

Tratamento da hipertensão arterial baseado em evidências

Anis Rassi Junior

Resumo

Vários fármacos estão atualmente disponíveis para tratamento da hipertensão arterial. Resultados de estudos randomizados controlados indicam claramente que o controle rigoroso da pressão arterial é capaz de reduzir a morbimortalidade cardiovascular. Em 1997, o Sexto Relatório do Comitê Nacional de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial (VI JNC) recomendou a utilização de um diurético ou de um betabloqueador como terapia inicial, desde que modificações no estilo de vida não reduzissem a pressão arterial a níveis desejados e, obviamente, que não houvesse contra-indicação para o uso destes ou uma indicação especial para o emprego de outros agentes anti-hipertensivos. Essa decisão baseou-se no fato de que, com exceção de um ou dois estudos, todos os demais ensaios randomizados avaliando desfechos clínicos relevantes utilizaram um diurético e/ou um betabloqueador como terapia inicial. A partir de 1997, vários estudos compararam os efeitos de outros medicamentos como os antagonistas de cálcio, os inibidores da ECA e os alfabloqueadores entre si, ou com programas de tratamento à base de diuréticos/betabloqueadores. Os resultados desses estudos, que serão discutidos mais detalhadamente nesta revisão, confirmaram não apenas que os diuréticos, os betabloqueadores ou a combinação de ambos continuam sendo a terapia inicial preferida, mas também que os inibidores da ECA, isoladamente, ou em combinação com os diuréticos doravante devem ser considerados opções de primeira linha. Os diuréticos são bem tolerados, de fácil administração, relativamente baratos e apresentam resultados semelhantes ou superiores aos demais agentes. Os betabloqueadores, embora menos eficazes que os diuréticos,

particularmente nos idosos, reduzem adequadamente a pressão arterial, diminuem a morbimortalidade cardiovascular (especialmente em combinação com um diurético), são benéficos no manuseio da insuficiência cardíaca e, pelo menos, tão eficazes quanto os inibidores da ECA em pacientes hipertensos com diabetes melito do tipo 2. Dados de estudos recentes indicam que os inibidores da ECA reduzem eventos cardiovasculares de maneira comparativa aos diuréticos/betabloqueadores em pacientes com hipertensão não-complicada e são superiores aos antagonistas de cálcio em pacientes com diabetes melito, nos idosos e em pacientes com proteinúria. Os antagonistas de cálcio são fármacos alternativos para o tratamento da hipertensão sistólica isolada no idoso, mas devem ser considerados como segunda escolha, terceira escolha ou agentes a serem adicionados a outros anti-hipertensivos nas demais situações, devido a uma menor proteção em relação à ocorrência de eventos coronários e de insuficiência cardíaca e à progressão de insuficiência renal e proteinúria, quando comparados a outros agentes. Da mesma forma, os alfabloqueadores, com base nos resultados do estudo *ALLHAT*, não devem ser considerados agentes de primeira opção. Quanto aos antagonistas do receptor de angiotensina II, são aguardados os resultados de estudos controlados de larga escala envolvendo desfechos relevantes. Finalmente, de acordo com resultados de múltiplos estudos, em pacientes com diabetes melito, insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, o tratamento farmacológico intensivo, usualmente por meio de terapia combinada, deve ser insistentemente buscado, com o objetivo de se tentar reduzir a pressão arterial para níveis inferiores a 130/80 mmHg e inferiores a 125/75 mmHg em pacientes com falência renal e proteinúria superior a um grama em 24 horas.

Palavras-chave: Hipertensão; Medicina baseada em evidências; Tratamento farmacológico; Estudos randomizados.

