

Pré-hipertensão: uma visão a favor do tratamento medicamentoso

Pre-hypertension: grounds to support drug therapy

Flávio Danni Fuchs¹, Carlos Schüler Nin¹, Danielle Yuka Kobayashi¹

RESUMO

O risco aumentado para doença cardiovascular (DCV) inicia-se em 115/75 mmHg, dobrando a cada 20 mmHg na pressão arterial (PA) sistólica e 10 mmHg na diastólica. Inúmeros ensaios clínicos randomizados demonstraram a redução de 18% a 42% na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com PA normal e com comorbidades, como diabetes, evidência de DCV e, particularmente, com acidente vascular cerebral (AVC) prévio. A pré-hipertensão arterial é estágio intermediário para o desenvolvimento de hipertensão plena, acometendo 80% dos indivíduos com 40 a 50 anos em um período de 10 anos. Há evidência de que o uso de fármacos anti-hipertensivos em pacientes com pré-hipertensão reduz a incidência de hipertensão arterial em mais de 60%. O uso de pelo menos um fármaco anti-hipertensivo em pacientes com pré-hipertensão e comorbidade já é hoje mandatório. Considerando-se que a efetividade de medidas não medicamentosas deixa a desejar, o emprego de fármacos anti-hipertensivos de baixo custo e boa tolerabilidade pode vir a se justificar com o intuito de prevenir hipertensão arterial em pacientes com pré-hipertensão e sem presença de comorbidades.

PALAVRAS-CHAVE

Pré-hipertensão, tratamento, fármacos anti-hipertensivos.

ABSTRACT

The risks of increasing blood pressure (BP) for cardiovascular disease (CVD) start with BP values of 115/75 mmHg, doubling at each 20 mmHg of systolic blood pressure or 10 mmHg of diastolic blood pressure. Several randomized clinical trials have showed a decreasing of 18% to 42% in the incidence of CVD in patients with normal blood pressure and co-morbidities, such as diabetes, known CVD and, particularly, previous stroke. Pre-hypertension is an intermediate stage for full hypertension, which develops in 10 years in 80% of individuals with 40 to 50 years of age and pre-hypertension. There are evidences that the use of blood pressure-lowering drugs reduces the incidence of hypertension in more than 60%. The prescription of blood pressure agents for patients with pre-hypertension and e co-morbidities is mandatory. Taking into account that the effectiveness of non-drug therapies is low, the use blood pressure-lowering drugs of low cost and well-tolerated may be justifiable with the aim to prevent hypertension in patients with pre-hypertension without co-morbidities.

KEYWORDS

Pre-hypertension, treatment, blood pressure-lowering drugs.

A associação entre elevação da pressão arterial (PA) e risco de doença cardiovascular (DCV) está definitivamente estabelecida. Agregando 61 estudos de coorte, que incluem aproximadamente 1 milhão de pessoas (12,7 milhões de pessoas/ano em risco), com mais de 56 mil mortes no seguimento, os

investigadores da Prospective Studies Collaboration demonstraram haver associação exponencial entre níveis pressóricos usuais e incidência de DCV¹. Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica associam-se com risco de DCV, a partir de valores tão baixos quanto 115 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e

Recebido: 17/3/2009 Aceito: 30/3/2009

¹ Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Correspondência para: Flávio Danni Fuchs. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Cardiologia. Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre, RS, Brasil. Telefax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

75 mmHg de diastólica (PAD). A incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial coronariana (DAC) dobra para cada aumento de 20 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD. O risco absoluto aumenta mais intensamente em níveis pressóricos elevados, em consequência da duplicação de um risco basal já aumentado. O risco basal é também influenciado pela idade, duplicando a cada 10 anos. O risco decorrente da elevação da PA é independente de outros fatores de risco, mas que, quando presentes, o potencializam.

