

# Hipertensão arterial: o melhor tratamento para o paciente deve ser escolhido com base no julgamento clínico dos dados científicos existentes.

Nelson Robson Mendes de Souza\* e Nelson Albuquerque de Souza e Silva\*\*

\*Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Setor Pesquisa Clínica, da Faculdade de Medicina da UFRJ.

\*\*Professor Titular de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ. Assessor para Doenças Crônicas da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro.

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de óbitos no Brasil e em nosso Estado do Rio de Janeiro, sendo responsáveis por 30% da mortalidade proporcional<sup>1</sup>. O Acidente Vascular Encefálico (AVE), seguido da doença cardíaca isquêmica (DCI), são as mais freqüentes dentre estes óbitos por DCV<sup>1</sup>. Vários estudos de coorte, o melhor desenho de estudo para definir causalidade ou associação entre um determinado fator de risco e um determinado evento ou desfecho, têm demonstrado consistentemente a relação entre os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), com vários eventos clínicos que têm como base fisiopatológica a obstrução do vaso provocada por lesões ateroscleróticas da parede das artérias, associada ou não à trombose arterial<sup>2</sup>. Quanto maior o nível da PAS ou da PAD, maior é o risco de acidente vasculoencefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência renal, aneurisma de aorta e de mortalidade cardiovascular por estas doenças, tanto no homem como na mulher e tanto maior o risco quanto maior for a idade do paciente. Esses eventos são referidos como desfechos clinicamente relevantes. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para o AVE e a ICC, o segundo maior fator de risco para a insuficiência renal crônica (suplantada, apenas, pelo diabetes mellitus) e um dos fatores de risco de importância para a DCI, juntamente com a dislipidemia, a obesidade, o tabagismo, o diabetes mellitus e o sedentarismo, entre outros. Assim, a HAS seria responsável por 35% de todos os eventos cardiovasculares, incluindo 49% dos casos de ICC<sup>2</sup>. Sabe-se que estes fatores de risco cardiovascular freqüentemente associam-se entre si. Assim, mais de 50% dos pacientes diabéticos apresentam hipertensão arterial associada; 60% dos hipertensos apresentam dislipidemias e 15% são diabéticos; a presença de obesidade aumenta o risco de hipertensão arterial em todas as faixas de idade, desde a infância, chegando a ser este aumento de 10 a 12 vezes, na faixa etária entre 20 e 29 anos de idade<sup>3</sup>. Associa-se também ao diabetes e às dislipidemias e assim por diante. Mais recentemente têm-se demonstrado que diversas alterações genéticas ou polimorfismos influenciam os níveis de pressão arterial e em complexa rede causal com os fatores de risco cardiovascular conhecidos modificam a pressão arterial e a ocorrência de doenças cardiovasculares<sup>4</sup>. Estas complexas associações indicam que a redução da mortalidade cardiovascular não será alcançada apenas com a redução da pressão arterial. Para que isto seja possível, teremos que interferir nos diversos fatores inter-relacionados, os quais também influenciam a própria resposta terapêutica às drogas anti-hipertensivas.

Inúmeros ensaios clínicos em grandes populações têm demonstrado que o tratamento da HAS, tanto com algumas drogas anti-hipertensivas existentes quanto com mudanças no estilo de vida, têm reduzido o risco de AVE, fatal ou não, outros eventos cardíacos e morte por qualquer causa, em mulheres ou em homens e com baixa ocorrência de eventos adversos importantes sobre a qualidade de vida ou até com a melhoria da mesma<sup>5-8</sup>. A Tabela 1 resume os resultados de uma metanálise desses estudos com relação a alguns eventos clinicamente relevantes:

Com base nesses resultados, poderíamos raciocinar que qualquer nova droga, colocada no mercado após ensaios que demonstrem ser a mesma capaz de baixar a pressão dos hipertensos, seria também capaz de diminuir a morbimortalidade das doenças cardiovasculares. Por mais atraente e lógica que pareça esta afirmação, ela

pode não ser verdade. Por exemplo, se provocarmos uma sangria importante em um indivíduo hipertenso, poderíamos baixar a sua pressão arterial, mas provavelmente não aumentaríamos a sua probabilidade de sobrevivência. Em outras palavras, o tratamento dos hipertensos visa não somente à mudança de suas cifras tensionais (desfecho substituto), mas à diminuição da morbimortalidade cardiovascular e geral (por qualquer causa), ou seja, visa à redução dos desfechos clinicamente relevantes. Portanto, a nova droga anti-hipertensiva deve ser capaz de reduzir a probabilidade de ocorrência dos desfechos clinicamente relevantes em maior percentual (maior redução do risco absoluto) que os tratamentos que já demonstraram ter essa eficácia. Não podemos aceitar a eficácia da droga apenas no desfecho substituto (por exemplo, na redução da pressão arterial, ou da proteinúria, ou ainda, a não influência sobre os níveis dos lipídios séricos). Devemos exigir mais ainda, isto é, que a nova droga mostre resultados benéficos nas condições fora dos estudos científicos, isto é, na prática clínica diária, ou seja, a droga precisa também ser eficiente.

#### A evidência científica: o ensaio clínico e a importância do julgamento clínico de seus resultados

Para que o clínico possa avaliar criticamente a eficácia e eficiência das dezenas ou centenas de drogas novas que entram no mercado anualmente prometendo maravilhas, é preciso conhecer pelo menos os princípios básicos de metodologia científica, para que possa julgar se os resultados dos estudos publicados são ou não confiáveis e se podem, ou não, ser aplicáveis aos seus pacientes. O melhor e mais confiável desenho de pesquisa atual, para demonstrar se um tratamento é eficaz, isto é, se diminui a morbimortalidade cardiovascular e geral, é o ensaio clínico<sup>9</sup>.

O ensaio clínico é um experimento em que os pacientes são alocados para grupos distintos de intervenções a serem comparadas. Esta alocação aos grupos de estudo é feita de forma randomizada, ou seja, a distribuição aleatória dos pacientes para os grupos de estudo é feita de tal forma que cada paciente incluído no estudo tem chances iguais de cair em qualquer um dos grupos definidos. Para um experimento com dois grupos, um deles é o grupo em que testamos uma nova droga e o outro, o grupo controle, ao qual damos um comprimido análogo, mas contendo uma substância inerte (placebo). A randomização dos pacientes nos garante que, tanto os fatores que conhecemos como os que desconhecemos e que poderiam influenciar os resultados independentemente da intervenção estudada, fiquem distribuídos de modo balanceado entre os grupos de estudo. A observação seqüencial dos pacientes e a medida dos resultados são duplo-cegas, isto é, nem o paciente nem o médico sabem quem está utilizando a droga ativa ou a “droga” inerte. Quando já existe uma droga comprovadamente eficaz para a patologia em estudo, por motivos éticos, utiliza-se esta substância no grupo controle, no lugar do placebo. Podemos também utilizar como intervenção não uma droga, mas um tratamento não medicamentoso e comparar este com um outro grupo que não faça o tal tratamento. Nesses casos, por motivos óbvios, geralmente o estudo é cego apenas para os pesquisadores que observam o efeito, pois o paciente saberá, por exemplo, que está fazendo uma dieta especial. Observe que o fato de ser classificado como um ensaio clínico randômico não garante que o mesmo seja de qualidade. Temos que analisar diversos itens do ensaio para aceitá-lo:

