
A utilização da associação de fármacos para tratamento de hipertensão arterial nos grandes ensaios clínicos

Armando da Rocha Nogueira

Resumo

A hipertensão arterial é uma doença complexa, e, por este motivo, grandes dilemas terapêuticos se apresentam para a tomada de decisão de qual é a melhor estratégia para o seu tratamento. Classicamente a monoterapia tem sido usada para o início do tratamento, porém nos últimos anos a associação de medicamentos tem crescido como alternativa mais eficaz.

Três grandes ensaios clínicos, que tinham como objetivo definir o tratamento ótimo, foram analisados e discutidos em relação à necessidade adicional de associar fármacos para obter um controle adequado da pressão arterial. Os resultados destes estudos demonstram a importância de ser revista a estratégia do tratamento inicial da hipertensão arterial.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Associação de fármacos; Ensaios clínicos.

Recebido: 01/09/03 – Aceito: 04/10/03

Rev Bras Hipertens 10: 265-269, 2003

Introdução

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial na qual as interações gene-meio ambiente determinam uma ampla heterogeneidade na sua patogênese. Os padrões destas interações podem e parecem ser bastante complexos, colocando-nos diante de problemas significativos para decisão terapêutica. Estas doenças são classificadas como geneticamente complexas por terem sua gênese determinada por múltiplos fatores.

As doenças humanas de uma forma geral podem ser classificadas desta maneira, porém, usualmente, excluem-se desta definição as doenças ditas mendelianas, ou seja, aquelas que têm uma forma de herança genética determinada pelos processos de segregação descritos por Gregor Mendel, ou seja, autossômica dominante ou recessiva ou ligada ao cromossomo sexual. Assim, pode-se definir doença complexa como aquela originada da ação de diversos genes, assim como da interação

destes com fatores ambientais, ditos modificadores, e da ação de genes não diretamente envolvidos na sua etiopatogenia, mas que agem modificando uma função celular já alterada em um sistema homeostático em desequilíbrio.

Conseqüentemente a resposta ao tratamento da hipertensão arterial será distinta de paciente para paciente, dependendo de qual interação gene-meio ambiente ocasionou o desequilíbrio fisiológico que necessita ser reparado.

Correspondência:

Armando da Rocha Nogueira
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ – Coordenadoria do Programa de Hipertensão
Rua Visconde de Silva, 52/602 – Botafogo
CEP 22271-090 – Rio de Janeiro, RJ
Tel.: (21) 2535-2968
Fax: (21) 2226-6895
E-mail: armandornogueira@aol.com

A era moderna do controle da hipertensão arterial

O ensaio clínico do Veterans Administration, iniciado em 1964, é considerado o início da era moderna no controle da hipertensão arterial. No primeiro artigo publicado em 1967¹ e no segundo artigo publicado em 1970², respectivamente em pacientes com pressão arterial diastólica igual ou acima de 115 mmHg e entre 90 e 114 mmHg, foi demonstrada a necessidade do controle da pressão arterial para obter um grande impacto na redução da morbidade e da mortalidade. Esses resultados, associados a um aumento no número de fármacos eficazes para o controle da hipertensão arterial, levaram ao desenvolvimento, em 1972, do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) para conscientizar a população sobre a importância da hipertensão arterial e melhorar o tratamento desta doença na comunidade³. A partir deste programa foi criado o Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) com a finalidade de estabelecer diretrizes para o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial, baseadas em evidências científicas. O primeiro documento do JNC foi publicado em 1977⁴ e, posteriormente, de quatro em quatro anos até o JNC-VI em 1997⁵, que recomendou que o tratamento inicial da hipertensão arterial poderia ser com monoterapia ou com uma associação fixa em baixas doses de dois agentes anti-hipertensivos de classes distintas. Esta segunda estratégia teria como vantagens o aumento da eficácia anti-hipertensiva com redução dos efeitos adversos dependentes de dose.

A finalidade deste artigo é discutir três ensaios clínicos de diferentes épocas que demonstram a importância

da associação de anti-hipertensivos na prática clínica para o controle adequado da pressão arterial.

Hypertension Detection and Follow-up Program – HDFP⁶

Este estudo foi proposto pelo National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) para responder algumas dúvidas que o estudo do Veterans Administration não tinha esclarecido. Estas questões eram relacionadas à sistematização do tratamento, à generalização do tratamento para os hipertensos diagnosticados na população, à efetividade do tratamento para adultos jovens e mulheres, à efetividade do tratamento igual para negros e brancos e à redução de doença arterial coronariana pelo tratamento anti-hipertensivo.