Recebido: 04/11/01 – Aceito: 12/02/02

Rev Bras Hipertens 9: 41-53, 2002

Correspondência:

Anis Rassi Junior
Hospital São Salvador
Avenida A, 333 – Setor Oeste
CEP 74110-020 – Goiânia, GO
Tel.: (62) 212-1044
Fax: (62) 224-5886
E-mail: arassijr@zaz.com.br

Introdução

A hipertensão arterial atinge cerca de 20% da população adulta e é considerada um dos principais fatores de risco de doença arterial coronária, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica e insuficiência renal. Evidências científicas sólidas indicam que as complicações cardiovasculares da hipertensão podem ser prevenidas por meio de mudanças no estilo de vida e de tratamento farmacológico adequado.

Em 1997, o *VI Relatório do JNC¹*, com base nos resultados de estudos randomizados controlados em pacientes com hipertensão não-complicada, recomendou iniciar o tratamento farmacológico com diuréticos ou betabloqueadores, desde que modificações no estilo de vida não reduzissem a pressão arterial a níveis desejados e, obviamente, que não houvesse contra-indicação para o uso destes ou uma indicação especial para o emprego de outros agentes anti-hipertensivos. Essa decisão apoiou-se no fato de que, com exceção de um ou outro estudo avaliando os demais fármacos anti-hipertensivos, até então, apenas diuréticos e betabloqueadores haviam sido adequadamente testados em estudos de larga escala e demonstrado eficácia na redução de morbimortalidade cardiovascular, quando comparados com placebo. Assim, revisão sistemática realizada por Psaty et al.², analisando 18 estudos randomizados, todos envolvendo diuréticos e betabloqueadores, mostrou redução estatisticamente significativa no risco de eventos coronários (28%), de AVC (34%), de IC (42%), e de mortalidade total (10%), com os diuréticos em dose baixa, e de AVC (29%) e de IC (42%) com os betabloqueadores.

Outro estudo, o *Syst-Eur³*, realizado em pacientes idosos, com idade igual ou superior a 60 anos e hipertensão

sistólica isolada, comparou um antagonista de cálcio diidropiridínico de ação lenta, a nitrendipina, associada ou não a enalapril e hidrocloreotiazida versus placebo, de forma aleatória. Houve redução de 42% nos episódios de AVC (desfecho primário) e de 31% nos eventos cardiovasculares fatais e não-fatais no grupo tratado com a nitrendipina.

Com base nesses resultados, o *VI JNC¹* concluiu que os antagonistas de cálcio diidropiridínicos de ação longa representam alternativas apropriadas para esse grupo de pacientes, principalmente se houver intolerância ou ineficácia com os diuréticos. Esse documento também considerou convincente ou obrigatória a opção inicial por outras classes de agentes anti-hipertensivos em certas situações clínicas e potencialmente favorável em pacientes com algumas comorbidades, conforme pode ser observado na tabela 1.

Diretrizes para manuseio da hipertensão arterial

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico da hipertensão arterial, oriundos da busca incessante por novos fármacos, supostamente mais eficazes e mais bem tolerados, e de evidências incontestáveis acerca do efeito benéfico do tratamento anti-hipertensivo sobre a redução de mortalidade e morbidade cardiovascular e geral, a prevenção, a detecção precoce, o tratamento e o controle da hipertensão, bem como a conscientização da população diante do problema, ainda são insatisfatórios e constituem sério desafio para a saúde pública^{1,4}.

