

## A influência da história familiar de hipertensão sobre a associação entre a excreção urinária noturna de sódio e a pressão arterial em uma amostra populacional de adultos jovens

Renan Stoll Moraes (2), Leila Beltrami Moreira (3), Markus Bredemeier (4), Flávio Danni Fuchs (5)

*A adição de sal à dieta tem sido proposta como fator ambiental maior na patogênese da hipertensão. Os estudos observacionais feitos intra-sociedades tem demonstrado fraca correlação positiva entre a excreção urinária de sódio e a pressão arterial. Isto pode decorrer da diferente sensibilidade individual ao sal, um atributo ligado à predisposição familiar. Para investigar esta hipótese, executou-se um estudo de delineamento transversal em uma amostra populacional representativa dos adultos jovens de Porto Alegre. Cento e cinquenta e sete (157) indivíduos responderam a um questionário que continha questões referentes a dados pessoais, sócio-econômicos, história familiar de hipertensão, entre outras, e tiveram aferidas a pressão arterial, peso, altura e excreção urinária noturna de sódio. Vinte e sete entrevistados foram considerados fortemente predispostos (dois ou mais familiares hipertensos). Nestes, demonstrou-se correlação entre a pressão arterial e a excreção urinária de sódio ("r" para a sistólica: 0,51,  $P < 0,01$ ; "r" para a diastólica: 0,50,  $P < 0,01$ ). Nos não predispostos não evidenciou-se correlação significativa. Em análise de regressão linear múltipla, controlando-se para idade, cor e índice de massa corporal, os indivíduos com predisposição familiar forte e que excretavam quantidades elevadas de sódio tinham pressões sistólica e diastólica significativamente mais altas do que os classificados em todas outras condições (predisposição forte, excreção baixa e predisposição fraca com excreção alta ou baixa). Esta observação pode explicar a fraca associação entre a excreção urinária de sódio e a pressão arterial detectada nos estudos intra-sociedades, pois esta ocorreria somente na parcela da população sensível ao sódio.*

*Hipertensão, predisposição familiar para hipertensão; excreção urinária de sódio; sensibilidade ao sal.*

*The influence of familial predisposition to hypertension on the association between urinary sodium excretion and blood pressure in a population-based sample of young adults. Dietary salt overload has been proposed as the most important environmental determinants of the essential hypertension. In cross-sectional surveys conducted within-societies, a weak correlation between urinary sodium excretion and blood pressure levels has been demonstrated. One explanation for this findings could be a variation on the salt sensitivity across their inhabitants, an inheritable attribute. To investigate this hypothesis, a cross-sectional study was conducted in a population-based, randomized cluster sampling of young adults of Porto Alegre, RS. One hundred fifty-seven (157) individuals answered a questionnaire about demographic and socio-economic characteristics, familial predisposition to hypertension, and had determined anthropometric parameters and sitting blood pressure with aneroid sphygmomanometers. Twenty-seven individuals were considered as having strong familial predisposition (two or more first degree relatives with hypertension). A significant correlation between blood pressure and urinary excretion of sodium was found only in this group (systolic: "r" = 0,51,  $P < 0,01$ ; diastolic: "r" = 0,50,  $P < 0,01$ ). In a multiple linear regression model, controlling for age, skin collar and body mass index, individuals strongly prone to hypertension who excreted larger amounts of sodium had systolic and diastolic blood pressure higher than the individuals classified in the remaining conditions (strong predisposition excreting lower amounts of sodium and not-strong predisposition excreting either high or low amounts of sodium). These findings can explain the weak association between urinary sodium excretion and blood pressure in within-population studies, since it would depend, exclusively, of the salt sensitive individuals.*

*Hypertension, familial predisposition to hypertension; urinary sodium excretion; salt sensitivity*

