

Pré-Hipertensão: a favor de uma abordagem farmacológica mais ampla

Luiz César Nazário Scala

Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Prof. de Pós-Graduação em Epidemiologia do Instituto de Saúde Coletiva (UFMT). Mestre em Cardiologia pela UFRJ. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo. Coordenador da Unidade de Hipertensão do Hospital Universitário Júlio Müller (UFMT). Diretor Administrativo do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC / 2010-2011.

Rui Póvoa

Chefe do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo. Mestre e Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo. Prof. Adjunto da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo. Cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital do Servidor Público Estadual "FMO". Diretor Científico do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC / 2012-2013

O conceito de hipertensão arterial (HA) tem evoluído ao longo dos anos. No passado a hipertensão foi associada com o processo de envelhecimento, quando apenas níveis de pressão arterial (PA) $\geq 160/100$ mm Hg eram considerados anormais¹. Há 45 anos, o estudo pioneiro *Veterans Administration*, mostrou que é necessário tratar somente 6 indivíduos com pressão arterial diastólica (PAD) muito elevada para prevenir um evento cardiovascular maior². Posteriormente Frohlich relatou que a PA acima de 140/90 mmHg associava-se com aumento do risco de doença cardiovascular (DCV), acidente vascular encefálico (AVE) e morte prematura³.

Em 2003 o Comitê Nacional Americano de Hipertensão através do VII Relatório (*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and the Treatment of High Blood Pressure* – VII JNC)⁴ propôs uma nova categoria para definição e classificação da PA. Unificou as categorias pressóricas anteriormente

definidas como normal e normal-alta em uma única entidade clínica denominada pré-hipertensão, em substituição à hipertensão transitória (1940), PA limítrofe ou *borderline* (1970) e normal-alta (1990). Estabeleceu o critério de pré-hipertensão para a pressão arterial sistólica (PAS) entre 120 a 139 mmHg e a PAD entre 80 a 89 mmHg, a partir de duas ou mais medidas adequadamente realizadas, com o indivíduo sentado, em duas ou mais consultas médicas. Esta classificação foi baseada em dados epidemiológicos que mostraram que o risco cardiovascular (RCV) aumenta a partir de níveis de PAS de 115 mmHg e PAD de 75 mmHg. O VII JNC reafirmou a importância da HA como fator de RCV e da redução das suas consequências através de diagnóstico precoce e tratamento correto, medicamentoso ou não⁴.

Apesar da controvérsia quanto aos limites da PA normal, há consenso entre as diretrizes Internacionais - americana, européia e brasileira, quanto ao ponto de corte para o diagnóstico de hipertensão (140/90 mmHg) e da

PA ótima ($< 120/<80$ mmHg)^{4,5,6}. No entanto, ao alocar muitos normotensos na categoria de pré-hipertensos, estabeleceu-se certa confusão e, sobretudo, resistência a esse conceito à despeito da importância epidemiológica desta nova categoria.

O VII Joint não considera os pré-hipertensos como portadores de uma doença, mas sim de um RCV maior, destacando a importância da conscientização de médicos e pacientes em relação à prevenção primária da hipertensão e suas complicações⁴.

Prevalência de pré-hipertensão e risco cardiovascular

Considerando o ponto de corte 115/75 mmHg, 61 grandes estudos de coorte, com 1 milhão de indivíduos sob risco, avaliados sob meta-análise, revelaram que os eventos cardiovasculares duplicam a cada 20 mmHg de aumento da PAS e 10 mmHg da PAD⁷.

Aproximadamente 30% dos americanos são pré-hipertensos, aparentemente sem diferenças em relação à raça e etnia, sendo

que 90% destes indivíduos têm, ao menos, outro fator de RCV⁸. A probabilidade de uma pessoa de 55 anos de idade normotensa tornar-se hipertensa nos 25 anos seguintes é de 90%⁹. A prevalência ajustada por idade é maior em homens do que em mulheres (39% vs 23%) e naqueles acima de 60 anos em relação aos jovens (24% vs 34%), provavelmente devido a maioria dos idosos (65%) já terem progredido para a condição de hipertensão⁹.

