

O impacto do tratamento da hipertensão arterial além do controle da pressão arterial: benefício real ou potencial?

Ayrton Pires Brandão, Andréa Araujo Brandão, Maria Eliane Campos Magalhães, Elisabete Vianna de Freitas, Emilio Cesar Zilli, Maria de Fátima França e Roberto Pozzan

Setor de Hipertensão arterial - Disciplina de Cardiologia
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Introdução

Os benefícios a longo prazo do tratamento da hipertensão arterial foram bem estabelecidos no período compreendido entre o final dos anos 50 e começo dos 60. Eles foram medidos por redução da mortalidade, ao longo de cinco anos, em cerca de 30 a 40%, quando comparados a indivíduos não tratados, usando-se medicamentos da época como ganglioplégicos, reserpina, hidralazina e, mais tarde, diuréticos.

Os primeiros grandes estudos envolvendo o tratamento de pacientes com hipertensão arterial grave foram o *Veterans Administration Cooperative Study Group I*¹, com a inclusão de pacientes com pressão arterial diastólica de 115 a 129 mmHg, e *Veterans Administration Cooperative Study Group II*², que incluiu pacientes com cifras diastólicas de 90 a 114 mmHg. No primeiro estudo, iniciado em 1963, 73 homens foram tratados com drogas hipotensoras da época, tais como diuréticos, reserpina e hidralazina; outros 70 homens foram colocados em placebo, ambos os grupos com cifras pressóricas diastólicas entre 119 e 129 mmHg. O estudo foi interrompido após um ano e meio face à grande redução de morbimortalidade observada no grupo tratado em comparação ao grupo placebo. No segundo estudo, com número maior de pacientes, cinco anos de observação e usando-se as mesmas drogas, os resultados foram claramente favoráveis aos pacientes tratados com drogas ativas.

Esses estudos marcaram o início da evidência de que todos os pacientes hipertensos deveriam ser tratados com drogas ativas, abrindo caminho para que outras drogas fossem pesquisadas e aplicadas na clínica com grande sucesso. Dessa maneira, surgiram inúmeros estudos que propiciaram a realização de metanálises, publicadas ao longo da década de 90, que demonstraram de forma inequívoca o benefício do tratamento da hipertensão arterial, independente da idade, raça, sexo e das drogas hipotensoras utilizadas³.

Por outro lado, a hipertensão arterial isolada ou em associação com outros fatores de risco cardiovascular, tais como dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, sobrepeso/obesidade, respondem pela grande prevalência de aterosclerose em todas as etnias, responsáveis por uma enorme taxa de morbimortalidade em todo o mundo e com repercussões socioeconômicas desastrosas.

Do ponto de vista clínico, a hipertensão arterial associada ou não à aterosclerose se expressa principalmente pela doença miocárdica isquêmica, pelo acidente vascular encefálico e pela insuficiência cardíaca, sendo estes os desfechos usualmente mais utilizados para avaliar os benefícios na maioria dos estudos envolvendo drogas hipotensoras.

Dispõe-se, nos dias atuais, de cinco grupos principais de agentes hipotensores, a saber, por ordem de aparecimento no mercado: diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II. Os resultados dos estudos que

embasaram o emprego destas drogas em pacientes hipertensos não são significativamente diferentes quanto à redução da pressão arterial. No entanto, quando analisados em conjunto através da metanálise, avaliando-se os desfechos finais - acidente vascular encefálico, doença coronariana e insuficiência cardíaca – foram verificadas que as reduções de risco para estas doenças foram 38%, 16% e 40%, respectivamente⁴. Os benefícios obtidos nestes estudos foram atribuídos, quase que exclusivamente, ao abaixamento da pressão arterial.

A questão que se impõe nos dias de hoje é se haveria alguma diferença, experimental e/ou clínica, entre estes diferentes agentes terapêuticos, quanto ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares nos pacientes portadores de hipertensão arterial.

Considerações Fisiopatológicas

O endotélio cardiovascular é considerado cada vez mais como um importante órgão regulador da função cardiovascular, tanto no indivíduo sadio como no doente. Estima-se que seja o maior órgão do corpo humano, equivalendo em massa a cinco vezes o peso normal do coração e em extensão a uma área equivalente a cinco vezes o tamanho de uma quadra de tênis⁵.

