

---

# Tratamento anti-hipertensivo na prevenção de acidente vascular encefálico: qual a droga?

Flávio Danni Fuchs, Vanessa Ligochi Zen, Raquel Melchior

## Resumo

A eficácia de tratamentos anti-hipertensivos medicamentosos em reduzir a incidência de acidentes vasculares encefálicos (AVEs), em pacientes hipertensos, foi uma das primeiras a ser demonstrada em ensaios clínicos randomizados. A magnitude do benefício foi a prevista pelos estudos observacionais. Diuréticos tiazídicos e betabloqueadores, empregados na maioria dos estudos, tiveram eficácia preventiva de AVE similar, mas somente os primeiros, em baixa dose, foram capazes de prevenir doença coronariana. Vários representantes de todos os

grupos de anti-hipertensivos mais novos têm, globalmente, reproduzido o efeito de diuréticos e betabloqueadores, em ensaios clínicos recentes, sem demonstrar vantagens de outra natureza. Uma exceção é a doxazosina, bloqueador alfa que mostrou-se definitivamente menos eficaz que clortalidona em prevenir a incidência de AVE. Tomando-se o resultado desses estudos em conjunto com a ampla vantagem em termos de custo-efetividade, caracteriza-se que diuréticos tiazídicos em baixa dose, preferencialmente associados a poupador de potássio, são a primeira opção anti-hipertensiva com vistas à prevenção de AVE.

**Palavras-chave:** Acidente vascular encefálico; Hipertensão arterial; Anti-hipertensivos.

Recebido: 14/1/00 – Aceito: 20/10/00

Rev Bras Hipertens 4: 383-86, 2000

A hipertensão arterial sistêmica é o principal fator predisponente para acidentes cerebrovasculares, especialmente hemorragia intracerebral, mas também infarto cerebral isquêmico. Complicações cerebrovasculares se correlacionam mais fortemente com a pressão sistólica que com a diastólica, em indivíduos com mais de 60 anos<sup>1</sup>. Em um estudo com 18.700 médicos,

mesmo elevações discretas da pressão sistólica (140 mmHg a 159 mmHg) associaram-se com um aumento de 42% na incidência de acidentes vasculares encefálicos (AVE) e 56% na mortalidade cardiovascular<sup>2</sup>.

A eficácia do tratamento anti-hipertensivo é aferida pela diminuição de morbidade e mortalidade decorrentes da elevação crônica da pressão

arterial. A incidência de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (ICC), acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência renal aumenta com níveis progressivamente maiores de pressão arterial.

O benefício do tratamento da hipertensão arterial foi delimitado na análise conjunta de 14 investigações

---

## Correspondência:

Flávio Danni Fuchs

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS – Fonefax: (0XX51) 316-8420 – Fax: (0XX51) 333-1541

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

com mais de 37 mil pacientes seguidos por 5 anos em média. Para prevenção de doença cerebrovascular, o benefício relativo foi de 42%, uma reversão de risco equivalente ao estimado por estudos observacionais. Para eventos coronarianos, o benefício relativo de 14% correspondeu a pouco mais da metade do previsto<sup>3</sup>.

Três grandes ensaios clínicos que avaliaram o efeito do tratamento em pacientes com mais de 65 anos mostraram benefício relativo aproximadamente similar aos não-idosos, mas com o dobro de benefício absoluto pela maior prevalência de eventos com aumento da idade<sup>4-6</sup>. Um desses foi realizado exclusivamente em pacientes idosos (média 72 anos) com hipertensão sistólica isolada (média 170 mmHg/77 mmHg) com redução significativa de 37% no risco de AVE em homens e mulheres alocados para tratamento ativo (fase 1: clortalidona; fase 2: atenolol) comparado com placebo, por 5 anos<sup>6</sup>.

Por algum tempo, acreditou-se que fármacos equivalentes na capacidade de reduzir a pressão arterial tivessem eficácia similar na prevenção dos eventos clínicos decorrentes da hipertensão arterial. Mais que isto, imaginava-se que as novas opções viessem a superar as mais antigas ou por produzir menos efeitos adversos ou por somarem efeitos benéficos de outra natureza.

Em metanálise dos ensaios clínicos anteriormente citados, revisou-se o efeito de diuréticos em baixas doses, altas doses ou betabloqueadores sobre a incidência de cerebrovasculares e coronarianos. Os três esquemas terapêuticos foram eficazes na prevenção de eventos cerebrovasculares, com risco relativo de 0,66 (0,55-0,78) para diuréticos baixa dose, 0,71 (0,59-0,86) para betabloqueadores e 0,49 (0,39-0,62) para diuréticos em altas doses. No que se refere aos eventos coronarianos, somente os

diuréticos em baixa dose mostraram benefício significativo, com redução de risco de 28%. Por isso, os diuréticos em baixa dose destacaram-se como medida terapêutica mais eficaz para prevenção conjunta de eventos coronarianos e cerebrovasculares<sup>7</sup>.