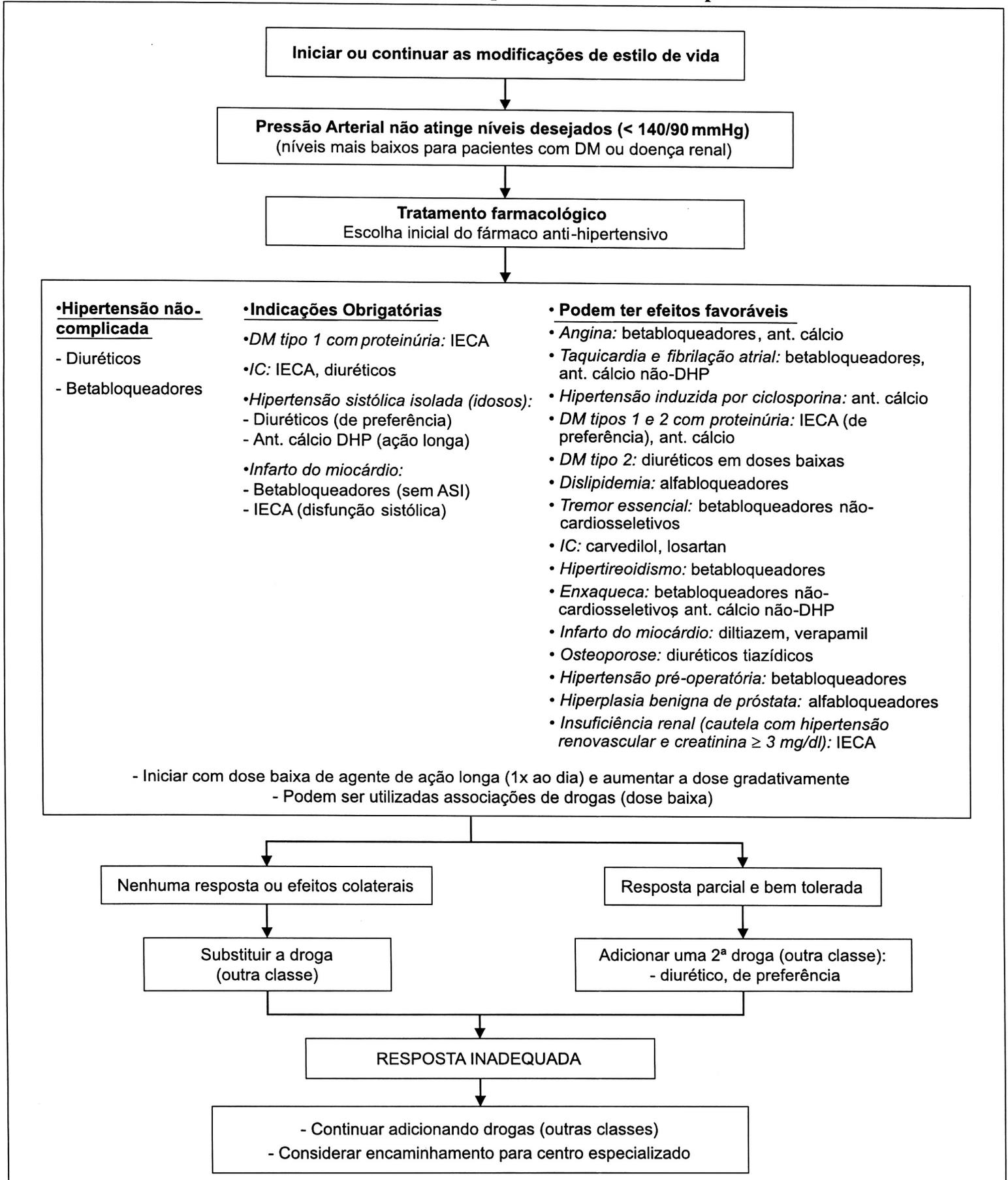
Com o objetivo de contornar esses óbices e auxiliar o médico e os demais profissionais de saúde no manuseio da hipertensão, várias diretrizes nacionais e internacionais foram atualizadas após a publicação do *VI Relatório do JNC¹*,

entre as quais merecem destaque a da Organização Mundial da Saúde/Sociedade Internacional de Hipertensão⁵ (*1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension – WHO/ISH*), a da Sociedade Britânica de Hipertensão⁶ (*Third Working Party of the British Hypertension Society*), a canadense^{7,8} (*1999 and 2000 Canadian Hypertension Recommendations*) e a brasileira⁹ (*III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial – CBHA*).

