

Medicamentos para a prevenção da hipertensão

Drugs for prevention of hypertension

Mario Fritsch Neves¹, Wille Oigman¹

RESUMO

A pré-hipertensão, representada pela faixa de pressão arterial limítrofe, é considerada uma condição precursora de hipertensão, associada com maior morbidade cardiovascular em relação aos indivíduos com pressão arterial normal. Nesta situação, reduzir os níveis pressóricos pode diminuir a chance do desenvolvimento de eventos cardiovasculares. A evolução progressiva para hipertensão arterial estabelecida pode refletir algum grau de remodelamento vascular ou, mais precocemente, de disfunção endotelial. Embora a redução da pressão arterial seja o fator mais importante para a regressão da doença vascular, a inibição do sistema renina-angiotensina promove atenuação das alterações vasculares estruturais independentemente dos níveis pressóricos. Os resultados dos estudos TROPHY e PHARAO foram os primeiros a confirmar que o tratamento de pré-hipertensos com inibição do sistema renina-angiotensina reduz a incidência de hipertensão. Apesar desses resultados favoráveis, até o presente momento, as recomendações atuais indicam que os indivíduos que apresentam pressão arterial limítrofe, sem evidências de doença cardiovascular ou equivalentes, devem ser acompanhados periodicamente, adequando seus estilos de vida para hábitos saudáveis, sem necessidade de tratamento medicamentoso, a não ser que ocorra elevação dos níveis pressóricos atingindo critério para diagnóstico de hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Pré-hipertensão, hipertensão, risco cardiovascular, prevenção primária.

ABSTRACT

Prehypertension, represented by the range including high-normal and borderline blood pressure, is considered a precursor condition of hypertension, associated with increased cardiovascular morbidity in comparison with individuals with normal blood pressure. In this setting, reducing blood pressure levels might diminish the chance of developing cardiovascular events. The increasing development of hypertension may reflex some vascular remodeling or, even earlier, endothelial dysfunction. Although lowering blood pressure is the most important factor for reverting vascular disease, the inhibition of renin-angiotensin system promotes attenuation of structural vascular changes independently of blood pressure levels. The results from TROPHY and PHARAO studies were the first to confirm that the treatment of prehypertensive subjects with renin-angiotensin system inhibition reduces the incidence of hypertension. Despite this favorable results, so far the current recommendations indicate that individuals presenting borderline blood pressure, with no evidences of cardiovascular disease, must be regularly followed with lifestyles toward healthy habits, without need for drug treatment, unless elevation of blood pressure reaches criteria for diagnosis of hypertension.

KEYWORDS

Prehypertension, hypertension, cardiovascular risk, primary prevention.

INTRODUÇÃO

A mudança da classificação de pressão arterial normal alta para o termo pré-hipertensão foi inicialmente documentada em 2003 pelo "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC-7)¹. Da mesma forma, na definição de síndrome metabólica pela I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica e pelo "National Cholesterol Education Program in the Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)", o critério para considerar pressão arterial elevada foi de níveis pressóricos acima de 130/85 mmHg^{2,3}. Todavia, ainda não parece haver um consenso sobre essas considerações. A Sociedade Europeia de Hipertensão e de Cardiologia e a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão definem como pressão arterial normal e limítrofe a faixa equivalente à pré-hipertensão pelas diretrizes americanas. De qualquer maneira, o objetivo é o mesmo, ou seja, chamar a atenção para uma condição precursora de hipertensão, associada com maior morbidade cardiovascular em relação aos indivíduos com pressão arterial normal⁴, apontando para a necessidade de atitudes preventivas. Em outras palavras, nessa situação pré-hipertensiva, reduzir os níveis pressóricos pode diminuir a chance do desenvolvimento de eventos cardiovasculares⁵. De fato, o termo pré-hipertensão representa uma faixa de pressão arterial pouco acima daquela considerada ideal, procurando assim categorizar melhor esse parâmetro biológico como uma variável contínua⁶. O debate sobre a melhor conduta nessa situação é de extrema importância, pois tem implicações sociais e econômicas diretas sobre a saúde pública⁷.

BASES PARA O USO DE MEDICAMENTOS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA HIPERTENSÃO

Diversas medidas não farmacológicas podem e devem ser empregadas nos indivíduos com pré-hipertensão, visando retardar ou principalmente prevenir a elevação mantida da pressão arterial. Reduzir peso, restringir a ingestão de sal e praticar exercícios físicos regularmente são condutas que comprovadamente diminuem a pressão arterial, mas que reconhecidamente são difíceis de serem mantidas por longo período. Esse foi o principal fundamento que serviu de base para os poucos estudos com medicamentos para prevenção primária da hipertensão. Em caso de resultados indiscutivelmente positivos, poderia surgir uma nova indicação para alguns anti-hipertensivos, podendo até mesmo trazer um grande impacto favorável sobre a saúde pública.

