

Hipertensão arterial: alguns estudos clínicos

NEREIDA KILZA DA COSTA LIMA, FERNANDO NOBRE

Os autores descrevem, de forma resumida, alguns dos estudos clínicos multicêntricos que contribuíram para orientar as recomendações atuais na prevenção primária, como o INTERSALT Study e o TOHP-1 (“Trials of Hypertension Prevention, Phase 1”), e no tratamento da hipertensão arterial, como o TOMHS (“Treatment Of Mild Hypertension Study”),

o EWPHE (“European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial”) e o Syst-Eur (“Systolic Hypertension in Europe”).

Palavras-chave: hipertensão, estudos clínicos, prevenção.

HiperAtivo 1998;1:58-61

Unidade de Hipertensão, Divisão de Cardiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Av. Bandeirantes, 3900 — Monte Alegre — CEP 14048-900 — Ribeirão Preto — SP

Nesta edição já foram abordados vários grandes estudos sobre o tratamento da hipertensão arterial. Neste artigo, apresentaremos, de forma reduzida, alguns outros trabalhos de importância para essa área, que nos trouxeram informações valiosas para a prevenção primária ou secundária da hipertensão arterial.

INTERSALT

Ampla estudo multicêntrico populacional, o INTERSALT⁽¹⁾ avaliou as relações entre a excreção urinária de 24 horas de eletrólitos e a pressão arterial de 10.079 homens e mulheres de 20 a 59 anos de idade, provenientes de 52 centros distribuídos pelo mundo todo. Também foram avaliados os índices de massa corpórea e a ingestão de álcool.

Quatro centros, entre eles o dos índios ianomâmi, no Brasil, apresentaram excreção urinária de sódio extremamente reduzida (devido à baixa ingestão de sal), níveis pressóricos baixos e discreto ou nenhum aumento dos níveis de pressão com a idade. Nos outros 48 centros, com excreções urinárias de sódio mais elevadas, observou-se relação linear positiva entre a excreção de sódio nas 24 horas e o aumento da pressão arterial com a idade.

A excreção de potássio correlacionou-se negativamente com a pressão arterial nos indivíduos avaliados. O índice de massa corpórea e a elevada ingestão de álcool (≥ 300 ml/se-

mana) foram associados positivamente e de forma independente com a pressão arterial nesses indivíduos.

A partir desse estudo, sugeriu-se que, com uma redução de 100 mmol/dia na ingestão de sal, mantida ao longo da vida, haveria menor elevação da pressão arterial sistólica. O aumento da pressão com a idade, nessa condição de restrição, seria 9 mmHg menor do que o que se tem observado entre as idades de 25 e 55 anos. Estimou-se que tal diferença de pressão corresponderia a 16% de diminuição do risco de mortalidade por eventos coronarianos e 23% de redução do risco de acidente cerebrovascular fatal⁽²⁾.

Os dados obtidos no INTERSALT e as estimativas realizadas foram os principais pilares das recomendações atuais de restrição moderada de sal com fins preventivos primários.

TOHP-1

O “Trials of Hypertension Prevention, Phase 1” (TOHP-1)⁽³⁾, um estudo multicêntrico, foi planejado para testar a eficácia de sete intervenções não-medicamentosas e para avaliar se tais tratamentos poderiam, na prática, ser mantidos ao longo do período de 6 a 18 meses.

Voluntários de 30 a 54 anos de idade foram recrutados na comunidade, sendo selecionados 2.182 homens e mulheres que apresentaram pressão normal alta, definida como pressão diastólica entre 80 mmHg e 89 mmHg, sem uso de drogas

anti-hipertensivas nos últimos dois meses. Os participantes foram randomizados em 2 grupos: o de mudança no estilo de vida ou o de suplementação nutricional. As intervenções no estilo de vida foram conduzidas, durante 18 meses, por equipe multiprofissional, estando os indivíduos divididos em 4 subgrupos destinados à redução do peso corpóreo, redução de ingestão de sódio, manuseio do estresse e subgrupo controle, que recebia os cuidados gerais, sem orientações específicas. Os indivíduos randomizados para o grupo de suplementação nutricional recebiam carbonato de cálcio, formulação com magnésio, ou placebo por 6 meses, participando, após período de interrupção do tratamento, de uma segunda fase, quando eram novamente randomizados para uso de óleo de peixe, cloreto de potássio, ou placebo.

Os principais resultados obtidos foram nos subgrupos submetidos a mudanças no estilo de vida. Houve perda de 3,9 kg ($p < 0,01$) nos indivíduos com sobrepeso em tratamento para esse fim, com redução das pressões arteriais sistólica (2,9 mmHg, $p < 0,01$) e diastólica (2,3 mmHg, $p < 0,01$). A intervenção para redução da ingestão de sódio diminuiu a excreção urinária em 44 mmol/24 horas ($p < 0,01$), com redução das pressões sistólica (1,7 mmHg, $p < 0,01$) e diastólica (0,9 mmHg, $p < 0,05$). Apesar da boa observância, nem as medidas de manuseio do estresse, nem as suplementações nutricionais reduziram a pressão arterial sistólica ou diastólica de forma significativa.

