

# Estratificação de risco cardiovascular e metas de terapia anti-hipertensiva

## Cardiovascular risk stratification and goals of anti-hypertensive therapy

Sérgio Emanuel Kaiser<sup>1</sup>

### RESUMO

Tem sido demonstrada uma relação linear e contínua entre aumento da pressão arterial (PA) e risco de eventos cardiovasculares, mesmo para diferenças de pressão dentro da faixa de normalidade. Como ao menos metade da carga de doenças decorrentes da hipertensão acomete precisamente indivíduos com PA limítrofe, é imperativo reconhecer e tratar mais intensamente aqueles em que a conjunção de fatores de risco os torna mais propensos a um evento cardiovascular. A maior parte do risco atribuível a infarto e acidente vascular cerebral (AVC) deve-se à interação de nove fatores potencialmente modificáveis. As diretrizes internacionais têm concentrado esforços no sentido de definir categorias distintas de risco e metas terapêuticas destinadas a minimizar as chances de um desfecho cardiovascular. Embora sujeitas a críticas, as ferramentas disponíveis para estratificação de risco apoiam-se em dados facilmente coletados e identificam indivíduos com maior potencial de auferir benefícios rápidos da terapia anti-hipertensiva e de outras medidas preventivas. Já existe consenso quanto à recomendação de oferecer terapia medicamentosa àqueles com PA igual ou maior que 140/90 mmHg, mas existem áreas de incerteza em relação ao início de terapia medicamentosa no paciente com PA limítrofe e em idosos hipertensos estágio I. Tampouco encontra suporte nas evidências disponíveis a recomendação de buscar níveis ótimos em vários subgrupos de hipertensos. A definição de apenas dois alvos terapêuticos segundo a magnitude do risco cardiovascular, conforme publicado nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, reconhece esses limites e simplifica bastante o processo de decisão terapêutica.

### ABSTRACT

There has been demonstrated a linear and continuous relationship between an increased blood pressure and risk of cardiovascular events, even for differences in blood pressure levels within the so-called normal range. Since at least half the burden of hypertension related diseases affects subjects with borderline blood pressure, it is imperative to recognize and treat more intensively those individuals where the combination of risk factors renders them more prone to a cardiovascular event. A very large proportion of the attributable risk of myocardial infarction and stroke is due to the interaction of nine potentially modifiable factors. International guidelines have concentrated efforts to define distinct categories of risk and establish therapeutic goals to minimize the chances of a cardiovascular outcome. Although vulnerable to criticism, the available tools for risk stratification rely on easily collected data and identify individuals with greater potential to draw rapid benefits from antihypertensive therapy and other preventive measures. There is already consensus regarding the offer of pharmacological therapy to those whose blood pressure equals or exceeds 140/90 mmHg but some uncertainty persists regarding the onset of pharmacological therapy in elderly with stage I hypertension and borderline hypertensives. Nor there is any support from available evidence, for the recommendation to seek optimal target levels in various subgroups of hypertensives. The definition of only two therapeutic targets according to the magnitude of cardiovascular risk as published in the VI Brazilian Guidelines on Hypertension recognizes these limitations and greatly simplifies the process of therapeutic decision.

Recebido: 24/5/2010 Aceito: 26/8/2010

<sup>1</sup> Professor-assistente da disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (Clinex) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).  
Correspondência para: Sérgio Emanuel Kaiser. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Av. 28 de Setembro, 87, 3º andar, sala 363, Vila Isabel – 20551-030 – Rio de Janeiro, RJ.  
E-mail. kaiser.trp@terra.com.br

**PALAVRAS-CHAVE**

Hipertensão, tratamento anti-hipertensivo, risco cardiovascular.

**KEYWORDS**

Hypertension, antihypertensive treatment, cardiovascular risk.

**PRESSÃO ARTERIAL, RISCO CARDIOVASCULAR E SEU CONTROLE: O CONHECIMENTO SEDIMENTADO**

A relação independente entre níveis diastólicos e sistólicos de pressão arterial (PA) com o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares foi firmemente sedimentada por meio de metanálises de estudos observacionais envolvendo grande número de pacientes<sup>1-3</sup>. Esse vínculo, ainda mais pronunciado para a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos, seria contínuo, a ponto de dificultar o reconhecimento de um valor “normal” para a PA, se interpretado como um nível abaixo do qual não existiria mais qualquer risco. Portanto, em indivíduos acima de 40 anos, as chances de um evento vascular dobrariam para cada incremento de 20 mmHg na PA sistólica ou de 10 mmHg na PA diastólica, já a partir de níveis tão baixos quanto 115/70 mmHg. Mesmo a chamada “pré-hipertensão”<sup>4</sup>, rótulo aplicado a indivíduos com PA sistólica entre 120-139 mmHg ou diastólica entre 80-89 mmHg, seria independentemente preditiva de desfechos cardiovasculares, com razão de chance de 2,5 para mulheres e 1,6 para homens após ajuste para os demais fatores de risco<sup>5</sup>. Consoante com essas observações, um estudo publicado há cerca de seis anos estimou que metade da carga de doenças atribuídas à hipertensão acometia pessoas com PA abaixo de 140/90 mmHg<sup>6</sup>. Esse numeroso e heterogêneo contingente de indivíduos abriga diferentes estágios de risco cardiovascular total, podendo amplificar o efeito lesivo de uma PA pouco elevada ao longo dos anos na dependência do acúmulo de fatores de risco e da existência de acometimento cardiovascular já constituído. A frase “tratar a hipertensão arterial” evoca, portanto, a percepção errônea de um limiar abaixo do qual o paciente não necessitaria receber orientação terapêutica e tratamento específico.