Oitenta e cinco por cento dos indivíduos pré-hipertensos apresentam um ou mais fatores de risco associados. Os mais comuns são obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, síndrome metabólica e *diabetes mellitus* (DM), esta última com tendência de aumento devido a epidemia de obesidade^{9,10}. A microalbuminúria também é mais comum em pré-hipertensos do que em normotensos, além dos marcadores de resposta inflamatória como a proteína C reativa, a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α ^{11,12}. O estudo NHANES mostrou que 64% dos indivíduos pré-hipertensos têm um ou mais fatores de risco para DCV, atingindo 94% em indivíduos com mais de 60 anos de idade¹³.

Com o objetivo de estimar a associação entre pré-hipertensão e fatores de RCV foram estudados 652 indivíduos assistidos em unidades do Programa de Saúde da Família de Niterói-RJ. Não foi observada associação entre pré-hipertensão e DCV prévia, porém ocorreu maior chance dos pré-hipertensos apresentarem um ou mais fatores de RCV (obesidade, DM, tabagismo, hiperuricemia e dislipidemia - aumento de triglicérides e LDL-colesterol. Concluiu-se que a pré-hipertensão revelou-se um marcador da presença de fatores de risco em

relação aos normotensos¹⁴.

Estudo com 60.785 mulheres brancas e não brancas, em fase de pós-menopausa, em seguimento de 7,7 anos, mostrou que a pré-hipertensão associou-se com risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca (IC) e morte cardiovascular¹⁵.

Estudo de 2.767 indivíduos não diabéticos, normotensos, de 25 a 65 anos, em seguimento médio de 7,8 anos, revelou significativa incidência de DM entre os pré-hipertensos, comparados aos com PA normal, porém com níveis pressóricos abaixo destes últimos (12,4% versus 5,6%). Concluiu-se que os pré-hipertensos têm maior risco de diabetes atribuíveis, em grande parte aos distúrbios relacionados à síndrome de resistência à insulina¹⁶.

Incidência de Hipertensão em pré-hipertensos

Como a hipertensão, a pré-hipertensão aumenta com a idade. Um estudo mostrou aumento de progressão para a hipertensão em proporção de 19% em quatro anos, na dependência da idade e dos níveis tensionais. A incidência de hipertensão, em quatro anos, em pré-hipertensos com níveis de PA mais elevados (PAS entre 130/139 mmHg e PAD entre 85/89 mmHg) foi de 43% vs 20% naqueles com níveis de pré-hipertensão intermediários (PAS entre 120/129 mmHg e PAD entre 80/84 mmHg) vs 10% naqueles com níveis ainda mais baixos (PAS <120/<80 mmHg)¹⁷.

Existem poucos estudos internacionais sobre incidência de hipertensão, principalmente entre os pré-hipertensos. O estudo TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*) demonstrou taxa

63% de progressão para hipertensão, em período de 4 anos, entre aqueles na faixa de PA normal alta¹⁸.

No Brasil, estudo realizado em Porto Alegre-RS, estimou que 4 entre 5 adultos pré-hipertensos na faixa de 40 a 50 anos, evoluíram para hipertensão em período de 10 anos¹⁹. Recente estudo realizado em Cuiabá-MT revelou elevada incidência de hipertensão arterial em pré-hipertensos adultos (58,5%), em seguimento de 6,8 anos, estimando-se incidência de 80% em período de 10 anos, em concordância com a elevada incidência de Porto Alegre-RS²⁰.

Terapêutica medicamentosa da pré-hipertensão: há consenso sobre o ponto equilíbrio?

A elevada associação com fatores de risco e a progressão para a hipertensão constituem-se nas principais razões para tratar os pré-hipertensos. Sólidas evidências recomendam que tratar pacientes com DCV estabelecida com fármacos reduz, acentuadamente, a incidência de eventos cardiovasculares recorrentes.

O estudo de coorte *Women's Health Initiative*²¹ revelou significativo risco de desenvolvimento de DCV entre as mulheres: incidência de morte, IAM, AVE de 1,6/1000 pessoas-ano entre mulheres com PA normal; de 2,9/1000 pessoas-ano em mulheres com PA normal-alta e 4,3/1000 pessoas-ano em hipertensas. Além de associar-se com aumento da incidência de eventos, a pré-hipertensão é considerada um caminho intermediário para a hipertensão plena.

