

# Perfil da Pressão Arterial ao Longo da Árvore Arterial e Genética da Hipertensão

*Blood Pressure Profile Along the Arterial Tree and Genetics of Hypertension*

Luiz Aparecido Bortolotto e Michel E. Safar

*Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP e Diagnosis Center, Hotel-Dieu Hospital - Paris, France*

A conformação da curva de pressão arterial varia bastante a partir das artérias de maior diâmetro para as artérias de menor diâmetro, em virtude das diferenças estruturais e propriedades funcionais da parede dos vasos ao longo do sistema arterial. A maioria dos estudos epidemiológicos e genéticos sobre hipertensão baseou-se na simples determinação de dois pontos da curva de pressão arterial, as pressões sistólica e diastólica, sem levar em consideração o diferente perfil da curva da pressão ao longo da árvore arterial. Recentemente, uma análise não-invasiva da onda de pulso identificou a medida da rigidez arterial como um fator independente de risco cardiovascular em hipertensos. Os diferentes determinantes da rigidez arterial parecem ter bases genéticas. Os futuros estudos sobre genética da hipertensão deverão levar em consideração o perfil da pressão arterial e seus principais determinantes.

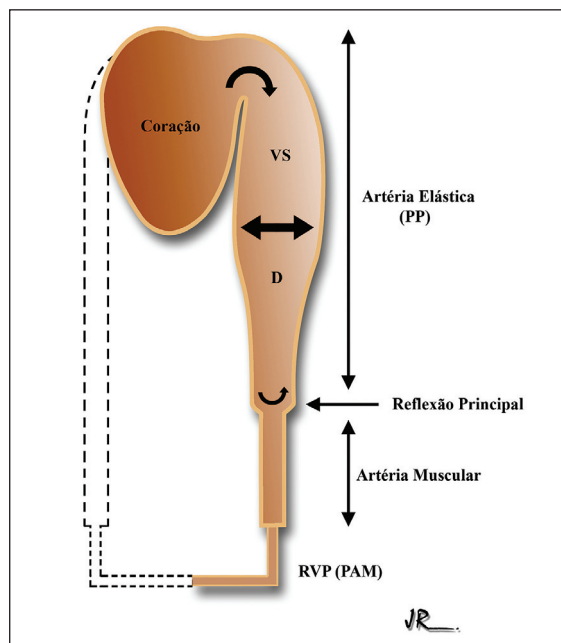
## INTRODUÇÃO

A hipertensão é um importante fator de risco para complicações cardiovasculares, como doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. As relações de risco da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) são consideradas contínuas, graduais, fortes e independentes de outros fatores de risco. Entretanto, as medidas da PAS e PAD estão associadas ao componente fixo do perfil da curva de pressão arterial. O componente pulsátil da curva depende da rigidez arterial das grandes artérias e das reflexões da onda<sup>1</sup>. Esses componentes não foram levados em consideração nos estudos epidemiológicos sobre risco cardiovascular em pacientes hipertensos.

Mais recentemente, diversos estudos epidemiológicos relataram que a pressão de pulso (PP), a diferença entre a PAS e a PAD, constitui um preditor útil de doença arterial coronariana (DAC) ou doença cardiovascular total, sobretudo em pessoas de meia-idade ou idosas<sup>2-5</sup>. A pressão de pulso é consequência do caráter episódico da contração cardíaca, bem como da estrutura e da função da circulação arterial (fig. 1)<sup>6</sup>. Assim, embora o débito cardíaco e a resistência periférica total descrevam

apropriadamente a pressão arterial média, as origens da PP são mais complexas. Intrinsecamente, a PP não pode ser explicada por um único modelo de circulação. A pressão de pulso depende da ejeção do ventrículo esquerdo e das propriedades da parede arterial, que determinam tanto as características de distensibilidade quanto as de transmissão do sistema arterial<sup>6</sup>.

