

# “Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study”

ANA M. MISAEL, RUY ENÉAS M. B. SOUZA, CARLOS EDUARDO MACHADO

O “Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study” é um grande “trial” multicêntrico, randomizado, prospectivo (com desenho PROBE), envolvendo cerca de 19.000 pacientes hipertensos leves a moderados, em 26 países, que objetiva estabelecer o nível ótimo da pressão arterial, comparando morbidade e mortalidade cardiovasculares em três grupos-alvo de pressão diastólica (80, 85 e 90 mmHg). As drogas de escolha foram felodipina, um inibidor da ECA, betabloqueador e hidroclorotiazida, sendo também observa-

da a eficácia do ácido acetilsalicílico sobre morbidade e mortalidade cardiovasculares “versus” placebo. Os dados obtidos em um ano de Estudo HOT indicam que o tratamento com felodipina isoladamente ou em combinação com outras drogas é muito eficaz e bem tolerado.

*Palavras-chave:* hipertensão arterial, morbidade e mortalidade, Estudo HOT.

**HiperAtivo 1998;1:27-31**

Disciplina de Nefrologia — Faculdade de Ciências Médicas — Universidade São Francisco

Endereço para correspondência:

Av. São Francisco de Assis, 218 — Unidade de Diálise — CEP 12900-000 — Bragança Paulista — SP

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, grande número de estudos epidemiológicos tem demonstrado a importância da hipertensão como fator de risco para a morbidade e a mortalidade cardiovasculares.

Pesquisas realizadas em meados deste século por companhias de seguro, para a análise dos segurados, já indicavam uma relação entre níveis de pressão e mortalidade. O benefício clínico obtido em relação à morbidade e à mortalidade cardiovasculares com o tratamento anti-hipertensivo depende do grau de controle da pressão arterial.

Vários estudos de seguimento realizados nos Estados Unidos, analisados em conjunto, demonstraram riscos de 1,5 a 2 vezes maiores entre pessoas com pressão diastólica de nível basal entre 80 e 89 mmHg em relação às aquelas com pressões menores<sup>(1-5)</sup>.

Dados prospectivos da “Society of Actuaries, National Center for Health Statistics”, do “Pooling Project”, do “Framingham Heart Study” e outros demonstraram que a morbidade e a mortalidade cardiovasculares serão maiores quanto mais elevada for a pressão sistólica ou diastólica, e maior é o risco de “eventos” e de morte por insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma dissecante de aorta, acidentes vasculares cerebrais, hipertensão acelerada ou maligna, mor-

te súbita, angina de peito e infarto do miocárdio. Entretanto, na última década, houve uma redução de 50% nas mortes por acidente vascular cerebral.

Os termos cardiopatia isquêmica e coronariopatia são frequentemente usados como equivalentes quando se referem a certas seqüelas da cardiopatia hipertensiva. Isso levou a conclusões, talvez injustificadas, relacionadas aos efeitos da terapêutica anti-hipertensiva.

As mortes por coronariopatia são geralmente atribuídas à doença arteriosclerótica oclusiva dos vasos epicárdicos, mas a mortalidade em pacientes hipertensos pode estar relacionada ao acometimento de pequenos vasos ou à miocardiopatia da cardiopatia hipertensiva. Isso induziu alguns autores a especular que as mortes cardíacas em hipertensos podem estar relacionadas às classes específicas de anti-hipertensivos ou a uma redução excessiva ou inadequada na pressão diastólica. No entanto, esses conceitos ainda não são apoiados em dados específicos que demonstrem os mecanismos de morte.

No final da década de 1960, foram publicados os primeiros achados do “Veterans Administration Cooperative Study Group”, que demonstraram a viabilidade e a eficácia da terapêutica anti-hipertensiva na redução da morbidade e mortalidade decorrentes da hipertensão arterial (HA)<sup>(2,3)</sup>. Esse estudo multicêntrico incluiu inicialmente pacientes com pressão diastólica acima de 130 mmHg, depois outros entre 115 mmHg

e 129 mmHg e finalmente aqueles que iam de 90 mmHg a 114 mmHg.

