

Systolic Hypertension in the Elderly Program e outros estudos clínicos em idosos

Julio Cesar Moriguti, Carlos Eduardo Paiva, Julio Sergio Marchini, Danilo Alves Furtado Júnior,
Fernando Dipe Matos, Eduardo Ferriolli

Resumo

Durante muitos anos, o tratamento da hipertensão arterial foi amplamente direcionado à pressão arterial diastólica (PAD). Há aproximadamente 30 anos, identificou-se a pressão arterial sistólica como melhor preditora de doenças cardiovasculares comparada à PAD. Apesar dessa observação, houve uma demora de 22 anos para que um comitê especialista em hipertensão arterial recomendasse que a PAS fosse considerada igualmente importante comparada à PAD e que ambas deveriam ser utilizadas para definir os pacientes com hipertensão arterial. Os efeitos do tratamento da hipertensão sistólica isolada (HSI) foram avaliados em três grandes estudos: o *SHEP* (*Systolic Hypertension in the Elderly*

Program), o *Syst-Eur* (*Systolic Hypertension in Europe*) e o *MRC* (*Medical Research Council*), que incluiu também voluntários com PAD elevada. No *SHEP*, utilizou-se como substância ativa a clortalidona; no *Syst-Eur*, a hidroclorotiazida associada à amilorida; no *MRC*, a nitrendipina. Em comparação ao placebo, houve uma diminuição de acidente vascular cerebral (33%, 31% e 42%) e de eventos cardiovasculares (32%, 35% e 31%) em todos os estudos (*SHEP*, *MRC* e *Syst-Eur*, respectivamente) e de doença coronariana no *SHEP* (27%) e *MRC* (44%). A terapêutica anti-hipertensiva com drogas de diferentes classes reduziu os índices de morbidade e mortalidade associados com o acidente vascular cerebral e outras complicações cardiovasculares, em idosos com HSI, sem aumento do risco de efeitos colaterais.

Palavras-chave: Hipertensão sistólica isolada; Idoso; Fatores de risco para doença cardiovascular.

Recebido: 23/02/01 – Aceito: 19/03/01

Rev Bras Hipertens 8: 206-11, 2001

Historicamente, a elevação da pressão arterial já recebeu muitas interpretações que, nos dias atuais, carecem de sustentação científica. Em 1931, durante uma conferência da Associa-

ção Britânica de Medicina, o professor John Hay disse que “o maior perigo para um homem com uma pressão arterial elevada se encontra na sua descoberta, já que alguém vai querer

reduzi-la”¹. Diante de uma informação desse tipo, associada ao fato da dúvida na segurança e na necessidade de tratamento da pressão arterial elevada, houve a aceitação de vários outros

Correspondência:

Eduardo Ferriolli

Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3.900 – Ribeirão Preto – SP.

CEP 14048-900

Tel.: (0xx16) 602-2464

conceitos, como a hipertensão arterial na mulher ser bem tolerada e somente um nível muito elevado da pressão arterial trazer algum risco, necessitando, somente nessa ocasião, de tratamento medicamentoso².

Atualmente, está muito bem estabelecido que a hipertensão arterial é um fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doenças isquêmicas do coração e insuficiência arterial periférica³.

Durante muitos anos, o estudo e o tratamento da hipertensão arterial foram amplamente direcionados à pressão arterial diastólica (PAD). Historicamente, pensava-se que a PAD elevada traria um maior risco para as doenças cardiovasculares quando comparada à pressão arterial sistólica (PAS) elevada. Essa impressão tinha grande repercussão sobre a classificação da hipertensão arterial e, conseqüentemente, sobre as recomendações de tratamento, resultando em uma maior ênfase no tratamento da hipertensão arterial diastólica⁴⁻⁷.

Há aproximadamente 30 anos, essa equivocada concepção, segundo os conceitos atuais, começou a ser mudada. Após uma das publicações referentes ao estudo de Framingham, estabeleceu-se que a PAS tinha um valor preditivo maior que a diastólica para as doenças cardiovasculares⁸. Comprovou-se, nessa ocasião, uma maior associação da PAS elevada com o risco para o desenvolvimento de doenças isquêmicas do coração, quando comparada com a PAD. Ficou evidente a tendência ao declínio relativo da importância da PAD e ao correspondente aumento da importância da PAS, como fator de risco, com o avançar da idade.