- a população selecionada para estudo deve representar ou ser semelhante aos casos clínicos que lidamos em nossa prática diária;
- os critérios de inclusão e exclusão de pacientes têm que ser bem definidos e sem tendências para beneficiar um tratamento ativo;
- o processo de randomização precisa ser descrito;

**Tabela 1**  
**Tratamento antihipertensivo. Redução de morbi-mortalidade**  
**Meta-análise – estudos randomizados (1980 a 1955)\*\***

Eventos Clínicos	Diurético (dose alta)	Diurético (dose baixa)	Beta bloqueador
AVC	51%*	34%*	29%*
Eventos coronarianos	1%	28%*	7%
Insuficiência Cardíaca	83%*	42%*	42%*
Mortalidade Cardiovascular	22%*	24%*	11%
Mortalidade Total	12%*	10%	5%

\* Estatisticamente significante \*\* Psaty & Furberg. JAMA 1997; 277:739

- as intervenções devem ser padronizadas e obedecer aos conhecimentos de farmacogenética e farmacodinâmica;
- as medidas clínicas devem ser capazes de medir o que se quer observar, sem grandes margens de erro;
- a análise dos dados ou os métodos estatísticos utilizados precisam ser apropriados ao estudo e suas limitações ou erros discutidos; vieses precisam ser minimizados;
- o tempo de observação precisa ser adequado ao desfecho que se quer medir;
- o número de pacientes que permanece até o final do estudo deve ser o mesmo ou próximo ao número que iniciou o estudo;
- não deve haver cruzamentos (mudanças de intervenção durante o estudo) e nem co-intervenções (outras intervenções que possam afetar o resultado independente da intervenção sob estudo).
- Os interesses secundários ou conflitos de interesses dos autores envolvidos precisam ser explicitados.

Mesmo quando há referência de que o estudo é duplo cego, isto pode não ser realmente verdadeiro - problema comum em drogas que mexem com algum dado biológico, por exemplo, frequência cardíaca. Portanto, inúmeros são os fatores que podem alterar os resultados dos estudos e todos precisam ser criticados minuciosamente. Outro problema que precisamos considerar é o referente à relevância clínica e à relevância estatística dos resultados. O ideal é que ambas coexistam, isto é, que haja diferença estatística relevante (a diferença observada tem baixíssima probabilidade de ter ocorrido ao acaso) e que a diferença seja clinicamente relevante (diferença com magnitude suficiente para beneficiar os pacientes e mudar a conduta médica). Em muitas pesquisas, pelo grande número de pacientes selecionados para o estudo, pequenas variações da PA (às vezes de 1 mm) podem ser estatisticamente relevantes, embora possam ser negligenciáveis do ponto de vista clínico. Observe-se que se a prevalência da HAS fosse muito baixa, mesmo se a droga fosse eficaz, poderíamos não reduzir, de maneira significativa, a morbimortalidade cardiovascular da população geral. Como em nosso país a prevalência de HAS é alta, da ordem de 30% para nível de corte de PA•140/90mmHg<sup>10,11</sup>, esse fator torna-se de importância quando analisamos as indicações para tratamento. O controle da HAS fará baixar as taxas de morbimortalidade devido às doenças cardiovasculares, principalmente se for feito em conjunto com o controle dos diversos fatores de risco cardiovascular já conhecidos e que, freqüentemente, associam-se ao paciente com hipertensão arterial, conforme mencionado acima. Apesar de ser possível que certas drogas desenvolvidas para controlar a HAS (desfecho substituto) possam melhorar desfechos clinicamente relevantes de um paciente, independentemente de sua ação anti-hipertensiva, como tem sido referido para os IECAs<sup>12</sup>, ainda necessitam-se de mais estudos que demonstrem estes benefícios adicionais. Metanálise recente não observou tal benefício extra com o uso dos IECAs<sup>13</sup>. Por outro lado, pode-se ter drogas que controlam um desfecho substituto associado a um desfecho clinicamente relevante e, no entanto, não melhoram esse desfecho. Por exemplo, as arritmias cardíacas podem ser controladas por antiarrítmicos da classe IA pós-IAM e, no entanto, levaram a um aumento ao invés da diminuição esperada da mortalidade cardiovascular<sup>14,15</sup>. Em outras palavras, existem fármacos que, apesar de conseguirem controlar a pressão arterial tão bem como os diuréticos e b-bloqueadores, não conseguem diminuir desfechos de relevância clínica como estas drogas fizeram. Como exemplo a doxazosina, que apesar de ter reduzido a pressão arterial do mesmo modo que a clortalidona (o tratamento controle neste ensaio clínico), aumentou em mais de duas vezes a ocorrência de insuficiência cardíaca<sup>16</sup>. Faltam dados com medicamentos de outras classes de drogas anti-hipertensivas, demonstrando que com o mesmo controle pressórico podem-se obter efeitos benéficos maiores que os já demonstrados com os tiazídicos e β-bloqueadores<sup>13,17</sup>.

O tratamento da HAS, apesar de trazer benefícios, pode produzir problemas e alterações na dinâmica de vida, que para determinado paciente pode ser inaceitável e não se configurar útil para o mesmo. Assim, a decisão clínica de tratar precisa ser individualizada e deve levar em conta o prognóstico do paciente e suas perspectivas e anseios de vida, ou seja, o valor que o paciente atribui ao possível benefício e ao possível malefício (efeitos adversos) do tratamento, bem como ao risco do não tratamento<sup>18</sup>. Quando tratamos um grupo de pacientes com uma determinada droga, mesmo que esta tenha demonstrado eficácia nos ensaios clínicos, temos que ter a noção de que apenas uma parte dos pacientes a serem tratados será beneficiada com a mesma; para alguns, a doença seguirá sua história natural. Por isto precisamos compreender melhor qual a probabilidade de o indivíduo se beneficiar ou não com o tratamento.

A diferença observada entre os percentuais dos desfechos clinicamente relevantes no grupo placebo e no grupo ativo de um ensaio clínico, após um determinado tempo de tratamento, é chamada de redução de risco absoluto (RRA). A RRA é igual à probabilidade observada do evento clinicamente relevante, com o tratamento A, na dose empregada e pelo período de tempo do estudo, menos a probabilidade observada do mesmo evento, com o tratamento B, na dose empregada e pelo mesmo período de tempo. Podemos expressar também esta diferença

ou relevância clínica da droga como o “Número Necessário para Tratar” (NNT = 1 / redução do risco absoluto)<sup>19,20</sup>. O NNT expressa, portanto, o número de pacientes que precisam ser tratados durante aquele período de tempo e na dose utilizada, para reduzir 01 evento clinicamente relevante (se o grupo tratado teve um resultado melhor que o não tratado). Quanto menor for o nível de risco cardiovascular do paciente - com melhor prognóstico -, no início do tratamento, maior será o número de pessoas a serem tratadas para conseguir diminuir um evento (desfecho) clinicamente relevante e, portanto, menor será a probabilidade de estarmos ajudando um dado paciente. O efeito benéfico da droga é, em geral, tanto maior quanto pior for o prognóstico do paciente e vice-versa. Portanto, devemos ser mais agressivos em reduzir os níveis tensionais ou de outros fatores de risco, nos pacientes de pior prognóstico<sup>17, 18</sup>. Nem todos os pacientes respondem em igual intensidade e esta maior ou menor resposta pode ser dependente da associação dos fatores de risco presentes e da base genética de cada um. Mesmo quando há o controle de um fator de risco, por exemplo, a HAS, o risco de evento cardiovascular não se reduz ao mesmo nível dos indivíduos que nunca foram hipertensos para um mesmo nível de pressão arterial (efeito residual do fator de risco). Por exemplo, os hipertensos diabéticos: a diminuição da pressão arterial e do colesterol reduz o risco de eventos, mas o risco residual ainda permanece elevado<sup>21, 22</sup>.

