

Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.

N Engl J Med. 2008;358(18):1887–1898

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group..

- *Eduardo Barbosa- Liga de combate à Hipertensão – Porto Alegre; Serviço de Cardiologia Hospital Moinhos de Vento*
- *Guido A. Rosito – Liga de combate Hipertensão Porto Alegre ; UFCSPA e IC-FUC*

O idoso, definido como indivíduos acima 65 anos, representa um segmento crescente da população. A população de idosos velhos (mais de 85 anos) também é crescente. Embora inúmeros estudos conduzidos nos últimos anos demonstraram os benefícios de tratar hipertensão ativamente no idoso, poucos pacientes acima de 80 anos foram incluídos. Uma metanálise com este grupo de pacientes encontrou risco reduzido de AVC e ICC descompensado às custas de um aumento em mortalidade total. O estudo HYVET foi projetado para responder dúvidas sobre os benefícios relativos e riscos do tratamento anti-hipertensivo em pacientes acima de 80 anos.

HYVET é um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego controlado com placebo realizado em 195 centros de 13 países na Europa, China, Austrália, e Norte da África (a Tunísia).

O critério de inclusão do paciente era ter pelo menos 80 anos com PA sistólica de pelo menos 160mmHg em medidas repetidas. Critérios de exclusão incluíram hipertensão acelerada ou secundária, AVC Hemorrágico nos 6 meses prévios, ICC que requera tratamento, gota, demência clínica, necessidade de “Home Care”, contra-indicação para o uso dos medicamentos de estudo, creatinina >1.7 mg/dL, ou um potássio <3.5 mg/dL ou >5.5 mg/dL.

Os pacientes foram instruídos a parar o tratamento anti-hipertensivo e tomar um comprimido de placebo diariamente durante pelo menos 2 meses. No início do estudo, a média de pressão diastólica estava entre 90-109 mmHg (o que era um critério de inclusão), mas uma emenda de protocolo em 2003 permitiu a inclusão de pacientes com qualquer medida diastólica <110mmHg. Como tal, a população randomizada incluiu os pacientes com hipertensão tanto sistólica/ quanto diastólica ou hipertensão sistólica isolada. Depois da randomização, os pacientes receberam indapamida (liberação contínua, 1.5 mg) ou placebo. A cada visita, para alcançar a pressão sanguínea designada, perindopril (2 mg ou 4 mg) poderia ser somado. As metas de pressão desejadas eram PAS<150mmHg, e PAD<80mmHg. O uso de agentes anti-hipertensivos adicionais por mais de 3 meses resultava na retirada do paciente de seguimento, com a opção de entrar em um seguimento aberto. Pacientes também eram retirados da condição cega se tivessem recebido a dose máxima das drogas do estudo e permanecessem com PAS sentada > 220mmHg ou PAD sentada > 110mmHg em pelo menos duas visitas sucessivas (2 ou mais semanas).

O objetivo primário era AVC (fatal ou não), e o secundário era morte por qualquer causa, morte cardiovascular (CV), morte de causas cardíacas tais como Infarto (IAM), ICC, e morte súbita, e morte de AVC.

No momento da randomização a idade média era 83.6 anos, PA média sentada era 173.0/90.8 mmHg. IMC era <25 kg/m² e 61% eram mulheres. Mais de 0% sabiam ter HAS sendo 33% hipertensão sistólica isolada, e 66% já tinham recebido tratamento anti-hipertensivo prévio. Além disso, 11,6% tinham história de DAC estabelecida e 7% eram diabéticos. Aproximadamente 8% tiveram uma história de hipotensão ortostática.

O estudo foi interrompido precocemente, devido uma redução de 24% em morte de qualquer causa. Houve duração mediana de seguimento de 1.8 anos (média de 2.1 anos) e uma diferença na PA sentada de 15,0 mmHg na sistólica e 6.1mmHg na diastólica entre os grupos. A meta de PA foi alcançado em 19.9% do grupo de placebo e em 48.0% do grupo de tratamento ativo, com uma diferença estatisticamente significativa. No final de 2 anos 25.8%,