Esse estudo casualizado registrou menor incidência de eventos mórbidos em hipertensos severos e com pressões basais de 105 mmHg a 129 mmHg do que no grupo de hipertensos leves (90 mmHg a 104 mmHg). Entretanto, os resultados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

O tratamento foi efetivo na prevenção de complicações da hipertensão, tais como acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva. Porém, a redução de eventos coronarianos maiores não foi significativa.

Outros estudos prospectivos têm demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo eficaz pode reduzir a incidência de acidentes vasculares em até 40%; no entanto, encontrou-se que a coronariopatia era reduzida em apenas 16%<sup>(6,7)</sup>. As possíveis razões para explicar esse efeito na coronariopatia são relacionadas provavelmente a períodos de seguimento curtos (em média 5 anos), possíveis reações adversas dos tratamentos anti-hipertensivos utilizados, ou efeito relativamente pequeno (redução de 5 mmHg a 6 mmHg) na pressão arterial diastólica "versus" placebo.

Havia, entre os autores, polêmica quanto ao impacto que uma redução maior na pressão arterial poderia produzir na coronariopatia; portanto, tornava-se necessário o definitivo esclarecimento sobre essa divergência. A realização do "HOT Study — Hypertension Optimal Treatment" foi motivada pela seguinte questão: A que nível deve ser reduzida a pressão arterial para otimizar as reduções na morbidade e a mortalidade decorrentes das complicações da hipertensão arterial? O "HOT Study" visa a determinar a pressão-alvo ótima para a redução dos eventos cardiovasculares. Esse estudo, envolvendo mais de 19.000 pacientes, tem dois objetivos principais:

- 1) Determinar a pressão diastólica ótima no tratamento da hipertensão arterial, comparada à morbidade e à mortalidade cardiovasculares em pacientes randomizados para três grupos-alvo de pressão diastólica (PAD):  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg,  $\leq 80$  mmHg.
- 2) Comparar os efeitos do ácido acetilsalicílico em doses baixas sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares "versus" placebo.

## PROTOCOLO TERAPÊUTICO DO "HOT STUDY"

O protocolo terapêutico proposto consiste de cinco etapas num período de seguimento médio de 3,5 anos<sup>(8)</sup>. A primeira etapa do protocolo consiste na administração de felodipina na dose de 5 mg/dia.

Se o valor-alvo da pressão diastólica não for atingido, passa-se para a segunda etapa do tratamento, acrescentando-se dose baixa de um inibidor da ECA ou betabloqueador.

Se não for atingido o valor-alvo da pressão diastólica, pas-

sa-se à terceira etapa, duplicando-se a dose de felodipina para 10 mg.

Se com a terceira etapa o valor-alvo da PAD ainda não for atingido, passa-se para a quarta etapa, duplicando-se a dose da droga acrescida (inibidor da ECA ou betabloqueador).

Se, apesar dessa medida, o valor-alvo não for atingido, passa-se para a quinta etapa, acrescentando-se hidroclorotiazida ou uma das drogas alternativas da fase 2, em baixa dose (ou seja, betabloqueador ou inibidor da ECA).

A felodipina foi escolhida como droga base no "HOT Study", porque é um agente anti-hipertensivo eficaz e apresenta poucas contra-indicações ou interações medicamentosas, de tal forma que pode ser administrada a uma ampla gama de pacientes hipertensos, incluindo aqueles com doenças associadas, tais como: doença renal, angina do peito, diabetes, etc. Além disso, apresenta seletividade vascular elevada e atua diretamente nos vasos de alta resistência arteriolar, sem afetar a contratilidade miocárdica ou a condução cardíaca, quando administrada em doses clínicas<sup>(9)</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O "HOT Study" é um grande estudo internacional, prospectivo, que conta com a participação de 26 países, realizado de acordo com o desenho PROBE (estudo randomizado, prospectivo e aberto, com parâmetros-alvo cegos)<sup>(10)</sup>, o que permitiu a inclusão de grande número de pacientes hipertensos. Foram considerados selecionados para o estudo homens e mulheres hipertensos de 50 a 80 anos, com hipertensão arterial essencial (pressão arterial diastólica de 100 mmHg a 115 mmHg, em duas medições separadas por intervalo de pelo menos uma semana). Toda medicação anti-hipertensiva prévia foi suspensa por pelo menos duas semanas antes da randomização.