Muitas outras pesquisas científicas reforçaram essa informação, mostrando um claro impacto da PAS sobre o risco de acidentes vasculares cerebrais, doenças arteriais periféricas e doenças isquêmicas do coração em

todas as suas manifestações, incluindo angina, infarto do miocárdio e morte súbita⁹⁻¹³.

A despeito dessa primeira observação publicada em 1971⁸, houve uma demora de 22 anos para que um comitê especialista em hipertensão arterial (*Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC-V*)¹⁴ recomendasse que a PAS fosse considerada igualmente importante, quando comparada com a PAD, e que ambas deveriam ser utilizadas na classificação dos pacientes com hipertensão arterial. Essa recomendação foi publicada há apenas 8 anos, em 1993.

Talvez o aspecto que mais incomode é que, apesar do longo tempo de observação e de a PAS ser um preditor de risco poderoso e independente, ficando clara a demonstração dos benefícios advindos do tratamento, muitos médicos e pacientes continuam enfocando a PAD no tratamento da hipertensão arterial. É provável que ignorar a PAS tenha um significativo papel no fato de que somente 27% dos pacientes com hipertensão arterial nos Estados Unidos conseguem atingir o objetivo do *VI-JNC (Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)*¹⁵ para o controle da pressão arterial (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg).

A relação entre PAS e doenças cardiovasculares é particularmente importante nos indivíduos com hipertensão sistólica isolada (HSI), definida como PAS ≥ 140 mmHg associada à PAD < 90 mmHg¹⁶. Essa é a forma mais comum de hipertensão arterial no idoso e também a forma menos provável de ser tratada¹⁷. Ela afeta mais que dois terços de todos os indivíduos com hipertensão arterial com idade entre 65 e 89 anos¹⁸. Quanto à fisiopatologia, acredita-se que a HSI

resulte do processo de envelhecimento, que inclui uma diminuição da elasticidade do tecido conectivo e aterosclerose, resultando no aumento da resistência vascular periférica¹⁹ e na diminuição da sensibilidade dos receptores β_2 , o que causa uma diminuição do relaxamento dos músculos lisos da parede das grandes artérias²⁰.

Na tentativa de esclarecer efeitos do tratamento a longo prazo da HSI no idoso, algumas pesquisas (*SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, Syst-Eur – Systolic Hypertension in Europe*)^{10,13} selecionaram os idosos com HSI nos estágios 2 e 3 (PAS > 160 mmHg e PAD < 90 mmHg), além de outro estudo (*MRC – Medical Research Council Trial*)¹², que incluiu casos com aumento concomitante da PAD.

SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)

Esse estudo foi iniciado em 1984 com o objetivo principal de determinar se a intervenção medicamentosa sobre a HSI, em homens e mulheres com idade superior a 60 anos, poderia reduzir o número de acidentes vasculares fatais e não-fatais. Como objetivo secundário, também foram avaliados a relação do tratamento anti-hipertensivo com morbidade e mortalidade cardiovasculares, a demência por múltiplos infartos cerebrais, a depressão, a deterioração da função cognitiva, os efeitos adversos das medicações, as hospitalizações, as quedas e fraturas e os índices de qualidade de vida.

Tratou-se de um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico comparando o placebo com a droga ativa. Foram identificados e convidados para a seleção 447.962 indivíduos. Destes, 4.736 preencheram os critérios de inclusão no estudo. Entre

os indivíduos selecionados, 2.365 receberam tratamento com a substância ativa e 2.371 receberam placebo.

