

---

# *Veterans Administration Cooperative Study Group I-II: os primeiros ensaios clínicos sobre o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo*

Miguel Gus

## Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é um fator de risco para a doença cardiovascular de alta prevalência em todos os países. O benefício da abordagem farmacológica em pacientes portadores de hipertensão não-maligna começou a ser definido a partir da elaboração de ensaio clínico, paralelo e duplo-cego, dividido em duas partes, conhecido como *Veterans Administration Cooperative*

*Study Group*. Esse estudo, realizado no fim da década de 1960 e início da de 1970, comparou com placebo a eficácia da reserpina, da hidroclorotiazida e da hidralazina em diminuir eventos em paciente com pressão diastólica entre 90 mmHg e 129 mmHg. A magnitude da intervenção em pacientes com níveis pressóricos entre 105 mmHg e 129 mmHg demonstrou, pela primeira vez, a eficácia do tratamento farmacológico de fatores de risco para prevenção primária da doença cardiovascular.

**Palavras-chave:** Hipertensão; Ensaios clínicos; Prevenção primária da doença cardiovascular.

Recebido: 15/01/01 – Aceito: 30/03/01

Rev Bras Hipertens 8: 212-5, 2001

## Introdução

A hipertensão tem alta prevalência em praticamente todos os países<sup>1</sup>. A prevalência no Rio Grande do Sul era de 11,25% na década de 1970, considerando-se como critério diagnóstico o valor de 160/95 mmHg<sup>2</sup>. Dados mais recentes, obtidos em Porto Alegre e em outras comunidades, demonstram que não houve uma mudança maior nas taxas de prevalência<sup>3-5</sup>.

Há evidências consistentes relacionando os valores elevados das pressões sistólica e diastólica aos eventos cardiovasculares. Mac Mahon et al.<sup>6</sup>, analisando o conjunto dos estudos observacionais que avaliaram o aumento da pressão arterial como fator de risco, demonstraram uma relação exponencial entre pressão diastólica e eventos cardiovasculares. O aumento absoluto mais significativo do risco ocorre a partir de 90 mmHg, valor

consensualmente aceito pelos comitês normativos como limite diagnóstico diastólico de hipertensão arterial. As associações com a pressão sistólica correm em paralelo e são mais consistentemente associadas à incidência de eventos clínicos.

De acordo com a 27ª Conferência de Bethesda<sup>7</sup>, as evidências da associação entre os níveis de pressão arterial e risco de doença cardiovascular e os benefícios de intervenção

---

### Correspondência:

Miguel Gus  
Av. Princesa Isabel, 395  
Porto Alegre – RS  
E-mail: mgus@zaz.com.br

farmacológica anti-hipertensiva para diminuir esse risco colocam a hipertensão como fator de risco de categoria I. Torna-se fundamental na decisão de instituir uma atitude terapêutica o conhecimento de valores de normalidade.

Quando as complicações em órgãos-alvo não estão presentes, a HAS pode ser considerada uma situação clínica dissociada de sintomas específicos<sup>8</sup>. Os valores de normalidade para uma variável contínua com essas características devem ser estabelecidos a partir da constatação de que o seu tratamento possa levar a um melhor prognóstico. O que é considerado tratável muda com o tempo, à medida que são conhecidos os resultados de ensaios clínicos<sup>9</sup>.

Era um consenso na prática médica da década de 1960 existir um benefício para tratar a hipertensão “maligna” ou muito grave. No entanto, não era claro o real benefício da medicação anti-hipertensiva para hipertensos com valores pressóricos mais baixos. Apesar de a aferição da pressão arterial com o manguito de Riva-Rocci já ter, naquela ocasião, aproximadamente 70 anos, apenas no fim da década de 1960 e início da de 1970, os limites da normalidade começaram a ser estabelecidos diante de resultados de um ensaio clínico. Ele ficou conhecido como Veterans Administration Cooperative Study Group e pode ser dividido em duas partes. O *Veterans I e II*, incluindo pacientes com pressão arterial diastólica (PAD) entre 115 mmHg a 129 mmHg e entre 90 mmHg e 114 mmHg, respectivamente<sup>10,11</sup>.

## Estudo *Veterans I*

Ao contrário de estudos mais atuais com anti-hipertensivos, os pacientes selecionados para participar desse ensaio clínico foram submetidos à avaliação hospitalar. Após esse período, aqueles inicialmente selecionados eram subme-

tidos a uma fase pré-randomização, com duração de dois a quatro meses, em que era testado o grau de adesão a um tratamento-placebo e definida a pressão final classificatória. Foram incluídos apenas os indivíduos com PAD entre 90 mmHg e 129 mmHg para as duas fases do estudo, sendo a primeira uma análise dos indivíduos com PAD entre 115 mmHg e 129 mmHg. Setenta foram alocados ao grupo-placebo e 73, no grupo-tratamento.

O estudo foi um ensaio clínico, duplo-cego, paralelo, comparando-se tratamento anti-hipertensivo com placebo. O tratamento constituía-se na associação de 50 mg de hidroclorotiazida com 0,1 mg de reserpina, uma ou duas vezes ao dia, e 25 mg a 50 mg de hidralazina, três vezes ao dia. Em apenas quatro meses de seguimento, as diferenças na PAD média entre os grupos de comparação já eram significativas (118,5 mmHg *versus* 93,1 mmHg). O seguimento médio foi de 15,7 e 20,7 meses no grupo-placebo e no grupo-tratamento, respectivamente. Os eventos aferidos diferiam substancialmente dos incluídos nos ensaios clínicos mais recentes, pois

eram consideradas alterações na fundoscopia, na função renal e descontrolo pressórico. A tabela 1 mostra a ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade nos dois grupos de comparação. O somatório dos eventos nos dois grupos permite a comparação de suas incidências, ou seja, 18,7% (grupo-placebo) *versus* 1,3% (grupo-tratamento ativo). Pode-se estimar que 5 pacientes deveriam ser tratados por um período de um pouco mais de 1 ano para evitar um desses eventos, um resultado altamente favorável para qualquer intervenção terapêutica.

