

Editor: Eduardo Pimenta

Tratamento medicamentoso para a pré-hipertensão: para todos?

Pharmacologic treatment for prehypertension: for all?

José Fernando Vilela Martin¹, José Paulo Cipullo¹

A linha demarcatória entre pressão arterial (PA) normal e hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem apresentado variações ao longo dos anos e, atualmente, considera-se HAS a pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. Os valores próximos desse limite representam difícil avaliação em relação ao prognóstico, e em décadas passadas receberam diferentes denominações: hipertensão transitória (1940), limítrofe ou *borderline* (1970), pressão arterial normal alta (1990) e, mais recentemente, pré-hipertensão (2003). O VII Joint National Committee (VII JNC), tendo em vista a alta taxa de conversão para HAS em indivíduos com elevação marginal da PA, introduziu o termo pré-hipertensão para limites de PAS entre 120 e 139 mmHg ou PAD entre 80 e 89 mmHg. Aproximadamente, 31% dos americanos adultos são pré-hipertensos. A prevalência ajustada por idade é maior em homens do que em mulheres (39% \times 23%, respectivamente). A pré-hipertensão também tende a se associar a outros fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), como diabetes, dislipidemia e obesidade. A proporção de pré-hipertensos com um ou mais fatores de risco é de 85%.

RAZÕES PARA O TRATAMENTO DA PRÉ-HIPERTENSÃO

Há duas razões para se tratar os portadores de pré-hipertensão. A primeira é a probabilidade de progressão para hipertensão e a segunda é a associação de pré-hipertensão com aumento do risco de DCV.

A taxa média de progressão para HAS é de 19% em quatro anos e depende do nível pressórico e da idade. Em indivíduos com PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD entre 85 e 89 mmHg (PA normal alta), a incidência de HAS em quatro anos é de 43%; nos níveis de PAS entre 120 e 129 mmHg e PAD entre 80 e 84 mmHg (PA normal) é de 20%. Em relação à idade, a HAS desenvolver-se-á em 39% dos 35 aos 64 anos, e em 53% acima dos 65 anos, se a PA basal for 130 a 139 mmHg \times 85 a 89 mmHg; em 18% na faixa dos 35 aos 64 anos e em 29% acima dos 65 anos, se a PA basal for 120 a 129 mmHg \times 80 a

84 mmHg. O estudo TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) demonstrou taxa de progressão em quatro anos de 63% entre os participantes na faixa de PA normal alta. A segunda razão é que a pré-hipertensão, *per se*, associa-se a maior risco cardiovascular. No estudo de Framingham, observou-se risco elevado de eventos cardiovasculares (CV) nos portadores de PA normal alta (1,6 vez maior para homens e 2,5 vezes para mulheres), comparado ao risco na faixa de PA ótima ($< 120 \times 80$ mmHg). O risco de eventos CV em pré-hipertensos não diabéticos foi 1,8 vez maior comparado aos normotensos. O diabetes mais a pré-hipertensão aumentaram o número de eventos CV em 3,7 vezes. A pré-hipertensão também se associa à aterosclerose subclínica, com aumento da espessura íntima-média carotídea, níveis elevados de PCR, fator de necrose tumoral, homocisteína e LDL colesterol. A microalbuminúria pode ser futuro preditor do desenvolvimento de HAS, pois pré-hipertensos apresentam maior risco de microalbuminúria. Parece haver associação entre pré-hipertensão e marcadores de resistência à insulina. Assim, pré-hipertensão pode ser forte preditor de diabetes.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

As modificações no estilo de vida representam o tratamento primário recomendado para indivíduos pré-hipertensos de baixo risco, enquanto o tratamento medicamentoso é reservado para aqueles de alto risco CV com insuficiência cardíaca congestiva, doenças renais ou diabetes associados.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O risco individual do portador de pré-hipertensão deve ser estratificado, levando-se em consideração a presença de fatores de risco, lesões em órgãos-alvo, diabetes, doenças CV e renal. Os pré-hipertensos na faixa de PA normal alta apresentam maior risco CV por serem mais velhos, terem maior cintura abdominal, maior índice de massa corpórea, hiperglicemia de jejum, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e menor nível HDL colesterol do que indivíduos na faixa de PA normal e, por esses motivos, o tratamento medicamentoso pode ser imperativo.

O único estudo de intervenção farmacológica realizado para a prevenção de HAS foi o TROPHY, no qual pré-hipertensos foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu placebo por quatro anos, enquanto o outro recebeu candesartan por dois anos e, logo após, foi desviado para placebo e acompanhado por mais dois anos. O objetivo primário foi determinar se dois anos de tratamento com 16 mg de candesartan reduziria a incidência de HAS até dois anos após descontinuação do anti-hipertensivo. O objetivo secundário foi avaliar a incidência de HAS ao final do acompanhamento. Foram randomizados pré-hipertensos com PA normal alta (PAS de 130 a 139 mmHg e PAD < 89 mmHg ou PAS < 139 mmHg e PAD de 85 a 89 mmHg). Houve 26,8% de diferença absoluta de novos casos de HAS entre os dois grupos e redução do risco relativo (RR) de 66,3% no grupo candesartan ao final do segundo ano. Dois anos após a descontinuação do candesartan houve diferença absoluta de 9,8% entre os dois grupos. A média de redução do RR durante toda a *trial* foi de 42% no grupo ativo. Esses dados sugerem que o tratamento medicamentoso pode adiar o desenvolvimento da HAS. Todavia, a redução absoluta de HAS (9,8%) ao final foi modesta e não suficiente para recomendar tratamento medicamentoso. Não se sabe se maior tempo de tratamento prolongaria o período livre de HAS. Metade dos indivíduos no grupo ativo estava livre de HAS mais de um ano após a interrupção do fármaco, enquanto quase metade do grupo placebo já tinha se tornado hipertensa após dois anos iniciais. No entanto, dois terços do grupo placebo desenvolveram HAS após quatro anos, mesmo com as mudanças do estilo de vida. Será que não é tempo para ações mais efetivas no manuseio da pré-hipertensão? Um estudo de desfechos clínicos de longo prazo comparando mudanças do estilo de vida com tratamento medicamentoso poderia responder a essa questão.

O tratamento medicamentoso é recomendado quando modificações no estilo de vida não são suficientes para reduzir a PA em níveis $\leq 130 \times 80$ mmHg em pacientes com doença renal crônica ou diabetes ou $\leq 120 \times 75$ mmHg nesses indivíduos com macroalbuminúria. Porém, os benefícios do tratamento medicamentoso em pré-hipertensos com diabetes ou doença renal crônica não estão bem estabelecidos, quando comparados às mudanças do estilo de vida. Todavia, como são de alto risco cardiovascular, o tratamento medicamentoso pode ser indicação obrigatória associado às medidas não farmacológicas.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. 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.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2001;345:1291-7.
3. Wang Y, Wang OJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee Guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med.* 2005;164:2126-34.
4. Qureshi AI, Suri FK, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke.* 2005;36:1859-63.
5. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, *et al.* Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2006;47:410-4.
6. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002;25:971-6.
7. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, *et al.* Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry Substudy. *Am J Hypertens.* 2006;19:189-96.
8. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer W, *et al.* Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:485-95.
9. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Eng J Med.* 2006;354:1685-97.
10. Nesbitt SD. Treatment options for prehypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:250-5.