A perda de elasticidade da artéria, sem dilatação compensatória, aumenta a rigidez arterial e a velocidade de transmissão da onda, uma vez que essa última depende das propriedades da parede do vaso. O aumento da velocidade de transmissão da onda acarreta um retorno mais rápido da onda de pulso refletida. Ocorre, assim, uma sobreposição precoce da onda refletida durante a sístole, levando à amplificação da pressão sistólica e,



**Fig. 1** – Pressão de pulso (PP) se origina da interação entre o volume sistólico (VS) e as características da circulação arterial que determinam a distensibilidade (D) e a reflexão da onda. O débito cardíaco e a resistência vascular periférica (RVP) determinam a pressão arterial média (PAM)<sup>6</sup>

**Correspondência:** Luiz Aparecido Bortolotto • Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 – São Paulo, SP  
E-mail: luizab@cardiol.br / hipluiz@incor.usp.br

Recebido em 30/06/05 • Aceito em 01/07/05

conseqüentemente, também à elevação da PP central. Essas características costumam ser observadas em pessoas idosas com hipertensão sistólica isolada, que apresentam maior rigidez arterial em decorrência de quebra de elastina, proliferação de colágeno e deposição de cálcio, fatores freqüentemente associados a uma aorta alargada e tortuosa<sup>7</sup>.

Esses determinantes de maior rigidez arterial e da elevação da PP aparentemente são influenciados por fatores genéticos independentes de outros fatores clássicos de risco cardiovascular<sup>8,9</sup>. A influência mais importante parece ser sobre as propriedades estruturais e funcionais das grandes artérias. Já foi demonstrado que os fatores genéticos afetam diretamente a estrutura da parede arterial ou atuam indiretamente por meio de fatores como idade, pressão arterial, tabagismo, níveis de colesterol e glicemia, culminando num aumento da rigidez arterial<sup>9-11</sup>. Nesta revisão, discutimos os principais mecanismos fisiológicos envolvidos na configuração da pressão arterial ao longo da árvore arterial. Dessa forma, caracterizamos as propriedades mecânicas das artérias de grande e pequeno calibre e os principais determinantes das pressões sistólica, diastólica e de pulso em diferentes sítios arteriais. Esses aspectos deverão ser levados em consideração nas pesquisas futuras sobre genética da hipertensão.

## CURVA DA PRESSÃO ARTERIAL AO LONGO DA ÁRVORE ARTERIAL

A aorta emerge do ventrículo esquerdo e, quase imediatamente, curva-se de uma maneira complexa tridimensional, emitindo ramos para o coração, para o cérebro e para os membros superiores e inferiores<sup>1,12,13</sup>. Em geral, o diâmetro dos ramos individuais corresponde ao volume de sangue por eles transportado, mesmo quando existem variações consideráveis. Não resta dúvida de que, depois dos primeiros ramos, a área total de secção transversal da árvore arterial começa a se expandir acentuadamente. Enquanto a área transversal aumenta, o diâmetro médio é reduzido, refletindo no maior número de bifurcações para arteríolas<sup>1,12,13</sup>.

Quando as forças que regem o fluxo sangüíneo são levadas em consideração ao longo da árvore arterial e arteriolar, elas estão exclusivamente envolvidas na pressão gerada pelo coração. Esse valor representa a diferença entre a pressão real e o seu componente hidrostático, e é comumente chamado de "pressão arterial" (PA). O que propulsiona o fluxo sangüíneo é o gradiente do excesso de pressão. A distribuição do excesso de pressão através da circulação, ilustrada na figura 2, é amplamente dissipada quando o sangue é forçado através da microcirculação. No entanto, o bombeamento do coração é intermitente.

No início da sístole, a pressão no ventrículo esquerdo sobe rapidamente, logo excedendo a pressão aórtica. A valva aórtica então se abre, o sangue é ejetado e a pressão aórtica sobe. Durante a primeira parte da