A evolução progressiva para hipertensão arterial estabelecida pode refletir algum grau de remodelamento vascular ou, mais precocemente, de disfunção endotelial⁸. O bloqueio do sistema renina-angiotensina parece corrigir essas alterações⁹. Enquanto o uso de betabloqueadores não é capaz de modificar a estrutura e a função das artérias de resistência, inibidores da

enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor da angiotensina podem atenuar o remodelamento vascular nas pequenas artérias e arteríolas. Estudos experimentais e clínicos demonstraram reversão da hipertrofia vascular com o uso de antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora e bloqueadores de receptor da angiotensina em comparação com o betabloqueador atenolol, mesmo com reduções semelhantes da pressão arterial¹⁰⁻¹³. Isso indica que, embora a redução da pressão arterial seja o fator mais importante para a regressão da doença vascular, os anti-hipertensivos mais modernos, especialmente com inibição do sistema renina-angiotensina, proporcionam atenuação das alterações vasculares estruturais independentemente dos níveis pressóricos¹⁴.

ESTUDOS CLÍNICOS COM TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NA PRÉ-HIPERTENSÃO

Até o presente, o maior protocolo realizado envolvendo intervenção farmacológica na pré-hipertensão foi o estudo TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*) no qual um grupo de pré-hipertensos recebeu um bloqueador de receptor de angiotensina, candesartan, e outro grupo recebeu placebo por dois anos. Após esse período, os dois grupos receberam placebo por mais dois anos. No final do primeiro período, o número de indivíduos que evoluiu para hipertensão foi significativamente menor no grupo com candesartan e, após quatro anos, essa diferença foi menos acentuada¹⁵ (Figura 1). Os autores do estudo consideraram o uso do bloqueador de receptor de angiotensina em indivíduos pré-hipertensos como uma opção plausível para prevenir, ou pelo menos retardar, a elevação da pressão arterial, tendo em vista que a aderência às recomendações atuais de mudanças no estilo de vida é pobre, dificultando a prevenção da hipertensão nessa população.

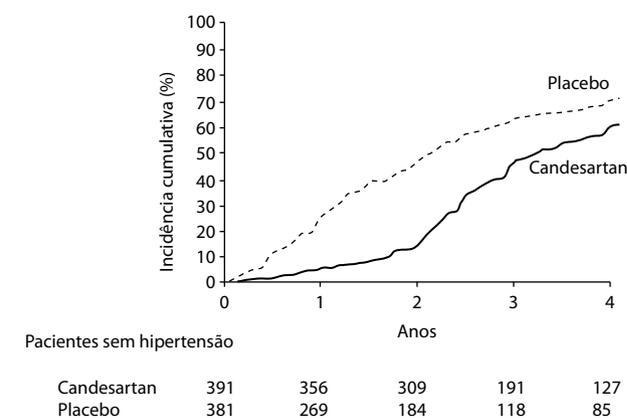


Figura 1. Prevenção do desenvolvimento de novos casos de hipertensão com candesartan em relação ao grupo placebo durante 4 anos no estudo TROPHY.

O estudo PHARAO (Prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure) foi planejado para investigar se o tratamento anti-hipertensivo precoce nos sujeitos com pressão arterial limítrofe poderia retardar ou prevenir o aparecimento da hipertensão arterial sustentada¹⁶. Neste estudo, foi realizada monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) visando melhor definir pressão arterial limítrofe e também evitando incluir hipertensão do avental branco e, principalmente, hipertensão mascarada quando a pressão sistólica ou diastólica permanece perto do valor normal, mas encontra-se elevada fora do consultório. Um total de 1.008 pacientes distribuídos em 125 centros foi selecionado e designado para o grupo controle e grupo ramipril em dose progressiva. De maneira similar ao bloqueio do receptor da angiotensina no estudo TROPHY, o tratamento com inibidor da enzima conversora da angiotensina reduziu significativamente (em 34,4%) a progressão de pré-hipertensão para hipertensão sustentada. No grupo em uso de ramipril, poucos indivíduos normotensos pela MAPA evoluíram para hipertensão quando comparados ao grupo controle (19,4 vs. 30,7%). Entre os pacientes com pressão arterial limítrofe, o desenvolvimento de hipertensão clínica foi significativamente menor no grupo ramipril em comparação ao grupo controle (32,5 vs. 53%) (Figura 2). Os resultados dos estudos TROPHY e PHARAO foram os primeiros a confirmar que o tratamento de pré-hipertensos com inibição do sistema renina-angiotensina reduz a incidência de hipertensão.