A metodologia empregada foi de um ensaio clínico randomizado comparando um regime ótimo de drogas chamado de tratamento escalonado (*stepped care* – SC) em relação ao cuidado médico rotineiro chamado de tratamento referenciado (*referred care* – RF) sendo randomizados 10.940 participantes com idade entre 30 e 69 anos, classificados em três estratos segundo o nível da pressão arterial diastólica: estrato I – PAD de 90 a 104 mmHg; estrato II – PAD de 105 a 114 mmHg e estrato III – PAD \geq 115 mmHg. O tratamento escalonado era oferecido em centros especiais que tinham uma grande preocupação com a adesão ao tratamento e prescreviam a medicação de uma forma escalonada com o objetivo de alcançar a cifra de pressão arterial diastólica (PAD) menor que 90 mmHg para os pacientes randomizados com PAD \geq 100 mmHg ou menos 10 mmHg em todos que entravam no estudo com PAD entre 90 e 99 mmHg. Além disso, o tratamento era padronizado em cinco

etapas: Etapa 1 – clortalidona 25 a 100 mg/dia; triantereno 50 a 300 mg/dia ou espironolactona 25 a 100 mg/dia podiam ser prescritos como medicação de forma suplementar ou alternativa. Etapa 2 – adição de uma droga bloqueadora adrenérgica, preferencialmente reserpina, podendo como alternativa usar alfa-metildopa. Etapa 3 – adição de vasodilatador hidralazina. Etapa 4 – adição de guanetidina com ou sem suspensão das etapas 2 e 3. Etapa 5 – adição ou substituição de outras drogas. O paciente randomizado para tratamento referenciado era encaminhado aos locais habituais de assistência com especial reforço de referência para os pacientes com hipertensão arterial mais grave ou lesão de órgão-alvo.

Os resultados deste estudo demonstraram menores morbidade e mortalidade para o grupo SC em relação ao grupo RC, particularmente para os hipertensos do estrato I. O mais interessante do ponto de vista desta revisão é o fato de que, no quinto ano de acompanhamento dos hipertensos do estrato I, 64% do grupo SC estavam com a PAD abaixo de 90 mmHg, enquanto no grupo RC somente 43% estavam controlados. A grande maioria (no estudo não é dado o percentual) dos hipertensos do grupo SC estava controlada com a medicação das etapas 1 e 2. Considerando que a etapa 1 era de um tiazídico com ou sem associação com triantereno ou espironolactona, provavelmente a grande maioria estava controlada com uma associação de medicamentos.

Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial⁷

O HOT foi delineado para estudar a possibilidade de que os pacientes hipertensos não estavam sendo tratados o suficientemente bem para atingir

cifras inferiores a 140/90 mmHg. Além disso, existia uma grande preocupação que uma redução muito vigorosa da pressão arterial poderia aumentar o risco cardiovascular segundo o conceito que ficou conhecido como “curva J”⁸, existindo a necessidade de estudar quais seriam os benefícios e riscos ao reduzir a pressão arterial diastólica bem abaixo de 90 mmHg. Outro ponto estudado foi os benefícios existentes em se associar ácido acetilsalicílico, uma droga que reduzia a incidência de acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM) em pessoas saudáveis ou pacientes com história de doença cardiovascular, com a medicação anti-hipertensiva, já que o ácido acetilsalicílico discretamente aumentava o risco de sangramento cerebral e isto poderia ser maior ainda em hipertensos.

O estudo envolveu 19.193 pacientes com idade de 50 a 80 anos, que apresentaram pressão arterial diastólica entre 100 e 115 mmHg. Os pacientes eram randomicamente selecionados para um dos três grupos com PAD-alvo de controle, definida como: PAD < 90 mmHg, PAD < 85 mmHg ou PAD < 80 mmHg. Também eram randomizados com duplo mascaramento para 75 mg de ácido acetilsalicílico ou placebo. O tratamento anti-hipertensivo era iniciado para todos os participantes com felodipina 5 mg, considerada etapa 1, e o tratamento adicional para atingir a PAD-alvo de cada um dos três grupos era feito em mais quatro etapas. A etapa 2 era a associação de inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou betabloqueador, na etapa 3 a felodipina era aumentada para 10 mg, na etapa 4 a dose do IECA ou do betabloqueador era aumentada, e na etapa 5 um diurético era associado.

