

# Novos estudos de intervenção terapêutica em hipertensão arterial

Décio Mion Jr., Katia Coelho Ortega

*Unidade de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP*

Os efeitos colaterais dos antagonistas de cálcio sempre foram considerados aceitáveis quando comparados aos efeitos benéficos atingidos. Porém, esta opinião mudou quando pequenos estudos retrospectivos foram publicados ressaltando que esta classe de drogas poderia causar maior risco de infarto do miocárdio, sangramento, câncer e suicídio. Portanto, a segurança, a longo prazo, dos antagonistas de cálcio foi abalada e foram propostos estudos randomizados, prospectivos, controlados com poder estatístico e duração suficientes para sua reavaliação. Aqui, serão revisados os principais estudos desta classe de anti-hipertensivos, em particular os dados do *Adalat Insight Study*, recentemente publicado (*The Lancet* 356: 366-72, 2000).

Neste sentido, consideremos:

1. **VHAS** – Verapamil Hypertension Atherosclerosis Study (Agabiti-Rosei E et al. *J Hypertens* 15: 1337-44, 1997).

Foram incluídos 1.414 pacientes com pressão diastólica > 95 mmHg e sistólica > 160 mmHg, com idades entre 40 e 65 anos com acompanhamento de 2 anos. Verificou-se que verapamil e clortalidona promoveram reduções semelhantes da pressão arterial. A ocorrência de eventos cardiovasculares também foi semelhante para ambos e não ocorreu diferença na mortalidade total entre os grupos.

2. **STONE** – Shangai Trial of Nifedipine in the Elderly (Gong

L et al. *J Hypertens* 14: 1237-45, 1996)

Avaliou, de maneira prospectiva e simples-cega, 1.632 hipertensos entre 60 e 79 anos, randomizados para receber nifedipina ou placebo durante o período médio de 30 meses. Ocorreram 77 eventos no grupo-placebo e 32 eventos no grupo-nifedipina. Neste estudo, o grupo-nifedipina apresentou redução significativa da incidência de todos os eventos cardiovasculares, acidentes vasculares encefálicos e arritmia severa.

3. **SYST-EUR** – Systolic Hypertension in Europe (Staessen JA et al. *Lancet* 350: 757-64, 1997),

Em 1989, o European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Group iniciou o primeiro estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo para avaliar se o tratamento ativo poderia reduzir as complicações cardiovasculares da hipertensão sistólica isolada. Neste estudo, 4.695 pacientes com idade > 60 anos, apresentando pressão sistólica entre 160 mmHg e 219 mmHg e pressão diastólica < 95 mmHg foram randomizados para receber placebo ou nitrendipina 10 mg a 40 mg por dia, com a possibilidade de adição de enalapril 5 mg a 20 mg por dia e hidroclorotiazida 12,5 mg a 25 mg por dia. O tratamento ativo reduziu a incidência de acidente vascular encefálico de 13,7 a 7,9 desfechos por mil pacientes-ano (42% de redução;  $p = 0,003$ ) e todos os desfechos cardíacos

fatais e não-fatais, incluindo morte súbita, diminuíram em 31% ( $p < 0,001$ ). Não ocorreu diferença entre os grupos relacionada à mortalidade total ou câncer.

4. **Syst-China** – Systolic Hypertension in China Collaborative Group (Lisheng Liu et al. *J Hypertens* 16: 1823-9, 1998)

De maneira semelhante, este estudo verificou que o tratamento ativo com nitrendipina 10 mg a 40 mg por dia associado, quando necessário, ao captopril e/ou hidroclorotiazida, em chineses com hipertensão sistólica isolada e idade > 60 anos, reduziu a incidência total de acidente vascular encefálico em 38%, todas as causas de mortalidade em 39% e mortalidade cardiovascular em 39%, comparativamente ao grupo-placebo.