Revista HCPA 1995;15:8-11

### Introdução

A patogênese da Hipertensão Arterial Sistêmica essencial, um dos principais fatores de risco para doenças atero-

trombóticas (1), é multifatorial, dependendo da interação entre predisposição genética e fatores ambientais. O cloreto de sódio parece ser o mais importante desencadeante ambiental (2). Os estudos observacionais apontam para uma

Endereço para correspondência: Dr Flávio Danni Fuchs - Unidade de Farmacologia Clínica, Sala 947, 9º andar - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tel 051-3316699  
r 2491 - Ramiro Barcelos, 2350. FAX (Farmacologia-UFRGS):051-2267191 - 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

(1) Trabalho realizado na Unidade de Farmacologia Clínica do Hospital de Clínicas de P. Alegre, Porto Alegre, RS

(2) Mestre em Clínica Médica pela UFRGS

(3) Profa. Assistente de Farmacologia da UFRGS

(4) Médico graduado pela UFRGS

(5) Professor Adjunto de Farmacologia da UFRGS

associação positiva entre consumo de sal e prevalência de HAS entre diferentes sociedades (3). Dentro de uma mesma sociedade, porém, sua intensidade é menor (3,4). Uma das explicações para esta constatação é a existência de indivíduos muito sensíveis ao sal e outros, resistentes, fazendo com que a correlação dependa, principalmente, dos primeiros (5). Tal característica parece decorrer de uma forte predisposição familiar para hipertensão arterial, tendo sido detectada em estudos de manipulação salina em jovens normotensos (6). Com o intuito de investigar se a predisposição familiar para hipertensão influencia a associação entre excreção urinária de sódio e pressão arterial em condições não-experimentais, executou-se a seguinte investigação em uma amostra populacional de adultos jovens.

## Métodos

O modelo geral de investigação foi o de um estudo observacional, analítico e de delineamento transversal. A amostragem foi aleatória, por estágios múltiplos e conglomerados, como um sub-projeto de uma investigação epidemiológica sobre prevalência e fatores de risco para hipertensão realizado em Porto Alegre (7). Os dados foram coletados em visita domiciliar, através de um questionário que continha questões referentes a dados pessoais, sócio-econômicos, história familiar de hipertensão, uso de medicamentos, exposição ao fumo e álcool, entre outras. A determinação da história familiar foi feita através da informação direta do entrevistado ou fornecidas pelos outros familiares ou moradores entrevistados no domicílio. Aferiram-se parâmetros antropométricos e a pressão arterial com manômetros aneróides, periodicamente calibrados contra mercúriais, segundo normas do padronizadas (8,9). A média de duas aferições foi utilizada nas análises. A aferição da exposição à diferentes níveis de excreção urinária de sódio foi feita através da coleta de urina noturna no domicílio dos entrevistados, compreendendo um período padrão de 12 horas. O mesmo é, pelo menos, equivalente ao de 8 ou 10 horas (urina noturna), e talvez seja mais representativo da excreção de 24 horas (5, 10-12). A todos foram dadas orientações verbais e escritas sobre a forma e cuidados com a coleta. Indagava-se sobre o período em que o entrevistado permanecia no domicílio, instruindo-o a esvaziar a bexiga no vaso sanitário no início da noite, e a partir daí, a urinar exclusivamente num frasco graduado, fornecido pelos entrevistadores, até completar-se 12 horas, quando deveria esvaziar a bexiga no mesmo. No dia seguinte, os entrevistadores retornavam ao domicílio, aferiam o volume e retiravam uma alíquota de 10 ml para posterior determinação dos eletrólitos. A análise bioquímica foi feita pelo método de fotometria de chama para o sódio e potássio (13).

Para análise utilizou-se estatística descritiva pertinente à natureza dos dados. As hipóteses bivariadas foram testadas por Qui-quadrado, ANOVA, correlação de Pearson e teste T de Student. Para controle de vieses de confusão das associações em teste, empregou-se análise de covariância.