Expressar os resultados de um ensaio clínico através da Redução Relativa de Risco (RRR) ou do Risco Relativo (RR) determina uma falsa impressão de benefício. Essas maneiras de apresentar os resultados dos estudos apenas expressam, como o nome indica, a relação entre os riscos nos dois grupos de intervenção. Expressar os resultados como Redução do Risco Absoluto ou como NNT nos dá uma idéia mais real do benefício, pois nos indicam de qual nível inicial de risco o grupo partiu. A RRR é definida como o risco observado com o tratamento no grupo controle menos o Risco observado no grupo tratado com a droga em teste, em relação ao risco no grupo controle. O Risco Relativo é definido como o risco observado no grupo controle em relação ao risco no grupo tratado. Assim, se o risco no grupo controle após 05 anos de observação for de 4% e o risco no grupo tratado for de 3,6%, teríamos uma RRA de 0,4% ou um NNT de 250 e uma RRR de 10% ou ainda um risco relativo de 0,90. Todos estes números expressam os mesmos resultados, mas quando expressos como RRR (10%) nos dão uma falsa impressão de um melhor benefício da droga do que se tivessem sido expressos como RRA (0,4%) ou como NNT (1 evento evitado para 250 pacientes tratados por 5 anos).

Outro conceito importante é o referente a custos e a relação custo/benefício. No caso das drogas anti-hipertensivas o custo do tratamento basicamente é dado pelo custo da medicação e, em nosso meio, também pelo custo do tratamento das complicações já existentes e os benefícios pela redução dos desfechos clinicamente relevantes<sup>23</sup>.

Sabemos que existem formas de tratamento não medicamentoso eficazes: exercício físico, perda de peso, diminuição da ingestão de sódio, gorduras saturadas ou de bebidas alcoólicas. Além de melhorar o controle da hipertensão, as intervenções não medicamentosas têm ação sobre outros fatores de risco cardiovascular e mesmo sobre a doença cardiovascular. Se bem planejadas, apresentam baixa probabilidade de risco de causar malefício para o paciente. Sendo assim, o medicamento só deverá ser associado ao tratamento não medicamentoso se houver risco cardiovascular elevado, definido por lesão de órgão alvo, associação de fatores de risco, nível da HAS acima de moderado, diabéticos, insuficiência renal, doença cardíaca estabelecida e alto risco de doença cardíaca isquêmica em 10 anos – • 15% de risco para DCI ou • 20% para DCV em tabelas de risco apropriadas<sup>6</sup>. A(s) droga(s) a ser(em) utilizada(s) deve(m) ser eficaz(es) e com custos aceitáveis<sup>6,23</sup>. O tratamento dos pacientes de risco moderado ou baixo, que não se enquadrem nas exceções acima, só é aceitável se a droga for de muito baixo custo, muito segura (baixa probabilidade de causar problemas ao paciente) e for do anseio do paciente, após a demonstração da baixa probabilidade de ajudá-lo (NNT alto). O benefício do tratamento, mostrado nos ensaios clínicos, por vezes é difícil de generalizar e deve ser interpretado como sendo apenas para os mesmos medicamentos usados no ensaio, em doses próximas das empregadas e para pacientes com características semelhantes às dos selecionados para a pesquisa.

Dessa forma, devemos ter cuidado em estender os efeitos benéficos ou maléficos de uma droga a outras drogas, mesmo que sejam da mesma classe (mesmo grupo químico). Por exemplo, apesar de vários trabalhos referirem que um IECA melhoraria os desfechos clinicamente relevantes em pacientes com doença cardíaca isquêmica, independente da função cardíaca (estudo HOPE<sup>24</sup>), outra pesquisa recente<sup>25</sup> não conseguiu demonstrar que o quinapril melhora os desfechos relevantes, em relação ao placebo, em pacientes com doença cardíaca isquêmica e função sistólica cardíaca normal.

Além de eficaz (diminuir os desfechos clinicamente relevantes), o tratamento deve ser eficiente, isto é, deve ser possível sua utilização na prática clínica diária. Para isso, a droga deve ter um custo aceitável, posologia adequada

e não complexa, gosto suportável, efeitos colaterais de baixa intensidade e prevalência, utilidade em população ampla, interação com outras drogas em nível aceitável.

Os dados advindos de diversos tipos de estudo com boa metodologia científica demonstram alguns fatos que devem ser considerados ao decidirmos tratar um paciente com HAS:

1. O risco de eventos cardiovasculares correlaciona-se melhor com a pressão sistólica do que com a pressão diastólica<sup>26</sup> e o tratamento da hipertensão sistólica isolada previne eventos cardiovasculares maiores em idosos<sup>27</sup>;
2. A relação de risco é melhor com medidas realizadas fora do consultório médico<sup>26</sup>;
3. A pressão arterial consistentemente diminui (10/8 mmHg) com o uso apenas de placebo<sup>26</sup>;
4. A queda adicional da pressão arterial com tratamento ativo é modesta (7-9,5/4-6,5 mmHg)<sup>26</sup>;
5. O tratamento não medicamentoso é útil no controle da pressão arterial<sup>8, 28-32</sup>;
6. O tratamento medicamentoso tende a produzir quedas mais expressivas que o tratamento não medicamentoso;
7. Pacientes de maior risco para doença cardiovascular são os mais beneficiados pelo tratamento<sup>27</sup>;
8. Os idosos beneficiam-se do tratamento da HAS – NNT = 18 para tratamento medicamentoso<sup>33</sup>;
9. O principal fator de risco para eventos macrovasculares - AVE, doença arterial coronariana - nos pacientes diabéticos é a HAS, e o controle desta é de fundamental importância no tratamento destes pacientes<sup>17</sup>;
10. Há evidência de que o tratamento agressivo da pressão arterial (controlar a PA para níveis abaixo de 130/80) é benéfico, principalmente em pacientes de alto risco – como diabéticos e pacientes com insuficiência renal<sup>34</sup>.

Essas observações implicam em dar mais ênfase na pressão sistólica e medidas da pressão arterial em casa, necessidade de sempre utilizar o tratamento não medicamentoso e tratar mais agressivamente pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares.

#### Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial

É referido como grau de recomendação A, isto é, “definitivamente recomendado” por todas as diretrizes de diferentes sociedades e governos<sup>6, 35, 36</sup>.

As mudanças no estilo de vida não só previnem o aparecimento da HAS como ajudam a reduzir o risco cardiovascular global por ação conjunta sobre vários outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes, dislipidemias, alcoolismo) com custo e risco mínimos, além de poderem ser eficazes no tratamento da HAS, tendo melhor custo/benefício, principalmente, na hipertensão leve<sup>6, 30, 32</sup>. Desta forma, esse tratamento é de primeira escolha nos casos em que o risco cardiovascular é no máximo moderado (ausência de lesão de órgão alvo, associação de menos de dois fatores de risco e nível da PAS < 160 e/ou PAD < 100 mmHg). Quando somente essas medidas não conseguem controlar a HAS, tornam-se úteis para reduzir o número e a dosagem das medicações<sup>8, 29, 32, 37</sup>.

