ A disfunção endotelial é causada por excesso de radicais livres de oxigênio na parede arterial, por diminuição de produção e expressão de óxido nítrico pelas células endoteliais ou outras alterações locais que diminuem o fluxo de reserva vascular distal.¹⁴ Em células endoteliais envelhecidas, a produção do óxido nítrico mediada pela eNOS (enzima óxido nítrico sintase) está reduzida,¹⁵ e com o envelhecimento há demonstrações de um aumento na produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio,¹⁶ o que diminui a biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, reduz seu efeito protetor sobre a homeostase vascular.¹⁸ Além disso, as células endoteliais senescentes apresentam menor produção de prostaciclina e aumento da produção de tromboxano e endotelina,¹⁹ provocando um desbalanço a favor de vasoconstrição. Deve ser ressaltado também que o sistema renina angiotensina aldosterona vascular encontra-se estimulado, e a expressão da angiotensina II no vaso aumenta com o envelhecimento,²⁰ potencializando a vasoconstrição e a proliferação vascular.

Recentemente, novos mecanismos moleculares têm sido identificados na hipertensão associada ao envelhecimento, como o encurtamento de telômeros, a disfunção das células endoteliais progenitoras e o aumento de micropartículas deletérias.^{10,21} Essas alterações podem sofrer influência do meio ambiente sobre a programação da estrutura arterial geneticamente determinada, elucidando diferentes origens da hipertensão no idoso e assim promovendo o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos nessa população. Telômeros são estruturas proteicas de DNA localizadas no final de cromossomos lineares e que preservam a integridade genômica, mas progressivamente encurtam com a replicação celular.¹⁰ Em células somáticas proliferativas, há evidências de um encurtamento de telômeros dependentes da idade;¹⁰ outras observações sugerem que a extensão dos telômeros pode ser usada como um marcador de envelhecimento biológico do sistema cardiovascular e determinar um potencial risco de desenvolver hipertensão e eventos cardiovasculares.^{10,21}

Em um estudo com cinco anos de seguimento, os autores demonstraram em uma população de pacientes hipertensos na China que a menor extensão de telômeros de leucócitos foi associada ao desenvolvimento de doença aterosclerótica arterial futura.²² Por outro lado, alguns autores têm postulado que há uma reduzida capacidade de reparo endotelial das células endoteliais progenitoras em pacientes hipertensos, e esta é relacionada à senescência dessas células e a um prejuízo da função endotelial.^{10,21} Provavelmente, essa alteração das células progenitoras endoteliais deve ser um evento precoce no desenvolvimento da hipertensão arterial no idoso, contribuindo

assim para as lesões de órgãos-alvo causadas pela elevação da pressão.²³ Por fim, as micropartículas circulantes, pequenas estruturas vesiculares associadas à trombose arterial e à disfunção endotelial, estão aumentadas em indivíduos com hipertensão arterial e podem participar do processo de hipertensão em indivíduos idosos.²⁴

Considerando todos esses mecanismos descritos como os mais importantes, a consequência de uma combinação deles sobre a camada média das artérias centrais e da disfunção endotelial é um aumento da rigidez arterial, com alteração da propagação da onda de pulso e do fluxo sanguíneo pelo sistema arterial.²⁵

A onda de pulso arterial é gerada pela sístole ventricular incidente e é transmitida livremente ao longo da aorta, artéria notadamente viscoelástica, até encontrar pontos de ramificação arterial e de maior resistência oferecidos pelas arteríolas, predominantemente musculares.²⁵ Neste ponto, uma onda refletida é gerada, retornando retrogradamente para o coração e assim aumentando a onda de frente que se aproxima. Em consequência, o resultado da forma da onda de pulso arterial central depende da velocidade com a qual essa onda se propaga pelo sistema arterial e de um equilíbrio entre os fatores vasoconstritores e vasodilatadores endógenos. Quando a distensibilidade arterial diminui, como ocorre no envelhecimento, a velocidade de propagação da onda de pulso aumenta e, conseqüentemente, a onda é refletida mais precocemente, atingindo a raiz da aorta ainda durante a ejeção ventricular, ocasionando aumento do componente sistólico da curva e também da pressão de pulso.^{25,26} A onda de reflexão também pode ser acentuada quando há disfunção endotelial, pois a diminuição da vasodilatação mediada por óxido nítrico resulta em maior amplitude da onda e um retorno mais precoce.²⁶ Essas características são típicas da conformação da onda de pulso observada em pacientes idosos com HSI resistente ao tratamento.²⁷

Portanto, a hipertensão sistólica isolada dos idosos ocorre em consequência de uma combinação da diminuição da elasticidade das grandes artérias, resultante da ruptura das fibras de elastina e acúmulo de cálcio e colágeno na parede arterial, com disfunção endotelial, resultante da diminuição de biodisponibilidade e da ação do óxido nítrico e também de excesso de angiotensina II vascular. Essas alterações decorrentes do envelhecimento podem ser acentuadas de forma significativa na presença de outros fatores, como diabetes, dislipidemia e a própria aterosclerose arterial, frequentemente presentes nos idosos.

Esse padrão hemodinâmico característico do indivíduo idoso está diretamente relacionado às complicações de órgãos-alvo da hipertensão nesses pacientes, como destacamos na Tabela 3. Em consequência desse padrão hemodinâmico, ocorre

Tabela 3. Principais alterações secundárias ao padrão hemodinâmico predominante em idosos (aumento de pressão de pulso e da rigidez arterial).