A idade média foi 72 anos, sendo 57% do sexo feminino e 14% de etnia negra. A média da PAS foi 170 mmHg e da PAD, 77 mmHg. A droga utilizada foi a clortalidona (dose 1 = 12,5 mg ou dose 2 = 25 mg/dia) empregada isoladamente no estágio 1, ou em associação com o atenolol (dose 1 = 25 mg ou dose 2 = 50 mg/dia) no estágio 2. Quando houve contra-indicação ao uso do betabloqueador, optou-se pelo uso da reserpina (0,05 mg/dia). Suplementação de potássio foi orientada aos indivíduos que apresentavam a dosagem do potássio sérico abaixo de 3,5 mmol/l por duas visitas consecutivas.

Para os indivíduos com a PAS \geq 180 mmHg, o objetivo foi a redução para níveis \leq 160 mmHg, e para aqueles com a PAS entre 160 mmHg e 179 mmHg, o objetivo foi a redução de pelo menos 20 mmHg.

Em resposta ao objetivo primário do presente estudo, houve redução de 36% do risco de acidente vascular cerebral, fatal ou não-fatal, no grupo de indivíduos que tomou a substância ativa. Aos 5 anos de acompanhamento, a incidência acumulada de acidentes vasculares cerebrais foi de 5,2 por 100 participantes do grupo que utilizou a substância ativa *versus* 8,2 por 100 participantes do grupo que tomou placebo. Essa diferença foi observada em todas as faixas etárias estudadas. O benefício estimado foi a redução de 30 eventos para cada mil participantes.

Quanto aos objetivos secundários, o número de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais foi significativamente menor no grupo de indivíduos que tomou a substância ativa, resultando no benefício de uma redução estimada em 16 casos de doenças isquêmicas do coração e 55 casos de doenças

cardiovasculares por mil participantes. A eficácia do tratamento ativo não foi comprometida pelos efeitos adversos e, apesar da incidência de demência e depressão ter sido discretamente maior no grupo que tomou placebo, não houve diferença significativa entre ambos. As hospitalizações e institucionalizações em serviços especializados e o número de mortes por doenças cardiovasculares também foram significativamente menores.

Durante os 70 meses de duração do estudo, constatou-se uma redução de 36% ($p = 0,0003$) na incidência de acidentes vasculares cerebrais, 27% na incidência de infartos do miocárdio não-fatais, 32% para os eventos coronarianos gerais e 13% na mortalidade geral.

Em resumo, o *SHEP* indicou que, em pessoas acima de 60 anos com HSI, existe considerável decréscimo na morbimortalidade com a redução da PAS após a instituição de uma terapêutica anti-hipertensiva.

Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)

Esse estudo randomizado e duplo-cego, que foi iniciado em 1989 e concluído em 1997, investigou se o tratamento ativo, baseado principalmente na nitrendipina, um bloqueador dos canais de cálcio, poderia reduzir as complicações cardiovasculares da HSI, comparado ao placebo em pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Como no *SHEP*, o objetivo principal foi avaliar a redução de acidentes vasculares cerebrais não-fatais.

Foram estudados 4.695 indivíduos com PAS entre 160 mmHg e 219 mmHg e com PAD abaixo de 95 mmHg. O nível de PAS desejável foi 150 mmHg. O tratamento ativo foi iniciado com a nitrendipina (10 mg/dia a 40 mg/dia). Se necessário, era

associado o enalapril (5 mg/dia a 20 mg/dia) ou a hidroclorotiazida (12,5 mg/dia a 25 mg/dia), ou ambos. A população recrutada pelo *Syst-Eur* foi muito similar à do *SHEP* em termos de número de participantes, idade e PAS de entrada. Existiam, porém, diferenças em relação aos padrões de comorbidades representadas por cada população no início dos estudos. Uma maior proporção (29,9%) de idosos no *Syst-Eur* tinha história prévia de doença cardiovascular e consideravelmente mais pacientes nesse estudo (24,6%) tiveram um nível de PAS \geq a 180 mmHg quando comparados com os do *SHEP*. Havia menos fumantes nesse estudo (7,3%) em comparação aos do *SHEP* (12,7%). A duração de ambos os estudos também foi diferente. O tempo de acompanhamento dos participantes do *SHEP* (4,5 anos) foi maior que o dobro, se comparado ao do *Syst-Eur* (24 meses).