## Estudo *Veterans II*

Nessa segunda parte do estudo Veterans foram incluídos pacientes com faixa de PAD entre 90 mmHg a 114 mmHg. O processo de avaliação, a seleção, as drogas utilizadas e a forma de administração foram iguais aos realizados na primeira parte. Foram incluídos 194 pacientes no grupo-placebo e 186 no tratamento ativo. O período de acompanhamento foi de, aproximadamente, 3 anos. A tabela 2 mos-

**Tabela 1 – Ocorrência de eventos no estudo Veterans I**

	Placebo (n = 70)	Tratamento ativo (n = 73)
Morte cardiovascular	4	0
Acidente vascular cerebral	4	1
Infarto do miocárdio	2	0
Insuficiência cardíaca	4	0
Total	14	1

**Tabela 2 – Ocorrência de eventos no estudo Veterans II**

	Placebo (n = 194)	Tratamento ativo (n = 186)
Morte cardiovascular	19	8
Acidente vascular cerebral	13	4
Infarto do miocárdio	2	5
Insuficiência cardíaca	11	0
Dissecção de aorta	1	0
Total	46	17

tra a ocorrência de eventos nos grupos de comparação de acordo com critérios mais reconhecidos atualmente. O somatório dos eventos nos dois grupos permite a comparação de suas incidências, 23,7% *versus* 9,1% no grupo-placebo e tratamento ativo, respectivamente. Pode-se estimar que aproximadamente 7 pacientes deveriam ser tratados por um período de 3 anos para evitar um desses eventos. Novamente, um resultado altamente favorável para uma intervenção terapêutica. Em uma análise estratificada, verificou-se que o benefício ocorreu, principalmente, quando se compararam pacientes com PAD, na inclusão, entre 105 mmHg e 114 mmHg.

## Conclusões

As duas partes que constituíram o estudo *Veterans* podem ser consideradas um marco histórico na prevenção da doença cardiovascular<sup>12</sup>, acarretando duas importantes conseqüências.

A primeira foi a identificação da importância do tratamento anti-hipertensivo em pacientes não-portadores de HAS “maligna”. A magnitude do efeito permitiu o estabelecimento de recomendações que até hoje fazem parte dos comitês normativos. O III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial<sup>13</sup> recomenda tratamento farmacológico imediato ou reava-

liação em apenas uma semana nos pacientes com PAD classificatória  $\geq$  110 mmHg.

A segunda foi o início do estabelecimento dos valores de normalidade para a pressão arterial. Os resultados do estudo demonstraram que estabelecer valores mais baixos de PAD, a partir de uma atitude terapêutica, seria capaz de acarretar benefícios. Essa foi a primeira demonstração da eficácia da abordagem medicamentosa sobre fatores de risco na prevenção primária da doença cardiovascular. Valores mais baixos foram identificados em estudos posteriores<sup>14</sup>, mas ainda perdura a discussão sobre o valor ideal no tratamento da HAS<sup>15</sup>.

## Abstract

### The first clinical trials about antihypertensive drug treatment: *Veterans Administration Cooperative Study Group*

Hypertension is a risk factor with a high worldwide prevalence. The benefits of its pharmacological treatment in patients with non-malignant hypertension began to be defined in a double-blind trial known as *Veterans*

*Administration Cooperative Study Group*. This study, divided in two parts, was published in the end of sixties and in the beginning of the seventies, compared placebo and the association of hydrochloriazide, reserpine and hydralazine to prevent events in patients with diastolic blood pressure between 90 and 129 mmHg. The magnitude of the results showed, at first time, the efficacy of the drug treatment of a risk factor to prevent the cardiovascular disease.

**Keywords:** Hypertension; Clinical trials; Primary prevention of cardiovascular disease.

**Rev Bras Hipertens 8: 212-5, 2001**

## Referências

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC). *Arch Intern Med* 157: 2413-45, 1997.
2. Achutti A, Medeiros AB. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Bol da Saúde da SSMA-RS* 12: 2-72, 1985.
3. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre: um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 63: 473-9, 1995.
4. Bloch VB, Klein CH, Silva NAS et al. Hipertensão arterial e obesidade na Ilha do Governador – Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 62(1): 17-22, 1994.
5. Trindade IS, Heineck G, Machado RJ. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população de Passo Fundo. *Arq Bras Cardiol* 71: 127-30, 1998.
6. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 335: 764-74, 1990.
7. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 27: 957-1047, 1996.
8. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M et al. Behavior of ambulatory blood pressure

- surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 161: 252-5, 2000.
9. Fletcher HF, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica. Bases científicas da conduta médica*. 1. ed. Porto Alegre, Artes Médicas, Cap. 2, pp. 41-67, 1989.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 202: 116-22, 1967.
11. Veterans Administration Cooperative Study Group Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213: 1143-52, 1970.
12. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 53: 335-42, 2000.
13. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *HiperAtivo* 6: 67-106, 1999.
14. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 291: 97-104, 1985.
15. Hanson L, Zanchetti A. In behalf of the HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.