5. **HOT** – Hypertension Optimal Treatment (Hansson L et al. *Lancet* 351: 1755-62, 1998)

Neste estudo, foram incluídos 18.790 hipertensos de 26 países, com idades entre 50 e 80 anos com pressão diastólica entre 100 mmHg e 115 mmHg, randomizados para atingir a pressão diastólica alvo < 90 mmHg ( $n = 6.264$ ), < 85 mmHg ( $n = 6.264$ ) ou < 80 mmHg ( $n = 6.262$ ). O antagonista de cálcio felodipina 5 mg/dia foi fornecido na etapa 1 para todos os pacientes, associando-se outras drogas quando necessário. A menor incidência de eventos cardiovasculares ocorreu com a pressão diastólica de 82,6 mmHg; o menor risco de mortalidade

cardiovascular ocorreu com pressão diastólica de 86,5 mmHg, demonstrando que a intensa redução da pressão arterial em hipertensos está correlacionada a menores índices de eventos cardiovasculares. O estudo também revelou que para atingir-se a pressão diastólica de 90 mmHg ou menor, 60% dos participantes necessitaram de pelo menos dois anti-hipertensivos e aproximadamente 1 em cada 5 indivíduos necessitou de 3 medicações. Em pacientes com diabetes melito, ocorreu redução de 51% de eventos cardiovasculares maiores no grupo com pressão diastólica < 80 mmHg comparativamente ao grupo < 90 mmHg.

6. **STOP-2** – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (Hansson L et al. Lancet 354: 1751-6, 1999)

Este estudo foi prospectivo, incluiu 6.614 pacientes com idades entre 70 e 84 anos, pressão sistólica > 180 mmHg e/ou diastólica > 105 mmHg. Os pacientes foram randomizados para as drogas convencionais, atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg ou hidroclorotiazida 25 mg associada à amilorida 2,5 mg/dia ou novas drogas, enalapril 10 mg, lisinopril 10 mg, felodipina 2,5 mg ou isradipina 2 mg a 5 mg por dia. Os resultados mostraram que a pressão arterial foi reduzida na mesma intensidade em ambos tipos de tratamento. O desfecho primário combinado de acidente vascular encefálico fatal, infarto do miocárdio fatal e outro evento cardiovascular fatal ocorreram em 221 dos 2.213 pacientes do tratamento convencional e em 438 dos 4.401 no grupo de novas drogas ( $p = 0,89$ ). Os resultados do estudo STOP-2 apontam para este grupo etário, que o controle efetivo da pressão arterial parece ser o fator preponderante na prevenção da mortalidade cardiovascular.

7. **Adalat Insight Study** – International Nifedipine GITS

Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment - Insight Study (Brown MJ et al. The Lancet 356: 366-72, 2000).

Embora o efeito prejudicial da hipertensão associada a outros fatores de risco cardiovascular seja bem conhecida, há pouca informação sobre a eficácia do tratamento anti-hipertensivo na presença de outros fatores de risco, havendo a necessidade de estudos avaliando-se a eficácia e segurança a longo prazo do controle da pressão arterial.

O *Adalat Insight Study*, iniciado em 1994, teve como objetivo comparar a influência da nifedipina oros com o tratamento convencional com diuréticos combinados (hidroclorotiazida + amilorida) na morbidade e mortalidade cardíaca e cerebrovascular em pacientes hipertensos com fatores de risco cardiovascular adicionais. O objetivo primário foi avaliar a ocorrência de infarto do miocárdio, morte súbita, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e outras mortes cardiovasculares. O objetivo secundário foi avaliar mortes não cardiovasculares, insuficiência renal, angina ou “agravamento” de angina, ataques isquêmicos transitórios, além das ocorrências do objetivo primário.

Foram incluídos 6.321 pacientes de 703 centros em 9 países, com idades entre 55 a 80 anos e pressão arterial > 150/> 95 mmHg ou, pelo menos, com hipertensão sistólica (pressão sistólica > 160 mmHg e PAD < 95 mmHg). Os pacientes apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco: tabagismo, hipercolesterolemia, diabetes melito (tipo 1 ou 2), história familiar de doença cardiovascular prematura, HVE, HVE com padrão *strain*, proteinúria, doença vascular periférica, doença coronariana e/ou infarto do miocárdio prévio. Após 2 a 4 semanas de placebo, os pacientes foram randomizados para receber nifedipina oros 30 mg/dia ou

uma combinação de hidroclorotiazida 25 mg e amilorida 2,5 mg/dia. O tratamento deveria atingir pressão de 140/90 mmHg e/ou redução de 20/10 mmHg, respectivamente para as pressões sistólica e diastólica. Para tanto, o dobro da dose foi permitido, caso necessário, após 2 semanas, assim como atenolol 25 mg a 50 mg ou enalapril 5 mg a 10 mg (se houvesse contra-indicação a betabloqueadores) poderiam ser adicionados após 4 e 8 semanas, respectivamente. Os pacientes foram monitorados a cada 4 meses durante o período mínimo de 3 anos e o período máximo de 4,5 anos.