Estudos de caso-controle muito bem elaborados, como o INTERHEART<sup>7</sup> e, mais recentemente, o INTERSTROKE<sup>8</sup>, conferiram, por sua abrangência, dimensão planetária ao binômio “pressão arterial – vasculopatia” e possibilitaram vislumbrar, mediante o rastreamento das diversas etnias, o caráter universal e cumulativo dos clássicos fatores de risco para doença aterosclerótica. Segundo esses estudos, o risco atribuível da hipertensão arterial para infarto do miocárdio seria de 17,9% e para acidente vascular cerebral (AVC), de 34,6%, significando, em termos mais compreensíveis, que o controle da PA na população traduzir-se-ia em aproximadamente 18% menos infartos e 35% menos AVCs. Mantendo-se sob controle apenas

cinco dos fatores mais intimamente associados a risco de AVC: hipertensão, tabagismo, obesidade abdominal, dieta inadequada e sedentarismo, seria possível evitar aproximadamente 80% dos casos de acidente vascular encefálico.

Também em nosso país, alguns estudos identificaram íntima relação independente entre hipertensão arterial e risco cardiovascular, com destaque para o estudo longitudinal de Moraes *et al.*<sup>9</sup>, envolvendo 1.091 pessoas acompanhadas por seis anos, em que a presença de hipertensão implicava uma razão de chance para eventos cardiovasculares de 3,67 em homens e 4,38 em mulheres<sup>9</sup>. No estudo AFIRMAR, de desenho “caso-controle” em 1.279 pacientes avaliados em 51 cidades brasileiras, a presença de hipertensão arterial duplicou o risco de infarto do miocárdio, com risco atribuível de 15% a 21%<sup>10</sup>.

A profusão de estudos avaliando desfechos clínicos com terapia anti-hipertensiva, seja perante placebo ou por comparação entre diferentes regimes de tratamento, permitiu reconhecer a existência de uma clara relação entre a magnitude da queda dos níveis tensionais e o benefício daí resultante, expresso na redução do risco de eventos coronarianos e cerebrovasculares<sup>11,12</sup> mesmo para diferenças entre níveis tensionais ainda na faixa da “normalidade”<sup>13</sup>. Por outro lado, nenhuma classe de anti-hipertensivos mostrou-se dotada de atributos específicos a ponto de impor-se como opção preferencial de tratamento<sup>14-16</sup>. Em pacientes de alto risco, a pronta instituição de terapia medicamentosa pode em curto espaço de tempo evitar desfechos cardiovasculares: o estudo VALUE documentou menor incidência do desfecho primário no grupo tratado com regime à base de bloqueador de canal de cálcio durante os três primeiros meses de acompanhamento. Nesse braço do estudo, a queda da PA sistólica foi 3,8 mmHg maior que nos pacientes tratados à base de bloqueador de receptor de angiotensina. Com a uniformização do controle tensional nos dois grupos a partir do terceiro mês, não houve mais diferença no desfecho primário ao longo do estudo<sup>17</sup>.

De modo geral, a terapia medicamentosa permite reduzir o risco relativo de eventos em torno de 20% a 25% perante o uso de placebo<sup>18</sup>. Entretanto, o benefício absoluto resultante do tratamento será tão mais expressivo quanto maiores as chances de a amostra populacional experimentar um desfecho clínico. Nessa categoria se enquadram pacientes mais idosos, com múltiplos fatores de risco ou lesões em órgãos-alvo nos quais a terapia anti-hipertensiva permite abortar um número absoluto

de eventos expressivamente maior, apesar da redução mais ou menos semelhante no risco relativo. Em outras palavras, será necessário tratar menos pacientes de alto risco por determinado período de tempo, a fim de evitar um único evento<sup>19</sup>.

Não causa surpresa o insucesso dos estudos clínicos em revelar diferenças sutis entre as propriedades das diversas categorias de medicamentos anti-hipertensivos. A grande maioria dos ensaios multicêntricos, de duração limitada a quatro ou cinco anos, estimula o recrutamento de pacientes já com significativo grau de acometimento vascular. A pura e simples queda da PA seria, nesses casos, a medida preventiva mais eficaz, superpondo-se a eventuais benefícios oriundos de propriedades "pleiotrópicas", cujos efeitos sutis poderiam levar muitos anos para traduzir-se em vantagens concretas. Possivelmente, o reflexo dessa limitação inerente à grande maioria dos estudos clínicos traduz-se no fracasso em promover o retorno do risco residual a níveis abaixo do limiar de 20% em 10 anos, uma vez instituídos o tratamento da hipertensão e outras medidas preventivas como terapia hipolipemiante e antiplaquetária<sup>20</sup>. Complica-se a barafunda de resultados pela inclusão, na maioria dos estudos clínicos mais recentes, de uma alta proporção de indivíduos previamente tratados com outros anti-hipertensivos, aspirina e estatinas, o que acaba por dificultar o reconhecimento de quedas significativas mesmo no risco relativo de eventos entre grupos submetidos a intervenções e grupos de controle<sup>21</sup>. A persistência de um risco residual elevado – tributo pago pela instituição um tanto tardia de medidas terapêuticas eficazes – suscita uma reflexão sobre a necessidade de substituir a meta ambiciosa e não necessariamente segura do "quanto mais baixo melhor"<sup>22</sup> pelo "quanto mais cedo melhor".