As principais recomendações de três dessas diretrizes (*VI JNC¹*, *CBHA⁹* e *WHO/ISH⁵*) estão detalhadas na tabela 2. Alguns tópicos, como a necessidade de adoção de medidas não-farmacológicas (mudanças no estilo de vida) antes de se decidir pela instituição de tratamento farmacológico, com diferenças apenas em relação ao período de observação pré-tratamento, e também de um controle mais rigoroso dos níveis pressóricos em pacientes com fatores de risco associados ou lesão de órgãos-alvo, são concordantes nas três diretrizes. Entretanto, no que se refere a outros aspectos relevantes, como a escolha da droga inicial em pacientes com hipertensão não-complicada e os limiares para início da terapia anti-hipertensiva, existem divergências entre as diretrizes.

O *VI Relatório do JNC¹*, publicado em 1997, recomendou a utilização de um diurético ou de um betabloqueador como fármacos de primeira escolha, pois, até aquela data, redução de morbimortalidade cardiovascular havia sido demonstrada, de forma consistente, em inúmeros estudos, apenas com esses agentes. Já as duas outras diretrizes, *CBHA⁹* e *WHO/ISH⁵*, publicadas em 1998 e 1999, respectivamente, numa clara proposição de que os efeitos benéficos do tratamento anti-hipertensivo dependem muito mais da redução dos níveis pressóricos

Tabela 1–Recomendações do VI JNC¹ para o tratamento da hipertensão arterial



Abreviaturas: ant. = antagonista; ASI = atividade simpaticomimética intrínseca; DHP = diidropiridínico; DM = diabetes melito; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; VI JNC = *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*

Tabela 2 – Comparação de aspectos relevantes entre três diretrizes recentes para manuseio da hipertensão arterial