As mudanças de estilo de vida são: emagrecer, para quem tiver excesso de peso (IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup>) ou com aumento da cintura abdominal (maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres); redução da ingestão de álcool para no máximo 30ml de etanol/dia (aproximadamente 720 ml de cerveja, 300ml de vinho e 60ml de bebida destilada), sendo metade da dose para mulheres, asiáticos e descendentes, indivíduos magros e idosos; redução de sódio para 6g (100 mmol) por dia; ingestão adequada de cloreto de potássio [5,4 g/dia (90mmol)]; ingestão de cálcio e magnésio em quantidades adequadas para cada faixa etária; suspensão de tabaco e diminuição da ingestão de colesterol para redução do risco cardiovascular; aumentar atividade física aeróbica (no mínimo 30 min por dia ao menos por três dias na semana, sendo ideal a atividade diária); dieta rica em frutas frescas, vegetais, peixe, grãos integrais, aves, nozes (ou similar) e pobre em gordura saturada (substituída por monossaturada e poliinsaturada), carne vermelha e açúcar<sup>32</sup>. Um artigo recente, usando metanálise, observou queda da pressão arterial quando de aconselhamento e educação de pacientes para mudanças de hábitos de vida, programa de exercício físico e monitorização da pressão arterial<sup>30</sup>. Apesar da mensagem otimista, falta ainda mais consistência de dados - poucos trabalhos obtidos para a metanálise e impossibilidade de associar as várias modificações do estilo de vida. Além disso, há a necessidade de evidências que confirmem a eficiência do aconselhamento e se há benefícios em relação ao tratamento medicamentoso isolado<sup>29</sup>. Chamamos atenção, no entanto, para um fator de risco cardiovascular de fundamental importância e pouco comentado na literatura

médica: *classe socioeconômica*. Vários dos fatores de risco cardiovascular conhecidos (tabagismo, sedentarismo, obesidade, dislipidemias, alcoolismo, etc.) associam-se nas pessoas de classe econômica mais baixa. Desemprego aumenta o risco de morte e aumenta em mais de quatro vezes a probabilidade de alcoolismo, além de aumentar a pressão arterial. O indivíduo analfabeto tem cinco vezes mais chances de ser hipertenso do que o indivíduo de nível superior de escolaridade. Quanto piores as condições de habitação ou mais baixo o nível profissional, maior a mortalidade. Até o baixo peso, ao nascer, em geral associado à baixa classe socioeconômica, tem sido associado a maior prevalência de fatores de risco e doenças cardiovasculares na idade adulta, induzindo, possivelmente, a alterações genéticas<sup>38</sup>. Esses dados indicam claramente que sem melhorar as condições de vida da população, com melhoria de salário, moradia, saneamento básico, escolaridade e educação, por exemplo, não conseguir-se-ão reduções significativas da prevalência ou incidência dos fatores de risco cardiovascular e conseqüentemente da morbimortalidade pelas doenças cardiovasculares. Portanto, o tratamento não medicamentoso deve sempre incluir a melhoria das condições de vida da população e a redução das enormes desigualdades sociais existentes no Brasil.

### Controle da ingestão de sódio

Há vários problemas para analisar o controle de sódio e sua ação no tratamento do paciente hipertenso e na prevenção da HAS. Geralmente, as mudanças de estilo de vida introduzidas são múltiplas e saber qual é o efeito isolado do sal é difícil. Além disso, a manutenção de baixa ingestão de sódio é difícil, sendo possível a redução moderada do mesmo. Os índios Yanomami, que desconhecem o sal, não apresentam hipertensão arterial<sup>39</sup>. Trabalhos experimentais em animais e restrição de sódio são consistentes com o efeito do mesmo sobre a HAS, mas faltam ensaios clínicos que demonstrem ação nos desfechos relevantes<sup>32</sup>. Considerando o baixo risco para o indivíduo de uma restrição moderada de sal e os benefícios na redução da medicação, massa muscular cardíaca e HAS<sup>32</sup>, a recomendação de restrição moderada da ingestão de sal, provavelmente, é útil. O TOMHS<sup>40</sup> observou que a restrição de sal associada à perda de peso era equivalente a estas medidas mais o uso de tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, a não ser para os diuréticos tiazídicos que apresentam pequeno efeito adicional quando da associação. O controle de sódio em metanálises de ensaios randomizados<sup>28, 32</sup> consistentemente têm demonstrado reduções modestas, mas significativas da PAS e PAD, tanto em jovens como em indivíduos de meia idade<sup>32</sup> e idosos<sup>41</sup>. Há possibilidade de que a redução de sódio na infância leve a uma proteção para a hipertensão na vida adulta<sup>32</sup>. Além disso, o controle da ingestão de sódio tem papel positivo na proteção para cálculo renal, osteoporose e diminuição da massa ventricular esquerda<sup>32</sup>. Há relato de redução da incidência de hipertensão apenas com a restrição de sódio, mas sem significado estatístico<sup>42</sup>.

### Perda de peso

Revisão recente da Cochrane observou que mesmo uma pequena redução do peso (em torno de 4 – 8 % do peso corporal total) leva a uma redução da PAS e PAD (em torno de 3 mmHg)<sup>37</sup>. Este tipo de abordagem foi menos eficiente que o tratamento medicamentoso, mas mostrou-se útil na redução da dose e número de medicamentos anti-hipertensivos<sup>37</sup>. Dessa forma, acumulam-se dados sobre a eficiência do controle de peso para a redução da pressão arterial<sup>7, 29–31, 37, 42</sup>. Trabalho recente de acompanhamento de longo prazo demonstrou que o controle do peso conseguiu reduzir a incidência de hipertensão<sup>42</sup>.

### Exercício físico

O exercício físico tanto em mulheres, esforço vigoroso<sup>43</sup>, como em homens<sup>44</sup> mostrou-se útil na redução de doença coronariana. Nos homens, houve redução de todas as causas de mortalidade, inclusive coronariana, independente da ação sobre outros fatores de risco<sup>44</sup>. Nas mulheres, na pós-menopausa, o exercício físico, principalmente vigoroso, demonstrou ser útil na preservação da massa óssea<sup>45</sup>. Pesquisa recente<sup>44</sup> refere queda de risco de hipertensão, quando há prática de caminhada, em homens. Esse benefício se mantinha até mesmo para caminhada vigorosa de 30 min uma vez por semana. Para cada 26 pessoas que caminhavam 20 min ou mais, diariamente, um caso de hipertensão era prevenido. Estudo recente, com metanálise<sup>46</sup>, sobre o papel do exercício físico para o controle de peso e redução de hemoglobina glicosilada em diabéticos demonstrou que o exercício reduz a hemoglobina glicosilada, mas não reduz o peso (maior ingestão de alimento? redução de outras atividades do dia-a-dia?). A redução obtida do nível da hemoglobina glicosilada determinaria diminuição de 9% de infarto do miocárdio e 24% de complicações microvasculares<sup>46, 47</sup>.

