



## HAS – ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA II: DROGA DE 1º OU 2º ESCOLHA

### ANTAGONISTA

**Dr Miguel Gus**  
**Dr. Flávio Danni Fuchs**

#### Endereço para correspondência:

Serviço de Cardiologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Ramiro Barcelos, 2350  
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil  
Telefone/FAX: 3316-8420  
E-mail: mgus@terra.com.br

#### Introdução:

Hipertensão arterial sistêmica é uma condição de alta prevalência em diferentes países. Conjunto de estudos observacionais, incluindo aproximadamente um milhão de indivíduos, estabeleceu com clareza a relação entre o aumento pressórico e o risco cardiovascular. Por esta análise, se confirma que a associação é contínua e exponencial, começando em valores muito baixos de pressão arterial sistólica (115 mmHg) ou diastólica (75 mmHg) (1). Tal evidência foi incorporada à última diretriz norte-americana de HAS, onde se estabeleceu o conceito de pré-hipertensão (2). Do mesmo modo, deve-se reconhecer que indivíduos mais idosos ou de maior risco, tais como aqueles com passado de eventos cardiovasculares ou diabéticos, têm repercussão absoluta decorrente da elevação da pressão arterial de muito maior magnitude, pois partem de risco basal acentuadamente maior.

Estas evidências colocam a HAS como desfecho intermediário da doença cardiovascular, podendo explicar a ocorrência de 49% dos infartos do miocárdio (IAM) e 61% dos acidentes vasculares encefálicos (AVC) (3). Por esta razão, a escolha do agente anti-hipertensivo inicial no tratamento da HAS deve basear-se em critérios objetivos, tais como seu poder em diminuir níveis pressóricos e desfechos cardiovasculares, assim como melhor relação custo-efetividade.

Os diuréticos tiazídicos constituíram a base do tratamento anti-hipertensivo dos primeiros ensaios clínicos em hipertensos severos, realizados no fim da década de sessenta (4). Visando demonstrar o benefício em hipertensos com níveis pressóricos entre 90 e 105 mmHg, mais de 30.000 pacientes foram randomizados em diferentes estudos, de início, com pacientes mais jovens (4) e, posteriormente, em idosos (6-8). Em sua maioria, o tratamento inicial era baseado em diuréticos tiazídicos e, em alguns, a base do tratamento eram betabloqueadores. A redução média de 40% na incidência de acidentes vasculares encefálicos prevista em estudos observacionais, foi atingida pela análise conjunta desses ensaios. Entretanto, ao contrário dos 25% de redução de eventos coronarianos, prevista nos estudos populacionais, houve redução 16% na incidência desses desfechos, originando-se debate sobre as possíveis causas pelas quais os diuréticos seriam menos eficazes do que o previsto na prevenção de eventos coronarianos (5). As explicações caíram sobre os prováveis efeitos adversos dos diuréticos sobre o metabolismo dos carboidratos, apesar da ausência de evidências em ensaios comparativos (9-11). Essa hipótese metabólica foi base para elaboração de novos estudos visando demonstrar a superioridade de novas classes

terapêuticas sobre o tratamento tradicional, baseado em diurético e betabloqueadores. Igualmente, os efeitos dos tiazídicos sobre o metabolismo do potássio e do ácido úrico foram analisados em estudos observacionais ou subanálises de ensaios clínicos.

No fim da década de noventa e início do novo milênio, uma série de ensaios foi elaborada com objetivo de testar a superioridade das novas classes de anti-hipertensivos, em especial dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do cálcio sobre o tratamento tradicional, baseado em diuréticos ou betabloqueadores. Apesar da ausência de estudos comparativos até então, houve significativo aumento na prescrição dessas novas classes terapêuticas, baseado em possíveis benefícios farmacodinâmicos ou sobre desfechos substitutos. A análise cuidadosa desses estudos evidenciou alguns equívocos metodológicos e, principalmente, ausência de superioridade das novas drogas. Em realidade, em alguns ensaios, o tratamento baseado em tiazídico em baixa dose mostrou-se superior (11-16).

Na presente revisão, apresentam-se as justificativas para que inibidores de ECA não sejam a primeira escolha no tratamento anti-hipertensivo.

#### 1. Incapacidade de suplantar os diuréticos tiazídicos na diminuição de eventos cardiovasculares:

O Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) é a maior e melhor evidência sobre a estratégia inicial no tratamento farmacológico anti-hipertensivo (17). Mais de 40.000 pacientes foram randomizados para o tratamento inicial com clortalidona (12.5 to 25 mg/dia), amlodipina (2.5 to 10 mg/dia), lisinopril (10 to 40 mg/dia) ou doxazosina (2 to 8 mg/dia), em desenho duplo-cego com seguimento médio de 4.9 anos.

Maior incidência de AVE, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca (ICE) fizeram com que o braço da doxazosina fosse interrompido de maneira prematura. A circunstância dos desfechos combinados de mortalidade total, AVE, doença coronariana e eventos cardiovasculares (DCV) totais foi semelhante entre os três grupos. No entanto, em uma série de desfechos secundários pré-especificados, houve vantagem em favor dos diuréticos. Ocorreu maior incidência de ICE (38%) no grupo da amlodipina, assim como maior ocorrência de AVE (15%), DCV (10%), ICE (19%) e revascularização miocárdica (10%) no grupo que recebeu lisinopril. As desvantagens dos IECA ocorreram, em especial, nos pacientes de raça negra.

As vantagens da clortalidona podem ser atribuídas às pequenas diferenças, principalmente na pressão sistólica, ao longo do seguimento, as quais, de modo evidente, não foram suplantadas por supostos benefícios farmacodinâmicos dos IECA ou bloqueadores do cálcio.