Também é reconhecido como um importante órgão endócrino, desempenhando um papel estratégico na interface entre o sangue e o organismo como um todo, executando ou intermediando uma grande variedade de ações reguladoras; por exemplo, ele tem função relevante na permeabilidade capilar, regulando o transporte de água e solutos e dos lípides plasmáticos, participação nos processos inflamatórios e imunológicos, na angiogênese e ainda no crescimento e proliferação celular, além de ações anticoagulantes, fibrinolíticas e antitrombóticas.

Mas a sua maior contribuição talvez esteja mais relacionada com a homeostase cardiovascular, mantendo a fluidez do sangue, graças a um ajuste permanente do calibre dos vasos sanguíneos modulados por fatores vaso-relaxantes e vasoconstritores produzidos no endotélio. Estes fatores são conhecidos como fatores de relaxamento dependente do endotélio (FRDE), cujos representantes mais conhecidos são o óxido nítrico e a bradicinina e os fatores de constrição dependentes do endotélio (FCDE), expressos pela endotelina e a angiotensina.

As alterações hemodinâmicas da hipertensão arterial têm o seu início nas modificações funcionais e estruturais nos vasos de pequeno, médio e grosso calibre. Mecanismos fisiopatológicos complexos e ainda não totalmente conhecidos levam a um desequilíbrio entre os mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores. O predomínio dos mecanismos constritores, mediados por diversas substâncias vasoativas, estimula a hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa, o aumento da matriz extracelular com conseqüente redução da complacência vascular e o aumento final da resistência vascular total e elevação da pressão arterial⁶.

O endotélio dos indivíduos hipertensos tem uma menor capacidade de produzir substâncias que inibam a vasoconstrição, o crescimento celular e a agregação plaquetária. Por outro lado, a remodelação vascular aumenta a reatividade vascular com uma elevação adicional da vasoconstrição e perpetuação da hipertensão arterial. Este quadro leva a um dano progressivo sobre a parede vascular, abrindo caminho para as complicações vasculares como a aterosclerose⁷.

Por outro lado, o sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha também um importante papel na modulação do tono vascular e na homeostase dos líquidos e eletrólitos, sendo por esta razão um mecanismo freqüentemente identificado nos pacientes hipertensos. De fato, o conhecimento acumulado nos últimos 20 anos confere a este sistema um papel de grande relevância clínica e terapêutica na cardiologia moderna.

O processo se inicia com a secreção de renina pelo rim, formação do angiotensinogênio no fígado, o qual sofre a primeira clivagem dando origem à angiotensina I, que por ação da enzima de conversão da angiotensina se transforma em angiotensina II, a qual efetivamente vai produzir os seus efeitos em diferentes pontos do organismo humano.

Estudos subseqüentes vieram demonstrar que os componentes do sistema renina-angiotensina são formados em diversos órgãos e com ações locais, conhecidos como efeito autócrino/parácrino. Cerca de 90 a 99% da

enzima de conversão da angiotensina do corpo humano se encontram nos tecidos, a maioria situada no endotélio e somente 1 a 10% na circulação. A presença da enzima de conversão da angiotensina nestes tecidos resulta de uma síntese provavelmente secundária a uma expressão genética. Estes dados sugerem que o sistema renina-angiotensina existe em muitos tecidos e que a angiotensina gerada localmente produz os seus efeitos autócrinos/parácrinos, independente das suas ações endócrinas sistêmicas.

Os efeitos da angiotensina II sobre os componentes da matriz vascular parecem não depender da pressão arterial, já que drogas anti-hipertensivas vasodilatadoras, como o prazosin e a hidralazina, não mostraram benefícios relacionados com o tecido conjuntivo, apesar de normalizarem a pressão arterial. Ao contrário, os inibidores da ECA e dos antagonistas de AII além de baixar a pressão arterial também inibiram os efeitos deletérios sobre o tecido conjuntivo⁸. Goetz e Holtz⁹ mostraram que ratos tornados hipertensos através do modelo de coarctação da aorta apresentavam rapidamente um aumento na atividade da enzima de conversão acompanhado de disfunção endotelial. Nestes animais, a administração de quinapril ou de losartan resultou em redução da atividade da ECA e foi restaurada a função endotelial pelo aumento da expressão do óxido nítrico sintase.