### Dieta

Estudo usando a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)<sup>48</sup> conseguiu demonstrar queda da PAS, em pacientes com hipertensão sistólica isolada. Trabalhos usando dieta para perda de peso demonstraram ser a dieta efetiva na redução da PAS e PAD<sup>31, 32</sup>.

### Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial

Algumas considerações retiradas dos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos são de importância para a escolha da medicação.

A queda da pressão arterial é aproximadamente igual entre os diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, IECAs, antagonistas dos canais de cálcio<sup>49-52</sup>. Metanálise mais recente observou maior queda da pressão sistólica nos pacientes tratados com tiazídicos<sup>53</sup>. O estudo HANE observou que a melhor resposta e efetividade (controle após um ano) foram com o atenolol<sup>52</sup>. Apesar de haver diminuição nas taxas de AVEs, eventos cardiovasculares e mortalidade total com altas ou baixas doses de tiazídicos, apenas em baixa dose (até 25 mg/dia) houve diminuição de evento arterial coronariano, mesmo com um melhor controle da PA com as doses maiores de tiazídicos<sup>53, 54</sup>.

Os efeitos adversos e a descontinuidade do tratamento são semelhantes para diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, IECAs e antagonistas dos canais de cálcio. Há estudos que referem melhor qualidade de vida com tiazídicos e acebutolol<sup>52, 55</sup>. Em revisão mais recente a suspensão de tiazídicos, por efeitos adversos, foi menor que os  $\beta$ -bloqueadores, antagonistas de canais de cálcio e IECAs (neste último, a diferença não tinha significância estatística)<sup>54</sup>.

Mudanças no perfil glicídico ou lipídico com os tiazídicos, em baixa dose, e os  $\beta$ -bloqueadores cardiosseletivos, isolados ou em associação, são mínimas e transitórias. Desaparecem após 1 ano de uso e não existem evidências que essas modificações afetem o benefício desses medicamentos sobre a morbimortalidade cardiovascular<sup>56, 57</sup>. A ação dos tiazídicos, em baixa dose, sobre a glicemia, o ácido úrico e o potássio é pequena, podendo ser usados em pacientes com hiperuricemia e sendo benéfico em diabetes tipo 2<sup>17, 53, 58</sup>. Não há necessidade de repor potássio<sup>53, 54</sup> nestas doses de tiazídicos.

Não há diferença significativa na regressão da hipertrofia ventricular esquerda com o uso dos tiazídicos em relação aos IECAs, antagonistas dos canais de cálcio e  $\beta$ -bloqueadores<sup>54</sup>.

Nos pacientes idosos e/ou com hipertensão sistólica isolada, os tiazídicos são de primeira escolha e os  $\beta$ -bloqueadores são menos adequados, a não ser que haja coronariopatia ou insuficiência ventricular esquerda associadas<sup>33, 34</sup>.

Quando analisamos as últimas revisões sistemáticas sobre drogas anti-hipertensivas, havia, pela metodologia utilizada e estudos selecionados, discrepância entre as mesmas em relação à morbimortalidade. Em uma das metanálises, os tiazídicos em altas doses,  $\beta$ -bloqueadores e os antagonistas de canais de cálcio, apesar de terem reduzido a mortalidade geral, eventos cardiovasculares e AVEs, não reduziram significativamente a morte ou doença arterial coronariana. Já os tiazídicos em baixa dose reduziram todos esses desfechos, havendo redução absoluta de risco para eventos cardiovasculares totais de 5,7% (NNT para 5 anos de tratamento de 18), e melhor desfecho entre todas as drogas, inclusive IECAs<sup>53</sup>. Uma outra metanálise observou excesso de infarto agudo, ICC e eventos cardiovasculares maiores nos antagonistas de canais de cálcio, quando comparados às mesmas classes de medicação acima, e com a clonidina<sup>59</sup>. Uma terceira metanálise não observou diferença de desfechos relevantes entre as quatro classes de medicamentos já referidos, sendo todos eficazes e seguros. Pequenas diferenças observadas entre as drogas foram creditadas à diminuição da pressão sistólica<sup>13</sup>. Observe que os quatro grupos de medicação foram mais eficazes que o placebo nos desfechos clinicamente relevantes.

Os resultados, por vezes discordantes desses estudos, são devidos a diversos fatores como: seleção de pacientes, padronização diversa das intervenções, medidas clínicas inadequadas, análises estatísticas diversas e outros problemas metodológicos que não cabem aqui analisar em profundidade. Apesar disso, essas revisões, de modo geral, enfatizam a inexistência de vantagens das drogas ditas “novas” sobre as drogas ditas “velhas” (tiazídicos e beta bloqueadores), havendo, inclusive, no caso dos antagonistas de cálcio, a possibilidade de piora dos desfechos em relação à coronariopatia. Artigo recente de Rassi Jr.<sup>60</sup>, com análise dos resultados de

ensaios clínicos recentes, em que houve comparação entre drogas ditas novas e antigas, demonstra que no máximo as drogas ditas novas são tão eficazes que as ditas mais antigas. Na verdade o termo droga antiga ou velha é pejorativo e não condiz com a verdade. As drogas que já têm densidade de informação científica para serem usadas conseguiram superar o teste do mercado e continuaram competitivas; as mais novas ainda precisam ser testadas para confirmar sua utilidade. Talvez o grande pecado dessas drogas seja a perda de patente pelos fabricantes, fato que também já ocorre com os IECAs mais testados (lisinopril, enalapril e captopril) e para alguns antagonistas dos canais de cálcio (amlodipina, nitrendipina, nifedipina), o que determina queda dos preços da medicação e perda do monopólio da mesma. Writh em carta publicada no CMAJ<sup>61,62</sup> discute o papel da indústria farmacêutica na realização de estudos que visem seus interesses e sua posterior divulgação nos consultórios médicos (através de marketing agressivo) e o poder desse tipo de conduta sobre a prescrição. Alguns autores, por este motivo, vêm determinando como padrão de qualidade de 'guideline' a identificação clara dos agentes financiadores da pesquisa, dos responsáveis pelo desenvolvimento e seus possíveis conflitos de interesse<sup>63</sup>. O mesmo tem ocorrido em relação à pesquisa clínica.

Recentemente concluiu-se um dos maiores ensaios clínicos, ALLHAT<sup>64</sup>, já realizados para comparar o uso de clortalidona versus amlodipina ou lisinopril em mais de 33.000 pacientes com hipertensão arterial e alto risco cardiovascular. Mais uma vez, e achamos agora de modo conclusivo, o diurético mostrou-se superior às duas outras drogas, tanto na redução da pressão arterial como na redução de algumas das formas de doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, eventos cardiovasculares combinados e AVC).

Assim, por terem dados científicos de boa densidade, concordantes em todas as metanálises pesquisadas e agora no ALLHAT, por serem seguros e com o menor custo entre as drogas anti-hipertensivas, os tiazídicos, principalmente em baixa dose, são indubitavelmente, no presente estágio de nosso conhecimento científico, a melhor escolha para o tratamento anti-hipertensivo de primeira linha. Além disso, quando usados isoladamente, os tiazídicos são capazes de controlar entre 50 e 60% dos hipertensos<sup>48,53,54</sup>.