## APRIMORANDO A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

No início desta década, a comunidade científica afligia-se com a aparente precariedade das ferramentas disponíveis para determinação de risco cardiovascular. Segundo alguns estudiosos, cerca de 50% dos pacientes acometidos por um infarto ou portadores de doença coronariana não apresentariam quaisquer dos fatores de risco tradicionais<sup>23-25</sup>, observação não respaldada por importantes estudos posteriores que vieram a reforçar a participação decisiva dos clássicos fatores de risco na gênese da doença aterosclerótica. A análise de três estudos observacionais prospectivos com acompanhamento de 21 a 30 anos, envolvendo quase 400 mil homens e mulheres, revelou a presença de ao menos um fator de risco tradicional em cerca de 90% dos pacientes acometidos por um evento coronariano<sup>26</sup>. Recentemente, os estudos de caso-controle INTERHEART<sup>7</sup> e INTERSTROKE<sup>8</sup> revelaram, em 90% dos indivíduos sobreviventes de um infarto do miocárdio ou AVC, a associação em maior ou menor grau de nove fatores de risco bem conhecidos, nenhum

de natureza hereditária. Reconhecem-se, entretanto, algumas limitações na elaboração e posterior aplicação dos escores de risco tradicionalmente utilizados, como a omissão de história familiar, intolerância à glicose ou cintura abdominal, bem como a conhecida tendência a subestimar as reais chances de eventos vasculares no sexo feminino<sup>27</sup>. Na mesma vertente crítica, foi demonstrada, em homens e mulheres previamente assintomáticos acometidos por um primeiro infarto do miocárdio, a inadequação do escore de Framingham, ao qualificar 75% como não elegíveis para terapia com estatinas caso fosse aplicado previamente ao evento<sup>28</sup>. A capacidade preditiva do escore de Framingham também padece da restrição temporal limitada a um período de 10 anos. Ao estender o horizonte do observador para 30 a 40 anos, a estimativa do risco ao longo da vida calculada a partir de estudos de coorte observacionais descortinou mais nitidamente a decisiva influência dos fatores de risco cardiovascular. Homens e mulheres de 50 anos, não diabéticos, não fumantes, com PA e lipídeos em valores considerados ótimos teriam apenas 5% e 8%, respectivamente, de chances de morrer por um evento cardiovascular ao longo de sua existência<sup>29</sup>. Bastaria, no entanto, a presença de apenas um fator de risco para aumentar essas chances a 36% e 27%, respectivamente. Na população norte-americana, a fixação de um ponto de corte de 39% ou menos como indicativo de baixo risco para eventos cardiovasculares ao longo da vida revela um expressivo contingente de indivíduos com chances inferiores a 10% de sofrer um evento em 10 anos, mas expostos, num horizonte estendido, a riscos mais elevados, acima de 39%. Na categoria de baixo risco em 10 anos, segundo o escore de Framingham, encontram-se 80% da população norte-americana, mas em cerca de dois terços, ou seja, 87 milhões de pessoas, o risco no decorrer da vida é superior a 39%<sup>30</sup>. Um risco de eventos cardiovasculares acima de 39% durante a vida associa-se a maior prevalência de aterosclerose subclínica e progressão mais veloz do escore de cálcio coronariano mesmo em indivíduos com baixa probabilidade de eventos estimada pelas tabelas de Framingham<sup>31</sup>.

Há alguns anos as sociedades médicas esforçam-se por integrar as iniciativas destinadas a identificar precocemente e corrigir os fatores de risco cardiovascular, buscando também sensibilizar as autoridades sanitárias para a adoção de políticas públicas voltadas ao combate em larga escala a hábitos de vida nefastos como tabagismo e sedentarismo. As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão enfatizam a identificação de fatores de risco tradicionais, a presença de fatores agravantes de risco e a identificação de marcadores de lesão em órgãos-alvo, fixando duas metas para intensidade do tratamento de acordo com as diversas combinações desses elementos. O desafio está em transpor o hiato entre a divulgação das diretrizes e sua aplicação em larga escala pela classe médica. Tome-se como exemplo o

escore de risco de Framingham, amplamente conhecido e validado, mas com percentual de utilização surpreendentemente baixo na prática clínica. Segundo uma recente pesquisa, apenas 48% de um total de 2.056 clínicos, cardiologistas e endocrinologistas entrevistados admitiram empregá-lo rotineiramente. Dentre os demais, metade alegava consumo excessivo de tempo no cálculo (uma conexão à internet e alguns toques no teclado dispensam qualquer cálculo) e 21% não reconheciam qualquer valor na sua determinação<sup>32</sup>.