Dentro desta mesma linha outros trabalhos foram feitos com o objetivo de mostrar que os inibidores da ECA poderiam também inibir ou diminuir as lesões ateroscleróticas, mesmo na ausência de hipertensão arterial.

Desta forma, Chobanian¹⁰ observou redução no tamanho e número de células de lesões ateroscleróticas em aorta torácica de coelhos Watanabe tratados com captopril, sem modificação dos níveis de colesterol sérico. Aberg e Ferrer¹¹ demonstraram uma redução significativa na aterosclerose produzida em primatas alimentados com colesterol, quando tratados com captopril. Achados similares foram reportados com quinapril e perindopril em lesões vasculares produzidas por cateter-balão em ratos e coelhos, respectivamente^{12,13}. O inibidor da ECA cilazapril reduziu em 70% a formação neo-intimal em carótidas de ratos, após injúria por balão, sem estar relacionado ao aumento da pressão arterial¹⁴.

No Brasil, em estudo experimental recente, Fonseca¹⁵ utilizou coelhos normotensos que foram alimentados com dieta rica em colesterol (0,5%) por 12 semanas (fase I), seguida por um período também de 12 semanas (fase II) com dieta de colesterol de manutenção (0,1%), com o objetivo de induzir a aterosclerose. Ao fim da fase I, os coelhos foram aleatoriamente divididos em 4 grupos:

1. grupo controle, sem nenhuma droga;
2. hidroclorotiazida 10mg/dia;
3. quinapril 30mg/dia;
4. quinapril 30mg/dia + hidroclorotiazida 10mg/dia.

Os resultados mostraram que o grupo tratado com o inibidor da ECA quinapril atenuou a aterosclerose induzida experimentalmente pela dieta. Neste modelo, a administração isolada do diurético hidroclorotiazida não modificou a aterosclerose e, ainda, quando associado ao quinapril, determinou a perda do benefício mostrado pelo uso isolado do inibidor da ECA. O tratamento não modificou os níveis séricos dos eletrólitos e tampouco mudou o perfil lipídico.

Não há a menor dúvida de que o tratamento da hipertensão arterial diminui o risco cardiovascular, tanto para a morbidade como para a mortalidade¹⁶. E mais ainda, a interrupção da progressão da hipertensão arterial mostrada nos estudos que compararam indivíduos hipertensos tratados com drogas ativas e com placebo não deixa dúvidas quanto aos benefícios do tratamento¹⁷. Em modelos experimentais, é fácil acompanhar a evolução das lesões vasculares, seguindo-se a elevação da pressão arterial. Em humanos o mesmo pode ser observado em pelo menos três situações clínicas: estenose da artéria renal, coarctação da aorta e hipertensão pulmonar. Na estenose da artéria renal unilateral, o rim torna-se isquêmico, gerando hipertensão arterial que produz nefrosclerose no rim contralateral. O processo pode ser interrompido com o reparo da estenose da artéria renal e eventualmente com a nefrectomia contra-lateral e cura da hipertensão arterial. Na coarctação da aorta, os vasos arteriais acima da zona estreitada desenvolvem arteriosclerose em grau muito maior do que nos vasos abaixo da coarctação. A circulação pulmonar funciona normalmente em regime de baixa pressão. Em condições patológicas, como na hipertensão venocapilar pulmonar ou no hiperfluxo pulmonar observada em algumas cardiopatias congênitas, os pacientes desenvolvem um processo de hipertensão arterial pulmonar com arteriosclerose nas artérias e arteríolas semelhante ao observado na hipertensão arterial sistêmica¹⁸. Não há dúvida, portanto, de que a lesão vascular é resultante de

uma adaptação ao aumento da pressão arterial, tanto no território sistêmico como no pulmonar, e que, nas situações acima referidas, não há necessidade da presença de outros fatores de risco para aterosclerose como é comumente visto em pacientes com doença coronariana.

Evidências dos benefícios do tratamento da hipertensão arterial.

A primeira evidência de que o tratamento da hipertensão arterial era benéfico ocorreu há mais de quatro décadas, com a hipertensão maligna. Apesar da precariedade da época em termos de drogas hipotensoras, os indivíduos tratados conseguiram sobreviver bem maior do que aqueles sem tratamento². Deve ser ressaltado que a prevalência de pacientes com hipertensão arterial maligna nos dias atuais vem diminuindo como expressão do melhor controle da pressão arterial, evitando assim a evolução para este quadro mais grave.