	<i>VI JNC (1997)¹</i>	<i>III CBHA (1998)⁹</i>	<i>WHO-ISH (1999)⁵</i>
Confirmação diagnóstica e conduta: períodos de observação	<ul style="list-style-type: none"> • PA \geq 180/110 mmHg: iniciar tratamento farmacológico ou encaminhar para centro de referência, imediatamente, ou em 1 semana, dependendo da situação clínica • PA 160-179/100-109 mmHg: iniciar tratamento farmacológico ou encaminhar para centro de referência em 1 mês • PA 140-159/90-99 mmHg: confirmar em 2 meses*[†] • PA 130-139/85-89: reavaliar em 1 ano[†] • PA < 130/85 mmHg: reavaliar em 2 anos[†] 	<ul style="list-style-type: none"> • PA \geq 180/110 mmHg: iniciar tratamento farmacológico ou reavaliar em 1 semana • PA 160-179/100-109 mmHg: confirmar em 1 mês*[†] • PA 140-159/90-99 mmHg: confirmar em 2 meses*[†] • PA 130-139/85-89: reavaliar em 6 meses[†] • PA < 130/85 mmHg: reavaliar em 1 ano[†] 	<ul style="list-style-type: none"> • “O diagnóstico de hipertensão deve basear-se em múltiplas medidas dos níveis tensionais, tomadas em ocasiões diferentes.” Sem especificação em relação ao intervalo de tempo antes do diagnóstico, mas com limite de tempo estabelecido antes do início do tratamento farmacológico, como se segue: • PA \geq 180/110 mmHg (ou \geq 140/90 mmHg e múltiplos fatores de risco ou lesão em órgão-alvo ou DM): iniciar tratamento farmacológico em poucos dias • PA 160-179/100-109 mmHg (ou 140/90-99 mmHg e 1 ou 2 fatores de risco): iniciar tratamento farmacológico após 3 meses • PA 150-159/95-99 mmHg e sem fatores de risco: iniciar tratamento farmacológico após 6 meses
Investigação laboratorial inicial	Exame simples de urina, creatinina, potássio, sódio, glicemia, colesterol total e HDL, hemograma e ECG	Exame simples de urina, creatinina, potássio, glicemia, colesterol total e HDL e ECG	Exame simples de urina, creatinina, potássio, glicemia, colesterol total e HDL e ECG
Papel das medidas de modificação de estilo de vida	Recomendadas a todos os pacientes hipertensos. Se PA < 160/100 mmHg, preconiza-se apenas mudanças no estilo de vida por 6 a 12 meses antes de se iniciar o tratamento farmacológico (desde que sem múltiplos fatores de risco, lesão em órgãos-alvo, DM e DCV)	Recomendadas a todos os pacientes hipertensos. Se PA < 160/100 mmHg, preconiza-se apenas mudanças no estilo de vida por 6 a 12 meses antes de se iniciar o tratamento farmacológico (desde que sem múltiplos fatores de risco, lesão em órgãos-alvo, DM e DCV)	Recomendadas a todos os pacientes hipertensos. Se PA < 180/110 mmHg, preconiza-se apenas mudanças no estilo de vida por 3 a 12 meses antes de se iniciar o tratamento farmacológico (desde que sem múltiplos fatores de risco, lesão em órgãos-alvo, DM e DCV)
Limiar para início do tratamento com drogas:			
1. Sem fatores de risco e sem lesão em órgão-alvo	1. PA \geq 140/90 mmHg [‡]	1. PA \geq 140/90 mmHg [‡]	1. PA \geq 150/95 mmHg [‡]
2. Com fatores de risco (exceto DM)	2. PA \geq 140/90 mmHg [‡]	2. PA \geq 140/90 mmHg [‡]	2. PA \geq 140/90 mmHg [‡]
3. Com lesão em órgãos-alvo	3. PA \geq 130/85 mmHg	3. PA \geq 130/85 mmHg	3. PA \geq 140/90 mmHg
4. Com DM ou doença renal	4. PA \geq 130/85 mmHg	4. PA \geq 130/85 mmHg	4. PA \geq 130/85 mmHg
Tratamento farmacológico inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos ou BB • Outros fármacos para certas condições clínicas específicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos, BB, ant. cálcio, IECA ou ant. do receptor de angiotensina II • Escolha baseada na fisiopatologia, características individuais, doenças associadas, condições socioeconômicas e redução de morbimortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as classes de fármacos anti-hipertensivos • Escolha influenciada pelo custo do medicamento, preferência do paciente e condições associadas
Objetivos do tratamento	PAS \leq 140 mmHg e PAD \leq 90 mmHg (níveis tensionais mais baixos em pacientes com DM ou doença renal)	PAS \leq 140 mmHg e PAD \leq 90 mmHg (níveis tensionais mais baixos em pacientes com DM ou doença renal)	PAS \leq 140 mmHg e PAD \leq 90 mmHg (níveis tensionais mais baixos em pacientes com DM ou doença renal)

Abreviaturas: III CBHA = III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial; VI JNC = The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; WHO-ISH = World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension; ant. = antagonista; BB = betabloqueadores; DCV = doenças cardiovasculares; DM = diabetes melito; PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; * = repetir as medidas em pelo menos duas visitas; † = em cada visita realizar, no mínimo, duas medidas, com intervalo de poucos minutos entre elas; ‡ = após instituição de mudanças no estilo de vida (período de tempo variável, de acordo com a gravidade da hipertensão e com a presença ou não de fatores de risco ou de doenças associadas).

per se do que do fármaco utilizado, sugeriram o emprego de qualquer classe de medicamentos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, para o controle da pressão arterial, em monoterapia inicial.

Fato é que vários estudos randomizados comparando os efeitos de fármacos mais modernos como os antagonistas de cálcio, os inibidores da ECA (IECA) e os alfabloqueadores entre si, ou com programas de tratamento à base de diuréticos/betabloqueadores, foram publicados recentemente e as perguntas a serem respondidas são as seguintes: 1) os benefícios do tratamento resultam apenas da redução dos níveis pressóricos ou dependem também da escolha do fármaco anti-hipertensivo?; 2) esses novos estudos oferecem dados suficientes para validar mudanças nas recomendações relacionadas ao tratamento farmacológico inicial? e 3) a discussão sobre monoterapia inicial é pouco importante e a maioria dos hipertensos deve ser tratada com duas drogas de mecanismos de ação distintos?