Em comparação ao placebo, a incidência de acidente vascular cerebral fatal e não-fatal foi diminuída no grupo do tratamento ativo em 42% ($p = 0,003$), a redução também foi observada na incidência de eventos cardíacos não-fatais, de 33% ($p = 0,03$), doenças cardíacas fatais e não-fatais combinadas em 26% ($p < 0,001$).

Houve menos mortes por causas cardiovasculares no grupo com tratamento ativo comparado ao grupo que tomou placebo (77 no placebo *versus* 59 no tratamento ativo). Apesar de alguns estudos prévios²¹⁻²⁴ terem questionado a segurança do uso de bloqueadores dos canais de cálcio como agentes anti-hipertensivos de primeira linha para os idosos, não houve diferença no índice de mortes por câncer ou sangramento em comparação ao grupo-placebo.

Com base no índice de eventos observados no grupo que tomou placebo, os dados coletados nesse estudo indicaram que o tratamento de mil idosos com HSI, por 5 anos,

preveni 29 acidentes vasculares cerebrais ou 55 eventos cardiovasculares. Houve, ainda, uma redução significativa na incidência de demência vascular, outro sério e comum problema do idoso, de 7,7 para 3,8 casos para mil idosos/ano ($p = 0,05$).

MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults)

Esse estudo, publicado em 1992, teve como objetivo estabelecer se o tratamento da hipertensão arterial em idosos, utilizando-se diurético (hidroclorotiazida associada à amilorida) ou betabloqueador (atenolol), reduz o risco de acidente vascular cerebral, insuficiência coronariana ou morte. Foi um estudo randomizado, comparando o placebo com a droga ativa. Foram avaliados 4.396 voluntários com idades variando de 65 a 74 anos, com PAS de 160 mmHg a 209 mmHg e PAD < 115

mmHg. Destes, 43% apresentavam HSI. Houve redução de 25% no risco de acidente vascular cerebral, 19% no risco de insuficiência coronariana e 19% no risco de todos os eventos cardiovasculares no grupo que tomou droga ativa (combinação do grupo que usou diurético com o grupo que usou betabloqueador). Se comparado ao placebo, o uso de diurético isoladamente reduziu em 31%, 44%, 35% e 29% os riscos de acidente vascular cerebral, insuficiência coronariana, eventos cardiovasculares e morte de etiologia cardiovascular, respectivamente. Não houve uma redução significativa dos pontos acima estudados com o uso do betabloqueador isoladamente.

A literatura científica ainda carece de um grande estudo prospectivo para determinar se o tratamento ativo do paciente com HSI no estágio 1 (PAS entre 140 mmHg a 159 mmHg e PAD < 90 mmHg) reduz a morbidade e a mortalidade.

Diante dos resultados desses três grandes estudos prospectivos, fica inquestionavelmente demonstrada a

importância da redução da PAS > 160 mmHg (Quadro 1)²⁵. Notável também foi a observação de que o tratamento é efetivo nos indivíduos com mais de 80 anos, ao contrário do que sugeria o estudo *EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial)*²⁶. Mitos de que os idosos são mais propensos aos efeitos colaterais dos diuréticos ou de que ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral foram definitivamente afastados por esses estudos, estabelecendo a eficácia e a segurança do tratamento na redução dos eventos cerebrovasculares e cardíacos.

Pelos conhecimentos atuais, não há sustentação em se admitir que deva ser mais valorizada a PAD em detrimento da PAS, nem tampouco utilizar essa ultrapassada interpretação para julgar que a HSI do idoso prescindia de tratamento. Ignorar tal procedimento significa, pelos estudos analisados, promover uma subtração tanto do tempo quanto da qualidade de vida dos idosos.

Quadro 1 – Alterações na incidência (%) de eventos observados após o tratamento da hipertensão sistólica isolada pelos estudos *SHEP*, *MRC* e *Syst-Eur*

	<i>SHEP</i> (1991)	<i>MRC</i> (1992)	<i>Syst-Eur</i> (1997)
Pressão arterial inicial (mmHg)	170/77	185/91	174/85
Principal medicação	Clortalidona	Hidroclorotiazida + amilorida	Nitrendipina
Acidente vascular cerebral (%)	-33*	-31*	-42*
Doença coronária (%)	-27*	-44*	-30
Insuficiência cardíaca (%)	-55*	–	-29
Eventos cardiovasculares	-32*	-35*	-31*

Os números representam a diferença relativa no índice dos grupos tratado e placebo.