Seguiram-se estudos em pacientes com hipertensão arterial menos grave, que mostraram evidências quanto à diminuição de complicações cardiovasculares quando tratados com drogas ativas, comparados àqueles que receberam placebo². Abriu-se uma nova fase criando-se bases para uma avaliação mais real e critérios para uma avaliação baseada em evidências.

Desta forma Psaty e cols.¹⁹ coletaram 18 estudos publicados até 1995, envolvendo 42.500 pacientes, com idade média de 58 anos, e pressão diastólica como critério de entrada, na grande maioria deles. As drogas usadas foram: diuréticos exclusivamente em 14 estudos, somente betabloqueador em dois, e ambas as drogas em dois.

A metanálise realizada com esses estudos, avaliando-se como desfechos finais o acidente vascular encefálico, a doença coronariana e a insuficiência cardíaca, mostrou que houve uma redução de risco para estas doenças de 38%, 16% e 40%, respectivamente. Os excelentes resultados observados para o acidente vascular encefálico e para a insuficiência cardíaca contrastaram com aqueles mais modestos observados para a doença coronariana, fato este que foi debitado a ações indesejadas dos diuréticos. Os diuréticos sabidamente reduzem a pressão arterial, mas também podem aumentar os níveis séricos dos lípidos, alterar o metabolismo dos glicídios, além da sua provável participação na formação da placa aterosclerótica. Estas ações indesejáveis foram apontadas como possíveis causas para o menor benefício observado na doença coronariana.

Em atenção a este fato, Psaty e cols.¹⁹, no mesmo trabalho, fizeram também uma análise em separado dos efeitos da dose de diuréticos sobre a doença coronariana e o acidente vascular encefálico. Dos 18 trabalhos publicados até 1985, doze utilizaram a hidroclorotiazida na dose • 50mg/dia, enquanto que os quatro trabalhos publicados entre 1985 e 1992 utilizaram doses menores de 50mg/dia. A análise de risco relativo para acidente vascular cerebral e doença coronariana, considerando os trabalhos que utilizaram doses altas e baixas de diuréticos, mostraram que, em relação aos acidentes vasculares cerebrais, os benefícios com altas doses de diuréticos foram superiores àqueles observados com baixas doses. Já em relação à doença coronariana, as baixas doses de diuréticos foram significativamente benéficas, mas as altas doses foram iguais ao placebo¹⁹. Diante desses resultados, os diuréticos deveriam ser usados sempre em baixas doses e assim vem sendo recomendado e praticado.

Baseados nesses dados e em acordo com os princípios da medicina baseada em evidências, o *The VI Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*²⁰ nomeou os diuréticos e os bloqueadores beta-adrenérgicos como drogas de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial. Os demais grupos de medicamentos, representados pelos bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos receptores de angiotensina deveriam ser utilizados como primeira opção somente naqueles casos em que os pacientes se apresentassem com fatores de risco e/ou lesão em órgãos-alvo. Já o Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, publicado em 1998²¹, já abria a primeira opção para todas as classes de medicamentos hipotensores, após a avaliação clínica de cada caso, permanecendo esta mesma recomendação nas IV Diretrizes Brasileiras para Hipertensão Arterial, realizadas em fevereiro de 2002.

Uma outra metanálise foi feita por Staessen²² em oito estudos, abrangendo somente idosos, com idade média de 70 anos, num total de 15693 indivíduos, com critério de entrada de hipertensão sisto-diastólica em 3 estudos e hipertensão sistólica isolada em 5 estudos.

As drogas usadas no tratamento foram os diuréticos isoladamente ou em associação com betabloqueadores em cinco estudos, betabloqueador isolado em um e antagonistas dos canais de cálcio em dois. Todos estes estudos foram feitos contra placebo.

Os resultados foram amplamente favoráveis aos grupos tratados com drogas ativas, com redução da mortalidade por todas as causas em 13% e mortalidade cardiovascular em 18%. Os eventos coronarianos foram reduzidos em 23% e os acidentes vasculares cerebrais em 30%. Mais uma vez ficou evidente a eficácia dos diuréticos e betabloqueadores, desta vez em uma população com características muito particulares.