Os resultados desse estudo fizeram que o JNC-VII recomendasse diuréticos como droga inicial no tratamento anti-hipertensivo, na grande maioria dos hipertensos (2). Independente de qualquer visão enviesada, o conjunto de evidências desse grande ensaio demonstra que diuréticos são, pelo menos, tão eficazes quanto as drogas anti-hipertensivas mais novas, como os IECA.

## 2. Diabetes e a escolha do agente anti-hipertensivo

Apesar dos resultados do ALLHAT, ainda persiste debate sobre a escolha inicial do tratamento anti-hipertensivo, como ficou demonstrado nas recomendações do Consenso Europeu sobre hipertensão arterial sistêmica, aonde os resultados do ALLHAT são, de certa forma, contestados, e todas as classes terapêuticas são iguadas (18).

Um dos argumentos utilizados por aqueles que defendem os IECA como agentes anti-hipertensivos iniciais seria sua superioridade em relação aos diuréticos tiazídicos na prevenção da diabetes melito tipo 2 (DM2). Considerando-se a importância da DM2 como fator de risco, esta classe teria maior capacidade de prevenir desfechos cardiovasculares primordiais. Este benefício dos IECA foi demonstrado no ensaio ALLHAT, onde, após quatro anos de seguimento, a incidência de diabetes foi de 11,6%, 8,8% e 8,1% no grupo clortalidona, amlodipina e lisinopril, respectivamente. No entanto, este fato não resultou em benefícios significativos na diminuição de desfechos cardiovasculares primordiais, como foi discutido antes (17).

Análise diferenciada nos indivíduos mais idosos do ALLHAT, o qual se constitui em grupo de maior risco, confirmou a observação de que diuréticos tiazídicos promovem maior elevação de glicemia e incidência de diabetes do que outros fármacos anti-hipertensivos. A maior elevação da glicemia e ocorrência de DM2 não se associou, entretanto, com pior prognóstico cardiovascular entre os pacientes tratados com clortalidona em comparação a lisinopril e anlodipino (19). O conjunto desses achados permite interpretar que a elevação de glicemia por clortalidona não é deletéria e pode ser decorrente de mecanismos distintos ao do DM2, tais como o da redução do potássio sérico, como demonstrado em elegante revisão (20). O fato de clortalidona reduzir de maneira mais efetiva a pressão arterial pode também contribuir para maior

proteção cardiovascular, a despeito da elevação da glicemia.

## 3. Os inibidores da ECA e a preservação da função renal

Diferentes diretrizes apontam os IECA ou os inibidores dos receptores de angiotensina II (BRA) como agentes de primeira linha em pacientes com nefropatia diabética ou não diabética devido a um potencial efeito nefroprotetor da função renal, independente de sua atividade anti-hipertensiva. Tal idéia é resultado de ensaios clínicos onde, em parcela significativa, grupos de controle receberam placebo. Diante do conhecimento do risco absoluto de diabéticos com DM2, o benefício do efeito exercido pela queda pressórica não pode ser isolado. Metanálise que inclui estudos com e sem pacientes diabéticos não demonstrou vantagens dos IECA na prevenção da disfunção renal ou doença renal terminal. Os benefícios apenas foram identificados nos estudos controlados com grupo placebo, mas nestes houve, do mesmo modo, redução significativa da pressão arterial (21).

Em análise do estudo ALLHAT, igualmente não foram identificadas vantagens do lisinopril na prevenção de disfunção renal. Comparando-se com clortalidona, pacientes que receberam o IECA como agente anti-hipertensivo inicial não tiveram incidência menor de doença renal terminal, independente de sua função renal prévia (RR, 1,34; IC95% 0,87-2,06 e RR, 0,98; IC 95% 0,73-1,31 para disfunção leve e moderada a severa, respectivamente) (22).

## Conclusões

O conjunto das evidências não aponta superioridade dos IECA sobre os diuréticos tiazídicos para diminuir eventos cardiovasculares ou renais, mesmo em subgrupos de pacientes de risco, como os portadores de DM2 ou de disfunção renal. Pela facilidade de administração, baixo preço e baixa frequência de efeitos adversos, dentro do contexto da prevenção primária, os tiazídicos permanecem sendo agentes de primeira linha no tratamento inicial da HAS, na maior parte dos pacientes. Considerando-se que 50% ou mais dos hipertensos necessitam de mais de um anti-hipertensivo para a obtenção do controle pressórico, ainda deve ser investigada qual seria a melhor droga a ser associada a esta primeira opção. Por certo, os IECA constituem-se numa opção muito atrativa, e tal associação já é utilizada em parcela significativa de hipertensos não controlados.

## Referências Bibliográficas

1. 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.

2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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.

3. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992

4. 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.

5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38

6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265:3255-64.

7. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: *Br Med J* 1992; 304:405-12.

8. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-85.

9. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer P, et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS): final results. *JAMA*. 1993; 270:713-724

10. Phillip T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J,

Wellek S. Randomized, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *BMJ* 1997; 315:154-159.

11. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.

12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-16.

13. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahölof B, Lanke J, Webster PO, 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; 354:1751-56.

14. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65

15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

16. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study (letter to the editor). *Lancet* 2002; 359: 2203

17. 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: 2981-97

18. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003, 21:1011-1053

19 Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA et. al. Fasting Glucose Levels and Incident Diabetes Mellitus in Older Nondiabetic Adults Randomized to Receive 3 Different Classes of Antihypertensive Treatment: A Report From the antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166:2191-22012.

20. Zillich AJ, Garg J, Sanjib B, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219-224.

21. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et. al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis *Lancet* 2005; 366: 2026–33

22. Rahman M, Pressel S, Davis BR et.al Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165:936-946