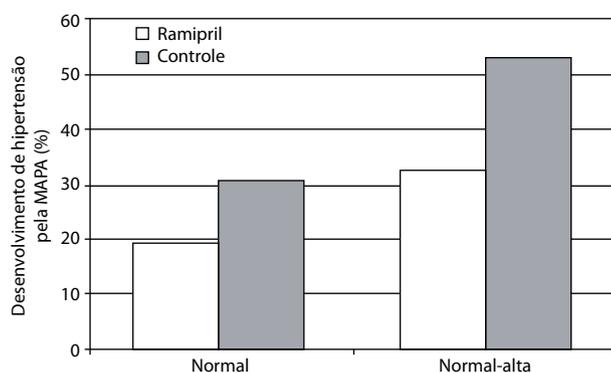


Figura 2. Prevenção primária de hipertensão pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) com ramipril comparado ao placebo nos grupos com pressão arterial (PA) normal e limítrofe no estudo PHARAO.

LIMITAÇÕES E CRÍTICAS AOS ESTUDOS DE PREVENÇÃO

Diversos questionamentos foram apresentados em relação à metodologia e aos resultados do estudo TROPHY. O primeiro pon-

to refere-se à definição de hipertensão como desfecho primário do estudo, o que é incomum e pode não validar os resultados encontrados¹⁷. Além disso, a interpretação dos resultados parece ter sido feita em um cenário fora da realidade, ignorando critérios de avaliação que os próprios autores estabeleceram no início do estudo¹⁸.

De maneira geral, o estudo TROPHY foi considerado uma oportunidade não muito bem aproveitada, pois não tinha como objetivo determinar se o tratamento medicamentoso seria capaz de reduzir a morbidade e a mortalidade nos pacientes pré-hipertensos. Essa resposta seria fundamental para indicar ou não o tratamento farmacológico nesse grupo de indivíduos⁷. Na verdade, é extremamente difícil realizar estudos com análises de custo-benefício na pré-hipertensão por se tratar de uma população ainda considerada de baixo risco cardiovascular em comparação com outros modelos de doença. Apesar de o bloqueador de receptor de angiotensina apresentar um perfil favorável ao seu uso em razão da baixa incidência de eventos adversos, deve haver uma grande preocupação com seu uso indiscriminado pela possibilidade de ser adotado por mulheres em idade fértil, com potencial para engravidar e, neste caso, com grande chance de precipitar anomalias fetais.

Assim, com base nessas críticas e nos resultados obtidos com o tratamento não farmacológico, pacientes com pré-hipertensão e sem história de doença cardiovascular, ou equivalentes como *diabetes mellitus* e síndrome metabólica, devem ser acompanhados periodicamente, adequando seus estilos de vida para hábitos saudáveis, sem necessidade de tratamento medicamentoso, a não ser que ocorra elevação dos níveis pressóricos atingindo critério para diagnóstico de hipertensão¹⁹.

CONCLUSÃO

Na abordagem do indivíduo com pressão arterial limítrofe, a conduta mais apropriada é a aderência às recomendações das diversas diretrizes para mudança do estilo de vida visando principalmente a atividade física regular, controle do peso e restrição de sal à dieta. Até o presente, nenhum estudo já realizado tem poder suficiente para indicar um tratamento farmacológico na imensa população de indivíduos pré-hipertensos sem evidências de doença cardiovascular. Dessa forma, nenhum medicamento deve ser prescrito para tratamento específico da pré-hipertensão, pelo menos até que surjam evidências de que esse tratamento reduz a incidência de eventos cardiovasculares e tenha uma boa relação custo-efetividade.

REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. 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(19):2560-72.

2. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(Suppl I):1-28.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-7.
5. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke.* 2005;36(9):1859-63.
6. Marshall T. The rise of the term "prehypertension". *Ann Intern Med.* 2009;150(2):145.
7. Mitka M. Drug therapy for prehypertension questioned. *JAMA.* 2006;296(23):2787-8.
8. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87(5):1468-74.
9. Schiffrin EL. Vascular changes in hypertension in response to drug treatment: effects of angiotensin receptor blockers. *Can J Cardiol.* 2002;18 Suppl A:15A-18A.
10. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):699-703.
11. Park JB, Intengan HD, Schiffrin EL. Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT(1)-receptor antagonist losartan in essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1(1):40-45.
12. Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2002;15(2 Pt 1):105-10.
13. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(3):165-72.
14. Yokoyama H, Averill DB, Brosnihan KB, Smith RD, Schiffrin EL, Ferrario CM. Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2005;18(7):922-9.
15. Julius S, Nesbitt SD, 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(16):1685-97.
16. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohm 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(7):1487-96.
17. Persell SD, Baker DW. Studying interventions to prevent the progression from prehypertension to hypertension: does TROPHY win the prize? *Am J Hypertens.* 2006;19(11):1095-7.
18. Meltzer JL. A specialist in clinical hypertension critiques the TROPHY trial. *Am J Hypertens.* 2006;19(11):1098-100.
19. Pitt B. Prehypertension. To treat, or not to treat: that is the question. *Am J Hypertens.* 2007;20(5):492.