Foram randomizados 19.193 pacientes — 9.052 (47%) mulheres e 10.141 homens (53%) — na faixa etária de 65 a 75 anos.

A randomização dos pacientes foi realizada pelo Centro Coordenador do Estudo HOT, no Hospital de Östra, em Gotemburgo, na Suécia, e foi comunicada aos centros participantes através de fax.

Dos 26 países participantes, Alemanha, Itália e França contribuíram com 60% dos pacientes recrutados; 1.921 pesquisadores auxiliaram no recrutamento de pacientes.

Dos 19.193 pacientes recrutados, 10.002 (52%) recebiam tratamento para hipertensão arterial (HA) até o envolvimento no estudo; conseqüentemente, 9.191 (48%) não tratavam a HA. Cerca de 3.041 (15,8%) dos pacientes eram fumantes; 1.606 (8,4%) eram portadores de diabetes melito; 1.350 (7%) sofriam de angina do peito; e 656 (3,4%) eram portadores de doença pulmonar obstrutiva. Em 306 pacientes (1,6%) havia sido diagnosticado infarto agudo do miocárdio e acidente

vascular prévio, em 228 (1,2%).

O "HOT Study" ainda está sendo realizado, e até o momento foram publicados resultados obtidos com um ano de estudo. Essas publicações demonstram que os valores-alvo da pressão arterial foram atingidos em uma porcentagem elevada de pacientes e que a pressão arterial pode ser reduzida tanto em pacientes idosos como em jovens; além disso, os pacientes apresentavam boa tolerabilidade em relação às drogas<sup>(11)</sup>.

Cerca de 88% dos pacientes ainda estão em tratamento anti-hipertensivo basal com felodipina depois de um ano. Esses achados<sup>(9)</sup> confirmam que o "HOT Study" pode trazer grande contribuição para o tratamento da HA.

### PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O PERÍODO DE SEGUIMENTO

Em Agosto de 1994, em 3 meses de estudo, foram avaliados dados de 14.710 pacientes; em 6 meses, foram avaliados dados de 10.275 pacientes; no final de 1 ano, foram avaliados cerca de 18.982 pacientes, cujos dados estão apresentados nas Tabelas I, II e III.

| Grupo-alvo de pressão arterial diastólica | Redução | Pressão diastólica média |
|---|---------|--------------------------|
| ≤ 90 mmHg                                 | 20 mmHg | 86 mmHg                  |
| ≤ 85 mmHg                                 | 22 mmHg | 83 mmHg                  |
| ≤ 80 mmHg                                 | 24 mmHg | 81 mmHg                  |

**Tabela III. Média de redução da pressão arterial diastólica em pacientes que atingiram a pressão-alvo no seguimento de 12 meses.**

Todos os pacientes iniciaram o estudo com o uso de felodipina na dose de 5 mg/dia. Pacientes que não atingiram o nível-alvo desejado receberam tratamento adicional. Em um ano, muitos pacientes estavam recebendo felodipina 5 mg como monoterapia nos três grupos-alvo: a proporção mais elevada foi observada no grupo alvo de ≤ 90 mmHg, onde 45% dos pacientes só recebiam felodipina. A porcentagem de pacientes com monoterapia foi de 45%, 36% e 29%, respectivamente, nos níveis-alvo ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg e ≤ 80 mmHg; para os pacientes com tratamento de combinação, foi

| Grupo-alvo de pressão arterial diastólica | Pressão arterial sistólica (mmHg) |         |          |
|---|-----------------------------------|---------|----------|
|   | 3 meses                           | 6 meses | 12 meses |
| ≤ 90 mmHg                                 | 145±15                            | 144±14  | 140±14   |
| ≤ 85 mmHg                                 | 144±15                            | 142±14  | 142±14   |
| ≤ 80 mmHg                                 | 142±15                            | 141±14  | 144±14   |