O estudo pioneiro Veterans Administration² mostrou ser necessário tratar somente 6 indivíduos com PAD muito elevada para prevenir um evento cardiovascular maior³. Já em níveis moderadamente elevados, o número necessário para tratar (NNT), tendo em vista prevenir um evento cardiovascular maior, aumenta, passando para 35⁴. Em indivíduos de meia-idade com hipertensão leve, o NNT é de 250⁵. Staessen *et al.*^{6,7} têm demonstrado repetidamente que a redução na incidência de eventos cardiovasculares observada em ensaios clínicos é proporcional à intensidade de redução da PA. A superioridade da clortalidona sobre outras drogas hipotensoras no estudo ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) foi principalmente explicada pelo seu maior poder hipotensor⁸.

Na presença de outras comorbidades, como o diabetes, ou evidência de doença cardiovascular prévia, a duplicação do risco causado pelo aumento de 10 mmHg na PA diastólica e 20 mmHg na PA sistólica implica consequências clínicas mais evidentes. Em consonância com esse risco aumentado, diversos ensaios clínicos randomizados têm demonstrado o benefício de emprego de fármacos anti-hipertensivos em pacientes com PA normal e concomitância de alguma das condições que aumentam risco cardiovascular (Tabela 1). Na interpretação original desses estudos, atribuiu-se o efeito benéfico das intervenções a outros efeitos dos fármacos testados. A magnitude do efeito, entretanto, coaduna-se plenamente com a intensidade da redução da pressão arterial, de acordo com a metarregressão de

Staessen *et al.*^{6,7} e o risco estimado pela "Prospective Studies Collaboration"¹. Revisando o tema há alguns anos, concluiu-se que o benefício das intervenções testadas poderia ser explicado pelo efeito de anti-hipertensivos em indivíduos com pressão arterial dita normal, mas superior a 115/75 mmHg⁹.

O estudo HOPE, por exemplo, arrolou 3.577 homens e mulheres, com idade mínima de 55 anos e com história de DCV (doença arterial coronariana, cerebral ou doença vascular periférica) ou DM associado a pelo menos outro fator de risco cardiovascular (colesterol total > 200 mg/dL, HDL ≤ 35 mg/dL, hipertensão arterial sistêmica, microalbuminúria ou tabagismo), para usar ou ramipril 10 mg/dia ou placebo¹⁰. Cerca de 50% dos participantes apresentavam hipertensão, mas os benefícios em indivíduos normotensos foram similares aos observados em indivíduos hipertensos. Pacientes diabéticos mostraram igual proteção independentemente dos níveis pressóricos basais¹¹. Além do mais, a incidência de desfechos microvasculares foi menor em 16% [intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1-29]. A redução total relativa de 25% (IC 95%: 12-36) e absoluta de 4,5% (NNT: 23) na incidência do desfecho combinado primário [AVC, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou mortalidade cardiovascular] foi originalmente atribuída aos efeitos inibitórios do fármaco sobre a enzima conversora da angiotensina (ECA), já que a redução dos níveis pressóricos no grupo tratado com ramipril foi modesta. Contudo, um subestudo posterior do HOPE, com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), mostrou uma queda considerável na PA, especialmente à noite, sugerindo que a eficácia do ramipril pode ser explicada pela sua ação hipotensora¹².

O estudo PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) alocou 6.105 pacientes com episódio prévio de doença cerebrovascular [AVC ou acidente isquêmico transitório (AIT)] para tratamento ativo com perindopril isolado ou associado com indapamida ou placebo¹³. Demonstrou-se redução relativa de 43% (IC 95%: 30-54) e absoluta de 5,9% (NNT: 17) na recorrência de AVCs em pacientes tratados com

Tabela 1. Características de alguns ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da redução da PA em indivíduos normotensos

Condição clínica	Tratamento ativo	Desfecho primário	Redução relativa de risco (IC 95%)	Referência
Diabetes melito	Ramipril	IAM, AVC e mortalidade cardiovascular	25% (12-36)	MICRO-HOPE
Evidência de aterosclerose em coronárias, cerebrais e periferia	Ramipril Perindopril	IAM, AVC e mortalidade cardiovascular IAM, AVC ou morte súbita	22% (14-30) 20% (9-29)	HOPE EUROPA
Pós-AVC	Perindopril mais indapamida	AVC	43% (30-54)	PROGRESS
Insuficiência cardíaca assintomática	Enalapril	Mortalidade cardiovascular	12% (-3-26)	SOLVD
Insuficiência cardíaca sintomática	Enalapril Captopril	Mortalidade cardiovascular Mortalidade cardiovascular	18% (6-28) 21% (5-35)	SOLVD SAVE

AVC = acidente vascular encefálico; IAM = infarto agudo do miocárdio.

a associação, mas não com perindopril isoladamente. Esse benefício foi observado tanto em pacientes normotensos como em hipertensos.