Os  $\beta$ -bloqueadores (metoprolol, atenolol, bisoprolol, propranolol, nadolol) podem ser utilizados como drogas de primeira linha<sup>50,51</sup>, principalmente em situações especiais. Mas os dados científicos de benefício dessas drogas são de menor densidade sobre os desfechos clinicamente relevantes, além de serem mais caros que os tiazídicos. Nos pacientes com angina de peito, IAM e miocardiopatia hipertrófica, essas medicações possuem indubitável efeito benéfico e representam indicação para a primeira escolha<sup>65</sup>. O mesmo pode-se dizer para os pacientes com HAS e migraína<sup>65</sup>.

Os IECAs (captopril, lisinopril, maleato de enalapril, trandolapril) são drogas seguras, apresentam dados com densidade menor que os diuréticos e  $\beta$ -bloqueadores em relação aos desfechos clinicamente relevantes, diminuem menos a pressão arterial e têm menor impacto sobre morbimortalidade cardiovascular<sup>66,67</sup> do que as duas classes de medicamentos referidas acima, além de apresentar custo muito mais elevado que as mesmas. Dessa forma a melhor indicação para os IECAs seria como droga de segunda linha<sup>66</sup>, quando os diuréticos ou  $\beta$ -bloqueadores não possam ser usados ou em situações especiais, para as quais seus benefícios possuem sólida base científica, como nos casos com disfunção ventricular esquerda<sup>34,66</sup> e na presença de nefropatia diabética<sup>66,68</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio não são drogas de primeira escolha para o tratamento anti-hipertensivo, são caros e em geral apresentam piores resultados. Observe-se que em idosos, população com alta prevalência de hipertensos e, geralmente, com maior risco para doença cerebrovascular, os antagonistas de cálcio podem ser indicados, quando os diuréticos não forem suficientes ou falharem no controle pressórico<sup>33,34</sup>. Nos diabéticos, visto os resultados com a nisoldipina<sup>69</sup>, essas medicações devem ser usadas como drogas de terceira linha, em associação com as outras drogas, até que se tenham dados mais consistentes sobre a segurança da mesma nesse grupo de pacientes.

Bloqueadores de canais AT1 apresentam quantidade limitada de dados científicos, muitos com sérios problemas metodológicos em sua realização para sua inclusão na prescrição médica mesmo como droga de segunda ou terceira linha. Não há ensaios clínicos com densidade e qualidade suficientes que demonstrem a ação benéfica sobre a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade total. Metanálise recente não conseguiu demonstrar redução das taxas de hospitalização e da mortalidade em relação a ICC com os Bloqueadores de AT1<sup>70</sup>. Sua utilização em situações em que há benefício na utilização dos IECAs, mas que estes não possam ser usados, deve ser evitada, visto na maioria das vezes os efeitos dos IECAs serem suportáveis e



as contra-indicações serem idênticas para as duas classes de droga<sup>71</sup>. Além disso, se houver outra droga que comprovadamente possa ter ação sobre a redução da morbidade e mortalidade na mesma circunstância, essa deve ser prioritariamente usada.

Dessa forma, os tiazídicos devem ser as drogas de primeira escolha, seguida dos  $\beta$ -bloqueadores, caso não haja controle pressórico ou este seja parcial. Nos casos de haver resposta parcial ou falha terapêutica de uma das drogas anteriores, introduzir os IECAS. O mesmo deve ser feito quando ocorrerem efeitos colaterais importantes das drogas de primeira escolha (as duas ou uma delas) e houver necessidade de melhorar o controle pressórico. Após a introdução das três classes ou quando por impedimento de efeito colateral, contra-indicação ou ineficácia de uma delas, os antagonistas dos canais de cálcio devem ser pensados. Para situações especiais, podemos escolher fármacos que possam trazer vantagens adicionais, além do controle da pressão arterial (Tabela 2). Outras drogas só devem ser usadas em contextos especialíssimos, como a hidralazina associada aos nitratos nos casos de ICC que não possa usar IECA por efeito colateral. Essa droga também é útil quando da necessidade de medicação venosa na gravidez<sup>6</sup>. Já a metildopa é a droga de eleição na gravidez<sup>6</sup>. Na gestose hipertensiva, essa droga é paliativa – no aguardo da maturação pulmonar fetal –, sendo o tratamento definitivo o parto.

Prevenção da hipertensão em indivíduos e em uma população: outras abordagens terapêuticas.

Podemos atuar em prevenção da HAS em vários níveis:  
Em termos individuais (tratamento ambulatorial):

#### 1. Prevenção primária:

Onde o alvo é a população que apresenta risco de HAS – obesos, ganho de peso recente, diabéticos, história familiar em parentes de primeiro grau, em que o principal objetivo é realizar o controle de fatores de risco tanto para hipertensão como para outras doenças cardiovasculares, via tratamento não medicamentoso ou modificação do estilo de vida;

#### 2. Prevenção secundária:

O alvo é o paciente já hipertenso, mas sem doença cardiovascular ou renal presentes. Nesses casos, associaríamos o tratamento medicamentoso às mudanças de hábito de vida, na dependência do grau de risco – nível da PA (PAS>160 e/ou PAD>110 mmHg), presença de mais de dois fatores de risco cardiovascular associados e presença de lesão de órgão alvo ou com baixo risco cardiovascular para tabelas específicas;

#### 3. Prevenção terciária

Nos hipertensos com lesão de órgãos alvo. Nessa circunstância, o emprego da droga cardiovascular deve seguir uma dinâmica própria (drogas anti-hipertensivas em situações especiais – ver tabela 2), mas sempre associada a mudanças importantes no estilo de vida.

Medidas coletivas ou para toda a população (promoção de saúde)<sup>72-76</sup>

Nesses casos, a estratégia não é mais para grupos de risco, mas a promoção da saúde com medidas preventivas que possam atingir toda a população, na tentativa de evitar que apareçam os fatores de risco, ou seja, desviar a curva de distribuição da pressão arterial e dos outros fatores de risco cardiovascular para a esquerda. Essas medidas, mesmo que modifiquem muito pouco o nível dos diversos fatores de risco envolvidos, podem, pelo grande número de pessoas atingidas, serem muito efetivas para a redução da morbimortalidade cardiovascular em geral. No caso da HAS, a redução de poucos milímetros (2-3mmHg) em toda a população é mais efetiva na redução da morbimortalidade, que o controle de todos os hipertensos com PAD • 105 mmHg<sup>76</sup>. Dessa forma, mudanças benéficas no estilo de vida, melhorias nas condições de trabalho, moradia, nível educacional e renda da população podem determinar grande redução na incidência da HAS e outros fatores de risco e, principalmente, sobre os desfechos clínicos relevantes. Vale aqui lembrar que os índios Yanomami<sup>34</sup> não apresentam nenhum caso de hipertensão arterial, não são obesos e seu colesterol total é abaixo de 140 mg%, todos estes “resultados” sem o uso de qualquer droga.