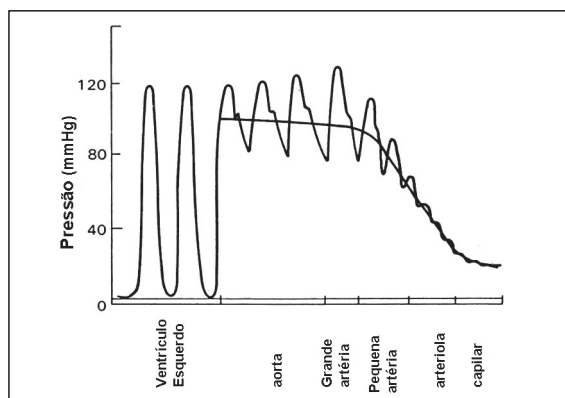


Fig. 2 – Pressão intra-arterial no interior do ventrículo esquerdo e nos circuitos arterial e arteriolar<sup>2</sup>. Veja o texto

fase de ejeção, a pressão ventricular é maior que a pressão aórtica. Aproximadamente na metade da fase de ejeção, os dois traços de pressão se cruzam, e ocorre um gradiente de pressão adverso na valva aórtica, que é mantido quando ambas as pressões começam a cair (incisura dicrótica)<sup>13</sup>. Nesse ponto, a redução da pressão aórtica é muito mais lenta que a do ventrículo, porque as grandes artérias centrais, sobretudo a aorta, são elásticas e, portanto, atuam como um reservatório durante a sístole, armazenando um pouco do sangue ejetado que, em seguida, é expulso para os vasos periféricos durante a diástole (efeito de Windkessel)<sup>1,12,13</sup>.

Mas, quando a PA é aferida em dois pontos sobre o eixo da aorta, pode-se observar que os registros da pressão têm uma forma quase idêntica nos dois locais, mas no ponto da vertente descendente é ligeiramente retardado. Em outras palavras, a pressão de pulso gerada pela contração ventricular percorre a aorta como uma onda. Conhecendo a distância entre os dois locais de mensuração, é possível calcular a velocidade da onda (velocidade da onda de pulso, VOP) com base nesse atraso (fig. 3).

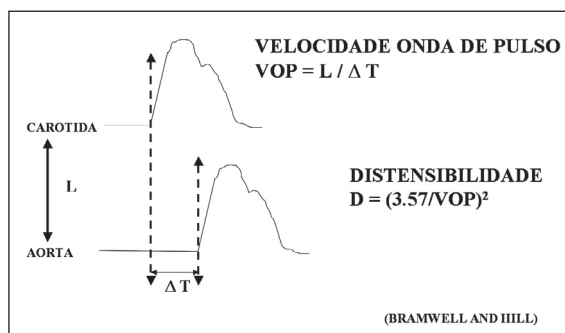


Fig. 3 – Medida da velocidade da onda de pulso (VOP) entre as artérias carótida e femoral. VOP é a razão entre as duas artérias, de acordo com a fórmula de Bramwell e Hill

Quando medidas simultâneas são aferidas em diversos pontos da aorta, a onda da pressão muda de forma ao longo desse vaso. A onda é progressivamente retardada, mas também mais acentuada e mais ampla, enquanto, ao mesmo tempo, perde a incisura dicrótica aguda

(fig. 2). Assim, o paradoxo é que a pressão arterial sistólica (PAS), na verdade, aumenta à medida que se distancia do coração. Obviamente, o nível médio da pressão arterial (PAM) cai à medida que aumenta a distância do coração (a queda é de apenas cerca de 4 mmHg) ao longo da aorta, enquanto a amplitude da oscilação pressórica entre a sístole e a diástole, que representa a pressão de pulso (PP), praticamente dobra. Esse processo de amplificação da PP continua nos ramos da aorta até aproximadamente a terceira geração de ramos. Desse ponto em diante, tanto a PP quanto a PAM diminuem rapidamente para os níveis encontrados na microcirculação, em que um fluxo quase fixo é observado (fig. 2). Enquanto a macrocirculação é influenciada pela propagação da onda de pressão (figs. 2 e 3) e amplificação da VOP e PP, a microcirculação é influenciada pelo fluxo fixo, de acordo com a lei de Poiseuille<sup>12</sup>. O gradiente de pressão, portanto, é proporcional à velocidade e viscosidade do sangue e ao comprimento da árvore arteriolar, e inversamente proporcional ao diâmetro elevado à quarta potência.