Crescem as evidências para a indicação de medicamentos na prevenção da HA em condições clínicas específicas, sempre associadas à medidas não farma-

cológicas, essencialmente mudanças no estilo de vida (MEV). Entretanto, em relação às MEV muitas destas medidas, eficazes no contexto dos ensaios clínicos, têm baixa eficácia e efetividade após sua interrupção, mesmo as de longa duração. Assim, está bem estabelecida pela literatura a baixa efetividade das recomendações dietéticas para a redução do peso, e do consumo de sal e aumento da atividade física para o controle da PA²². Apesar destas limitações a promoção de saúde nunca deve ser descurada como meta primária, uma vez que seus objetivos visam uma sinergia de efeitos para reduzir a PA.

O pioneiro estudo *Veterans Administration*² mostrou que para prevenir um evento cardiovascular, o número de hipertensos necessário para tratar (NNT) é de somente 6 com PAD muito elevada, 354 com PA moderadamente elevada, e 2.505 com hipertensão estágio 1. Posteriormente, diversos ensaios clínicos randomizados demonstraram o benefício do uso de fármacos anti-hipertensivos em pacientes com PA normal, na presença de condições que aumentam o risco cardiovascular (Tabela 1).

O HOPE²³ avaliou 3.577 homens e mulheres com idade mínima de 55 anos e história pré-

via de doença arterial coronária, cerebral, vascular periférica, ou DM associada a pelo menos outro fator de RCV (colesterol total >200 mg/dl, HDL <35 mg/dl, HA, microalbuminúria ou tabagismo), para usar ramipril 10 mg/dia ou placebo. A redução do risco relativo (RR) de 25% e risco absoluto de 4,5% (NNT: 23) na incidência do desfecho combinado primário (AVE, IAM ou mortalidade cardiovascular) foi atribuída, inicialmente, aos efeitos inibitórios do fármaco sobre a enzima conversora de angiotensina (IECA), já que a redução da PA no grupo tratado com ramipril foi modesta. Um sub-estudo dessa casuística (MICROHOPE²⁴) com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) revelou intensa redução da PA no período noturno, sugerindo que a eficácia do ramipril pode ser explicada pela sua ação hipotensora.

Do estudo PROGRESS²⁵ participaram 6.105 pacientes com doença cerebrovascular prévia (AVE ou acidente isquêmico transitório) tratados com perindopril isolado, ou associado à indapamida, ou placebo. Observou-se redução relativa de 43% (IC 95%: 30-54) e absoluta de 5,9% (NNT: 17) na recorrência de AVE nos pacientes tratados com a associação, mas não com perindopril

isoladamente.

No estudo EUROPA²⁶ foram incluídos 12.218 pacientes com evidência de DAC (IAM prévio, revascularização miocárdica ou lesão de, no mínimo, 70% em uma das principais artérias coronárias), randomizados para receber perindopril ou placebo. Observou-se redução relativa de risco de 20% (IC: 9-29%) e redução absoluta de 1,9% (NNT: 53) no desfecho principal (morte cardiovascular, IAM ou morte súbita) no grupo perindopril, independentemente dos níveis pressóricos basais.

Os resultados destes ensaios clínicos, com inclusão de igual número de hipertensos e pré-hipertensos, sugerem que tratar a população pré-hipertensa de alto RCV com fármacos é eficaz para reduzir eventos cardiovasculares. Se os benefícios observados nestes estudos se devem à ação pleiotrópica ou ao efeito de classe dos fármacos, não se sabe, pois os mesmos não foram desenhados com este objetivo. O mais provável é que seja pelo efeito hipotensor *per se*, os mesmos benefícios obtidos nos ensaios clínicos SOLVD²⁷ e SAVE²⁸, sob uso de IECA e betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca e pós-infarto (Tabela 1).

Condição clínica	Tratamento Ativo	Desfecho primário	RR Risco (IC-95%)	Referência
Evidência de aterosclerose em coronárias, cerebrais, periferia	Ramipril Perindopril	IAM, AVC, Mortalidade CV IAM, AVC, Morte Súbita	22% (14-20) 20% (9-29)	HOPE EUROPA
Pós-AVC	Perindopril mais Indapamida	AVC	43% (30-54)	PROGRESS
Diabetes Mellitus	Ramipril	IAM, AVC, Mortalidade CV	25% (12-36)	MICROHOPE
Insuficiência cardíaca assintomática	Enalapril	Mortalidade cardiovascular	12% (3-26%)	SOLVD
Insuficiência cardíaca sintomática	Enalapril, Captopril	Mortalidade cardiovascular	18% (6-28)	SAVE

