

# Redução de risco associado com redução da pressão sistólica – Revisão das evidências

## Reduction of risk associated with systolic blood pressure reduction – Review of the evidences

Nereida K. C. Lima<sup>1</sup>, Eduardo Ferriolli<sup>1</sup>, Julio C. Moriguti<sup>1</sup>

### RESUMO

Vários estudos têm demonstrado que o tratamento da hipertensão sistólica é associado com significativas reduções da morbidade e mortalidade cardiovasculares. Enquanto a redução do risco de acidente vascular encefálico, de todos os eventos cardíacos fatais e não fatais e de insuficiência cardíaca, está bem estabelecida, a influência do tratamento no risco de demência deve ser mais bem conhecida. A primeira opção de droga ou começar o tratamento com a associação de dois medicamentos é uma escolha fundamentada nas características dos pacientes e nas doenças associadas. Parece seguro reduzir a pressão sistólica para atingir a meta do tratamento enquanto a pressão diastólica for igual a 55 mmHg ou maior. Quando o paciente possuir doença coronária, o limite é a diastólica de 70 mmHg, para evitar o aumento do risco de eventos cardiovasculares.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão sistólica, risco cardiovascular, tratamento.

### ABSTRACT

Many clinical trials have demonstrated that the treatment of systolic hypertension is associated with significant decrease in cardiovascular morbidity and mortality. While the reduction of the stroke, of all fatal and non-fatal cardiovascular events and the cardiac failure risk are well established, the treatment influence on dementia risk should be better elucidated. The first drug option or to start the treatment using an association of two medications is a choice based in patient characteristics and associated diseases. It looks like safe to reduce the systolic blood pressure to get the treatment goal until there is a diastolic blood pressure of 55 mmHg or higher. When the patient has a coronary disease, the limit is a diastolic blood pressure of 70 mmHg, in order to avoid increasing the risk of cardiovascular events.

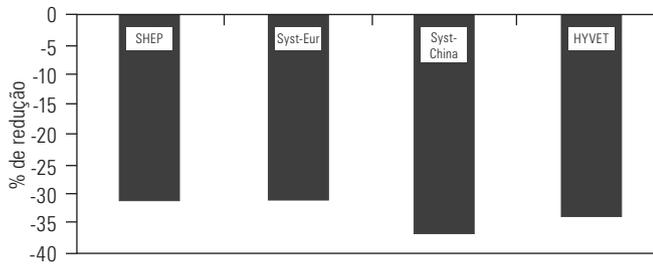
### KEYWORDS

Systolic hypertension, cardiovascular disease risk, treatment.

A hipertensão sistólica isolada representa importante fator de risco cardiovascular em indivíduos de meia-idade e idosos<sup>1</sup>. O tratamento não medicamentoso pode reduzir a pressão arterial sistólica de maneira significativa, além de interferir em outros fatores de risco, como redução de peso e maior atividade física, com consequente melhora dos componentes da síndrome metabólica. Essas intervenções são amplamente recomendadas, apesar de ainda não terem sido adequadamente estudadas em relação à capacidade de reduzir o risco cardiovascular<sup>2</sup>. O tratamento medicamentoso direcionado para a redução da pressão arterial sistólica comprovadamente reduz o risco cardiovascular, a partir

do conhecimento advindo dos resultados encontrados nos grandes estudos clínicos duplo-cegos e controlados desde 1991.

A primeira evidência do benefício do tratamento foi obtida pelo Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)<sup>3</sup>, com indivíduos com idade média de 71,6 anos, com pressão arterial sistólica entre 219 e 160 mmHg e diastólica normal, comparando o uso de clortalidona associada ao atenolol ou reserpina, quando necessário, *versus* placebo. Houve redução de 36% na incidência de acidentes vasculares encefálicos (AVEs), de 25% em todos os eventos coronários e de 32% em todos os eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Figura 1).



**Figura 1.** Porcentagem de redução do risco de todos os eventos cardiovasculares fatais ou não fatais em vários estudos randomizados e controlados *versus* placebo.

O estudo Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur)<sup>4</sup>, também realizado com idosos, utilizando nitrendipina combinada ou substituída por enalapril, hidroclorotiazida ou ambos, quando necessário, *versus* placebo, demonstrou redução de 42% em todos os AVEs e de 31% em todos os eventos cardiovasculares fatais e não fatais (Figura 1). Em 1998, o Systolic Hypertension in China (Syst-China)<sup>5</sup>, também iniciando o tratamento da hipertensão sistólica isolada com a nitrendipina, obteve redução de 38% em todos os AVEs e 37% em todos os eventos cardiovasculares (Figura 1), com diminuição da mortalidade geral (39%), cardiovascular (39%) e por AVEs (58%).