O resultado de numerosos ensaios clínicos avaliando o efeito de outros fármacos anti-hipertensivos sobre morbimortalidade cardiovascular vem sendo progressivamente publicados. O primeiro deles foi o Euro-Sys<sup>8</sup>, com desenho similar ao estudo norte-americano de hipertensão sistólica isolada, o SHEP<sup>6</sup>. A nitrendipina, um antagonista de cálcio, suplantou placebo na prevenção de eventos cardiovasculares, coronarianos e cerebrais, na mesma proporção que clortalidona, um diurético, no estudo SHEP.

No CAPP<sup>9</sup>, 10.985 pacientes com idade entre 25 e 66 anos e pressão diastólica  $\geq 100$  mmHg, foram randomizados para receber captopril ou tratamento anti-hipertensivo convencional com diuréticos ou betabloqueadores. Este estudo, pelo desenho aberto, incorreu em sérios problemas de desenvolvimento, além de ter seus resultados apresentados de forma questionável<sup>10</sup>. De qualquer forma, o tratamento com captopril teve efeitos equivalentes ao tratamento convencional sobre o desfecho principal combinado (morte cardiovascular, AVE e IM não-fatal). Entretanto, na análise separada dos desfechos, o captopril mostrou-se inferior na prevenção de eventos cerebrovasculares (RR 1,25, IC95% 1,01-1,55), em comparação à terapia convencional.

O Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) study incluiu 6.614 pacientes de 70 a 84 anos, com pouca morbidade associada, alocados aleatoriamente para tratamento convencional, constituído por um de três betabloqueadores ou diuréticos; ou tratamento novo, constituído por um inibidor da ECA (enalapril ou

lisinopril) ou um antagonista do cálcio (felodipina ou isradipina)<sup>11</sup>. A pressão arterial de ingresso era sistólica superior a 180 mmHg ou diastólica superior a 105 mmHg incluindo, portanto, uma proporção não especificada de pacientes com hipertensão sistólica isolada. Na comparação entre o tratamento convencional e novos tratamentos não houve diferença ou qualquer tendência de superioridade na mortalidade total ou cardiovascular, incidência de IM ou AVE. A comparação secundária entre os dois novos tratamentos também não mostrou superioridade em mortalidade cardiovascular e total ou incidência de AVE. Os inibidores da ECA mostraram-se superiores ao antagonista do cálcio na prevenção de infarto e insuficiência cardíaca. Esses achados são similares aos de análise secundária de dois ensaios clínicos publicados previamente, em pacientes diabéticos e hipertensos<sup>12-13</sup>.

Os autores concluíram, literalmente, que novas e velhas drogas são equivalentes em seus efeitos preventivos de eventos clínicos, detendo a redução da pressão arterial a maior importância para busca daqueles objetivos. Essa conclusão, entretanto, não é fundamentada pelos dados apresentados, faltando ainda esclarecer importantes aspectos para a escolha de anti-hipertensivos. O primeiro deles, como reconhecido pelos autores na discussão, é muito provável a vantagem de inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio para a prevenção de infarto do miocárdio. O segundo ponto é provavelmente mais importante<sup>14</sup>. Só uma proporção não especificada de pacientes tratados com drogas convencionais receberam diuréticos, muito provavelmente mais eficazes que betabloqueadores para a prevenção primária de eventos coronarianos<sup>7</sup>, especialmente em pacientes idosos. E mais que isto, o pindolol, um betabloqueador com atividade intrínseca parcial, implicado

com aumento de incidência de eventos isquêmicos cardíacos em um antigo estudo de prevenção primária<sup>15</sup>, constituía-se em uma das opções do tratamento convencional, tendo sido utilizado por uma proporção não especificada de pacientes.

O maior estudo de todos – o ALLHAT – teve resultados parciais recentemente publicados<sup>16</sup>. O braço de pacientes tratados com bloqueadores alfa foi precocemente interrompido, pois a incidência de AVE e insuficiência cardíaca estava sendo significativamente maior que entre os pacientes tratados com diuréticos.

Outros dois estudos comparativos entre abordagens terapêuticas medicamentosas foram recentemente publicados. No INSIGHT comparou-se nifedipina-GITS, de liberação entérica lenta, com uma associação de hidroclorotiazida com amilorida<sup>17</sup>. A incidência 11% maior de desfecho combinado no grupo tratado com nifedipina não foi estatisticamente significativa. Entre os desfechos parciais, os tratados com nifedipina tiveram maior incidência, estatisticamente significativa e clinicamente relevante, de infarto fatal (risco de 3,2) e insuficiência cardíaca não-fatal (risco de 2,2). A incidência de AVE foi similar nos dois grupos. Mais pacientes tratados com nifedipina abandonaram o tratamento por efeito adverso intolerável (22,9% *versus* 16,3%, principalmente edema). Entre os que permaneceram usando os tratamentos originais houve mais efeitos metabólicos nos tratados com diuréticos.