Os resultados obtidos indicam que a redução de peso é a estratégia preventiva mais efetiva para redução da pressão arterial em indivíduos com pressão normal alta com sobrepeso. A redução da ingestão de sódio também é eficaz. Observe-se que os resultados tratam de redução da pressão, não existindo ainda informações disponíveis sobre a influência dessas intervenções no risco cardiovascular.

TOMHS

O “Treatment Of Mild Hypertension Study” (TOMHS)⁽⁴⁾, um estudo randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos e controlados por placebo, foi planejado para avaliar e comparar os efeitos de terapia com cinco drogas diferentes, associada a medidas nutricionais e exercício, na redução da pressão arterial, efeitos colaterais, índices de qualidade de vida e incidência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em pacientes com hipertensão arterial leve. Como objetivos secundários comparou-se a incidência de eventos clínicos cardiovasculares, incluindo eventos fatais, entre pacientes recebendo drogas anti-hipertensivas e aqueles submetidos apenas ao tratamento não-medicamentoso.

Foram randomizados 902 pacientes, dos quais 62% eram homens, com idade entre 45 e 69 anos (média de 55 anos), apresentando níveis tensionais entre 90 mmHg e 99 mmHg, ou, quando havia tratamento prévio com medicamentos anti-

hipertensivos, 85 mmHg e 99 mmHg. Administrou-se acebutolol (400 mg/dia), ou amlodipina (5 mg/dia), ou clortalidona (15 mg/dia), ou doxazosina (1 mg/dia por 1 mês, depois 2 mg/dia), ou enalapril (5 mg/dia), ou placebo, durante 4,4 anos. As medidas de mudanças no estilo de vida implementadas foram a redução de peso, de ingestão de sódio e de consumo de álcool, e o aumento da atividade física.

Houve redução da pressão arterial nos 5 grupos que utilizaram medicamentos, bem como naquele que recebeu placebo, mas tal redução foi significativamente maior nos primeiros (pressão arterial sistólica — 15,9 mmHg “versus” 9,1 mmHg, pressão arterial diastólica — 12,3 mmHg “versus” 8,6 mmHg; $p < 0,0001$). Eventos cardiovasculares fatais e não-fatais maiores ocorreram em 7,3% dos indivíduos em placebo e em 5,1% daqueles em uso de drogas ($p = 0,21$). Em relação a todos os eventos adversos, 11,1% dos pacientes em uso de medicamentos e 16,2% dos pacientes em uso de placebo foram acometidos ($p = 0,03$). Diferenças entre os 5 grupos de tratamento não foram consistentemente favoráveis a um desses grupos em termos de regressão da massa ventricular esquerda, lipídeos, ou outros parâmetros medidos.

EWPHE

O “European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial” (EWPHE)⁽⁵⁾ foi o primeiro estudo amplo, randomizado, duplo-cego e de longa duração (até 11 anos) planejado para indivíduos de 60 anos ou mais (média de 72 anos). Foram acompanhados 840 pacientes, sendo 70% mulheres. A pressão arterial, no momento da admissão, estava em níveis sistólicos de 160 mmHg a 239 mmHg e diastólicos, de 90 mmHg a 119 mmHg. Utilizou-se hidroclorotiazida mais triantereno, associando-se alfametildopa quando não havia controle pressórico adequado com a medida terapêutica inicial.

Houve redução na mortalidade cardiovascular ($p < 0,05$) e na mortalidade por infarto agudo do miocárdio ($p < 0,05$) com a utilização do tratamento com drogas ativas. A mortalidade geral não se alterou. Em relação à morbidade, houve redução de eventos cerebrovasculares ($p = 0,026$), sem alteração quanto aos eventos cardíacos ($p = 0,98$).

Baseando-se nos resultados obtidos, avaliou-se a relação entre mortalidade e os níveis de pressão sistólica e diastólica após o tratamento⁽⁶⁾. No grupo em uso de droga ativa, houve menor mortalidade com níveis mais elevados de pressão arterial diastólica e pressões sistólicas intermediárias (curva em U). Essa maior mortalidade associada às menores pressões pode não ter ocorrido, entretanto, pela queda de pressão determinada pelas drogas, mas sim por deterioração geral desses pacientes idosos ao longo do tempo. Observou-se menor peso corpóreo e menor concentração de hemoglobina nos indivíduos com pressões mais baixas.