**Tabela I. Demonstração das pressões arteriais sistólicas (mmHg) em 3, 6 e 12 meses de seguimento.**

As porcentagens de pacientes nos quais atingiu-se o valor-alvo da pressão arterial no seguimento de 3, 6 e 12 meses estão apresentadas na Tabela II.

de 55%, 64% e 71%, respectivamente, nos grupos-alvo de ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg e ≤ 80 mmHg.

A necessidade de tratamento combinado foi maior nos

| Grupo-alvo de pressão arterial diastólica | % de pacientes |         |          |
|---|----------------|---------|----------|
|   | 3 meses        | 6 meses | 12 meses |
| ≤ 90 mmHg                                 | 74%            | 80%     | 84%      |
| ≤ 85 mmHg                                 | 61%            | 68%     | 72%      |
| ≤ 80 mmHg                                 | 44%            | 53%     | 57%      |

**Tabela II. Porcentagens de pacientes que atingiram a pressão-alvo no seguimento de 3, 6, e 12 meses.**

Em um ano, os três grupos-alvo estavam bem separados no que se refere à pressão arterial diastólica, tendo sido obtidas as reduções apresentadas na Tabela III.

níveis-alvo mais baixos de pressão arterial. Os acréscimos mais frequentes foram com inibidor da ECA em dose baixa ou com betabloqueador em baixa dose, usados em aproximadamente

30% dos pacientes.

Após 12 meses, 88% dos pacientes estavam recebendo o tratamento de base.

### EFEITOS COLATERAIS E TOLERABILIDADE

Como tratamento de base, a felodipina, tanto isolada como em combinação com outras drogas, mostrou-se muito eficaz e bem tolerada.

A incidência global de efeitos colaterais foi pequena e não foi diferente nos três grupos-alvo de pressão arterial. As reações adversas foram geralmente leves e infreqüentes, havendo apenas dois efeitos colaterais que ocorreram com freqüência superior a 19% (edema periférico e tosse).

A tolerabilidade demonstrou ser boa, particularmente em virtude das grandes reduções de pressão arterial obtidas.

### DIFERENÇAS EM RELAÇÃO AO SEXO

Por ocasião da randomização, havia 10.137 homens e 9.056 mulheres em tratamento anti-hipertensivo à admissão, numa porcentagem de 51% e 53%, respectivamente.

A pressão arterial média à admissão era de  $164 \pm 18$  mmHg de PA sistólica e  $102 \pm 8$  mmHg de diastólica. O valor-alvo da pressão arterial diastólica foi atingido em uma porcentagem mais elevada de mulheres que de homens, em 3, 6 e 12 meses de seguimento.

### DIFERENÇAS EM RELAÇÃO À IDADE

A idade  $\geq 65$  anos foi escolhida como uma definição arbitrária de idosos. Aproximadamente um terço de todos os pacientes foi incluído no grupo dos idosos ( $n = 6.113$ ), de acordo com essa definição, e aproximadamente dois terços ( $n = 13.080$ ) foram incluídos no grupo dos jovens.

Vários fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial sistólica mais elevada, eram mais comuns ao grupo de idosos. Tabagismo foi mais comum no grupo dos pacientes com menos de 65 anos de idade (Tabela IV).