Sabe-se que a doença coronariana é muito complexa em sua origem, na qual a hipertensão arterial é o marcador de maior risco. No entanto, sabe-se também que outros fatores de risco envolvidos na doença são também muito importantes e se encontram freqüentemente associados à hipertensão arterial, em magnitude e freqüência variáveis, tais como: dislipidemias, diabetes, tabagismo, sobrepeso/obesidade e hipertrofia ventricular esquerda. Este fato poderia ser a mais simples explicação para os resultados que mostram igual queda da pressão arterial, mas piores resultados para a doença coronariana.

Entre 1995-2000, uma nova série de seis estudos foram terminados e analisados sendo quatro relacionados com drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina: HOPE²³, PART 2²⁴, QUIET²⁵, e SCAT²⁶, e dois que usaram bloqueador dos canais de cálcio (PREVENT²⁷, e Syst-Eur²⁸). Todos estes estudos tiveram no mínimo 1000 pacientes/ano de seguimento, não importando se eram hipertensos ou não, exceto o Syst-Eur Study que envolveu somente pacientes com hipertensão sistólica isolada. Todos os pacientes deveriam apresentar doença coronária ou outra doença cardiovascular ou ainda diabetes, exceto para o Syst-Eur que apresentava como critério único de entrada a hipertensão sistólica isolada, permitindo ainda a presença de outras comorbidades cardiovasculares.

O número total de pacientes que entrou na análise foi de 17644; para o estudo Syst-Eur entraram 4695 pacientes com idade média de 70 anos e cifra tensional média de entrada de 174/86 mmHg; para os outros 5 estudos entraram na análise 12949 indivíduos, com idade média de 60,6 anos e cifra tensional média de 130/78 mmHg.

As drogas usadas para o estudo Syst-Eur foram: nitrendipina 10 a 40mg e, quando necessário, acrescentava-se ou substituíam-se por enalapril e/ou hidroclorotiazida, contra grupo placebo. O resultado final mostrou reduções significativas das complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, mas não significativa da mortalidade total.

O estudo PREVENT, também usando um bloqueador de cálcio - a amlodipina contra placebo - mostrou-se incapaz de evitar a progressão aterosclerótica das artérias coronárias, embora tenha diminuído o número de internações por angina instável ou procedimentos de revascularização.

Estes dois estudos com bloqueadores dos canais de cálcio comparados ao placebo mostraram uma redução significativa para o acidente vascular cerebral e para os eventos cardiovasculares maiores, mas, especificamente para os acidentes coronarianos, mortalidade total e insuficiência cardíaca, os resultados não foram significativos.

O estudo PART 2 (ramipril versus placebo) não reduziu a aterosclerose de carótidas em pacientes com doença coronariana ou outras doenças arteriais oclusivas, muito embora tenha diminuído a pressão arterial e a massa ventricular esquerda.

O estudo QUIET (quinapril versus placebo) não demonstrou efeito quantitativo sobre os parâmetros angiográficos de progressão da doença coronariana aterosclerótica.

O estudo SCAT (sinvastatina versus placebo e enalapril versus placebo) mostrou os seguintes resultados: a redução lipídica teve efeitos benéficos sobre os diâmetros coronarianos medidos pela angiografia, fato não observado com o enalapril. Em contrapartida o enalapril reduziu o número de eventos cardiovasculares sem mostrar, contudo, modificações angiográficas.

Considerando todo o período 1995-2000, não há a menor dúvida de que o estudo mais importante foi o HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Este estudo foi duplo cego contra placebo e teve como

objetivo determinar se o ramipril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina II, seria capaz de diminuir a incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou mortalidade por doença cardiovascular em pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, sem insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda importante e, o mais relevante, não necessariamente hipertensos.

O estudo envolveu 9297 indivíduos, com idade mínima de 55 anos e com história de doença coronariana, doença arterial periférica, acidente vascular encefálico ou diabetes e pelo menos um fator de risco cardiovascular. A dose de ramipril foi de 10 mg/dia, com prazo de acompanhamento de 5 anos. A média da pressão arterial de entrada foi de 139/70 mmHg.

Os principais resultados foram: o grupo tratado com ramipril apresentou os desfechos finais em 14% dos casos, versus 17% no grupo placebo; morte cardiovascular e por todas as causas em 10,4% versus 12,2% e necessidade de revascularização miocárdica em 16% versus 18,3%. A média da pressão arterial no fim do estudo era 136/76 mmHg no grupo ramipril e 139/77 mmHg no grupo placebo. Os benefícios com o ramipril foram observados já com 1 ano de tratamento.