* Estatisticamente significante. *SHEP* – *Systolic Hypertension in the Elderly Program*; *MRC* – *Medical Research Council*; *Syst-Eur* – *Systolic Hypertension in Europe*. Modificado de Black²⁵.

Abstract

The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and other studies in the elderly

For many years the treatment of hypertension has been largely directed toward diastolic blood pressure (DBP). It has been nearly 30 years since systolic blood pressure (SBP) was clearly identified as a better predictor of cardiovascular disease events than DBP. Despite this observation, it took 22 years for an expert committee to recommend SBP to be considered as important as DBP in defining patients as hypertensive. The effects of antihypertensive drug therapy for elderly patients with isolated systolic hypertension (ISH) were studied by three large trials: *SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program*, *Syst-Eur – Systolic Hypertension in the*

Europe and the *MRC – Medical Research Council*, which also included volunteers with elevated DBP. Antihypertensive drugs studied were chlorthalidone, hydrochlorothiazide plus amiloride and nitrendipine in *SHEP*, *MRC* and *Syst-Eur*, respectively. In *SHEP* study the active treatment was chlorthalidone, in *Syst-Eur* was hydrochlorothiazide plus amiloride, and nitrendipine in *MRC*. Compared with placebo, treatment reduced the risk of total stroke (33%, 31% and 42%), cardiovascular events (32%, 35% and 31%) in all of the trials (*SHEP*, *MRC* and *Syst-Eur*, respectively) and the incidence of coronary heart disease in *SHEP* (27%) and *MRC* (44%). Antihypertensive therapy with drugs of different classes reduced the morbidity and mortality rates associated with stroke and other cardiovascular complications in elderly with ISH, without increasing the risk for adverse events.

Keywords: Isolated systolic hypertension; Elderly; Cardiovascular disease risk-factors.

Rev Bras Hipertens 8: 206-11, 2001

Referências

- Hay J. The significance of a raised blood pressure. *Br Med J* 2: 43-7, 1931.
- Friedberg CK. *Diseases of the heart*. CH-38. Philadelphia, WB Saunders Co, p. 1477, 1996.
- Kannel WB. Coronary risk factors: an overview. In: Willerson JT, Cohn JN (eds.). *Cardiovascular medicine*. New York, Churchill Livingstone, pp. 1809-28, 1995.
- Report of the National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. *JAMA* 237: 255-61, 1977.
- The report of the National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 140: 1280-5, 1980.
- The report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 144: 1045-57, 1984.
- The Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 148: 1023-38, 1988.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary disease: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 27: 335-45, 1971.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. A prospective study of blood pressure and incidence of end-stage renal disease in 332,544 men. *N Engl J Med* 334: 13-8, 1996.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-64, 1991.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281-5, 1991.
- MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304: 405-12, 1992.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-64, 1997.
- The Fifth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153: 154-83, 1993.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 413-46, 1997.
- Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 8: 393-405, 1990.
- Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 329: 1912-7, 1993.
- Wilking SVB, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 260: 3451-5, 1988.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risks of stroke: the Framingham Study. *JAMA* 245: 1225-9, 1981.

20. Van Brummelen P, Buhler FR, Kiowski W, Amann FW. Age related decrease in cardiac and peripheral vascular responses to isoproterenol: studies in normal subjects. *Clin Sci* 60: 571-7, 1981.
21. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 347: 1061-5, 1996.
22. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 348: 493-7, 1996.
23. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 92: 1326-31, 1995.
24. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 274: 620-5, 1995.
25. Black HR. Isolated systolic hypertension in the elderly: lessons from clinical trials and future directions. *J Hypertens* 17(5): S49-54, 1999.
26. Amery A, Birkenhager W, Brixko PL et al. Mortality results from European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1: 1349-54, 1985.