Pacientes inicialmente considerados de baixo risco ou de risco intermediário podem mudar de categoria de acordo com a existência de dano clinicamente imperceptível, porém revelado por meio de instrumentos ou determinações laboratoriais. Uma avaliação do impacto da pesquisa de dano cardíaco e vascular subclínico sobre a classificação de risco no hipertenso constatou que cerca de 50% dos indivíduos considerados de baixo ou moderado risco adicional antes de um ecocardiograma e um duplex de carótidas poderiam ser reclassificados para uma categoria de alto risco uma vez revelada a existência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou de placas ateroscleróticas<sup>33</sup>. A existência dos marcadores de dano subclínico representaria uma espécie de ponto cardinal no *continuum* cardiovascular, momento em que a conjugação dos fatores de risco traduzir-se-ia em lesão estrutural incipiente ou mesmo desenvolvida, porém silenciosa. Aos poucos surgem evidências de que a intervenção sobre alguns desses marcadores pode reverter ao menos parcialmente o dano estrutural e modificar favoravelmente o prognóstico dos pacientes<sup>34-36</sup>. São inúmeros os indicadores de dano estrutural incipiente ou subclínico no hipertenso, mas a aplicação em larga escala de grande parte deles é limitada por causa da complexidade na execução, dependência de operadores altamente treinados ou custo elevado. Entretanto, merecem destaque, pela simplicidade de obtenção, o diagnóstico eletrocardiográfico de HVE, o cálculo da taxa de filtração glomerular por meio das fórmulas de Cockcroft-Gault ou do MDRD e a relação albumina/creatinina em amostra urinária. São determinações simples e úteis na estratificação de risco cardiovascular dos pacientes hipertensos.

Embora menos sensível que o ecocardiograma, o eletrocardiograma confere inegável valor prognóstico à identificação de HVE<sup>37</sup> e é considerado por todas as modernas diretrizes não apenas um exame essencial na avaliação inicial do hipertenso, como também no seu acompanhamento, pois a regressão eletrocardiográfica da HVE se faz acompanhar de modificação favorável no prognóstico do paciente<sup>38,39</sup>.

A estimativa da filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gault<sup>40</sup> ou MDRD<sup>41</sup> é item obrigatório na avaliação do hipertenso com creatinina sérica igual ou superior a 1 mg/dl e já está validada para nossa população<sup>42</sup>. Não há necessidade

de cálculos, podendo ser obtida *on-line* via internet em várias páginas eletrônicas, mediante a inserção dos valores da creatinina sérica, idade e sexo.

A excreção aumentada de albumina, mesmo em valores muito reduzidos, já traduz agressão glomerular e relaciona-se a risco aumentado de eventos cardiovasculares<sup>43,44</sup>. A relação proteína/creatinina urinária e albumina/creatinina urinária obtida em amostra de urina simplificou muito o resgate dessa informação, anteriormente restrita a protocolos de coleta de urina em 24 horas, não raramente sujeitos a erros de execução.

## PROPOSTA DE ALVOS TERAPÊUTICOS: EVIDÊNCIA E BOM SENSO

A maioria das diretrizes recomenda baixar a PA a menos de 140/90 mmHg<sup>45-50</sup> e propõe a adoção de metas específicas mais baixas para portadores de doença cardiovascular prévia, diabete e acometimento renal<sup>45-49,51,52</sup>. Idealmente, segundo algumas diretrizes, níveis "ótimos", ou seja, na faixa de 120/80 mmHg, deveriam ser perseguidos em atenção ao princípio de "quanto mais baixo melhor"<sup>22</sup>. Como se pode deduzir, essa recomendação inspira-se nos estudos observacionais prospectivos já mencionados, mas não encontra suporte nos estudos de terapia anti-hipertensiva até o momento publicados<sup>53-55</sup>. As recém-publicadas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão já incorporam essa nova percepção e simplificam bastante a decisão terapêutica, na medida em que definem apenas duas metas para controle da PA: abaixo de 140/90 mmHg para pacientes de baixo ou médio risco cardiovascular e 130/80 mmHg para as demais categorias, incluindo renais e diabéticos<sup>50</sup>. Num país de dimensões continentais, com significativas disparidades regionais no acesso a atendimento médico primário e taxas de controle tensional na população ao redor de 13%-25%<sup>56,57</sup>, a adoção de metas simplificadas é bem-vinda e pode favorecer os esforços no sentido de ampliar a proporção de indivíduos com a PA sob controle. Poder-se-ia argumentar que essa simplificação desestimula a busca por níveis considerados "ótimos", mas na ausência de suporte em evidências ora disponíveis, reverbera mais intensamente a contrapartida do excesso de tratamento: níveis tensionais mais baixos requerem frequentemente combinações de múltiplos anti-hipertensivos, expondo os pacientes a risco aumentado de efeitos adversos indesejáveis. No recém-publicado estudo ACCORD<sup>55</sup> envolvendo 4.733 pacientes diabéticos tipo 2, buscava-se testar o resultado sobre desfechos clínicos com a adoção de metas mais rigorosas de controle da PA em comparação a metas menos ambiciosas. A diferença entre os níveis de PA entre os dois grupos definidos de acordo com a meta a atingir chegou a 14,2 mmHg (118,9 vs. 133,5 mmHg) e, ao longo de cinco anos, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre eles na ocorrên-