A partir desse momento não mais se justificavam estudos utilizando o placebo em pacientes de 60 a 75 anos, pois o benefício estava comprovado e haveria o claro prejuízo do paciente não tratado. Iniciou-se, então, a fase dos estudos comparando o efeito de diferentes medicamentos.

Ao analisar o efeito do tratamento da losartana e do atenolol, houve redução de 25% na mortalidade cardiovascular, AVEs e infarto do miocárdio ao usar-se o bloqueador do receptor da angiotensina II, em um subgrupo do The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE)<sup>6</sup> com hipertensão sistólica isolada e hipertrofia do ventrículo esquerdo. A porcentagem de indivíduos nos quais a pressão arterial sistólica foi reduzida para menos de 140 mmHg foi semelhante nos dois grupos (44,4% com losartana e 42,9% com atenolol). Ao comparar-se o efeito de um antagonista do canal de cálcio com um diurético, em dois estudos não houve diferença na redução da pressão arterial e na taxa de eventos<sup>7,8</sup>.

Ainda é precoce afirmar qual seria a classe de medicamentos anti-hipertensivos com maior potencial de redução do risco cardiovascular no tratamento da hipertensão sistólica. Mais recentemente, verificou-se que diferentes drogas que apresentaram a mesma queda da pressão arterial medida no antebraço tiveram efeitos diferentes na pressão central na aorta, que pode estar mais diretamente relacionada com eventos cardiovasculares<sup>9</sup>. Também é importante considerar que os pacientes apresentam diferentes associações de outras patologias, além da hipertensão sistólica isolada, o que pode

influenciar a decisão da melhor opção de tratamento. Por exemplo, em relação à redução do risco de progressão de lesão renal em pacientes com hipertensão sistólica isolada, o estudo The Angiotensin II Receptor Antagonist Micardis in Isolated Systolic hypertension (ARAMIS)<sup>10</sup>, com indivíduos de 35 a 84 anos, ao comparar diversas doses de telmisartana com hidroclorotiazida ou placebo, evidenciou maior queda de albuminúria no primeiro grupo ( $p = 0,017$ ).

De qualquer forma, a associação de medicamentos é muito frequente no tratamento da hipertensão sistólica isolada, havendo a soma de efeitos benéficos de diferentes classes. O controle da hipertensão sistólica isolada em indivíduos de meia-idade e idosos, com todos os benefícios relatados, é mais difícil de ser obtido do que da hipertensão diastólica, talvez pela dificuldade em reverter alterações fisiopatológicas da primeira, havendo dificuldade em atingir os valores de pressão arterial preconizados. O estudo ACCOMPLISH<sup>11</sup> avaliou o efeito de duas combinações de drogas fixas, inibidor de enzima de conversão da angiotensina/antagonista de canal de cálcio e inibidor de enzima de conversão da angiotensina/diurético em pacientes com predominância de hipertensão sistólica e alto risco cardiovascular. O risco para o conjunto de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVE não fatal, hospitalização por angina, ressuscitação após ataque cardíaco e revascularização miocárdica foi menor no grupo que utilizou a primeira combinação de drogas ( $p < 0,001$ ).

Não havia, ainda, estudos conclusivos quanto ao benefício de se tratarem idosos de 80 anos ou mais com hipertensão sistólica isolada. O estudo Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)<sup>12</sup>, ao ser finalizado, demonstrou a redução do risco de mortalidade geral ( $p = 0,02$ ), de mortalidade por AVE ( $p = 0,046$ ), de insuficiência cardíaca ( $p < 0,001$ ) e de qualquer evento cardíaco ( $p < 0,001$ ) (Figura 1) em 3.845 idosos de 80 anos ou mais, com pressão arterial sistólica igual ou superior a 160 mmHg, ao serem tratados inicialmente com indapamida, podendo acrescentar-se perindopril *versus* placebo. A meta do tratamento foi obter pressão arterial de 150 × 80 mmHg. Previamente, quando foi realizado o estudo-piloto, havia sido detectada tendência de que o grupo que recebera placebo apresentara melhor sobrevida, o que não se confirmou.