No NORDIL<sup>18</sup>, comparou-se diltiazem com o tratamento convencional, diurético ou betabloqueador, em ensaio clínico randomizado, mas não duplo-cego. O risco relativo para o desfecho cardiovascular combinado, calculado a partir da incidência de AVE e infarto, fatais ou não-fatais, foi exatamente 1, ou seja, denotando igualdade absoluta entre as duas estratégias. AVEs, entretanto, foram menos frequentes entre os tratados com diltiazem (risco relativo de 0,80, IC 0,65-0,99) e infartos tenderam a ser menos frequentes nos tratados com diurético ou betabloqueador (risco relativo 1,16, IC 0,94-1,44). Também nesse estudo, mais pacientes abandonaram o tratamento com a nova opção que com o tratamento convencional (23% *versus* 7%). Os betabloqueadores foram predominantemente empregados entre os alocados ao tratamento convencional. Como descreveu-se anteriormente, os betabloqueadores não parecem ser a opção mais eficaz nesse contexto.

O benefício do tratamento da hipertensão arterial sistêmica, em todas as idades, objetivando a redução da incidência de acidente vascular encefálico está bem estabelecido. Baseado nas evidências comentadas, diuréticos e betabloqueadores são as drogas de primeira linha para prevenção de AVE. Como os diuréticos em baixas doses mostraram-se superiores aos betabloqueadores na prevenção de eventos coronarianos, são fármacos de baixo custo e com poucos efeitos adversos, devem ser considerados a opção anti-

hipertensiva de primeira linha para a maioria dos pacientes.

A segunda opção anti-hipertensiva, que deve ser associada a diuréticos ante insuficiente controle da pressão arterial, não foi especificamente investigada em nenhum estudo randomizado com desfechos clínicos. Em muitos dos primeiros estudos, os betabloqueadores foram associados a diuréticos, podendo ser considerados alternativas válidas neste contexto. Os resultados favoráveis do ensaio clínico com diltiazem também o candidata a esse posto, especialmente se houver contra-indicação para uso de betabloqueadores. Os inibidores da ECA, apesar dos problemas do estudo CAPPP, têm se mostrado muito úteis em outras situações clínicas que afetam o sistema cardiovascular, como a insuficiência cardíaca, se constituindo também em alternativa de segunda linha válida à luz do conhecimento atual. Sua possível vantagem em diabéticos ainda aguarda confirmação definitiva, dada a igualdade de efeitos preventivos de desfechos clínicos demonstrada para captopril e atenolol no estudo UKPDS-39<sup>18</sup>. Os antagonistas do cálcio diidropiridínicos, apesar de superiores a placebo na hipertensão sistólica isolada, têm se mostrado homogeneamente inferiores a inibidores da ECA e a diuréticos para a prevenção de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca em diversos estudos, parecendo perder a preferência de indicação, mesmo como drogas de segunda linha.

## Abstract

### Antihypertensive treatment in prevention of stroke: which drug?

Prevention of cerebrovascular disease with antihypertensive drug treatment was one of the first to be demonstrated in clinical trials. The effect size was the predicted by observational studies. Thiazide diuretics and beta-blockers, used in most studies, had similar effects in terms of stroke prevention, but only the former, at lower doses, prevented

coronary heart disease incidence. Several drugs from almost all newer antihypertensive groups, tested in recent clinical trials, have had, overall, the same efficacy of diuretics and beta-blockers, without showing any other superiority. Doxazosin, an alfa-blocker, is an exception, since it was inferior to chlortalidone in terms of stroke prevention. Taking together the results of these trials with their large cost-effectiveness advantage, thiazide diuretics in lower doses, mainly associated to potassium sparing diuretics, should be the first antihypertensive option to prevent cerebrovascular disease.

**Keywords:** Stroke; Hypertension; Antihypertensive drugs.

Rev Bras Hipertens 4: 383-86, 2000

## Referências

- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA* 245: 1225-9, 1981.
- O'Donnell CJ et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95: 1132, 1997.
- 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* 335: 827-38, 1990.
- MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *BMJ* 304: 405-12, 1991.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281-5, 1991.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265: 3255-64, 1991.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-45, 1997.
- 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* 350: 757-64, 1997.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 353: 611-6, 1999.
- Fuchs FD. O "CAPPP trial", nova evidência para o tratamento da hipertensão arterial? *Hipertensão* 2: 119-22, 1999.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekbo T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (STOP-2). *Lancet* 354: 1751-6, 1999.
- Estacio RO, Barriet W, Jeffers MS et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-52, 1998.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*: 597-603, 1998.
- Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet* 355: 651, 2000.
- Strandberg TE, Salomaa UV, Naukkarinen VA, Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA. Cardiovascular morbidity and multifactorial primary prevention: fifteen-year follow-up of the Helsinki Businessmen Study. *Nutr Metab Cardio Dis* 5: 7-15, 1995.
- ALLHAT Officers. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlortalidone. *JAMA* 283: 1967-75, 2000.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-72, 2000.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356: 359-65, 2000.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-20, 1998.