O estudo EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) recrutou pacientes com evidência de DAC, documentada por meio de IAM prévio, revascularização do miocárdio ou evidência de oclusão de, no mínimo, 70% em um dos ramos coronarianos maiores¹⁴. Homens poderiam ser arrolados, também, se tivessem história de dor torácica associada a exames não invasivos positivos para isquemia. Foram randomizados 12.218 indivíduos para usar ou perindopril ou placebo. Houve significativa redução relativa de risco de 20% (IC 95%: 9-29) e redução absoluta de 1,9% (NNT: 53) no desfecho principal (morte cardiovascular, IAM ou morte súbita) no grupo perindopril, independentemente dos níveis pressóricos basais. Essa redução de risco é esperada quando se consegue uma redução na PAS de 5 mmHg e na PAD de 2 mmHg, encontradas no ensaio, embora os autores atribuam esse benefício a presumíveis efeitos pleiotrópicos de inibidores da ECA.

O resultado dos diversos ensaios clínicos que demonstraram o benefício de inibidores da ECA e betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁵⁻²⁰ e pós-infarto²¹⁻²³ é também possivelmente explicado pelo efeito redutor da PA.

O benefício descrito nos ensaios clínicos prévios foi palpável em razão do alto risco cardiovascular dos pacientes estudados. A duplicação do risco em indivíduo com um risco basal muito baixo, entretanto, como um jovem, sem diabetes e sem evidência de DCV, com PAD de 85 mmHg, em comparação com um indivíduo com as mesmas características e com PAD de 75 mmHg, é mínima em termos absolutos, e milhares teriam de ser tratados por muitos anos para que se prevenisse um evento cardiovascular. Para o jovem em questão, é cabível recomendar incisivas medidas não medicamentosas com o intuito de reduzir a pressão arterial ou pelo menos impedir que ela se eleve com o passar dos anos.

Em indivíduos com mais idade, entretanto, a intervenção medicamentosa pode ser indicada, pois o risco para DCV é evidente mesmo em pacientes livres de DCV associada, como se demonstrou recentemente na coorte do estudo "Women's Health Initiative"²⁴. A incidência de morte, infarto e AVE foi de 1,6/1.000 pessoas/ano entre mulheres com pressão normal, 2,9/1.000 pessoas/ano com pressão normal-alta e de 4,3/1.000 pessoas/ano entre as definidas como hipertensas. Além de se associar com aumento da incidência de eventos, a pré-hipertensão arterial é caminho intermediário para a hipertensão plena. Em estudo recentemente publicado e conduzido em Porto Alegre, identificou-se que 4 entre 5 adultos com 40 a 50 anos de

idade, com pré-hipertensão, evoluirão para hipertensão arterial no prazo de 10 anos²⁵.

Há evidências de que o tratamento medicamentoso de indivíduos com pré-hipertensão reduz a incidência de hipertensão arterial. No estudo TROPHY²⁶, 772 indivíduos com PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD menor ou igual a 89 mmHg ou PAS menor ou igual a 139 mmHg e PAD entre 85 e 89 mmHg foram randomizados para candesartana, 16 mg/dia, ou placebo, e ambos os grupos receberam orientações quanto à mudança de estilo de vida. O estudo foi dividido em duas etapas, sendo os primeiros dois anos de tratamento medicamentoso para o grupo intervenção e os dois últimos anos de placebo para todos os participantes. Sob tratamento, ao fim de dois anos, houve redução de 66% na incidência de hipertensão no grupo tratado [risco relativo (RR): 0,34 (0,25-0,44)] com NNT de 4. Após o período de quatro anos, perdeu-se parte da proteção, mas ainda assim havia 16% a menos pacientes hipertensos no tratamento ativo comparativamente ao controle [RR: 0,84 (0,75-0,95)], com NNT de 11. O medicamento foi bem tolerado durante os dois anos de emprego.