Diversos estudos realizados com animais analisaram o perfil da pressão hidrostática ao longo dos elementos vasculares entre o coração e os capilares. O consenso geral é de que a redução da PA ocorre predominantemente nos vasos pré-capilares com 10 a 300  $\mu\text{m}$  (fig. 2). Em contrapartida, uma enorme resistência vascular (que representa as forças mecânicas contrárias ao fluxo sanguíneo) desenvolve-se abruptamente das artérias mais calibrosas para as menos calibrosas, ao longo de um curto trecho entre as artérias e as veias, provocando uma queda vertiginosa da PAM. A elevada resistência vascular, portanto, reduz tanto os fenômenos pulsáteis quanto o fluxo fixo. Ao mesmo tempo, a amplitude da PP diminui, produzindo um fluxo quase inteiramente fixo através dos vasos de resistência. Outra contribuição à oposição ao fluxo é atribuída à reflexão das pulsações arteriais que não conseguem penetrar nos vasos de alta resistência e se juntam às ondas de pressão que se aproximam da área de grande resistência. A área de reflexão está diretamente relacionada ao número e às propriedades geométricas das bifurcações arteriolares.

## APLICAÇÕES AOS ASPECTOS GENÉTICOS DA HIPERTENSÃO CLÍNICA

Nos artigos tradicionais sobre genética da hipertensão arterial humana, a hipótese de que a variabilidade genética poderia acarretar a elevação da pressão arterial foi testada sobretudo com base na comparação dos valores médios da PAD braquial em pais com genótipos distintos<sup>9,14</sup>. Nesses estudos, a classificação dos sujeitos hipertensos baseava-se constantemente num único ponto da curva cíclica da PA, isto é, a PAD braquial. Os resultados obtidos nesses estudos foram relativamente limitados, uma vez que excluíram a PAS braquial e a PP,

principais fatores preditivos de risco cardiovascular (CV)<sup>1</sup>. Além disso, nos seres humanos, a PA central, que difere acentuadamente da PA braquial ou radial, nunca tinha sido investigada de forma sistemática.

Como mostramos anteriormente, a curva da PA aórtica é consequência de uma interação entre dois componentes distintos: um componente fixo, que corresponde à PAM, e um componente pulsátil, que corresponde à PP. Enquanto a PAM, que é influenciada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular, refere-se às pequenas artérias, a PP refere-se às grandes artérias e é determinada pela ejeção ventricular, pela rigidez das grandes artérias e, por fim, pela amplitude e pelo tempo certo das reflexões da onda<sup>1,12,13</sup> (fig. 1).

Estudos realizados com camundongos geneticamente modificados (*knock-out*) revelaram que os dois componentes da curva de PA aórtica podem ser analisados separadamente<sup>15</sup>. Uma análise de todo o genoma associado à PP demonstrou a importância da identificação dos fatores genéticos em sujeitos hipertensos<sup>16,17</sup>. Para avaliar a genética da hipertensão arterial e a rigidez arterial é necessário analisar toda a curva de PA, principalmente a curva da PA aórtica, uma vez que qualquer alteração em um desses componentes pode levar a diferentes fenótipos da curva de PA. Por exemplo, dos polimorfismos de genes relacionados ao sistema renina-angiotensina (SRA), os relacionados ao angiotensinogênio refletem a PAM, enquanto os relacionados aos receptores do tipo I de angiotensina II ou à enzima conversora de angiotensina (ECA D/I) refletem a PP e a rigidez arterial<sup>1,18</sup>.

Um dos mais importantes achados em sujeitos hipertensos foi obtido em estudos recentes sobre o polimorfismo de inserção/deleção do gene da ECA. Staessen e cols.<sup>18,19</sup> foram os primeiros a demonstrar que o genótipo DD estava significativamente associado com hipertensão, mas principalmente com hipertensão sistólica isolada em idosos. Nessa população, o genótipo DD estava associado à maior rigidez arterial, resultado observado tanto em sujeitos diabéticos quanto em não-diabéticos, sobretudo acima dos cinquenta anos de idade<sup>10,11</sup>.

