

Ensaio clínico em hipertensão sistólica isolada

Clinical trials in isolated systolic hypertension

Miguel Gus¹

RESUMO

O conjunto de evidências demonstra que existe associação independente entre o aumento da pressão sistólica e o risco cardiovascular, porquanto a condição de hipertensão sistólica isolada é característica de hipertensos idosos. O tratamento anti-hipertensivo resulta claro benefício na prevenção de eventos cardiovasculares, que se estende a indivíduos octogenários. Diuréticos tiazídicos e bloqueadores dos canais de cálcio devem ser a base do tratamento da hipertensão sistólica isolada. Sabe-se que muitos pacientes necessitarão de associações anti-hipertensivas para adequado controle pressórico e, nessa condição, a inclusão de inibidores da enzima de conversão da angiotensina parece ser escolha racional.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, idosos, ensaio clínico.

ABSTRACT

The body of evidence supports the independent association between systolic blood pressure and cardiovascular risk. The isolated systolic hypertension is a condition of the elderly and the antihypertensive treatment results in a clear benefit in the prevention cardiovascular events, including in those persons at age 80 years or older. Thiazide diuretics and calcium channel blockers are the cornerstone of the treatment of isolated systolic hypertension, but many patients will need adding-on antihypertensive drugs to achieve better control of the blood pressure. Angiotensin converting enzyme inhibitors may reasonable choice.

KEYWORDS

Hypertension, aged, clinical trial.

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre a importância da pressão arterial sistólica (PAS) como fator de risco cardiovascular independente é fato relativamente recente. Até 1980, a diretriz americana para o diagnóstico e o tratamento da hipertensão arterial sistólica (HAS) não incluía a PAS como critério no diagnóstico ou no tratamento durante a avaliação de hipertensos¹. Apenas a partir de 1988, com a publicação da IV Diretriz, incluiu-se a pressão sistólica ≥ 160 mmHg como parâmetro clínico para instituição de tratamento anti-hipertensivo².

A revisão conjunta de 61 estudos observacionais, reunindo dados de 1 milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas/ano) e com incidência de 56 mil mortes por evento cardiovascular, demonstrou que existe associação entre a PAS e a pressão arterial diastólica (PAD) e o risco cardiovascular. Esta

é contínua e exponencial, começando a partir de valores de 115 ou 75 mmHg, para a PAS ou a PAD, respectivamente³.

A HAS isolada é definida como PAS ≥ 140 mmHg e PAD ≤ 90 mmHg⁴. É uma condição que afeta, predominantemente, indivíduos idosos⁵, mas somente a partir de 1990 ensaios clínicos foram desenvolvidos para avaliar o real benefício do tratamento anti-hipertensivo nesta condição clínica.

ENSAIOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS EM HIPERTENSÃO SISTÓLICA ISOLADA

Três são os principais ensaios desenhados para avaliar o real benefício do tratamento farmacológico em indivíduos portadores de hipertensão sistólica isolada. São conhecidos como Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP)⁶, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁷ e Systolic Hypertension in China (Syst-China)⁸.

ESTUDO SHEP

Publicado em 1991, este ensaio clínico modelar selecionou 4.736 indivíduos seguidos pelo período médio de 4,5 anos. O critério de seleção era idade ≥ 60 anos e PAS entre 160 e 219 mmHg com PAD < 90 mmHg. A idade média era de 71 anos e as médias pressóricas eram de 170 e 76 mmHg para a PAS e PAD, respectivamente. Tratava-se de ensaio clínico duplo-cego, visto que os pacientes eram randomizados para receber, em dose única diária, tratamento ativo ou placebo. O objetivo terapêutico era manter a pressão sistólica menor que 160 mmHg ou diminuição de, pelo menos, 20 mmHg para aqueles que, na randomização, tinham PAS maior que 180 mmHg ou entre 160 e 179 mmHg, respectivamente. O tratamento era iniciado com clortalidona 12,5 a 25 mg, porquanto atenolol 25 a 50 mg poderia ser adicionado. Em caso de contraindicação ao uso de betabloqueadores, a reserpina na dose de 0,05 mg/dia era utilizada. Ao fim do seguimento de cinco anos, 90% dos pacientes no grupo de tratamento ativo recebiam algum tratamento ativo, visto que 46% estavam usando apenas clortalidona. No grupo placebo, 54% dos pacientes não receberam nenhum tipo de tratamento anti-hipertensivo. A PAS média no fim do seguimento era 143 e 155 mmHg no grupo de tratamento ativo e placebo, respectivamente.

Houve benefício em favor do tratamento ativo considerando-se os diferentes desfechos aferidos. Identificou-se diminuição de 37% (IC 95% 18% a 51%; $p = 0,0003$) no desfecho principal de acidente vascular encefálico (AVE) fatal ou não fatal, correspondendo ao NNT (número necessário para tratar) aproximado de 27 pacientes em cinco anos. Houve também diminuição significativa de infarto do miocárdio e disfunção ventricular de 33% (IC 95% 4% a 53%) e 54 (IC 95% 35% a 67%), respectivamente. Em relação à mortalidade total houve diminuição não significativa de 13%.