Os resultados do estudo demonstraram uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo com a

mais baixa PAD-alvo em relação ao evento infarto do miocárdio, não sendo os resultados em relação aos outros eventos diferentes entre os três grupos. Este estudo refutou definitivamente a teoria da “curva J” e demonstrou que em alguns grupos específicos como o dos hipertensos diabéticos a redução da PAD para níveis bem abaixo de 90 mmHg era benéfica.

Em relação à necessidade de associação de drogas para atingir a PAD-alvo, o *HOT* teve os dados apresentados na tabela 1, em que fica evidente a necessidade da associação de fármacos de diferentes classes anti-hipertensivas, com mecanismos sinérgicos, para o controle efetivo da pressão arterial.

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁹

Este recente estudo financiado pelo National Heart, Lung and Blood Institute, iniciado em 1994, baseava-se na premissa de que o tratamento anti-hipertensivo é eficaz em reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas à hipertensão, porém a ótima terapia inicial permanecia não definida. O estudo foi delineado para determinar se um bloqueador de canal de cálcio, um inibidor da enzima conversora ou um bloqueador alfa-adrenérgico diminuem a incidência de doença arterial coronária ou outros eventos cardiovasculares em comparação com diurético. O braço que comparava o bloqueador alfa-adrenérgico

com o diurético foi interrompido precocemente e, por este motivo, não será aqui comentado, assim como o subestudo que avaliava a redução de colesterol. O *ALLHAT* é o maior ensaio clínico randomizado controlado jamais realizado, com um total originalmente de mais de 40.000 participantes, tendo no final, após a retirada do grupo da doxazosina, 33.357 pacientes.

O delineamento do estudo previu uma randomização na proporção de 1,7: 1: 1: 1 para o grupo do diurético e demais grupos respectivamente. Os participantes eram homens e mulheres com 55 anos ou mais com hipertensão arterial estágio I ou II e com pelo menos mais um fator de risco para doença arterial coronariana, sendo excluídos indivíduos hospitalizados ou tratados de insuficiência cardíaca congestiva ou com fração de ejeção ventricular menor que 35%.

O tratamento era com uma das três drogas (diurético, IECA ou bloqueador de canal de cálcio) na etapa 1, tendo como meta redução da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg. Caso não se obtivesse a pressão arterial-alvo, o médico assistente poderia adicionar à etapa 1, de forma aberta, uma droga da etapa 2 (atenolol, clonidina ou reserpina) e, não havendo controle, hidralazina como etapa 3. Outras drogas incluindo as classes das três que estavam em estudo podiam ser usadas de uma forma aberta se clinicamente indicadas. O desfecho primário estudado era a combinação de doença arterial coronariana fatal e infarto do miocárdio não-fatal.

Em relação ao desfecho primário, não houve diferença entre os três

Tabela 1 – Percentual de participantes em uso de duas drogas ou mais no final do estudo *HOT*

	PAD-alvo ≤ 90 mmHg	PAD-alvo ≤ 85 mmHg	PAD-alvo ≤ 80 mmHg
Em uso (%) de 2 drogas ou mais	60%	70%	77%

grupos, havendo diferença que favorecia o grupo da clortalidona em relação ao grupo do lisinopril e da amlodipina em alguns dos desfechos secundários.

O mais importante deste estudo, se considerarmos a premissa de qual é o ótimo início de tratamento, é a avaliação das associações medicamentosas existentes neste ensaio clínico. A primeira grande consideração diz respeito a que este não é um ensaio clínico pragmático, pois as associações de diuréticos com bloqueadores adrenérgicos são sinérgicas, e já haviam sido comprovadas no Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP), enquanto estas associações com IECA não são sinérgicas e com bloqueador de canal de cálcio somente a combinação com betabloqueador é de eficácia comprovada. Conseqüentemente algumas das associações prescritas no ALLHAT não são utilizadas e não têm indicação na prática clínica. O ensaio é analisado da forma correta por intenção de tratamento, porém, apesar de estarem claramente descritas as associações de drogas, não existem maiores comentários sobre a importância deste fato. Na tabela 2 está apresentado o percentual de associação de medicamentos nos três grupos, ficando evidente que, para se obter o controle adequado da pressão arterial, é necessária a associação de fármacos em mais de 50% dos pacientes, e provavelmente o diurético é uma droga

fundamental para a eficácia da associação.