Em 5.669 pacientes que completaram as 18 semanas de titulação, ocorreu redução da pressão arterial de  $172 \pm 15/99 \pm 9$  mmHg (média  $\pm$  DP) do período-placebo para  $139 \pm 12/82 \pm 7$  mmHg ao final da titulação, 26% dos pacientes necessitaram de 2 drogas e 4% necessitaram de 3 drogas. Os pacientes com diabetes ( $n = 1312$ ; 20,3%) foram mais resistentes ao tratamento, necessitando de segunda e terceira medicação 40% e 100% mais frequentemente que os pacientes sem diabetes e atingiram a maior pressão arterial final que os outros grupos de risco,  $141 \pm 13/82 \pm 8$  mmHg. Idade, tabagismo, sexo, hipercolesterolemia, HVE e aterosclerose tiveram pouca (< 1 mmHg) ou nenhuma influência sobre a pressão arterial ao final da titulação. Os pacientes com hipertensão sistólica isolada foram levemente mais responsivos que a média ao tratamento.

Um desfecho primário ocorreu em 6,3% dos pacientes que receberam nifedipina oros e em 5,8% no grupo-controle ativo (não significativa). Os pacientes com infarto do miocárdio prévio e proteinúria apresentaram maior morbidade que os outros grupos. Os eventos individuais não apresentaram significância estatística entre os dois grupos de tratamento. Os óbitos (5,6% no grupo-nifedipina oros e 5,4% no

grupo-controle ativo, não significante) foram predominantemente devido a eventos não cardiovasculares. A mortalidade cardiovascular/cerebrovascular foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (1,9% *versus* 1,6%, não significante). A incidência total de eventos combinados foi semelhante entre os dois grupos (12,1% grupo-nifedipina oros *versus* 12,5% no grupo-controle ativo) e ocorreu predominantemente devido a eventos não-cardiovasculares. O efeito colateral mais comum no grupo-nifedipina foi edema de membros inferiores, enquanto o grupo-controle ativo apresentou distúrbios metabólicos. Um número maior de pacientes no grupo-tratado com diuréticos apresentaram efeitos metabólicos adversos e indesejáveis quando comparados com o grupo-nifedipina. Hiperglicemia – 7,7% *versus* 5,6% ( $p < 0,01$ ), hipercolesterolemia – 7,6%

*versus* 5,9% ( $p < 0,01$ ) e, finalmente, hiperuricemia – 6,4 % *versus* 1,3% ( $p < 0,01$ ). A incidência de novos casos de diabetes melito foi claramente maior nos pacientes que se trataram com diuréticos (5,6%) que naqueles que utilizaram a terapêutica com nifedipina (4,3%,  $p = 0,02$ ). O aparecimento de novas doenças como gota e doença vascular periférica foi, respectivamente de 1,3% e 2,1% ( $p < 0,01$ ) e 3% e 5,3% ( $p < 0,01$ ) para os grupos de nifedipina e diuréticos. É importante destacar que, diferentemente do *Hot Study*, 71% dos pacientes permaneceram em uso de monoterapia.

Portanto, o *Adalat Insight Study* demonstrou, pela primeira vez, que um anti-hipertensivo atual é comparável ao tratamento convencional com diuréticos para a redução da pressão arterial e prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, sendo o pri-

meiro estudo com poder estatístico, duplo-cego e randomizado a avaliar, a longo prazo, pacientes com mais de um fator de risco para complicações cardiovasculares, uma situação frequentemente encontrada na prática clínica.

Este estudo difere do STOP-2, que foi um estudo aberto e também com menor número de pacientes. Por outro lado, também difere dos estudos HOT, STONE e Syst-Eur, que não compararam dois tratamentos ativos.

A maior mensagem que estes estudos trazem é que o mais importante para a prevenção de morbidade e mortalidade cardiovascular é o controle da pressão arterial em si e, para tanto, a utilização de antagonistas de canal de cálcio de longa ação, pode ser uma das opções para o tratamento, não provocando prejuízo ao paciente e não acarretando distúrbios metabólicos.