Aumento da pressão arterial no final da sístole
Diminuição da pressão de perfusão coronária e aumento da demanda de oxigênio com conseqüente isquemia subendocárdica
Desacoplamento ventrículo-vascular
Aumento da sobrecarga da parede do ventrículo esquerdo no final da sístole:
• hipertrofia e rigidez com diminuição do relaxamento ventricular;
• diminuição da reserva cardíaca, disfunção diastólica, insuficiência cardíaca congestiva
Aumento da carga pulsátil, ruptura de placa, síndrome coronariana aguda
Aumento de turbulência de fluxo, disfunção endotelial, aterosclerose
Aumento de tensão e da pressão de pulso em artérias cerebrais com maior predisposição ao acidente vascular cerebral

aumento importante da pós-carga cardíaca, com aumento do estresse sistólico da parede ventricular,⁸ levando a repercussões cardíacas importantes, por exemplo hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca.²⁸

Como mencionado acima, apesar de as alterações vasculares serem o principal componente fisiopatológico da hipertensão arterial no idoso, sobretudo da pressão arterial sistólica, outros mecanismos também têm papel importante na hipertensão arterial de indivíduos idosos. Assim, entre os idosos existe maior sensibilidade ao sódio, definida como a intensidade de aumento da pressão arterial que ocorre com a maior ingestão de cloreto de sódio.²⁹ É bem evidente que a redução da ingestão de sódio na dieta e o uso de diuréticos apresentam maior eficácia no controle da hipertensão arterial em idosos do que nos jovens.³⁰ Alguns fatores são responsáveis por essa maior sensibilidade ao sódio dos idosos: (a) aumento da resposta da homeostase de volume para um determinado nível de ingestão de sal;²⁹ (b) diminuição da liberação de óxido nítrico vascular induzida pelo sódio;³¹ (c) diminuição da capacidade de excretar sódio em razão do déficit de função renal;³² (d) diminuição da produção de substâncias natriuréticas;³² (e) menor atividade da Na/K-ATPase, com aumento do sódio intracelular e da resistência vascular.³² Em consequência dessa maior sensibilidade ao sódio, o idoso pode apresentar hipervolemia, que pode contribuir para a HSI resistente, presente mais frequentemente nos idosos.

Em conclusão, é muito importante o reconhecimento dos principais mecanismos envolvidos na hipertensão arterial do indivíduo idoso, sobretudo no que se refere à hipertensão sistólica isolada. Esse melhor entendimento proporciona melhor abordagem terapêutica e sucesso maior na prevenção das complicações cardiovasculares desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- 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*. 1995;25(3):305-13.
- Mackenzie J. Principles of Diagnosis and Treatment of Heart Affections. 3rd ed. London, UK: Oxford University Press; 1926.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1971;27(4):35-46.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med*. 1980;140(10):1280-5.
- Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993;153(2):154-83.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):4-60.
- Stiefel P, García-Morillo SJ, Villar J. Características clínicas, bases celulares y moleculares de la hipertension arterial del anciano. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(1):387-95.
- Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens*. 2006;8(6):444-9.
- Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 1 of a 2-part review. *Circulation*. 2011;123(15):1650-60.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-46.
- Najjar SS, Lakatta EG. Vascular aging: from molecular to clinical cardiology. In: Principles of Molecular Cardiology. Patterson WC, Runge M (eds.). Totowa, NJ, USA: Humana Press; 2005. p. 517-47.
- Lakatta EG. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *JASH*. 2007;1(5):302-40.
- Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):562-71.
- Sato I, Morita I, Kaji K, Ikeda M, Nagao M, Murota S. Reduction of nitric oxide producing activity associated with in vitro aging in cultured human umbilical vein endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):1070-6.
- Unterluggauer H, Hampel B, Zwerschke W, Jansen-Durr P. Senescence associated cell death of human endothelial cells: the role of oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2003;38(1):1149-60.
- Pannarale G. Optimal drug treatment of systolic hypertension in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(1):1-8.
- Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med*. 2000;192(12):1731-44.
- Sato I, Kaji K, Morita I, Nagao M, Murota S. Augmentation of endothelin-1, prostacyclin and thromboxane A2 secretion associated with in vitro ageing in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Mech Ageing Dev*. 1993;71(1-2):73-84.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005;46(3):454-62.
- Mateos-Cáceres PJ, Zamorano-León JJ, Rodríguez-Sierra P, Macaya C, López-Farré AJ. New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly. *Int J Hypertens*. 2012;2012:1501-07.
- Yang Z, Huang X, Jiang H, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population. *Hypertension*. 2009;53(4):639-45.
- Van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Endothelial progenitor cells: biology and therapeutic potential in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):167-72.
- Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension*. 2003;41(2):211-7.
- Vasan SV. Pathogenesis of elevated peripheral pulse pressure: some reflections and thinking forward. *Hypertension*. 2008;51(1):33-6.
- O'Rourke, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005;45(4):652-8.
- Stokes GS, Ryan M. Can extended-release isosorbide mononitrate be used as adjunctive therapy for systolic hypertension? An open study employing pulse-wave analysis to determine effects of antihypertensive therapy. *Am J Geriatr Cardiol*. 1997;6(4):11-9.
- Franklin SS. Hypertension in older people: part 2. *J Clin Hypertens*. 2006;8(7):521-5.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*. 1986;8(6):127-34.
- De Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(4):360-7.
- Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension*. 2004;44(1):22-4.
- Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol*. 1988;61(16):7H-12H.