Estudos com a demência de Alzheimer evidenciaram um componente vascular envolvido na patogênese da doença e, somando-se à demência vascular, ou as duas em associação (demência mista), estas são responsáveis por cerca de 50% das causas de todas as demências. Ao se tratar a hipertensão sistólica isolada, em relação ao risco de demência, o Syst-Eur<sup>13</sup> demonstrou redução de 55% no risco de demência no grupo inicialmente tratado com nitrendipina comparado com o grupo que recebeu placebo. Essa redução representa prevenção de

20 casos de demência a cada mil indivíduos com hipertensão sistólica tratados por cinco anos. Por outro lado, o SHEP<sup>14</sup> não obteve diferença de incidência de demência entre o grupo tratado e o grupo placebo. Neste estudo houve uma série de fatores que podem ter interferido nos resultados, como o fato de 44% do grupo placebo ter necessitado de tratamento por causa de pressão arterial, em algum momento, com pressão arterial igual ou acima de 240 × 115 mmHg, em virtude de muitas falhas no comparecimento para realização dos testes cognitivos ao longo do tempo. Em pacientes com 80 anos ou mais, o Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG)<sup>15</sup> não evidenciou diferença na incidência de demência dos grupos em tratamento ou em placebo. O tempo de acompanhamento foi relativamente curto, de 2,2 anos, o que pode ter influenciado os resultados. Quando foi realizada a metanálise com os dados de vários trabalhos que compararam o tratamento da hipertensão com medicamentos e o uso de placebo, incluindo-se o HYVET-COG, houve menos casos de demência no grupo tratado ( $p = 0,045$ ).

Recentemente, foi comprovada situação paradoxal, na qual existe melhor risco cardiovascular associado à maior pressão arterial sistólica. Ao avaliar dez estudos que envolveram pacientes com insuficiência cardíaca, Raphael *et al.*<sup>16</sup> relataram que maior pressão sistólica foi associada de modo consistente com melhor prognóstico, ao contrário do que se verifica em outras patologias cardiovasculares. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a pressão sistólica baixa é marcador de baixa fração de ejeção, baixo débito cardíaco e maior mortalidade.

Uma questão sempre discutida no tratamento da hipertensão sistólica isolada é se existe ou não maior risco cardiovascular ao reduzir-se a pressão diastólica concomitantemente. Dados de voluntários participantes do Syst-Eur<sup>17</sup> permitiram mostrar maior risco de mortalidade de causa não cardiovascular e por neoplasia em indivíduos com diastólica mais baixa. A pressão arterial diastólica mais baixa nesses casos deve ser consequência, e não causa, de doenças debilitantes. Maior risco cardiovascular só foi verificado em indivíduos com doença coronariana e pressão diastólica abaixo de 70 mmHg. Portanto, em indivíduos não portadores de coronariopatia, parece seguro investir na redução da pressão arterial sistólica enquanto a diastólica for maior ou igual a 55 mmHg, que foi o limite estudado.

Concluindo, o tratamento da hipertensão arterial sistólica comprovadamente reduz o risco cardiovascular. No entanto, em relação ao risco de demência, os estudos não têm resultados unânimes e definitivos. A escolha da melhor medicação ou

associação de medicações depende ainda de mais estudos, devendo ser individualizada, considerando as patologias associadas. A meta do tratamento deve ser persistentemente buscada, enquanto a pressão diastólica for igual ou maior que 55 mmHg para indivíduos em geral e 70 mmHg para portadores de coronariopatia, evitando-se riscos associados à queda excessiva.

## REFERÊNCIAS

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-64.
- Liu L, Wang JG, Gong L, *et al.* for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of the active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertension*. 1998;16:1823-29.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288:1491-8.
- Malacco E, Mancia G, Rapelli A, *et al.* Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12:160-7.
- Mancia G, Ruilope LM, Palmer CR, *et al.* Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension – a subanalysis of the INSIGHT study. *Blood Press*. 2004;13:310-5.
- Williams B, Lacy PS, Thom Am, *et al.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
- Vogt L, Navis G, Köster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2005;23:2055-61.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, *et al.* The prevention of dementia with antihypertensive treatment new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-52.
- Applegate WB, Pressel S, Wittes J, *et al.* Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154:2154-60.
- Peters R, Beckett N, Forette F, *et al.* HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683-9.
- Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, *et al.* Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*. 2009;95:56-62.
- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, *et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2007;167:1884-91.