Tabela 1. Ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da redução da PA em indivíduos normotensos. (Fonte: Fuchs et al., Rev Bras Hipert 16(2):197-111, 2009)

Ensaio clínico conduzido por Staessen e cols.²⁹ mostrou que a redução na incidência de eventos cardiovasculares é proporcional à intensidade da redução pressórica. Assim, qualquer fármaco hipotensor que promova a mesma redução da PA resultaria em benefício clínico em pré-hipertensos de alto RCV. Contrariamente, em presença de DM ou DCV, a duplicação do risco causado pelo incremento de 20 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD causa maiores prejuízos clínicos. O *VII Joint*⁴ não recomenda estratificar a população hipertensa, e a pré-hipertensa com PA normal-alta, diferentemente das diretrizes Européia⁴ e Brasileira⁵.

A duplicação do risco de um indivíduo jovem, com PAD de 85 mmHg, sem co-morbidades, com um risco basal muito baixo, comparado a outro com as mesmas características e com PAD de 75 mmHg, é mínima em termos absolutos¹⁸. Milhares de indivíduos nesta condição teriam que ser tratados durante muitos anos para que se prevenisse um evento cardiovascular. Para o jovem em questão é cabível recomendar medidas não medicamentosas com o intuito de reduzir a PA ou pelo menos impedir que ela se eleve com o passar dos anos. O benefício descrito nos ensaios clínicos prévios foi palpável em razão do alto RCV dos pacientes estudados³⁰.

O estudo TROPHY¹⁸ teve como objetivo de analisar se a intervenção farmacológica da pré-hipertensão poderia prevenir a progressão para hipertensão. Foram estudados, nos dois primeiros anos, 772 indivíduos com valores tensionais 130-139 e 85-89 mmHg randomizados para placebo (N=381) ou candesartan 16 mg/dia (N=391). Ambos grupos receberam orientações quanto à

MEV. Nos dois anos seguintes, os 772 pré-hipertensos utilizaram apenas placebo. Como esperado, sob tratamento, nos dois primeiros anos, a incidência de hipertensão foi significativamente menor (13,6 vs 40,4%), no grupo tratado (RR: 0,34; 0,25-0,44), com redução de risco de 66% e NNT de 4. Após o período de 4 anos parte da proteção foi perdida, com diferença muito menor (9,8%), no grupo intervenção (RR: 0,84; 0,75-0,95), observando-se, no entanto, 16% menos hipertensos, com NNT de 11. O medicamento foi bem tolerado durante os dois anos de estudo.

O estudo PHARAO³¹ avaliou 1.008 pré-hipertensos (PA 130-139/85-89), durante um seguimento de 3 anos, randomizados para usar ramipril 5 mg/dia ou placebo. O desfecho primário era observar o desenvolvimento de hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) medida em consultório. Os desfechos secundários foram redução de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares (AVE, ataque isquêmico transitório, IAM), nova crise de IC com hospitalização e mortes, além de hipertensão sob os critérios da MAPA. Observou-se redução de 34% no risco de desenvolver hipertensão (RR 0,66 – IC 95%; 0,53-0,81) no grupo pré-hipertensão tratado com ramipril, com NNT de 9, com diferença em efeitos adversos somente para tosse no grupo tratado (4,8 vs 0,4%). Sob análise da MAPA ocorreu significativa redução na incidência de hipertensão no grupo tratado com ramipril (53,0 vs 32,5% p: 0,0001).

É importante considerar o desenvolvimento da hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg), na ampla gama de valores tensionais de pré-hipertensos de RCV muito alto, em portadores de

DM, insuficiência renal e DCV, em especial naqueles com valores tensionais normais-altos ($>135/85$ mmHg). Nestes, segundo as diferentes diretrizes, as metas a serem atingidas são de PA igual a 130/80 mmHg ou mesmo $<120-125/70-80$ mmHg, em casos de proteinúria maior que g/24 horas (Tabela 2).