Em síntese, o ramipril diminuiu significativamente a morte por doença cardiovascular em geral, o infarto do miocárdio e o acidente vascular encefálico, em indivíduos de alto risco cardiovascular, com ou sem a presença de hipertensão arterial, sugerindo uma provável ação sobre o endotélio.

Mais recentemente ainda, Dahlöf e cols²⁸ publicaram os resultados do estudo LIFE - *The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension Study*, que utilizou um antagonista dos receptores da angiotensina II – Losartan –, comparado a um betabloqueador – Atenolol –, em pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular esquerda.

A hipótese levantada foi a de que o bloqueio seletivo dos receptores do AT1 seria potencialmente mais efetivo do que o atenolol em reverter a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com hipertensão arterial e, em consequência, mais efetivo também na diminuição da morbimortalidade cardiovascular através da redução dos acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio e morte de causa cardiovascular. Além destes pontos, seriam também avaliados o início do diabetes mellitus e a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais neste grupo de indivíduos.

O objetivo era baixar a pressão arterial para menos de 140/90 mmHg. Para isso seriam utilizados o losartan ou o atenolol, podendo ser adicionado para ambos hidroclorotiazida e outras drogas, exceto, obviamente, os inibidores da enzima de conversão, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores.

O número total de indivíduos envolvidos foi de 9193, sendo 4605 para losartan e 4588 para atenolol. A idade variou de 55 a 80 anos e as pressões sistólica e diastólica de entrada foram 160-200 mmHg e 95-115 mmHg, respectivamente. Os critérios de diagnóstico para hipertrofia ventricular foram baseados nos índices eletrocardiográficos de Cornell e Sokolov.

Os resultados foram amplamente favoráveis ao losartan, quando comparados ao atenolol. O abaixamento da PA foi igual nos dois grupos, porém a redução da hipertrofia ventricular esquerda foi significativamente maior no grupo tratado com losartan. Quanto à mortalidade cardiovascular, acidente vascular encefálico e mortalidade total, houve redução de risco de 13%, 25% e 10%, respectivamente, no grupo tratado com losartan. Como desfecho secundário o início do diabetes mellitus foi 25% menor no grupo tratado com losartan. Neste grupo que desenvolveu diabetes, a mortalidade total foi 39% menor no grupo tratado com losartan, maior regressão da hipertrofia ventricular esquerda, menor percentual de início de diabetes mellitus e melhor tolerabilidade. Para o grupo com diabetes mellitus, a diminuição da mortalidade cardiovascular alcançou 39%. Ambos os grupos tiveram o mesmo nível de redução da pressão arterial.

Em conclusão, o losartan foi mais bem tolerado, mostrou maior redução da hipertrofia ventricular esquerda, melhor proteção para morbimortalidade cardiovascular não dependente do nível de abaixamento da pressão arterial que foi igual para os dois grupos, retardou o início do diabetes mellitus e reduziu acentuadamente o risco cardiovascular nos pacientes com diabetes.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina, seja pela ação dos inibidores da enzima de conversão ou pelo bloqueio direto dos receptores AT1 da angiotensina, parece ser a melhor opção para o tratamento da hipertensão

arterial. O estudo HOPE e o estudo LIFE apontam para esta direção. No estudo HOPE, foi observada uma redução significativa do risco cardiovascular nos indivíduos tratados com ramipril, independente da pressão arterial. Já no estudo LIFE, os pacientes eram todos hipertensos e tinham que ter hipertrofia ventricular esquerda. O estudo comparativo do losartan com atenolol mostrou claramente uma regressão significativamente maior da hipertrofia ventricular esquerda no grupo tratado com losartan. Os desfechos cardiovasculares foram claramente menores no grupo tratado com o losartan e, conseqüentemente, menor morbimortalidade cardiovascular.

Os inibidores da enzima de conversão e/ou os bloqueadores dos receptores AT1 reduziram os níveis da angiotensina no sangue e nos tecidos, especialmente no endotélio, diminuindo a hipertrofia ventricular esquerda e vascular, estabilizando ou regredindo a placa aterosclerótica, estimulando a fibrinólise e melhorando o controle do diabetes. Seriam também responsáveis por uma redução da mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.