Discussão

No início dos anos de 1950 e 1960 os médicos usavam combinações de anti-hipertensivos para o tratamento da hipertensão, sendo a medicação anti-hipertensiva mais vendida nos Estados Unidos, no ano de 1960, o Ser-Ap-Es, uma associação de reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida. A utilização de combinações era justificada pelo fato de a monoterapia existente ser efetiva em apenas 40% a 50% dos pacientes e os efeitos adversos destes fármacos em dose plena serem comuns e insuportáveis¹⁰.

Com o aparecimento de novos fármacos como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio, os médicos outra vez passaram a perseguir a possibilidade do tratamento ideal, que seria a monoterapia, mantendo a visão clássica de para uma doença uma causa e, portanto, um tratamento específico. Uma série de trabalhos demonstrava a falha desta estratégia, culminando com dois trabalhos de Materson^{11,12}, que demonstraram que a monoterapia sequencial poderia controlar adequadamente a pressão arterial em 76% dos pacientes, porém com um custo financeiro alto, um gasto de tempo enorme e dificultando na prática clínica à adesão ao tratamento. Em con-

trapartida, a terapia combinada era capaz de controlar a pressão arterial de forma eficaz em 70% dos pacientes na primeira tentativa. Esses resultados levaram o JNC-VI a considerar adequado o uso de terapia combinada em baixas doses para início de tratamento, porém a comunidade médica permanecia em busca do medicamento mágico, “o elixir da longa vida”, e novas esperanças foram depositadas nos antagonistas de receptores AT-1 da angiotensina II, no desenvolvimento dos inibidores das vasopectidases e dos antagonistas da endotelina. Continuava-se esquecendo que a hipertensão arterial é uma doença complexa na qual vários fatores genéticos e ambientais tomam parte em proporções diferentes em cada indivíduo, e um fármaco que pudesse atuar em todos os mecanismos de controle da vasodilatação e vasoconstrição era uma fantasia. Conseqüentemente o tratamento deverá ser capaz de atuar em diferentes mecanismos para ser eficaz e, ao mesmo tempo, não ter efeitos adversos que o tornem intolerável para o paciente.

Os três ensaios clínicos apresentados são exemplares, pois todos os três se propunham a obter a evidência científica do tratamento ótimo, ou seja, o tratamento que garantisse o controle adequado da pressão arterial em uma grande proporção de pacientes. Nos três estudos ficou evidenciado que era necessário em mais da metade dos pacientes a combinação de drogas para que este controle fosse alcançado. Com todas as evidências científicas geradas nos últimos 50 anos sobre a etiopatogenia da hipertensão arterial, a importância do seu controle e a eficácia de seu tratamento, pode-se concluir que a terapia combinada com anti-hipertensivos de classes diferentes que tenham efeito sinérgico é a estratégia ideal para o tratamento desta doença.

**Tabela 2 – Medicação anti-hipertensiva
5º ano de acompanhamento do estudo ALLHAT**

	Percentual Monoterapia	Percentual Associação de Medicamentos	Média do número de anti-hipertensivos por participante
Grupo clortalidona	41,2%	58,8%	1,8
Grupo amlodipina	35,9%	64,1%	1,9
Grupo lisinopril	28,6%	71,4%	2,0

Abstract

Effectiveness of antihypertensive drug association in major clinical trials

As hypertension is a complex disease, a major therapeutic dilemma has to be solved to make the decision of the best treatment plan.

Monotherapy have been classically used as the first line treatment, but in recent years combined

therapy has grown as an alternative choice to improve efficacy.

Three major clinical trials, which had the objective to determine the optimum treatment, were reviewed and analyzed in respect of the necessity of drug association to have a good control of blood pressure. The results of these studies point out to the relevance of a new strategy to the initial treatment of hypertension.

Keywords: Arterial hypertension; Fixed-drugs association; Clinical trials.

Rev Bras Hipertens 10: 265-269, 2003

Referências

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:1143-52.
3. Hansson, L. Hypertension management in 2002: Where have we been? Where might we be going? *Am J Hypertens* 2002;15: 101S-107S.
4. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint National Committee on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 1977;237:255-61.
5. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
6. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-Year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979;242:2562-71.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H. Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1989;262: 920-4.
9. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
10. Moser M. Low-dose combination therapy: an approach to improving outcome in the management of hypertension. *Medico-graphia* 2001;23:195-201.
11. Materson BJ, Reda DJ, Cushman CW for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. *Am J Hypertens* 1995; 8:189-92.
12. Materson BJ, Reda DJ, Cushman CW, Henderson WG for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Results of combination antihypertensive therapy after failure of each of the components. *J Hum Hypertens* 1995;9:791-6.