### DISCUSSÃO

A pressão diastólica média após 12 meses nos 3 subgrupos alvos de pressão arterial foi consistentemente mais baixa no

|                      | $\leq 65$ anos<br>$n = 13.080$ | $> 65$ anos<br>$n = 6.113$ |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Infarto do miocárdio |                                |                            |
| pregresso            | 1,2%                           | 2,4%                       |
| Coronariopatia       | 5,6%                           | 10,1%                      |
| Diabetes melito      | 7,2%                           | 10,9%                      |
| Tabagismo            | 17,9%                          | 11,6%                      |

**Tabela IV. Fatores de risco cardiovascular em pacientes jovens ( $\leq 65$  anos) e idosos ( $> 65$  anos)<sup>(11)</sup>.**

grupo de idosos ( $85 \pm 7$  mmHg,  $83 \pm 7$  mmHg,  $80 \pm 7$  mmHg, respectivamente, nos 3 grupos-alvo  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg e  $\leq 80$  mmHg) contra o grupo de jovens ( $86 \pm 7$  mmHg,  $84 \pm 6$  mmHg e  $81 \pm 7$  mmHg, respectivamente, nos 3 grupos-alvo  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg e  $\leq 80$  mmHg).

Os dados obtidos da análise de 1 ano de seguimento do "HOT Study" demonstram que o valor-alvo da pressão arterial foi atingido em elevada porcentagem de pacientes.

O grupo-alvo  $\leq 90$  mmHg foi o que obteve maior porcentagem de pacientes que atingiram o valor-alvo de pressão arterial (84%); o grupo de menor porcentagem foi o de  $\leq 80$  mmHg (57%).

A acentuada redução de níveis de pressão arterial diastólica (20 mmHg a 24 mmHg) nos 3 diferentes grupos resultou na obtenção de valor-alvo em grau elevado. Na meta-análise de 13 grandes estudos realizados por Collins e colaboradores<sup>(12)</sup>, a diferença média na pressão arterial foi de apenas 5 mmHg a 6 mmHg. Esses achados podem ser explicados em parte pela ausência de um grupo controle tratado com placebo no "HOT Study".

Além disso, os resultados obtidos indicam que o tratamento escolhido, isto é, felodipina isolada ou em combinação com outras drogas anti-hipertensivas<sup>(10,13)</sup>, mostrou-se eficaz tanto em homens como em mulheres, como também em jovens e idosos, ao mesmo tempo em que se preserva boa tolerabilidade à droga.

A análise final do "HOT Study" deverá responder à questão: A que nível deve ser reduzida a pressão arterial para que se otimizem as reduções na morbidade e mortalidade cardiovasculares decorrentes da pressão arterial?

## Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study

ANA M. MISAEL, RUY ENÉAS M. B. SOUZA, CARLOS EDUARDO MACHADO

*The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study is a large prospective multicentric randomized trial (with a PROBE shape) that involved about 19,000 patients with mild and moderate high blood pressure in 26 countries, which tries to establish the optimal blood pressure level in three diastolic pressure target-groups (80, 85 and 90 mmHg). The chosen drugs were felodipine, ACE inhibitor, betablockers, and hydrochlorothiazide, being also studied the acetylsalicylic acid efficacy over cardiovascular morbidity-mortality versus placebo. The data obtained in one year of HOT Study show that treatment with felodipine, alone or in a combination with other drugs is very efficient and well tolerated.*

*Key words: high blood pressure, morbidity-mortality, HOT Study*

*HiperAtivo 1998;1:27-31*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115-129 mmHg. JAMA 1967;202:1028-34.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Hypertensive 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.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease. Circulation 1972;45:991-1004.
4. Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979;242(23):2562-71.
5. Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. II. Mortality by sex and age. JAMA 1979;242(23):2572-7.
6. Hansson L, for BBB Study group. The BBB Study: The effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in "well treated" hypertensive patients. Blood Pressure 1994;3:248-54.
7. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Thai in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338:1281-5.
8. The HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. Blood Pressure 1993;2:62-8.
9. Little WC, Cheng C-P, Elvelin L et al. Vascular selective calcium entry blockers in the treatment of cardiovascular disorders: focus on felodipine. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9:657-63.
10. Hansson L, Hedner T, Sahöf B. Prospective Randomized Open Blinded End-Point (PROBE) Study: a novel design for intervention trials. Blood Pressure 1992;1:113-9.
11. Hansson L, Zanchetti A, for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12 month data on blood pressure and tolerability. With special reference to age and gender. Blood Pressure 1995;4:313-9.
12. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:927-38.
13. The HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. Blood Pressure 1993;2:62-8.