## Resultados

De um total de 432 indivíduos elegíveis, 92,1% foram entrevistados. Com exceção de um caso, as perdas se deveram à recusa. Entre os 398 que coletaram a urina, 163

tinham menos do que 35 anos. Para diminuir-se o erro de amostragem dos parâmetros urinários, incluiu-se somente participantes que apresentaram volume urinário de 12 horas superior a 100 ml e excreção urinária noturna de sódio superior a 10 mEq por 12 horas. Seis participantes foram excluídos por esses critérios, resultando em 157 indivíduos. Vinte e sete deles (17,2%) tinham ambos os pais, ou um pai e um irmão, hipertensos, sendo então caracterizados como o grupo da predisposição familiar forte. Os 130 restantes (82,8%) constituíram o grupo de predisposição familiar não-forte.

A tabela 1 mostra, entre as inúmeras características avaliadas, aquelas em que os grupos constituídos pela intensidade da predisposição familiar para hipertensão, diferiam significativamente.

Tabela 1  
Características dos Grupos de Acordo com a Intensidade da História Familiar

Características	História Familiar		P	
	Forte n=27	Não-Forte n=130		
Pressão Sistólica (média, ± DP)	124 (±17,4)	118 (±11,9)	0,03*	
Pressão Diastólica (média, ± DP)	77 (±15,1)	72 (±10,4)	0,05*	
Idade (média, ± DP)	28 (±5,6)	25 (±5,0)	0,02*	
IMC (média, ± DP)	24,7 (±4,6)	23 (±3,7)	0,05*	
Cor (freq e %)	Branca	21 (78%)	118 (91%)	0,05&
	Não-branca	6 (22%)	12 (9%)	0,05&

\* ANOVA

& Qui-quadrado

As análises de correlação entre excreção urinária noturna de sódio e a pressão arterial, estratificando-se para a história familiar, mostraram uma significativa associação entre os níveis pressóricos e a excreção urinária nos fortemente predispostos. A figura 1 ilustra a reta da correlação entre as pressões sistólica e diastólica em predispostos fortes.

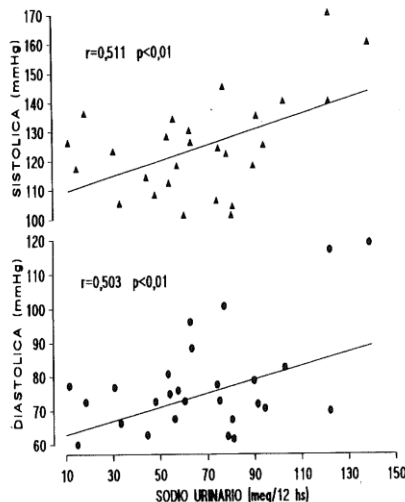
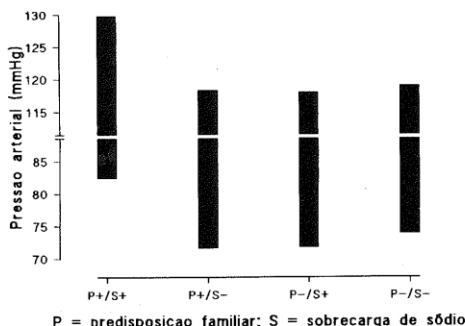


Figura 1  
Correlação entre Sódio e Pressão em Predispostos Fortes

Quando se consideraram classificações intermediárias de predisposição no grupo "não-forte", definidas pela presença de um de primeiro grau, dois de segundo grau e nenhum familiar sabidamente hipertenso, não se observaram correlações estatisticamente significativas, entre as variáveis, em nenhum dos grupos.