SYST-EUR

Publicado recentemente, o “Systolic Hypertension in Europe” (Syst-Eur)⁽⁷⁾, um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, avaliou 4.695 pacientes de 60 anos

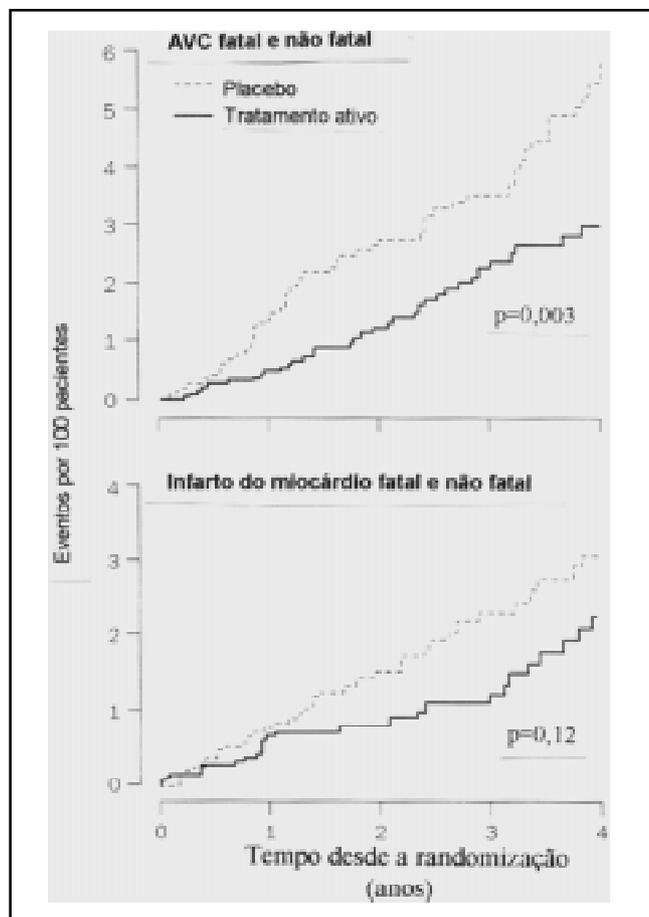


Figura 1. Porcentagens acumulativas de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio fatais e não-fatais por grupo de tratamento.

Hypertension: some clinical trials

NEREIDA KILZA DA COSTA LIMA, FERNANDO NOBRE

The authors briefly describe some of the clinical trials which have contributed to the present guidelines for hypertension primary prevention, like INTERSALT Study and TOHP-1 (Trials of Hypertension Prevention, Phase 1) and for hypertension treatment, like TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study), EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial) and Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe).

Key-words: hypertension, clinical trials, prevention.

ou mais durante, em média, 2 anos. Esses indivíduos foram recrutados de 198 centros em 23 países do Leste e Oeste Europeus. Os mesmos foram selecionados após período inicial utilizando placebo, apresentando média das pressões arteriais sistólicas, de 3 visitas mensais, entre 160 mmHg e 219 mmHg, com diastólica menor do que 95 mmHg (posição sentada). Utilizou-se nitrendipina 10-40 mg/dia ou placebo, podendo ser acrescentados, no grupo em droga ativa, enalapril 5-20 mg/dia ou hidroclorotiazida 12,5-25 mg/dia. Os pacientes que interrompiam o tratamento duplo-cego continuaram sendo acompanhados.

A diferença de queda da pressão arterial sistólica entre o grupo em droga ativa e placebo foi de 10,1 mmHg, sendo essa diferença de 4,5 mmHg para a diastólica. O tratamento ativo reduziu a taxa de acidentes vasculares cerebrais de 13,7 para 7,9 eventos por 1.000 pacientes-anos (42% de redução, $p = 0,003$; Figura 1). Acidentes vasculares cerebrais não-fatais diminuíram em 44% ($p = 0,007$). Todos os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais foram reduzidos em 31% ($p < 0,001$), enquanto os exclusivamente cardíacos, incluindo morte súbita, diminuíram em 26% ($p = 0,03$). Houve tendência à redução de infartos agudos do miocárdio, sem significância estatística (-30%, $p = 0,12$; Figura 1). A mortalidade cardiovascular foi discretamente menor no grupo em tratamento ativo, também não alcançando significância estatística (-27%, $p = 0,07$). Não houve influência do tratamento na mortalidade geral (-14%, $p = 0,22$) e a ocorrência de doenças neoplásicas foi similar entre os grupos.

Portanto, em pacientes idosos com hipertensão sistólica elevada o tratamento anti-hipertensivo iniciado com nitrendipina reduziu o índice de complicações cardiovasculares. Um tratamento de 1.000 pacientes por 5 anos com esse tipo de regime terapêutico pode prevenir 29 acidentes vasculares cerebrais ou 53 eventos maiores cardiovasculares. Observe-se que esse foi o primeiro grande estudo multicêntrico publicado que comprova, em pacientes idosos, os benefícios da redução do risco cardiovascular com a utilização de um antagonista de cálcio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTERSALT Cooperative Research Group: INTERSALT Study. An international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988;297:319-28.
2. Stamler J, Rose G, Stamler R et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989;14:570-7.
3. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase 1. *JAMA* 1992;267:1213-20.
4. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993;270:713-24.
5. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;15:1349-51.
6. Staessen JA, Bullpit CJ, Clement D et al. Relation between mortality and treated blood pressure in the elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989;298:1552-6.
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.