cia de eventos cardiovasculares. Em contrapartida, o número médio de medicações era significativamente maior no grupo tratado com mais intensidade (3,4 vs. 2,1) e a taxa de eventos adversos graves atribuídos à terapia foi mais que o dobro (3,3% vs. 1,27%). Apenas o desfecho secundário representado por AVC total e não fatal foi significativamente reduzido dentro da estimativa esperada para a diferença obtida na PA entre os dois segmentos. Mesmo assim, como a taxa anual de AVC era muito baixa (0,32 para o grupo de tratamento intensivo e 0,56 para o de tratamento usual), os resultados indicaram a necessidade de tratar 89 hipertensos diabéticos por cinco anos para prevenir um único AVC. Os autores notaram uma taxa total de eventos 50% inferior à estimada, refletindo em parte o intenso grau de exposição desses pacientes a outras terapias preventivas de desfechos cardiovasculares, tais como estatinas. Problema similar surpreendeu os autores de um estudo japonês publicado há cerca de um ano, avaliando o efeito da aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares em diabéticos<sup>58</sup>. O resultado negativo, sem diferenças significativas entre os pacientes em uso da droga ou do placebo, pode ter refletido simplesmente um erro tipo II, motivado pela superestimação na taxa de eventos esperada: em vez de 52 eventos anuais/1.000 habitantes – base de cálculo extraída de estudos epidemiológicos japoneses –, observaram-se apenas 17 eventos/1.000, refletindo, no entender dos autores, a evolução nos demais cuidados preventivos entre a população de diabéticos naquele país.

No ACCORD, a idade média dos pacientes era de 62 anos e a duração do diabetes, de 10 anos. Cerca de 30% deles já haviam sofrido um evento cardiovascular prévio. Tratava-se, portanto, de uma amostra populacional já com importante grau de comprometimento do leito vascular, suscitando dúvidas sobre a extensão dos resultados desse estudo a pacientes mais jovens com a doença recém-diagnosticada. A adoção de metas rigorosas nesses casos revestir-se-ia de vantagens em prazo mais longo? Esse é na verdade um problema inerente à maioria dos ensaios clínicos, em que a detecção de diferenças nos desfechos em pacientes de risco cardiovascular mais baixo requer o recrutamento de uma coorte bem mais numerosa e um tempo de acompanhamento mais prolongado. A solução desse impasse talvez passe pelo recurso a desfechos substitutos solidamente relacionados aos desfechos clínicos.

### **METAS DE PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR: DIABETES, CORONARIOPATIA, DOENÇA CEREBROVASCULAR E INSUFICIÊNCIA RENAL**

O estudo ACCORD é um dos dois únicos ensaios clínicos comparativos entre metas diferentes de controle de pressão em diabéticos em que uma PA sistólica efetivamente inferior a

130 mmHg foi atingida e mantida ao longo do estudo. O outro ensaio, denominado ABCD-NT, em diabéticos normotensos<sup>59</sup>, envolveu apenas 480 pacientes e é repleto de inconsistências, inclusive nos resultados. Da mesma limitação padecem estudos avaliando portadores de doença cardiovascular ou cerebrovascular prévia, dentre os quais as metas mais rigorosas propostas pelas diretrizes foram atingidas em apenas cinco entre 12 estudos e com resultados inconsistentes no tocante à modificação de desfechos<sup>53</sup>. Recentemente, uma análise *post hoc* no subgrupo diabético do estudo INVEST examinou os desfechos nos pacientes tratados com medicação anti-hipertensiva, categorizando-os em três grupos distintos: aqueles com PA sistólica controlada abaixo de 130 mmHg, os com PA sistólica entre 130 e 140 mmHg e um terceiro contingente com níveis acima desses valores<sup>60</sup>. O estudo INVEST recrutou originalmente 22.576 pacientes, todos coronariopatas, dentre os quais 6.400 eram também diabéticos. Durante três anos e meio de acompanhamento, não houve diferenças na taxa de AVC e eventos cardiovasculares nos grupos com controle intensivo e usual da PA, tendo sido registrados menos desfechos apenas em relação ao terceiro grupo, o de pacientes sem controle adequado. Naqueles com PA sistólica abaixo de 130 mmHg, entretanto, o risco de morte por todas as causas foi superior ao da coorte com controle usual da PA, especialmente nos indivíduos cuja PA sistólica foi estabilizada em valores inferiores a 110 mmHg.

Estudos anteriores avaliando o efeito de tratamento anti-hipertensivo mais intenso como o UKPDS<sup>61</sup> ou o subgrupo diabético do estudo HOT<sup>62</sup> demonstraram benefícios inequívocos no controle mais rigoroso da PA, mas na verdade, como já mencionado, em nenhum deles a PA sistólica média atingida com o tratamento alcançou a meta proposta pelas diretrizes, fixada em 130 mmHg ou menos. À luz do conhecimento disponível atualmente, não há sentido em buscar objetivos tão rigorosos para controle da PA em diabéticos e coronariopatas. A melhor relação entre benefício terapêutico e possibilidade de efeitos adversos situa-se, para a PA sistólica, na faixa de 130 a 139 mmHg.