O modelo de regressão linear múltipla considerou, como variáveis dependentes, as pressões arteriais sistólica e diastólica. As variáveis explanatórias foram, a história familiar (forte e não-forte), a excreção urinária de sódio (alta e baixa) e a interação entre estas. Excreção urinária igual ou superior a 67,8 mEq por 12 horas, a média de toda a amostra, caracteriza o grupo de alta excreção e vice-versa. As covariáveis, incluídas no modelo, foram cor, idade e índice de massa corporal. O resultado, apresentado na figura 2, demonstra que a interação entre a predisposição familiar para hipertensão e a excreção urinária de sódio condicionam os valores de pressão arterial.



**Figura 2**  
Interação entre Predisposição Familiar e Carga de Sódio  
ANCOVA: PAD F=7,61 P=0,007  
PAS: F=4,64 P=0,033

## Discussão

A idéia motivadora da presente investigação, de que seria possível detectar, em indivíduos vivendo em suas condições usuais, uma associação observada em condições experimentais, foi plenamente satisfeita. Os presentes achados demonstram que os indivíduos predispostos familiarmente para hipertensão têm níveis mais elevados de pressão arterial quando submetidos à necessidade de excretar uma sobrecarga salina.

O grupo de predisposição forte já diferia daquele de predisposição não-forte quanto à própria pressão arterial. Pela ampla faixa etária estudada, para a hipótese em foco, provavelmente já estão incluídos, no primeiro grupo, indivíduos em processo mais adiantado de instalação de hipertensão. Esse fato, entretanto, como os concomitantes índices de massa corporal e idade, maiores nos predispostos, além da cor, não influencia as interpretações dadas, pois os mesmos foram controlados na análise multivariada.

A evidência demonstrada parece estabelecer uma conexão entre a teoria da "pressão de diurese" de Tobian (14) e a predisposição familiar para o desenvolvimento da hiper-

tensão essencial. Os indivíduos com predisposição familiar necessitariam manter cifras pressóricas mais elevadas para excretar a mesma quantidade de sódio, por um período prolongado de tempo. O quadro se completaria pela hipertrofia arteriolar e elevação sustentada da resistência periférica, a denominada auto-regulação estrutural dos vasos de resistência (15). O determinante da hipertrofia, neste contexto, seria somente a constrição arteriolar exacerbada frente ao débito cardíaco aumentado. Essa visão não exclui que outros fatores de hipertrofia arteriolar possam operar na instalação de hipertensão, como noradrenalina, vasopressina, angiotensina e insulina (16,17).

Diversos experimentos têm procurado detectar marcadores genéticos que diferenciem pessoas sal-sensíveis dos sal-resistentes. Weinberger (5) e colaboradores propuseram que a baixa atividade da renina plasmática seja um forte fator preditivo de sensibilidade ao sal. Haveria uma incapacidade de inibir os efeitos da renina, durante a sobrecarga salina, e diminuição da resposta durante períodos de depleção salina.

Investigações recentes tentam ligar os distúrbios do metabolismo do cálcio à sensibilidade ao sal. Os chamados sal-sensíveis apresentam um perfil hormonal de deficiência de cálcio com elevação de 1,25 (OH)D3 circulante e PTH (18-21). Elevações nestes hormônios estimulam o influxo intracelular de cálcio, aumentando seu conteúdo nas células da musculatura lisa dos vasos.

O hormônio natriurético tem sido considerado um potencial fator envolvido na sensibilidade ao sal. Alguns autores apontam para a depressão nas funções da Na-K-ATPase e da bomba de Na-Ca para explicar as elevações na pressão arterial nos indivíduos sal-sensíveis (20,22).

Evidências indiretas tentam correlacionar a hiperreatividade do sistema nervoso simpático à sensibilidade ao sal. Para alguns autores a pressão sanguínea é mais dependente do estímulo do simpático nos indivíduos sal-sensíveis. Medidas plasmáticas de catecolaminas demonstram níveis inapropriadamente elevados de norepinefrina nos mesmos (23,24).

Adicionalmente, alguns autores observaram uma maior tendência à retenção hídrica, severidade da hipertensão, maior elevação da pressão arterial com a idade, associação com a obesidade e com a raça negra nas pessoas sal-sensíveis.