ESTUDO SYST-EUR

Seis anos após a publicação dos resultados positivos do estudo SHEP, foi publicado este ensaio clínico duplo-cego, no qual foram selecionados 6.403 pacientes com idade ≥ 60 anos. A PAS e a PAD médias no início do seguimento eram de 173 e 85 mmHg, respectivamente. O esquema anti-hipertensivo inicial era fundamentado em nitrendipino 10 a 40 mg com adição de enalapril 5 a 20 mg e, se necessário, hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg. Uma redução de, pelo menos, 20 mmHg na PAS com valores abaixo de 150 mmHg era o objetivo terapêutico. Após o período médio de dois anos de seguimento, a PAS média era de 160 e 150 mmHg no grupo placebo e de tratamento ativo, respectivamente.

Houve redução significativa de 42% (IC 95% 60% a 17%; $p = 0,003$) na ocorrência de AVE fatal e não fatal (desfecho principal do estudo) com o tratamento anti-hipertensivo após

dois anos de seguimento, correspondendo ao NNT de 172 pacientes por ano de tratamento.

ESTUDO SYST-CHINA

Este ensaio clínico unicego, publicado em 1998, incluiu número menor de pacientes (2.394 pacientes randomizados), mas apresentou como característica amostra predominantemente constituída de indivíduos do sexo masculino e de origem oriental, o que permitiu a ampliação da validade externa das recomendações sobre o tratamento da hipertensão sistólica isolada. A média pressórica no início do seguimento era 174×85 mmHg e houve queda de 10 mmHg, em média na PAS no grupo tratado, quando comparado ao controle. O esquema terapêutico era iniciado com nitrendipino (10 a 40 mg/dia) com possibilidade de adição de captopril (25 a 50 mg/dia) e hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg/dia). Houve redução não significativa de 31% (IC 95% 52% a -2%) na incidência de AVE. Por outro lado, houve redução significativa no total de eventos cardiovasculares.

ANÁLISE CONJUNTA DE ENSAIOS CLÍNICOS

Em 2000, além dos três ensaios que randomizaram idosos especificamente com hipertensão sistólica isolada, foi publicada metanálise que incluiu subgrupos de pacientes com essas características, selecionados em outros cinco grandes ensaios clínicos de idosos⁹. Nesses oito estudos, o total de 15.693 pacientes foi seguido pelo período médio aproximado de quatro anos. O tratamento anti-hipertensivo resultou redução significativa de 13%, 18%, 26%, 39% e 23% na mortalidade total, mortalidade cardiovascular, em eventos cardiovasculares, AVE fatal e não fatal e eventos coronarianos fatais e não fatais, respectivamente.

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM OCTAGENÁRIOS

Não obstante as evidências demonstradas pelos estudos até aqui discutidos, permaneceu, até recentemente, a dúvida sobre a real vantagem do tratamento anti-hipertensivo em indivíduos octogenários. O ensaio clínico HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), publicado em 2008, selecionou 3.845 idosos com idade média de 83,6 anos¹⁰. A pressão era 173×91 mmHg, e o tempo de seguimento médio foi de 1 ano e 8 meses. O tratamento inicial era indapamida (1,5 mg), porquanto perindopril (2 a 4 mg) era adicionado para manter-se a pressão-alvo de 150×80 mmHg. A média pressórica ao final do seguimento no grupo de tratamento era, em média, 140×80 mmHg. Houve diminuição significativa de 39%, 64% e 21% na morte por AVE, na incidência de insuficiência cardíaca e na mortalidade total, respectivamente.

CONCLUSÕES

O conjunto de evidências demonstra que existe associação independente entre o aumento da PAS e o risco cardiovascular, visto que a condição de HAS isolada é característica de hipertensos idosos. O tratamento anti-hipertensivo resulta claro benefício na prevenção de eventos cardiovasculares, o qual se estende a indivíduos octogenários. Os diuréticos tiazídicos e bloqueadores dos canais de cálcio devem ser a base do tratamento da hipertensão sistólica isolada. Deve-se reconhecer que muitos pacientes necessitarão de associações anti-hipertensivas para o adequado controle pressórico. Não obstante a escassa evidência sobre a superioridade de diferentes associações em hipertensos idosos com hipertensão sistólica isolada, a inclusão de inibidores da enzima de conversão da angiotensina parece ser escolha racional.

REFERÊNCIAS

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1980;140:1280-5.
2. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1988;148:1023-38.
3. Prospective Studies Collaboration. 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.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA.* 1991;265:3255-64.
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-64.
8. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 1):1823-9.
9. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865-72.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.