As estratégias para obtenção dessas mudanças podem ser as mais diversas:

**Tabela 2**  
**Tratamento anti-hipertensivo em situações especiais**

Classe de medicações	Indicação mandatória	Provável efeito benéfico	Usar com cuidado	Nunca usar
Diuréticos	- Droga de escolha para HAS - ICC - Hipertensão sistólica isolada / Hipertensão idosos	- Osteoporose. - Diabetes tipo 2	Gota	
β-bloqueadores	- Angina estável. - IAM - Síndrome coronariana aguda - Taquicardias e fibrilação atrial. - HAS em pós-operatório; - Em pacientes pós-cirurgia cardíaca. - miocardiopatia hipertrófica	- ICC estabilizada - Hipertireoidismo - Enxaqueca - Tremores essenciais - Diabetes tipo 2	- Diabetes tipo 2 descontrolado ou de difícil controle; - Bloqueios cardíacos - Asma/DPOC - Doença arterial periférica	- Bloqueio cardíaco avançado. - ICC grave descompensada - Asma/DPOC com broncoespasmo - Doença arterial periférica avançada
IECAs	- Infarto com disfunção sistólica; - ICC - Diabetes tipo 1 com nefropatia	- Nefropatia - Diabetes tipo 2 - Ins. Renal crônica - IAM - Síndrome coronariana aguda / – angina.	Ins. Renal com creatinina > 3,0 mg/dL.	- Gravidez - Estenose de art. renal bilateral ou em rim único. - Ins. renal e aumento de K
Bloqueador de canais de cálcio	- HAS e uso de imunossupressores (ciclosporina) - Angina vasoespástica	- Idosos / Hipertensão Sistólica isolada.	Diabéticos	
Bloqueador dos canais ATI		- Se não puder usar as outras quatro classes acima	Ins. Renal com creatinina > 3,0 mg/dL.	- Gravidez - Estenose de art. Renal bilateral ou em rim único. - Ins. renal e aumento de K.

**Situação especialíssima: Gravidez**

Informação	Primeira escolha	Seguros e eficazes na fase tardia da gravidez	Pode determinar hipotensão súbita	- Anomalias fetais e óbitos. - Não devem ser usados	- Não usar na gestose hipertensiva. - Pode ser usado em sensíveis ao sal e sem gestose hipertensiva	- Anti-hipertensivo parenteral de escolha
Drogas	α-agonista central (Metildopa)	β-bloqueador (metoprolol, atenolol, labetalol)	Antagonistas do Cálcio	Bloqueadores AT1 e IECA	- Diuréticos (tiazídicos)	- Vasodilatador Direto (hidralazina)

1. Legislação sobretaxando produtos nocivos, diminuindo o teor de sal e gorduras dos produtos industrializados, exigindo rótulos informativos e não de grande apelo emocional para os alimentos industrializados ou substâncias tóxicas (por exemplo, bebida alcoólica e tabaco), proibição de propaganda de substâncias e alimentos nocivos (álcool, tabaco, lanches rápido, etc); incentivar, via diminuição de taxas, alimentos e substâncias que melhoram o controle pressórico e/ou a saúde da população.
2. Empreender ações para conscientização nas escolas e oferecer os alimentos e substâncias adequadamente preparadas nas mesmas e em todos os órgãos públicos.
3. Políticas de governo, de melhoria de renda e geração de emprego, combate à pobreza, aumento da oferta e qualidade de escolas, políticas de transporte, alimentação/agricultura, saneamento básico e habitação.
4. Ação participativa da sociedade civil para adoção nas empresas de cardápios saudáveis, prática de atividade física, educação formal e melhoria das condições de trabalho.

Essas ações, descritas de modo genérico, podem de maneira importante reduzir não só a incidência e prevalência da HAS e outros fatores de risco, mas sobretudo a mortalidade geral e morbidade e mortalidade cardiovascular, visto a grande associação de fatores socioeconômicos com todas as doenças, principalmente as cardiovasculares<sup>77-79</sup>.

Enfim, são mudanças que envolvem vários setores públicos: Ministérios ou Secretarias Estaduais ou Municipais de Saúde, Agricultura, Educação, Ciência e Tecnologia, Trabalho, Assistência Social, Fazenda, entre outras, além do setor Legislativo e de toda a sociedade civil.

A grande vantagem dessa abordagem é que, se bem escolhidos os fatores a serem controlados, *prioritariamente os fatores de risco sociais*, não só haveria redução da prevalência de HAS, mas de outros fatores de risco para doença cardiovascular – diabetes, dislipidemia, sedentarismo, obesidade - e queda da morbidade e mortalidade cardiovascular, além de efeitos positivos sobre neoplasias, morte por causas externas e até por doenças infecciosas, com possíveis repercussões sobre a mortalidade cardiovascular<sup>80</sup> ou até mesmo sobre a capacidade competitiva do país.

A efetividade de tal modelo já foi testada em outros países com resultados muito interessantes. Atualmente, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro está desenvolvendo projeto com esse tipo de abordagem, o Programa de Intervenção Multifatorial e Intersectorial em Enfermidades Não Transmissíveis (PRIMINENT), utilizando como modelo o projeto CARMEN<sup>80</sup>, da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Portanto, baixar a pressão arterial não é o único objetivo do tratamento da Hipertensão Arterial. O objetivo final é a redução dos desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes e para que isto seja alcançado é necessário intervir na complexa rede causal das doenças cardiovasculares com ações conjuntas que envolvam o setor de saúde e outros setores de atuação, conforme mencionado acima e que resultem em melhores condições de vida para a população - aumento do capital social.

#### Referências bibliográficas

1. Chor D, Fonseca MJM, Andrade C.R., Weissmann W, Lotufo PA. Doenças Cardiovasculares: panorama da mortalidade no Brasil. *Os Muitos Brasís: saúde e população na década de 80*, org.: Minayo MA. Hucitec - Abrasco, São Paulo - Rio de Janeiro 1995; p. 57-86.
2. Padwal R, Straus S.E., Macalister F. A. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001; 322: 977 – 980.
3. Bloch KV, Klein CH; Souza e Silva NA, Nogueira AR; Campos LHS. Hipertensão Arterial e Obesidade na Ilha do Governador – Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Cardiol.* 1994; 62: 17-22.
4. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE et al: Genetic determinants of Hypertension. Identification of candidate phenotypes. *Hypertension* 2000; 36: 7-13.
5. Mulrow CD; Pignone M. What are the elements of good treatment for hypertension? *BMJ* 2001; 322: 1107 – 1109.
6. British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society, *Journal of Human Hypertension* 1999; 13:569-592.
7. Lyfe style and hypertension. *Bandolier* 51 1998; 5(5):5.
8. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Long term weight loss and changes in blood pressure: results of the