No estudo PHARAO²⁷, 1.008 indivíduos com PA normal-alta (PAS entre 130 e 139 mmHg ou PAD entre 85 e 89 mmHg ou ambas) foram randomizados para usar ramipril 5 mg/dia ou placebo. Seu desfecho primário compreendia desenvolvimento de hipertensão definida como PAS ou PAD, ou ambas, maior que 140/90 mmHg em aferição de consultório, em seguimento de três anos. Como desfecho secundário, avaliou-se redução de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares definidos por AVC, AIT, IAM, nova crise de insuficiência cardíaca necessitando hospitalização e mortes, assim como o desenvolvimento de hipertensão de acordo com medida de MAPA. Houve redução de 34% [hazard ratio (HR): 0,66; IC 95%: 0,53-0,81] no risco de desenvolver hipertensão no grupo pré-hipertenso tratado com ramipril, com NNT de 9 e com diferença em efeitos adversos apenas para tosse no grupo intervenção (4,8% vs. 0,4%). Além disso, análises da MAPA mostraram que significativamente menos participantes tratados com ramipril evoluíram para hipertensão, em comparação ao grupo controle (53,0% vs. 32,5%; p: 0,0001). Não houve diferença significativa na incidência de eventos cardiovasculares durante o seguimento, por causa do baixo risco basal dos participantes e do pequeno poder estatístico do estudo.

O panorama descrito delimita um período da existência em que boa parte dos indivíduos com pré-hipertensão arterial está quase inexoravelmente evoluindo para hipertensão arterial. A efetividade de mudanças de estilo de vida para fins de prevenir essa evolução não foi testada. A baixa efetividade dessas medidas em pacientes com hipertensão estabelecida, como demonstrado em estudo de coorte desenvolvido em Porto Alegre²⁸,

gera baixas expectativas quanto à sua efetividade para prevenir hipertensão arterial. Se houver intervenção medicamentosa de baixíssimo custo, com alta eficácia, e excelente tolerabilidade, pode ser indicada nesses casos, propiciando redução acentuada na incidência de hipertensão arterial. A candesartana já se mostrou eficaz e bem tolerada nesse contexto, enquanto o ramipril se associou a muitos casos de tosse. O uso do primeiro, entretanto, tem a limitação do alto custo. Atualmente, está se iniciando em muitos centros de pesquisa brasileira o estudo PREVER, que objetiva, em um de seus ensaios clínicos, investigar se diuréticos em baixa dose exercem essa prevenção primária com boa tolerabilidade.

CONCLUSÕES

Há sólidas evidências de que indivíduos com PA normal e risco cardiovascular aumentado – como pacientes com diabetes, insuficiência cardíaca, AVC prévio ou qualquer evidência de doença aterosclerótica nas coronárias, nas artérias cerebrais ou em vasos periféricos – devem ser tratados com pelo menos um fármaco anti-hipertensivo. A alta e precoce incidência de hipertensão arterial entre indivíduos com pré-hipertensão, bem como a evidência de que alguns anti-hipertensivos reduzem essa incidência, torna atraente a proposta de intervir com medicamentos nessa faixa de PA. Se fármacos anti-hipertensivos de baixo custo, bem como a associação de diuréticos, se mostrarem bem tolerados nesse contexto, podem vir a ser indicados amplamente para indivíduos com pré-hipertensão arterial, diminuindo acentuadamente a incidência de hipertensão arterial e suas consequências.

REFERÊNCIAS

- 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.
- 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(11):1028-34.
- Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the 50th anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:335-42.
- 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.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drugs trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:1305-15.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2:89-93.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
- Svensson P, Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension*. 2001;8:E28-E32.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease. Artery Disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:669-77.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J*. 1985;6:199-226.
- ISIS-1 Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;2:57-65.
- Pfeifer M. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;332:118-20.
- Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;335:432-41.
- Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2008;22:48-50.
- Julius S, Nesbitt S, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
- Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure – a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008;26:1487-96.
- Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens*. 1997;15:783-92.