Categorias	Meta (mmHg) mínimo)
Hipertensos estágios 1 e 2 com riscos cardiovasculares baixo e médio	< 140/90 mmHg
Hipertensos e comportamento limítrofe com riscos cardiovasculares alto e muito alto ou com 3 ou mais fatores de risco, DM, SM ou LOA	130/80 mmHg

Tabela 2. Metas de valores da PA para o tratamento da hipertensão. DM: diabetes mellitus; LOA: lesão em órgão-alvo; PA: pressão arterial; RCV: risco cardiovascular; SM: síndrome metabólica. Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial Arq Bras Cardiol 2010;95(1)1-51

Recente metanálise, com inclusão de estudos de coorte prospectivos, teve por objetivo avaliar se a pré-hipertensão associa-se com a incidência de AVE. A análise incluiu 518.520 participantes de 12 estudos dos EUA, China, Japão e Índia. Em sete estudos a pré-hipertensão foi subdividida em duas faixas: uma baixa (PAS 120-129 e PAD 80-84 mm Hg) e uma alta (PAS 130-139 e PAD 85-89 mm Hg). Os autores concluíram que ocorreu associação significativa entre pré-hipertensão e risco de AVE (RR, 1,55), mais elevada no grupo de pré-hipertensos da faixa mais alta (RR, 1,79). A faixa mais baixa não mostrou associação significativa com risco aumentado de AVE. As análises de subgrupos mostraram que a

associação não foi afetada pela raça ou etnia e não foi significativa em maiores de 65 anos³².

Sabendo-se que a HA é mais prevalente e grave em negros do que os brancos, um estudo de coorte prospectivo foi realizado com o objetivo de se esclarecer se a progressão para hipertensão é mais acelerada em negros do que em brancos pré-hipertensos. Foram estudados 18.865 indivíduos (5.733 negros - 30,4% e 13.132 brancos - 69,6%) com idades entre 18 e 85 anos, oriundos de 197 ambulatorios comunitários do sudeste dos EUA, em período de seguimento máximo de 2.550 dias. A mediana do tempo de conversão para HA (quando 50% tornaram-se hipertensos), foi antecipada em 365 dias entre os negros, comparados aos brancos (626 vs 991 dias, $p < 0,001$). Os autores concluíram que conversão de pré-hipertensão para a hipertensão é mais acelerada em negros, o que sugere que intervenções efetivas na fase de pré-hipertensão pode reduzir as disparidades raciais na prevalência de hipertensão³³. A favor de uma intervenção medicamentosa mais precoce em certas condições, é o fato de que a efetividade das MEV para fins de prevenir a evolução de pré-hipertensão não foi testada³⁰. Sabe-se que o resultado prático das recomendações de MEV, apesar de muito importantes é, freqüentemente, decepcionante. Apenas 8% dos pré-hipertensos no estudo de Framingham tiveram uma significativa redução de peso (6,8 kg) e 90% dos obesos que perderam peso voltaram a ganhá-lo, o que leva alguns autores a defenderem a antecipação da intervenção farmacológica³¹

Considerando que o panorama descrito evidencia que boa parte dos indivíduos com pré-hipertensão evoluem inexoravel-

mente para hipertensão, todas as tentativas de alterar o curso clínico desta doença devem ser efetivas. Se a intervenção medicamentosa for de baixíssimo custo, alta eficácia e excelente tolerabilidade poderá ser indicada nesses casos, propiciando redução acentuada na incidência de hipertensão arterial¹⁸. A candesartana já mostrou eficácia, se bem tolerada, enquanto que o ramipril associou-se a muitos casos de tosse.

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, a justificativa para a intervenção medicamentosa em indivíduos com níveis de PA entre 130-139 mmHg / 85-89 mmHg, baseia-se no fato de que metade do ônus atribuível ocorre para PAS entre 130 e 150 mmHg, isto é, incluindo o comportamento limítrofe de PA⁵. Deve-se considerar que nessa faixa de PA há uma grande parcela de portadores de DCV e renal estabelecidas, além de boa parte de indivíduos com DM, doença renal, múltiplos fatores de RCV e síndrome metabólica⁵. Assim, justifica-se que os portadores de doença coronária, AVE, DM tipo 2 e pacientes de alto RCV, recebam tratamento medicamentoso^{5,23,24,25}.

Partindo do princípio que o tratamento medicamentoso da pré-hipertensão pode ser eficaz para prevenir HAS e eventos cardiovasculares, em 2011 foi iniciado, em 24 centros brasileiros de pesquisa, o estudo PREVER um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. O objetivo do estudo é investigar a eficácia e a tolerabilidade da clortalidona e da amilorida *versus* placebo em prevenir hipertensão. Serão seguidos 1.250 pacientes pré-hipertensos de 30 a 70 anos, por um período de 18 meses, para detectar hipertensão e eventos adversos. Trata-se de um estudo brasileiro pioneiro, de grande magnitude,

predominantemente financiado pelo Ministério da Saúde³⁴.