- trials of hypertension prevention, phase II, *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
9. Atallah A N., Castro AC. *Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica*. - São Paulo: Lemos-Editorial, 1998.
  10. Mendes-Souza NR. Fatores de risco cardiovascular em motoristas de ônibus. (*dissertação de mestrado*), Niterói, UFF. 1999; 121-125.
  11. Lessa I, Mendonça GAS, Teixeira MTB. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: dos fatores de risco ao impacto social. *Bol Of Sanit Panam*, 1996; 120(5):389-413.
  12. ACE-inhibitors for renal disease and diabetes?. *Bandolier* 89 2001; 8(7):1-3.
  13. Staessen JA, Wang Ji-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
  14. Epstein AE, Bigger JT JR, Wyse DG, et al Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression after myocardial infarction (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:14-19.
  15. Goldstein S, Brooks MM; Ledingham R, et al. Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation* 1995; 91: 79-83.
  16. Antihypertensive Therapy and Lipid Lowering Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) *JAMA* 2000; 283: 1074-1078.
  17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-719.
  18. Mulrow CD; Pignone M. Using cardiovascular risk profiles to individualise hypertensive treatment. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001; 322: 1164– 1166.
  19. NNTs for preventive interventions *Bandolier* 16 June 1995; 1:1.
  20. Evidence based drug therapy: What Do the Numbers Means? *Therapeutics Letter* 15 aug/set/oct 1996.
  21. Ganda OP (commentary). Review: Interventions that lower cholesterol levels or blood pressure in diabetic patients prevent cardiovascular disease. *ACP Journal Club (ACPJC)* 2002; 137:3.
  22. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effects of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
  23. Polanczyk CA. Decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica baseada em análises econômica. *Rev Bras Hipertens* 2002; 9: 29–34.
  24. Hope Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N England J Med* 2000; 342: 145-153.
  25. Pitt B, O'Neil B, Fedman R, Ferrari R, Schwartz L et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemical hearth disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87:1058-1063.
  26. Letter 8, *Therapeutics Letters* July/august 1995.
  27. Ferruci L, Fuberg CD, Penninx BW et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001; 104:1923 – 1926.
  28. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials *JAMA* 1996; 275: 1590-1597.
  29. Hypertension and weight loss. *Bandolier* 84 2001; 8(2):6.
  30. Boulware LE, Daumit GL, Frick KD, Minkovitz CS, Lawrence RS. An evidence-based review of patient-centered behavioral interventions for hypertension. *Am J Prev Med* 2001; 21(3):221-232.
  31. Elmer PJ, Grimm R JR, Laing B, Grandits G, Svendsen K et al. Lifestyle intervention: result of Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995; 24(4):378-388.
  32. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on sodium and pressure: A critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35:858-863.
  33. Treatment of Hypertension in the Elderly *Bandolier* 15 May 1995; 122.
  34. Ferdinand KC. Capítulo 4 – Situações e populações especiais In: VI Relatório Internacional do Joint National Committee sobre prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial. Publicado por NIH nº 98-4080 novembro 1997; pág 41-53.
  35. Kaplan NM. Capítulo 3: Prevenção e tratamento da Hipertensão Arterial in: VI Relatório Internacional do Joint National Committee sobre prevenção, detecção, avaliação e tratamento da hipertensão arterial. Publicado por NIH nº 98-4080 novembro 1997; pag119-39.
  36. The Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2000 Canadian Hypertension Recommendations: A summary. *Can J Cardiol* 2001; 17(5): 535-538.

37. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, et al. Dietry to reduce body weight for controlling hypertension in adults. (Cochrane Review) in: The Cochrane Library issue 3 2002; Oxford: Update software.
38. Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birth weight. *Lancet* 2002; 359: 1036-37.
39. Mancilha-Carvalho JJ, Carvalho JV; Lima JAC, Souza e Silva NA; "Ausência de Fatores de Risco de Doença Coronária em Índios Yanomami e Influência da Aculturação na Pressão Arterial" *Arq. Bras. Cardiol.* 1992; 59: 275-283.
40. Liebson PR, Grandits GA, Prineas RJ, Grimm RH Jr, et al. comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for changes in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment o Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91(3):698-706.
41. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologi Interventions in Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161(5):685-693.
42. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klang MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduce on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; 35:544-549.
43. Walking and hearth disease in women, *Bandolier* 68 1999; 6(10):3.
44. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S et al. Walking to work and risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999; 131:21-26.
45. Bone mass and exercise in women, *Bandolier* 68 1999; 6(10):2.
46. Franks P, Griffin S (commentary) Review: exercise training reduces HbA<sub>1c</sub> levels but not body mass type 2 diabetes mellitus. *ACP Journal Club (ACPJC)* 2002; 136(3):100.
47. Stratton LM, Adler AL, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) *BMJ* 2000; 321:405-412.
48. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic Hypertension. *Hypertension* 2001; 38:155-158.
49. Letters 7, *Therapeutics Letters* may/june 1995.
50. Hasson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, et al. randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 234(9192):1751-1756.
51. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NL, et al. Health outcome associated with anhypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9):739-745.
52. Philipp T, Anauf M, Distler A, Holzgreves J. Michaelis, et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. On behalf of the HANE Trial Research Group. *BMJ* 1997; 315: 154-159.
53. Wright JM, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999; 161(1):25-32.
54. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 1: Thiazide diuretics. *CMAJ* 2000; 163(1):57-60.
55. Grimm RHJr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, Macdonald RH et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment on Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157(6)638-648.
56. Weir MR, Moser M. Diuretics and b-blockers: Is there a risk for dyslipidemia? *Am Heart J* 2000; 139:174-84.
57. Lakshaman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and b-blockers do not have adverse effects at 1year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999; 159(6)551-558.
58. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB et al. Effect of diuretic-based anhypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 276(23)1886-1892.
59. Pahor M, Psaty BM, Aldermam MH, Applegate WB, Willianson JD. Health outcomes associated with first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-1954.
60. Rassi Jr. A: Tratamento da hipertensão arterial baseado em evidências. *Rev Bras Hipertens* 2002; 9:41-53.
61. Wriqth JM The author responds. Letters. *CAMJ* 2001; 164(2)178.
62. Wriqth JM The value of industry-sponsored studies of initial antihypertensive therapies. eLetters. *CAMJ* 2001; 164(13)1832-a.

63. Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G. Appraisal instrument for clinical guidelines. St George's Hospital Medical School, London, May 1997.
64. 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 blockers vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): JAMA 2002; 288: 2981-2997.
65. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2: b-blockers. *CMAJ* 2000; 163(2):188-192.
66. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 3: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 2000; 163(3):293-296.
67. Walma E, Thomas S (commentary). Captopril was not more effective than conventional treatment in hypertension and lead to an increase in stroke. *ACP Journal Club (ACPJC)* 1999; 13:18.
68. Adreucci VE, Gallieni M, Brancaccio D. ACE Inhibitors and progression of chronic renal insufficiency: Contribution of Italian Clinical Research. *J Nephrol* 1997; 11(3):105-109.
69. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
70. Jong P, Demers C, Mckelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure; meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:463-470.
71. Kitzman DW (commentary). Review: Angiotensin-receptor blockers do not reduce mortality or hospitalization rates in heart failure. *ACP Journal Club (ACPJC)* 2002; 137:48.
72. Rose G. Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1991; 84(3):1405-1409.
73. Costa EA. Qual a prioridade: Baixo ou Alto Rico Cardiovascular? Uma Homenagem Científica a Geoffrey Rose. *Arq Bras Cardiol*, 1994; 62(5):289-295.
74. Gus M: Fatores de risco em aterosclerose: o risco dos indivíduos e das populações *Arq Bras Cardiol*, 1994; 63(5):433-434.
75. Labonte R, Thompson P. Promoting Health Health in Canada Minister of Supply and Services Canada, 1993; (Cat. H30-286'1993E; ISBN 0-662-211103-0).
76. Gus M, Fuchs FD. Obesidade e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64(6):565-570.
77. Gupta R, Gupta VP, Ahluwalia NS. Education Status, coronary heart disease, and coronary risk factor prevalence in a rural population of India *BMJ* 1994; 309:1332-1446.
78. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88: 1973-1998.
79. Rose G, Marmot MG. Social class and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1981; 45(1):13-19.
80. Organizacion Panamericana de la Salud/Oficina Regional de la OMS para Europa. Protocolo Y Diretrizes – Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de Enfermedades No Transmisibles (CARMEN/ CINDI), 1997.