Lições extraíveis de estudos recentes comparando diferentes agentes anti-hipertensivos (Tabela 3)

1) *Diuréticos versus betabloqueadores* – Em 1998, Messerli et al.¹⁰ realizaram revisão sistemática incluindo 16.164 pacientes hipertensos idosos (idade igual ou superior a 60 anos), com o objetivo de comparar aqueles estudos randomizados, num total de oito, que utilizaram diuréticos como drogas de primeira escolha (*versus* placebo) com outros dois ensaios que utilizaram betabloqueadores (*versus* placebo) como opção inicial. Foram selecionados apenas

estudos com período de acompanhamento superior a um ano. Controle adequado da pressão arterial foi observado em dois terços dos pacientes tratados com diuréticos, ao passo que menos de um terço dos hipertensos tratados com betabloqueadores tiveram sua pressão controlada, em monoterapia. Além disso, os diuréticos foram superiores aos betabloqueadores no que diz respeito à redução de morbimortalidade cardiovascular. Enquanto os diuréticos reduziram significativamente as chances de

eventos cerebrovasculares em 39%, de eventos coronários em 26%, de morte cardiovascular em 25% e de morte por todas as causas em 14%, os betabloqueadores foram capazes de reduzir significativamente apenas as chances de eventos cerebrovasculares, em 25%.

Diante desses resultados, os autores concluíram que, ao contrário dos diuréticos, que continuam sendo os fármacos preferidos para o tratamento da hipertensão arterial não-complicada no idoso, os betabloqueadores não

Tabela 3 – Resultados de estudos comparativos entre as várias classes de anti-hipertensivos após a publicação do VI JNC

Estudos	Resultados
Comparação entre β-bloqueador e diurético	
Revisão sistemática (Messerli et al.)¹⁰	• Betabloqueador menos eficaz que diurético como monoterapia inicial em pacientes idosos (≥ 60 anos), com hipertensão arterial não-complicada
Comparação entre IECA e β-bloqueador/diurético	
UKPDS¹³	• Nenhuma diferença significativa entre captopril e atenolol quanto a desfechos clínicos relevantes em pacientes com DM tipo 2, desde que a PA tenha sido rigorosamente controlada
CAPPP¹²	• Nenhuma diferença em relação a eventos globais. Menor risco de AVC no grupo β -bloqueador/diurético. Captopril superior nos diabéticos (análise de subgrupo não-pré-especificada)
Comparação entre ant. cálcio e diurético/β-bloqueador	
INSIGHT¹⁶	• Nenhuma diferença significativa entre nifedipina de ação prolongada (GITS) e diurético quanto aos eventos cardiovasculares globais, mas menor taxa de IAM fatal e de ICC com o diurético
NORDIL¹⁷	• Risco significativamente menor de AVC, mas tendência a maior risco de IAM e de ICC com diltiazem, quando comparado com β -bloqueador/diurético
Comparação entre IECA/ant. cálcio e diurético/ β-bloqueador	
STOP-2¹⁸	• Nenhuma diferença significativa em relação a desfechos clínicos relevantes entre as drogas antigas e os fármacos mais recentes
Comparação entre ant. cálcio e IECA	
ABCD¹⁹ e FACET²⁰	• Menor taxa de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 no grupo tratado com IECA, em comparação ao grupo tratado com ant. cálcio
STOP-2¹⁸	• Menor frequência de IAM fatal e não-fatal e de ICC nos pacientes idosos (idade entre 70 e 84 anos) tratados com IECA <i>versus</i> ant cálcio
AASK²¹	• Maior proteção contra progressão de doença renal no grupo tratado com ramipril <i>versus</i> amlodipina, em pacientes de raça negra com doença renal hipertensiva
Comparação entre α-bloqueador e diurético	
ALLHAT²²	• Melhor controle da PA sistólica e menor risco de eventos cardiovasculares combinados (principalmente de ICC) com a clortalidona, em comparação com a doxazosina