Em nenhum estudo de terapia anti-hipertensiva em pacientes com evidência de doença cerebrovascular<sup>63-66</sup> a PA foi levada a valores médios inferiores a 130 mmHg, ao passo que em apenas um deles os valores médios chegaram a 132 mmHg<sup>64</sup>. Benefícios importantes ou parciais na redução do risco de morte ou novos eventos cerebrovasculares foram observados em três de quatro estudos. No mais recente<sup>66</sup>, não se documentaram reduções no risco do desfecho primário para uma diferença de 4 mmHg entre os grupos alocados para telmisartana e placebo. Esse estudo durou apenas dois anos e meio e a proporção significativamente maior de pacientes em uso de antiplaquetários e estatinas possivelmente influenciou a não obtenção de resul-

tados positivos. Parece razoável e justificado, portanto, almejar valores entre 130-140 mmHg para a PA sistólica no portador de doença cerebrovascular.

Nos pacientes com algum grau de comprometimento da função renal, as evidências até o momento disponíveis suportam a recomendação de baixar a PA a níveis inferiores a 130/80 mmHg. Dados oriundos de uma análise *post hoc* do estudo ADVANCE indicam benefício na prevenção de morte cardiovascular, infarto e AVC tanto maior em valores absolutos, quanto maior o grau de disfunção renal<sup>67</sup>. Vale salientar a conexão entre redução da albuminúria e redução independente de desfechos, indicando a necessidade de associar o controle da PA ao uso de drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina<sup>36</sup>. Em direção oposta à maioria dos ensaios clínicos, seguiram os resultados do estudo ONTARGET limitados ao grupo tratado com a combinação em doses máximas toleradas de ramipril e telmisartana<sup>68</sup>. Apesar da redução significativa da microalbuminúria e da maior queda da PA nessa coorte em relação aos pacientes tratados com cada droga individualmente, os desfechos renais foram piores e não houve mudança significativa nos desfechos cardiovasculares. Os pacientes recrutados para esse estudo, no entanto, tinham características diferentes das dos pacientes renais avaliados em outros ensaios, a começar pela baixa prevalência de proteinúria, não permitindo caracterizá-los como portadores de dano renal significativo. Até o momento, não há estudos em nefropatas visando comparar diretamente o efeito de metas mais ou menos rigorosas de controle da PA sobre desfechos renais e cardiovasculares.

## METAS DE PRESSÃO ARTERIAL EM IDOSOS

A mais recente metanálise de estudos avaliando os efeitos da terapia anti-hipertensiva em idosos demonstrou equivalência nos benefícios oriundos do tratamento em comparação a pacientes mais jovens<sup>69</sup>. Portanto, em qualquer faixa etária, uma redução de 10 mmHg na PA sistólica se acompanharia de um risco 25% menor de eventos coronarianos e 35% a 40% menor de AVC<sup>13</sup>. A zona de incerteza rondando a validade do tratamento nos idosos acima de 80 anos desfez-se com a publicação do estudo HYVET<sup>70</sup>. Nesse ensaio, a redução da PA sistólica a níveis inferiores a 150 mmHg (média de 144/78 mmHg contra 161/84 mmHg no grupo placebo) reduziu em 30% a ocorrência de AVC, em 64% o desfecho representado por insuficiência cardíaca e em 21% a mortalidade total e eventos cardiovasculares. No entanto, a extrapolação desses resultados aos pacientes do chamado "mundo real" é limitada pela natureza relativamente saudável dos idosos recrutados, entre os quais a existência de doença cardiovascular prévia e de distúrbios cognitivos constituía critério de exclusão. A curta duração do estudo, interrompido antes de dois anos por conta dos benefícios oriundos do tratamento,

também compromete a apreciação da persistência dessas vantagens ao longo do tempo.

Apenas um entre 10 estudos envolvendo pacientes entre 65 e 80 anos logrou êxito em obter PA sistólicas abaixo de 140 mmHg, sem conseguir documentar, nos pacientes tratados com mais rigor, diferenças significativas nos eventos cardiovasculares<sup>71</sup>. Esse único estudo já teve o objetivo explícito de comparar o efeito de metas mais e menos rigorosas de controle da PA sistólica sobre desfechos clínicos pré-especificados (redução a menos de 140 mmHg comparada à redução entre 140-160 mmHg). Entretanto, o número de eventos relativamente baixo, a duração de apenas dois anos e a inclusão de octogenários e diabéticos dificultaram a extração de conclusões definitivas sobre o benefício de baixar a PA a menos de 140 mmHg. Nos demais estudos em idosos (não destinados, saliente-se, a examinar os efeitos de diferentes metas de controle tensional), a PA sistólica média, trazida de níveis entre 160-180 mmHg para 140-150 mmHg, fez-se acompanhar de inequívoca redução na taxa de eventos cardiovasculares<sup>53</sup>.