O estudo PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study²⁹), recentemente publicado, teve como objetivo determinar se a diminuição da pressão arterial produzida pelo inibidor da enzima de conversão perindopril, com eventual adição do diurético indapamida, seria capaz de diminuir novos acidentes vasculares cerebrais, em indivíduos normotensos e hipertensos, com história prévia de acidente vascular cerebral ou de isquemia cerebral transitória.

Participaram do estudo 6105 pacientes, sendo 3051 tratados com perindopril 4mg/dia e possível adição de indapamida, de acordo com necessidade julgada pelo médico, e 3054 tratados com placebo. Os resultados após 4 anos de tratamento mostraram que o grupo que recebeu perindopril teve a pressão reduzida em 9/4 mmHg. 307 (10%) indivíduos tratados com a droga perindopril sofreram acidente vascular cerebral, comparados aos 420 (14%) do grupo placebo, correspondendo a uma diminuição do risco relativo de 28%. Esta redução de risco foi igual tanto para o grupo hipertenso como para o normotenso. O tratamento com droga ativa também reduziu em 26% o risco relativo para os grandes eventos cardiovasculares. O grupo que recebeu somente perindopril teve uma redução menor da pressão arterial e do risco cardiovascular quando comparado ao grupo que recebeu perindopril e indapamida. Neste, houve diminuição da pressão arterial de 12/5 mmHg e do risco para acidente vascular encefálico de 43%.

Para os autores do trabalho, este estudo mostrou que em indivíduos com história de acidente vascular encefálico prévio, normotensos ou hipertensos, o uso do perindopril isolado ou a sua combinação com a indapamida reduziu de forma substancial os riscos para novos acidentes vasculares encefálicos. Como os resultados foram independentes dos níveis da pressão arterial de entrada dos pacientes no estudo, fica a sugestão de que os benefícios deste inibidor da enzima de conversão poderiam ir além do abaixamento da pressão arterial. Outro aspecto a ser ressaltado é que a adição da indapamida, um diurético do grupo tiazídico, diminuiu mais ainda a pressão arterial e, conseqüentemente, o risco relativo cardiovascular, comparado ao grupo que só usou perindopril.

Considerações finais

É evidente que a hipertensão arterial deve ser tratada até que a pressão arterial se estabilize abaixo de 140/90 mmHg. Com pequenas variações, todas as drogas hipotensoras pertencentes aos cinco grupos – diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina, isolados ou em associação, são capazes de cumprir este objetivo. A consideração de que as cifras pressóricas sejam avaliadas juntamente com os fatores de risco e/ou lesões em órgãos-alvo já está também fixada. Exemplos expressivos desta conduta são o hipertenso diabético e o hipertenso com insuficiência renal, situações em que pressões-alvo mais baixas do que 140/90 mmHg são absolutamente necessárias.

Com relação à aterosclerose, os trabalhos existentes mostram que a redução simples da pressão arterial se traduz em um menor benefício cardiovascular, quando comparado ao acidente vascular encefálico e à insuficiência cardíaca. Este fato é atribuído à complexidade da etiopatogenia da doença coronariana na qual o aumento da pressão arterial seria apenas o fator iniciador mais importante.

Dos estudos disponíveis até o momento, o HOPE foi seguramente um dos que mais impacto causou, pois conseguiu demonstrar uma diminuição do risco cardiovascular em geral e, em especial, do infarto do miocárdio, independente dos níveis da pressão arterial. Cabe, entretanto, ressaltar que se tratou de um estudo placebo-controlado.

Mais recentemente, o estudo LIFE mostrou que o inibidor dos receptores de AT1 losartan foi superior ao betabloqueador atenolol para mostrar regressão da hipertrofia ventricular esquerda, retardo no aparecimento do diabetes e diminuição do risco cardiovascular, sugerindo que o abaixamento isolado da pressão arterial não seria suficiente em pacientes com outros fatores de risco ou com lesão em órgãos-alvo.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona está envolvido na hipertrofia da parede do vaso e do músculo cardíaco e possivelmente na formação da placa aterosclerótica. A inibição desse sistema, seja através da enzima de conversão da angiotensina ou dos inibidores dos receptores da angiotensina, poderia ser benéfica para indivíduos hipertensos e com fatores de risco para doença coronariana.

