

PERSPECTIVAS DA ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Miguel Gus^{1,2}, Patrícia Guerrero^{1,3}, Flávio Danni Fuchs^{1,2}

1. PPG em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
2. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
3. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Campus de Cascavel.

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular¹. Apesar do progresso em sua prevenção, tratamento e controle, HAS permanece como um desafio de saúde pública^{2,3}.

A relação entre a pressão arterial (PA) e o risco de eventos cardiovasculares é contínua e independe de outros fatores. Quanto maior for a pressão arterial, maior será o risco de ocorrer infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e doença renal. Para indivíduos de 40 a 70 anos de idade, cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica ou 10 mmHg na diastólica dobra o risco de desenvolver eventos cardiovasculares⁴.

O tratamento farmacológico reduz de modo substancial o risco de morbi-mortalidade decorrente de hipertensão. Vários ensaios clínicos têm demonstrado que a terapia anti-hipertensiva está associada a uma redução média do risco de 35 a 40% de acidente vascular cerebral, de 20 a 25% de infarto do miocárdio, e mais que 50% de insuficiência cardíaca⁵. A redução do risco está diretamente relacionada com a redução da PA⁵.

Os primeiros ensaios clínicos que mostraram o benefício da diminuição da PA na redução do risco de desfechos primordiais testaram diuréticos tiazídicos ou beta-bloqueadores contra placebo^{6,7}. A análise conjunta desses estudos mostrou que os tiazídicos em baixas doses (12,5 mg a 25mg) são as drogas que de maneira mais eficaz diminuem a ocorrência de acidente vascular cerebral, eventos coronarianos e insuficiência cardíaca⁸.

Na última década, os ensaios foram direcionados no sentido de comparar os “velhos” agentes (diuréticos e beta-bloqueadores) com as novas classes de anti-hipertensivos, como inibidores da ECA^{9,10,11,12}, antagonistas do cálcio^{9,11,13,14,15}, antagonistas dos receptores da angiotensina II¹⁶ e bloqueadores α -adrenérgicos⁹ como agentes para o tratamento inicial da HAS. Apesar dos resultados terem mostrado eficácia semelhante entre os diversos esquemas terapêuticos para a ocorrência global de eventos, a análise detalhada sobre a ocorrência de alguns desfechos mostrou vantagens do tratamento tradicional. Os diuréticos superaram os bloqueadores do cálcio na prevenção de insuficiência cardíaca em um estudo e aos IECA na prevenção de AVE, em outro^{10,14}. Por essas razões e por críticas quanto à metodologia desses estudos, permaneceram os diuréticos preconizados como drogas de primeira linha¹⁷.

Com os resultados do ALLHAT⁹, tornou-se evidente a superioridade dos diuréticos sobre os antagonistas do cálcio, IECA e bloqueadores α -adrenérgicos. Em 5 anos de seguimento, aproximadamente, não foram observadas, nos três grupos, diferenças em relação ao desfecho primário - infarto do miocárdio fatal e não fatal. No entanto, o anlodipino foi inferior ao diurético na prevenção de insuficiência cardíaca, e o lisinopril na prevenção de acidente vascular cerebral, confirmando os resultados dos estudos INSIGHT¹⁴ e CAPPP¹⁰. Igualmente, de forma surpreendente, o inibidor da ECA, ao ser comparado com a clortalidona, esteve mais associado à insuficiência cardíaca. A superioridade do diurético se deu em todos os subgrupos, incluindo-se diabéticos, sendo maior nos negros.

Houve uma diferença de 4 mmHg na pressão sistólica nesse grupo. Assim, o estudo ALLHAT define com precisão que diuréticos tiazídicos ou congêneres devem ser a primeira escolha para o tratamento da HAS.

IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL NA HAS

Já está bem estabelecida a relação da elevação pressórica com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Conforme os dados fornecidos pela meta-análise de 61 estudos observacionais⁴, os riscos são diretamente proporcionais aos valores pressóricos dos indivíduos, e aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão diastólica e 115 mmHg de pressão sistólica.

Os diversos estudos comparados a placebo e, após, a tratamento ativo, demonstraram os efeitos da diminuição da PA na prevenção dos desfechos clínicos. Especula-se, em análises dos resultados do ALLHAT, que as vantagens dos diuréticos sobre os inibidores da ECA ou antagonistas do cálcio ocorreram, principalmente, devido a sua maior capacidade de diminuir a pressão sistólica, mais, de maneira especial, nos indivíduos de raça negra⁹.