23.9%, e 49.5% dos pacientes do grupo tratamento ativo estavam recebendo somente indapamida, indapamida/perindopril(2mg), e indapamida/perindopril(4mg). Na análise de ITT, o objetivo primário estava reduzido no grupo com tratamento ativo em 30%, mas sem significancia estatística. O tratamento ativo também era associado a 39% de redução significativa na taxa de morte por AVC, 21% de redução na taxa de morte de qualquer causa, e 64% de redução na incidência de ICC com recente começo. Além disso, havia 23% de redução, não significativa, na taxa de morte de causas cardiovasculares. Menos efeitos adversos foram vistos no grupo de tratamento ativo que no grupo de placebo (358 vs 448 eventos; P = .001); de acordo com os investigadores, só 3 eventos adversos no placebo e 2 no tratamento ativo foi relacionado diretamente ao medicamento do ensaio. Não havia nenhuma diferença entre grupos em relação ao potássio sérico, ácido úrico sérico, glicemia e creatinina sérica entre pacientes seguidos durante pelo menos 2 anos. Na análise PP(per protocolo) ocorreu redução de 34% de AVC, 45% de AVC fatal, 72% de ICC e 27% de morte cardiovascular e 28% de morte de qualquer causa.

COMENTÁRIOS

Quando comparado com outros estudos que randomizaram pacientes idosos a taxa de AVC fatal ou não fatal foi maior no HYVET. Embora o número total de AVC no HYVET (120) ser similar ao do Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial (128) e maior em relação ao Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) (82), a proporção de AVC fatal no HYVET (57.5%) foi maior que no Syst-Eur (28.9%) ou no STOP (18.3%). Esta diferença provavelmente reflete a maior média de idade encontrada no HYVET, que está ligada a maior incidência de AVC. A redução de morte por AVC foi significativa no grupo de tratamento ativo quando analisados ITT e PP. O grupo tratamento ativo usou terapia combinada em 49,5%, sendo atingido as metas em 48% dos casos.

O achado de redução da mortalidade de todas as causas foi inesperado. Resultado obtido da metanálise anterior não mostrava tal benefício. Enquanto o HYVET demonstrou uma redução de mortalidade com uso de diurético associado ou não a um IECA; as metanálises registram pacientes onde a terapêutica incluía o uso de betabloqueador. Talvez esteja neste detalhe o resultado não significativo das metanálises; e a superioridade do tratamento ativo no HYVET.

A população de idosos saudáveis também pode ter sido a razão de tamanha superioridade do grupo tratamento ativo. Tínhamos neste estudo baixos índices de diabetes, DAC prévia, e o IMC médio era de indivíduos saudáveis. As baixas taxas de hipotensão ortostática e a resposta autonômica com respostas de reflexo neurológico preservado para reduções da PA podem ter conduzido ao menor número de efeitos adversos que aconteceu no grupo de tratamento ativo.

Embora os resultados do estudo HYVET esclarecerem alguns aspectos do manejo da hipertensão do idoso, permanecem questões a serem respondidas

- 1- O efeito apresentado foi apenas pela diferença na redução da pressão (15/6 mmHg), pelo efeito da droga escolhida (Indapamida) ou pela maioria usar associação (Indapamida/Perindopril) ?
- 2- População de idosos com hipertensão sistólica isolada também teriam o mesmo benefício neste estudo?
- 3- Meta de pressão <140/90mmHg reduzirá desfechos duros sem aumentar taxas de eventos adversos?
- 4- Tratar pacientes com níveis sistólicos de PA entre 140-160 mmHg também terá o mesmo benefício?
- 5- Podemos transferir estes resultados para pacientes com co-morbididades que reduzem a expectativa de vida?

Outros estudos deverão ser realizados nesta população para obtermos tais respostas. Os resultados sugerem que nunca é tarde para começar terapia anti-hipertensiva em

pacientes idosos. Por enquanto temos informações que reduzir a PA sistólica de 160mmHg para níveis pressóricos de 150/80mmHg trazem benefícios em 2 anos de tratamento com início de seus efeitos no primeiro ano. O uso de diurético associado a um IECA, para manter PA<150/80 mmHg resultam uma redução dramática em mortalidade total e outros eventos de CV sem eventos adversos adicionais significantes, sendo seguro nesta população. Para uma população de tão alto risco de eventos cerebrovasculares o estudo Hyvet veio contribuir para uma maior ênfase na identificação e tratamento da hipertensão nos idosos.