Conclui-se que a pré-hipertensão é uma situação freqüente que, tendo como principal causa um estilo de vida inadequado, deve ser sempre abordada por medidas não farmacológicas - alimentação saudável, prática de atividade física e manutenção do peso adequado, entre outras. Até o momento as diretrizes, extremamente cautelosas, admitem o tratamento farmacológico geralmente em situações de presença de alto RCV ou de prevenção secundária.

Entretanto, é importante reforçar que a principal meta do tratamento anti-hipertensivo é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular e que para tratar adequadamente um hipertenso não basta apenas reduzir a PA. É essencial que se abordem os fatores de risco, além do controle das condições clínicas associadas, com o objetivo de se obter proteção metabólica e prevenir, ou retardar, lesões em órgãos-alvo - coração, rins, encéfalo e vasos sanguíneos¹.

Existem muitas questões em aberto, e insuficientes evidências para recomendar-se a terapêutica medicamentosa para todos pré-hipertensos, ou apenas para os de PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg): custo da terapêutica, segurança para o paciente, tempo de tratamento, seleção do medicamento, dose e, sobretudo, quem deve ser tratado³⁵. Contudo, multiplicam-se as evidências favoráveis a uma abordagem farmacológica mais ampla da pré-hipertensão. A alta e precoce incidência de hipertensão arterial entre indivíduos com pré-hipertensão, bem como a evidência de que alguns anti-hipertensivos reduzem essa incidência, torna atraente a proposta de

intervir com medicamentos nessa faixa de PA³⁰. Novos estudos randomizados deverão esclarecer, brevemente, esta controvérsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ventura HO, Lavie CJ. Antihypertensive therapy for prehypertension. *JAMA* 2011;305(9):940-941.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*. 1967;202(11):1028-1034.
- Frohlich, ED. The necessity for recognition and treatment of patients with "mild hypertension". *JACC*, 1999;34:1369-1377.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. 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.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(supl. 1):1-51.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- The (pre)hypertension limbo: Is it time to lower the treatment bar? Towfighi A, Kelley G. *Neurology* 2011;77:1322-1323.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-1686.
- Wang Y, Wang OJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee Guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-2134.
- King DE, Egan BM, Mainous AG, 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:562-568.
- Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17: 568-573.
- Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113-2118.
- Nery AB, Mesquita ET, Lugon JR. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011;18:233-223.
- Prehypertension and cardiovascular disease risk in the women's health initiative. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB. *Circulation* 2007;115:855-860.
- Mullican DR, Lorenzo C, Haffner Steven. Is Prehypertension a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes? *Diabetes Care* 2009;32:1870-1872.
- Martin JFV, Cipullo JP. Tratamento medicamentoso para a pré-hipertensão: para todos? *Rev Bras Hipertens* 2009;16(1):44-45.
- Julius S, Nesbitt S, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-1697.
- Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *Journal of Human Hypertension* 2008;22:48-50.
- Weissheimer FL. Incidência de hipertensão em uma capital brasileira: estudo de base populacional. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva]. Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso, 2010.
- Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;335:432-441.
- Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens*. 1997;15:783-792.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus:

results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-259.

25. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041.

26. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease. Artery Disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-788.

27. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-691.

28. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-677.

29. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-1076.

30. Fuchs FD, Nin CS, Kobayashi DY. Pré-hipertensão: uma visão a favor do tratamento medicamentoso. *Rev Bras Hipertens* 2009;16(1):108-111.

31. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure – a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008;26:1487-1496.

32. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1330-1337.

33. Progression Is Accelerated From Prehypertension to Hypertension in Blacks Hypertension. 2011;58:579-587.

34. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB et al. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER-prevention trial. *Trials* 2011;12:65-72.

35. Schunkert H. Pharmacotherapy for prehypertension - Mission accomplished? *N Engl J Med* 2006;354:1742-1743.

VALENTIN FUSTER

CARDIOVASCULAR SYMPOSIUM IN BRAZIL



19 & 20

Maio | 2012

WTC SHERATON HOTEL SÃO PAULO

Av. Nações Unidas, 12559
Brooklin Novo | São Paulo | Brasil
04578-903

Organização

Informações:

sbcinscricoes@cardiol.br ou fpenna@cardiol.br

tel: (21) 3478-2750

www.cardiol.br/fuster