Adicionalmente, na avaliação de 29 ensaios clínicos randomizados⁶, os diuréticos ou beta-bloqueadores foram mais eficazes na diminuição da PA comparado aos inibidores da ECA e antagonistas do cálcio. Neste mesmo estudo, observou-se que a redução do risco para eventos cardiovasculares está relacionada de modo direto com a diminuição da PA, detectando-se redução de 15% por regimes terapêuticos que tiveram como meta uma redução mais intensa da PA. Para acidente vascular cerebral, a redução do risco foi de 23%.

O ensaio clínico VALUE¹⁸ também reforçou esta evidência. O estudo avaliou 15.000 pacientes, com 50 anos ou mais, com HAS tratada ou não e alto risco cardiovascular, randomizados para valsartano, um bloqueador do receptor da angiotensina II, ou para anlodipino, um antagonista do cálcio, durante 4,2 anos. A PA foi reduzida em ambos os tratamentos mas os efeitos da anlodipino sobre a PA foram mais pronunciados nos primeiros meses de medicação. No decorrer do estudo, esta diferença foi atenuada. Igualmente, a prevenção dos diversos desfechos primordiais foi mais acentuada no grupo da anlodipino nos primeiros seis meses de tratamento, quando a diferença na PA entre os grupos era maior. Estes achados sugerem a forte relação entre PA e risco cardiovascular, realçando a necessidade de se controlar a pressão o quanto antes, sobretudo em pacientes hipertensos com alto risco.

TAXA DE RESPOSTA A ANTI-HIPERTENSIVOS ISOLADOS

Nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de anti-hipertensivos na redução da pressão arterial, a monoterapia foi eficaz somente para uma parcela dos pacientes. Em vários ensaios, houve a necessidade de adicionar outro anti-hipertensivo, para manter o controle pressórico dentro dos limites preconizados.

No estudo LIFE ¹⁶, apenas 10% dos pacientes terminaram o estudo em monoterapia em ambos os grupos, tendo como meta uma pressão arterial menor que 140/90 mmHg.

No UKPDS 39 ¹⁹ foram avaliados os efeitos da redução da PA sobre o risco de complicações macrovascular e microvascular em pacientes com diabetes tipo 2. Observou-se que uma proporção similar de pacientes necessitou tomar 3 ou mais agentes para atingir a meta da PA, nos diferentes grupos de tratamento após 9 anos de seguimento (27% a 31%).

No estudo PROGRESS ²⁰, dirigido à avaliação do tratamento anti-hipertensivo em pacientes recuperados de evento isquêmico cerebral, 58% dos pacientes em tratamento com perindopril necessitaram da adição de indapamina para obter controle pressórico.

No estudo VALUE ¹⁸ observou-se a eficácia da monoterapia em apenas 27% no grupo designado para valsartano e de 35% para o grupo da anlodipino.

Em alguns estudos, a proporção de pacientes que necessitou das combinações de fármacos variou conforme os valores de base da pressão arterial dos indivíduos. No ALLHAT ⁹, que recrutou hipertensos no grau I e II, aproximadamente 50% dos pacientes necessitaram usar mais de um fármaco para obter o controle pressórico adequado. No estudo HOT ²¹, que recrutou pacientes com médias pressóricas mais elevadas, a monoterapia teve sucesso somente em 30% da amostra estudada.

ESTUDOS COM ASSOCIAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

São poucos os estudos que tiveram como objetivo inicial comparar combinações de fármacos anti-hipertensivos.

Materson e colaboradores ²² avaliaram a combinação de diferentes fármacos anti-hipertensivos em pacientes resistentes a monoterapia. As combinações que incluíram um diurético tiazídico mostraram-se mais eficazes na redução da pressão sistólica e diastólica, com taxas de 77% e 69%, respectivamente comparados a 46% e 51% nas combinações sem o diurético.

A importância da associação de fármacos é ressaltada na meta-análise de Law e colaboradores ²³, que incluiu 50 ensaios clínicos com diferentes anti-hipertensivos. Os autores constataram existir um efeito aditivo na combinação de anti-hipertensivos, sendo que o efeito da combinação de 3 fármacos, quando comparados a placebo, resultaria em uma diminuição média de 20 mmHg e 10 mmHg na pressão sistólica e diastólica, respectivamente. Transferindo-se estes resultados para uma análise conjunta de estudos epidemiológicos ⁴ pode-se prever que este efeito terapêutico, em uma população de 60-69 anos com uma pressão de 150/90 mmHg, resultaria em redução de 63% no risco de acidente vascular cerebral e 46% no de doença cardíaca isquêmica.

No PROGRESS ²⁰, na análise de subgrupos, observou-se maior eficácia com a terapia combinada de perindopril mais indapamina. Verificou-se uma redução de 12/5 mmHg da pressão arterial e 43% do risco de acidente vascular cerebral, comparada a placebo. Já na terapia isolada com perindopril, observou-se uma redução da pressão arterial de 5/3 mmHg e os efeitos na redução do risco de acidente vascular cerebral foram imperceptíveis.