No presente inquérito, houve diferença nas médias das pressões arteriais entre os indivíduos com e sem história familiar forte independente da idade, cor, sexo, índice de massa corporal, ingestão alcoólica, nível sócio-econômico, uso de anticoncepcional oral e escolaridade. Não houve diferença nos níveis de excreção urinária noturna de sódio entre indivíduos com história familiar forte e não-forte, reforçando a tese de que a predisposição familiar seja o fator preponderante sobre as medidas de pressão encontradas.

Um aspecto não explicado por estes resultados é a inexistência de uma graduação de resposta à sobrecarga salina, proporcional à intensidade de história familiar, pois os indivíduos com um familiar de primeiro grau hipertenso não apresentaram, sequer, tendência para a interação descrita. Possivelmente, a característica genética seja representada, somente, por uma inequívoca predisposição familiar. A presença de apenas um familiar hipertenso poderia representar menos intensamente o fenômeno ou ser mais suscetível a um

viés de aferição. Em favor da primeira interpretação, há observações de que a marca genética identificada por entrevistados só é suficientemente forte quando dois familiares de primeiro grau são hipertensos (25).

Outra explicação para a falta de gradação "dose-resposta" é a alta proporção de familiares com história de hipertensão ignorada e que, nesse estudo, foram tratados como não hipertensos. De fato, o desconhecimento da história familiar é mais comum nas camadas de baixa renda. Muitos destes ascendentes devem ser, na realidade, hipertensos. Tal explicação torna-se mais plausível com a observação, nesta coorte, de que os pais classificados como "ignorados" conferem uma maior predisposição à hipertensão do que os pais sabidamente normotensos (Fuchs, comunicação pessoal).

Tem sido proposto a existência de um nível crítico de ingesta salina capaz de determinar elevação da pressão arterial em indivíduos sensíveis ao sal. Qualquer quantidade de sal ingerida acima desse limite não teria um efeito adicional sobre a pressão sanguínea (26). Aumentos na ingestão de sódio, acima de 100 mmol/dia, têm um pequeno efeito sobre a incidência de hipertensão na população em geral. Abaixo de 70 mmol/dia, o número de indivíduos que desenvolverão hipertensão arterial diminui praticamente a zero. Os valores de 100 ou 70 meq de excreção em 24 horas, correspondentes, aproximadamente, a metade destes valores na noite, não puderam ser utilizados como critério classificatório na presente investigação porque praticamente nenhum entrevistado excretou aquelas quantidades de sódio. Assim, o valor médio de 67,8 mEq por 12 horas, correspondentes a aproximadamente 135 mEq por 24 horas, criou grupos de comparação equiparáveis e com um significado fisiopatológico.

Experimentos de restrição salina em normotensos e hipertensos evidenciaram que mesmo os indivíduos sal-sensíveis não apresentaram variações de pressão arterial com níveis de ingesta salina entre 109 a 249 mmol/dia, mas tiveram diminuição da pressão frente à redução salina de 109 para 9 mmol/dia (27). Embora resultados conflitantes tenham sido encontrados quanto ao limiar de ingesta salina que determina variações na pressão arterial, estima-se que o mesmo se situe entre 50 a 100 mmol/dia (28).

Para investigar a associação entre a sobrecarga salina e a pressão arterial, é importante contemplar a relação temporal entre as aferições das variáveis em foco. Nessa investigação, não se pretendeu estabelecer o padrão de ingestão da população estudada, o que demandaria repetidas dosagens da excreção urinária de sódio (10). O fato de se terem estudado valores de pressão arterial e de excreção urinária de sódio, obtidos com proximidade temporal, reforça a idéia de que a associação é instantânea (4,11,29,30) e se constitui em uma explicação adicional para a ausente ou fraca correlação observada em alguns estudos populacionais, onde a média da excreção foi obtida através de várias amostras de urina de 24 horas. Tal valor, entretanto, perde o potencial para a associação com uma ou duas medidas casuais da pressão arterial, pois estas podem ter sido obtidas em dias de alta ou baixa ingestão. No estudo de Costa e colaboradores (4), a associação entre a estimativa instantânea da excreção de sódio e a pressão arterial também foi evidenciada, a despeito de não ter sido considerada a predisposição familiar para hipertensão.