## METAS DE PRESSÃO ARTERIAL EM HIPERTENSOS DE RISCO CARDIOVASCULAR BAIXO OU INTERMEDIÁRIO

A recomendação das diretrizes para pacientes hipertensos de risco cardiovascular baixo ou intermediário é de levar a PA sistólica abaixo de 140 mmHg e a diastólica abaixo de 90 mmHg. As evidências disponíveis suportam essas recomendações, mas há uma escassez de estudos comparando metas mais e menos rigorosas de controle da PA sistólica<sup>72</sup>. Um estudo prospectivo aberto, conduzido em 44 centros italianos em hipertensos não diabéticos com ao menos um fator de risco cardiovascular, buscou exatamente testar os efeitos do controle mais rigoroso da PA sistólica, a menos de 130 mmHg, comparado ao controle menos rigoroso, entre 130 e 140 mmHg<sup>73</sup>. O desfecho primário foi a prevalência de HVE, reduzida em 37% ao fim de dois anos, para uma diferença de 3,8 mmHg na PA sistólica e 1,5 mmHg na diastólica. Um desfecho secundário composto englobou vários eventos diferentes, incluindo internações por insuficiência cardíaca, novos episódios de fibrilação atrial e revascularizações. Ao fim de dois anos, o risco de um desfecho secundário foi reduzido em 50%, mas somente as incidências de revascularização miocárdica e fibrilação atrial representaram desfechos individualmente associados ao controle mais rigoroso da PA sistólica. A natureza aberta do estudo, sua curta duração e o emprego de um desfecho primário substituído evidentemente reduziram a robustez das conclusões, mas – como enfatizaram os próprios autores – os resultados autorizam a execução de um estudo duplo-cego, aleatorizado, destinado a testar, em hipertensos de risco cardiovascular intermediário, o significado do controle da PA sistólica a níveis inferiores aos atualmente recomendados.

Já está em planejamento com essa finalidade um estudo patrocinado pelo National Institutes of Health (NIH).

## QUANDO INICIAR TERAPIA MEDICAMENTOSA ANTI-HIPERTENSIVA?

As atuais diretrizes, incluindo as recém-publicadas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>50</sup>, recomendam uma estratégia baseada nos níveis absolutos de PA medidos em ambulatório, na existência de outros fatores de risco cardiovascular, na presença ou não de diabetes e na identificação de lesões em órgãos-alvo. Assim, por exemplo, um paciente livre de acometimento cardiovascular prévio com PA limítrofe (entre PA sistólica 130-139 e/ou PA diastólica 80-89 mmHg) e com qualquer evidência de lesão em órgãos-alvo, diabetes ou múltiplos fatores de risco já seria imediatamente candidato à terapia medicamentosa. Por outro lado, o paciente hipertenso estágio I em baixo risco adicional somente seria candidato à terapia medicamentosa após seis meses de insucesso na adoção de medidas destinadas a mudar o estilo de vida. Na verdade, a evidência em favor do recurso à terapia medicamentosa no hipertenso de risco baixo ou moderado é fruto mais de bom senso que de evidências firmemente estabelecidas. Como os dados existentes baseiam-se em estudos mais antigos, que privilegiavam a PA diastólica em detrimento da sistólica, a grande maioria dos pacientes com hipertensão "leve", assim definida por causa dos níveis diastólicos, ostentava PA sistólicas acima de 160 mmHg<sup>74-77</sup>. Mais recentemente, o estudo FEVER contribuiu com evidências mais sólidas, demonstrando benefícios no tratamento medicamentoso de hipertensos a partir de uma PA sistólica de 140 mmHg<sup>77</sup>.

Outra zona de incerteza envolve o início da terapia medicamentosa em idosos hipertensos estágio I. Como nenhum dos estudos existentes recrutou pacientes com PA sistólica abaixo de 160 mmHg e como a PA sistólica obtida com tratamento estabilizou-se acima de 140 mmHg na vasta maioria, não se dispõem de evidências sólidas confirmando a necessidade de iniciar a terapia medicamentosa em idosos hipertensos com PA sistólica entre 140 e 160 mmHg<sup>53</sup>. A forte relação entre PA sistólicas e AVC, entretanto, pode representar um argumento importante a favor da instituição da terapia medicamentosa, ao menos até o preenchimento dessa lacuna do conhecimento.

Mesmo em coronariopatas e diabéticos, a decisão de iniciar terapia medicamentosa em pacientes com PA limítrofe é controversa. Dos estudos comparando tratamento ativo a placebo em amostra populacional representativa de pacientes coronariopatas, três documentaram benefícios naqueles com PA basal na faixa da normalidade<sup>78-80</sup> e dois outros tiveram resultados negativos<sup>81,82</sup>. À época da condução desses ensaios, o uso de estatinas não era tão disseminado, dando margem a especular se de fato algum benefício adicional poderia ser demonstrado

e qual sua eventual magnitude em termos absolutos numa população intensamente tratada com outras terapias preventivas de eventos cardiovasculares.

Nos diabéticos com PA normal ou limítrofe, as evidências apoiando o início da terapia medicamentosa baseiam-se nos estudos ABCD<sup>59</sup>, micro-HOPE<sup>83</sup> e ADVANCE<sup>84</sup>, em que, à exceção deste último, a discriminação entre pacientes normotensos e hipertensos não era precisa. No final das contas, o benefício da terapia anti-hipertensiva no grupo normotenso do estudo ADVANCE não foi significativo devido ao número insatisfatório de pacientes nessa categoria. Tendo em vista a disponibilidade de medicamentos muito bem tolerados, com baixa incidência de efeitos adversos, e o potencial benefício em prevenir ou reduzir a microalbuminúria em diabéticos mediante o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina<sup>36,85</sup>, parece razoável instituir terapia medicamentosa nos diabéticos com PA limítrofe, mesmo perante a falta de evidências mais robustas.