Brown e colaboradores ²⁴ reconhecem que são poucos os dados disponíveis que direcionam a combinação de agentes anti-hipertensivos. Mesmo assim, estes autores recomendam que a associação deve ser baseada na idade, grupo étnico e atividade do sistema renina-angiotensina, presente em alguns grupos de pacientes hipertensos, tais como jovens caucasianos.

Dados de um estudo observacional que avaliou a influência de diferentes associações de anti-hipertensivos sobre a mortalidade cardiovascular em mulheres em período pós-menopausa, demonstraram que a combinação de diuréticos com antagonistas do cálcio está relacionada a um maior risco de morte cardiovascular, quando comparada com a associação de diurético e beta-bloqueador ²⁵. No mesmo estudo não se observou diferença significativa entre as associações de diurético com inibidor da ECA e diurético com beta-bloqueador.

De modo recente, no estudo ASCOT ²⁶, comparou-se a eficácia do tratamento anti-hipertensivo do anlodipino contra atenolol na prevenção de desfechos primordiais, podendo ser adicionado perindopril no grupo do antagonista do cálcio e bendroflumethiazide no grupo do beta-bloqueador para manutenção do controle pressórico. Apesar dos autores sugerirem ser este um estudo que compara

associações, ele é, na realidade, um ensaio que compara o tratamento inicial com anlodipino versus atenolol. A escolha do atenolol como grupo de comparação, na amostra estudada (basicamente idosos), tornam os resultados desse estudo altamente questionáveis.

ORIENTAÇÕES DE DIRETRIZES QUANTO À ASSOCIAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS NA HAS

Os diversos comitês que abordam as questões sobre tratamento anti-hipertensivo, ressaltam a importância da associação de fármacos, mas não definem quais dessas seriam as mais eficazes ^{3,27,28,29}. As orientações descritas para a escolha dos agentes anti-hipertensivos a serem associados a monoterapia não são claras e não são fundamentadas em resultados de estudos clínicos. Alguns citam as possíveis combinações de agentes em tabelas ou gráficos ilustrativos, porém não abordam os critérios que direcionam na escolha das mesmas ^{3,27,28}. O Consenso Europeu ²⁸ cita 6 fatores que poderiam influenciar na escolha da associação: (a) resposta prévia com uma determinada classe, (b) custo, (c) risco cardiovascular, (d) presença de lesão em órgão alvo devido à doença cardiovascular periférica, doença renal e diabetes, (e) presença de doenças coexistentes e (f) possibilidade de interações medicamentosas com fármacos usados para outras condições no paciente. Além disso, aspectos clínicos tais como idade, diabetes mellitus, nefropatia, doença cerebrovascular e coronariana, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda poderiam orientar na escolha de associações ^{3,27,28}.

A carência de estudos comparativos, tendo como base a associação com diuréticos tiazídicos, seja analisando desfechos clínicos ou mesmo substitutos, como a pressão arterial, talvez explique a dificuldade de orientação pelas diretrizes internacionais e nacionais, no manejo adequado da HAS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manutenção do controle pressórico é a meta primordial no tratamento da HAS com vistas à prevenção de morbidade e mortalidade por causas vasculares. A escolha de uma terapia eficaz é muito relevante, tendo em vista os riscos relacionados à exposição a níveis tensionais elevados. Diante dos resultados do ALLHAT, ensaios que busquem definir a melhor opção de droga a ser adicionada aos diuréticos são pertinentes, atualmente (30). As evidências clínicas neste contexto auxiliariam na organização de protocolos e diretrizes, objetivando um controle adequado da HAS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V, Pearson TA. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996;27:957-1047.
2. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.
3. 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 (JNC VII). *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002;360:1903-13.
5. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
7. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265:3255-64.

8. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with hypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-45.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288 (23):2981-97.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
12. Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-92.
13. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and α -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65.
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
15. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
17. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:89-95.
18. Stevo J, Sverre EK, Michael W, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363:2022-31.
19. Holman R, Turner R, Stratton I, et al. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
22. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. *J Hypertens* 1995;9:791-6.
23. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ* 2003;326:1127-35.
24. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hypertens* 2003;17:81-6.
25. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA* 2004;292:2849-59.
26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (10): 895-906.
27. The Cardiac Society of Brazilian. IV Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:15-22.
28. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
29. World Health Organization. 2003 World health organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
30. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trial. Major clinical trials of hypertension: What should be done next? *Hypertens* 2005;46:1-6.