- MacMahon S, Feto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
- Simpson FO. Salt and hypertension: revisited. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19 (suppl. 20): 25-7.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
- Costa EA, Geoffrey AR, Klein CH, et al. Salt and blood pressure in Rio Grande do Sul, Brazil. *Bulletin of PAHO* 1990; 24 (2): 159-76.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 II: 127-34.
- Fuchs FD, Wannmacher CMD, Wannmacher L, et al. Effect of sodium intake on blood pressure, serum levels and renal excretion of sodium and potassium in normotensives with and without familial predisposition to hypertension. *Braz J Med Biol Res* 1987; 20: 25-34.
- Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 1995; 63: 473-79.
- Ministério da Saúde. Normas técnicas para Programa Nacional de Educação e Controle da Hipertensão Arterial (PNECHA). Série A: Normas e Manuais Técnicos, 47. Brasília, 1988, p. 88.
- Frohlich ED, Grim C, Labarthe DR, Maxwell MH, Perloff D, Weidman WH. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Hypertension* 1988; 11:209A-222A.
- Kesteloot H, Huang DX, Li Y, et al. The relationship between cations and blood pressure in the People's Republic of China. *Hypertension* 1987; 9: 654-59.
- Khaw KT. Blood pressure and casual urine electrolytes in 93 London factory workers. *Clin Sci* 1983; 65: 243-45.
- Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Overnight urine collections to estimate sodium intake. *Hypertension* 1982; 4: 494-8.
- Schaffer R, Velapoldi RA, Paule RC, et al. A multilaboratory-evaluated reference method for the determination of serum sodium. *Clin Chem* 1981; 27: 1824-28.
- Tobian L. Salt and hypertension. In: Genest, Kow, Kuchel (Eds.) *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. Cap. 12.4; 566-75.
- Folkow B, Hallback M, Lundgren Y et al. Importance of adaptative changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*, 32 (suppl. 1):2-16, 1973.
- Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost BN. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II): II-33-II-42.
- Heagerty AM, Izzard AS, Ollerenshaw JD, et al. Blood vessels and human essential hypertension. 1988 *Internat J Cardiol*; 20: 15-28.
- Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE et al. Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N Eng J Med* 1983; 309: 888-91.
- Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1988; 61: 7H-12H.
- Vincenzi FF, Morris CD, kinsel LB, et al. Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. *Hypertension* 1986; 8: 1058-66.
- Resnick LM. Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 1B) 16-26.
- Oshima T, Matsuura H, Matsumoto K, et al. Role of cellular calcium in salt sensitivity of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 703-7.
- Gravas H. How does salt raise blood pressure? A hypothesis. *Hypertension* 1986; 8: 83-8.
- Chen YF, Meng QC, Wyss JM, et al. High NaCl diet reduces hypothalamic norepinephrine turnover in hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 11: 55-62.
- Muldon MF, Terrell DF, Bunker CH, et al. Family history studies in hypertension research. Review of the literature. *Am J Hypertens* 1993; 76-88.
- Houston MC. Sodium and hypertension. *Arch Intern Med* 1986; 146: 179-85.
- Gill Jr JR, Guliner HG, Lake CR, et al. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 312-19.
- Muntzel M, Druke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *Am J Hypertens* 1992; 5: 1s-42s.
- Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observational data within populations. *Br Med J* 1991; 302: 815-18.
- Stamler R, Stamler J, Gosch FC, et al. Primary prevention of hypertension by Nutritional-hygienic means. *JAMA* 1989; 262: 1801-07.