## CONCLUSÃO

Doença silenciosa, frequentemente acompanhada de outros transtornos multiplicadores do seu potencial agressivo, a hipertensão arterial contribui significativamente para a composição do risco de doença vascular aterosclerótica e encabeça a lista de causas de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil. Hipertensos com múltiplos fatores de risco cardiovascular ou com lesões em órgãos-alvo necessitam de tratamento medicamentoso mais agressivo e mais precoce, já existindo algumas evidências que indicam melhora do prognóstico acompanhando o controle ou a regressão de lesões em órgãos-alvo. Por esse motivo, reveste-se de crescente interesse a detecção do dano sutil, ainda sem exteriorização clínica, impondo a incorporação à prática de ferramentas não necessariamente dispendiosas, a fim de aprimorar a identificação dos pacientes em maior risco de eventos cardiovasculares. As modernas diretrizes recomendam a busca de alvos terapêuticos mais simplificados, definidos de acordo com a necessidade de controlar mais agressivamente a progressão das lesões já constituídas, mas recomendam prudência em relação a valores muito baixos, sem o alicerce da evidência fornecida por estudos clínicos controlados. Há, presentemente, espaço em situações especiais e em alguns subgrupos de hipertensos, para a execução de ensaios comparativos entre diferentes metas terapêuticas e até para estudos controlados por placebo avaliando o impacto do tratamento sobre desfechos clínicos<sup>86</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.

2. 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.
3. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, *et al.* Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens.* 2003;21:707-16.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *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;289:2560-72.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-7.
6. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, *et al.* Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med.* 2004;1:e27.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
8. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-23.
9. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2003;90:205-11.
10. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, *et al.* Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003;146:331-8.
11. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003;2:1055-76.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336:1121-3.
13. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
14. Psaty BM, Lumley T, Furburg CD, *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534-44.
15. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet.* 2000;356:1955-64.
16. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362:1527-35.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
18. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427.
19. Cook RJ, Sackett DL. The number to treat. A clinically useful measure of treatment and effect. *Br Med J.* 1995;310:452-4.
20. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens.* 2009;27:1509-20.
21. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, *et al.* Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:673-9.
22. Laurent S. Guidelines from the British Hypertension Society. The lower the pressure the better. *BMJ.* 2004;328:593-4.
23. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med.* 1999;130:933-93.
24. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
25. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med.* 2001;161:2657-60.
26. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, *et al.* Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290:891-7.
27. Schlesselman KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med.* 2009;48:115-6.
28. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1475-9.
29. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, *et al.* Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791-8.
30. Marma AK, Berry JD, Ning H, *et al.* Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:8-14.
31. Berry JD, Liu K, Folsom AR, *et al.* Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009;119:382-9.
32. Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, *et al.* Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1171-8.
33. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, *et al.* Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002;20:1307-14.
34. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, *et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004;292:2350-6.
35. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, *et al.* Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:198-202.
36. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, *et al.* Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1540-6.
37. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, *et al.* Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90:1786-93.
38. Snapinn S, Harris KE, Aurup P, *et al.* LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292:2343-9.
39. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, *et al.* LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens.* 2006;24:775-81.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
41. Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-5.
42. Nóbrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? *J Nephrol.* 2006;19:196-9.
43. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, *et al.* Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898-903.
44. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, *et al.* HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.
45. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1983-92.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension.* 2003; 42:1206-52.
47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
48. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
49. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, *et al.* Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115:2761-88.
50. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(Supl 1):1-51.
51. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, *et al.* Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement



- from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-88.
52. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S11-61.
  53. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
  54. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
  55. The ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
  56. Rosário TM, Scala LC, França GV, et al. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres – MT. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:622-8.
  57. Jardim PCV, Peixoto MR, Monego E, Moreira H, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:452-7.
  58. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
  59. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int*. 2002;61:1086-97.
  60. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
  61. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
  62. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
  63. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710-7.
  64. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
  65. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.
  66. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.
  67. Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2010 May 25. [Epub ahead of print]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20501479>>. Acesso em: 17 jul. 2010.
  68. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
  69. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
  70. 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.
  71. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.
  72. Arguedas JA. Blood pressure targets: Are clinical guidelines wrong? *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:350-4.
  73. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525-33.
  74. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *J Am Med Assoc*. 1979;242:2562-71.
  75. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA*. 1982;247:633-8.
  76. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Effect of stepped care treatment on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. 5-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension*. 1984;6(Suppl 1):1198-1206.
  77. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, for the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-72.
  78. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
  79. The EUROpean trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
  80. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003;292:2217-25.
  81. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
  82. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, on behalf of ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005;23:641-8.
  83. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in MICROHOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
  84. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
  85. Schmieder RE. New ONTARGET analysis: monitor albuminuria to predict CV risk, death. 20th European Meeting on Hypertension, European Society of Hypertension, June 18-21, 2010. Disponível em: <http://www.theheart.org/article/1095715.do>, Lisa Nainggolan.
  86. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management; A European Society of Hypertension Society Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.