Recentemente foram publicados os resultados do estudo ALLHAT – *The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*³⁰. Em seu braço hipertensão arterial, esse estudo teve como objetivo determinar se o tratamento com um antagonista dos canais de cálcio (amlodipina 2,5 a 10mg/dia) ou um inibidor da enzima de conversão (lisinopril 10 a 40mg /dia) seria superior ao diurético (clortalidona 12,5 a 25mg/dia) quanto à ocorrência de doença coronariana ou qualquer outro evento cardiovascular. O estudo foi randomizado e duplo cego, envolvendo no total 33.357 participantes de ambos os sexos, com idade superior a 55 anos, com hipertensão estágio 1 e 2 e pelo menos mais um fator de risco para doença cardiovascular. O resultados mostraram, após um tempo médio de seguimento de 4,9 anos, que a clortalidona foi superior ao lisinopril e a amlodipina em prevenir a ocorrência de um ou mais eventos cardiovasculares. Os autores concluíram que os diuréticos deveriam ser a droga de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial, ressaltando também que são as drogas de menor custo. Considerando a grande massa de pacientes hipertensos que demandam tratamento, o custo financeiro terá sempre um grande peso na escolha da primeira droga.

O que mais intriga, no entanto, é o fato de que a grande massa de hipertensos tratados e não tratados está concentrada na faixa de elevação leve da pressão arterial, próximo a 140/90 mmHg. Esses indivíduos não são usualmente recrutados para estudos grandes e longos como os nossos “trials” de hoje. Também não são considerados os indivíduos jovens abaixo de 40 anos de idade. Para esses grupos de pacientes, a prevenção primária talvez seja o caminho mais curto onde as medidas não farmacológicas seriam certamente mais apropriadas.

De qualquer forma, estão em andamento mais de 20 estudos¹⁸. A maior parte deles tem como objetivo mostrar superioridade ou não de uma droga, não só em normalizar a pressão arterial, mas, principalmente, mostrar-se eficaz no controle dos riscos cardiovasculares que estão situados além do controle puro da cifra tensional.

Referências bibliográficas

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 1967; 202:1028-1034.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 1970; 213:1143-1152.
3. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. Lancet 2001; 358:1305-1315.
4. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. Lancet 2001; 357:373-380.
5. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (suppl4): S1-S14.
6. Dzau VJ. Angiotensin-converting enzyme as a multimechanistic factor in CAD. The Journal of Myocardial Ischemia 1995; 7(suppl1):06-14.
7. Dzau VJ. Tissue rennin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch Intern Med 1993; 153:937-942.

8. Dzau VJ, Chobanian AV. Renin-angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; p.237-242.
9. Goetz R, Holtz J. Enhanced angiotensin-converting enzyme activity and impaired endothelium-dependent vasodilatation in aortae from hypertensive rats: Evidence for a causal link. *Clin Sci* 1999; 97:165-174.
10. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15:327-331.
11. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(suppl5):S65-S72.
12. Rakugi H, Kim D-K, Krieger JE, et al. Induction of angiotensin-converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1994; 93:339-346.
13. Janiak P, Libert O, Vilaine J-P. Role of the renin-angiotensin system in neointima formation after injury in rabbits. *Hypertension* 1994; 24:671-678.
14. Powell JS, Muller RKM, Baumgartner HR. Suppression of the vascular response to injury. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (suppl 6):137-142B.
15. Fonseca FAH. Efeitos pleiotrópicos de anti-hipertensivos na aterosclerose experimental. Tese de Livre-Docência apresentada à Universidade Federal de São Paulo. São Paulo 2001; 93p.
16. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure. *Lancet* 1990; 335:765-774.
17. Oberman A, Lane NE, Harlan WR, et al. Trends in systolic blood pressure in the thousand aviator cohort over a twenty-four-year period. *Circulation* 1967; 36:812-822.
18. Kaplan, NM. Treatment of hypertension: why, when, how far In: Kaplan, NM. Kaplan's Clinical Hypertension 2002; cap 5:176-205.
19. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277:739-745.
20. The Joint National Committee. Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
21. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 1998; 6: 67-106
22. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000a; 342:145-153.
24. MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997; 29:537-538.
25. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83:43-47.
26. Teo k, Burton J, Buller C, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102:1748-1754.
27. Pitt B, Byington R, Furberg C, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
28. Dahlöf B, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
29. 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; 358:1033-1041.
30. 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; 288:2981-2997.