Idosos hipertensos com genótipo DD apresentam um aumento acelerado da PP com a idade em consequência de uma diminuição acelerada da PAD, e não de um aumento acelerado da PAS que ocorre com o aumento da idade. Além disso, pesquisas recentes mostram que, em sujeitos idosos com hipertensão sistólica, a combinação de polimorfismos de dois ou três genes específicos (polimorfismos dos genes da ECA, da aldosterona sintetase e da alfa- $\text{aducina}$ ) afeta mais profundamente as propriedades mecânicas das paredes dos vasos que o polimorfismo de um único gene<sup>18,19</sup>. Outros polimorfismos também foram associados ao aumento da rigidez arterial e à hipertrofia vascular, como os relacionados aos genes da elastina e da proteína G<sup>20,21</sup>.

## IMPLICAÇÕES E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Essas considerações indicam que os fenótipos da curva de PA variam bastante das grandes artérias para as pequenas artérias, e que a idade pode acentuar sobremaneira as diferenças entre esses fenótipos. Essa observação simples mostra claramente que as descrições genéticas tradicionais de seres humanos hipertensos a partir de dois pontos da curva de PA, a PAS e a PAD, são demasiadamente simplificadas.

Esses achados foram corroborados por uma análise não-invasiva da onda de pulso que, recentemente, salientou o papel da VOP e das reflexões da onda como fatores independentes de risco cardiovascular em sujeitos hipertensos<sup>22-25</sup>. A idade exerce uma grande influência em

todas essas modificações. Além disso, tende a aumentar a PP mais rapidamente no compartimento central, e não no compartimento distal, da árvore arterial, resultando numa redução da amplificação da PP. Essa redução associada à idade constitui um preditor independente de mortalidade por causas cardiovasculares em sujeitos hipertensos<sup>26</sup>.

Resumindo, esta atualização mostrou que, no sistema cardiovascular, as artérias elásticas amortecem as pulsações, as artérias musculares alteram ativamente a velocidade da propagação e as arteríolas servem como locais de maior reflexão para amplificar as alterações da PA. Qualquer perturbação dessas mudanças pode acarretar um aumento predominante ou seletivo da PAS e da PP, como o observado nas populações idosas e/ou hipertensas com alto risco cardiovascular. As conseqüências desses conhecimentos sobre as bases genéticas da hipertensão deverão ser levadas em consideração no futuro.

## REFERÊNCIAS

- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-9.
- Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB et al. Pulse pressure-III. Prognostic significance in four Chicago epidemiologic studies. *J Chronic Dis* 1982; 35: 283-94.
- Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure - a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-84.
- Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? *Hypertension* 2005; 45: 349-51.
- North KE, MacCluer JW, Devereux RB et al. Heritability of carotid artery structure and function: the Strong Heart Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1698-703.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-5.
- Rudnichi A, Safar ME, Lajemi M, Benetos A. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes in systolic and diastolic blood pressure in subjects with hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 321-7.
- Safar ME, Lajemi M, Rudnichi A, Asmar R, Benetos A. Angiotensin-converting enzyme D/I gene polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 782-6.
- Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold E; 1998.
- Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The mechanics of the circulation. New York: Oxford University Press; 1978.
- Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871-8.
- Lacolley P, Challande P, Boumaza S et al. Mechanical properties and structure of carotid arteries in mice lacking desmin. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 178-87.
- Camp NJ, Hopkins PN, Hasstedt SJ et al. Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended utah pedigrees. *Hypertension* 2003; 42: 322-8.
- DeStefano AL, Larson MG, Mitchell GF et al. Genome-wide scan for pulse pressure in the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 44: 152-5.
- Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15: 1579-92.
- Staessen JA, Wang JG, Brand E et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertens* 2001; 19: 1349-58.
- Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension* 2001; 38: 1185-9.
- Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Safar M, Girerd X. Association between the G protein beta3 subunit 825t allele and radial artery hypertrophy. *J Vasc Res* 2002; 39: 497-503.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-8.
- Meaume S, Rudnichi A, Lynch A et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J Hypertens* 2001; 19: 871-7.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.