Abreviaturas: UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; CAPPP = Captopril Prevention Project; INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; NORDIL = NORDIC Diltiazem; STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients With Hypertension; ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; FACET = Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial; AASK = African American Study of Kidney Disease; ALLHAT = Antihypertensive Therapy and Lipid Lowering Heart Attack Trial; ant. = antagonista; AVC = acidente vascular cerebral; DM = diabetes melito; GITS = sistema terapêutico gastrointestinal; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; PA = pressão arterial; VI JNC = The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

devem mais ser considerados drogas de primeira escolha nesse grupo específico de pacientes.

Posteriormente, esses mesmos autores, defensores fervorosos dos fármacos anti-hipertensivos mais modernos, numa revisão de nove estudos caso-controle e de três estudos de coorte, avaliaram a relação existente entre o emprego de diuréticos e o desenvolvimento de carcinoma renal¹¹. Em comparação com pacientes que não fizeram uso de diuréticos, a chance de aparecimento de carcinoma renal foi, em média, 1,55 vez maior no grupo tratado com esses fármacos. Vale ressaltar que o risco foi maior nas mulheres, particularmente nas mais jovens e em uso crônico de diuréticos. Todavia, tais achados devem ser interpretados com cautela, pois alguns desses estudos foram delineados com o objetivo exclusivo de se avaliar preditores de carcinoma renal, sem hipótese prévia relacionada aos diuréticos, e estão sujeitos a uma série de vieses de confusão. Além do mais, não foram confirmados por qualquer estudo prospectivo randomizado e, portanto, apenas geram uma hipótese, que deve ser adequadamente testada.

2) IECA versus betabloqueador/diurético – Dois estudos recentes, o *CAPPP*¹² e o *UKPDS 39*¹³, compararam os efeitos de um IECA, o captopril, em relação ao tratamento tradicional de primeira linha à base de diurético/betabloqueador, em pacientes com hipertensão arterial leve a moderada.

No estudo *CAPPP*¹² (*Captopril Prevention Project*), 10.985 pacientes com idades entre 25 e 66 anos e pressão arterial diastólica superior a 100 mmHg foram randomizados, em condição não-cega, por meio de envelopes numerados lacrados (randomização imperfeita), para receber 50 mg de captopril uma a duas vezes por dia ou um diurético e/ou betabloqueador. O risco de eventos cardiovasculares combinados (óbito

cardiovascular ou AVC e IAM não-fatais) não foi diferente entre os dois grupos. Entretanto, a incidência de AVC e de novos casos de diabetes melito foi, respectivamente, 25% maior ($p = 0,044$) e 14% menor ($p = 0,039$) no grupo tratado com IECA.

Outro achado desse estudo, que foi bastante explorado pela indústria farmacêutica, de maneira indevida, é bem verdade, diz respeito à menor taxa de eventos cardiovasculares com o captopril no subgrupo de hipertensos diabéticos, traduzida por uma redução relativa de risco de 41% ($p = 0,018$)¹⁴. Vale ressaltar que essa análise de subgrupo não foi pré-especificada e envolveu número relativamente pequeno de pacientes (572, ou seja, 4,9% da população total do *CAPPP*). Ademais, em outro estudo randomizado controlado, o *UKPDS 39*¹³ (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), em que 1.149 pacientes hipertensos, todos com diabetes melito tipo 2 associado, foram tratados com o mesmo captopril ou com um betabloqueador (no caso o atenolol, associado ou não a um diurético), e acompanhados por até nove anos, a morbimortalidade cardiovascular e as complicações relacionadas ao diabetes, uma vez controlados rigorosamente os níveis pressóricos, não foram diferentes entre os dois grupos.

Esses resultados sugerem que, nos hipertensos diabéticos, o controle rigoroso da pressão arterial, *per se*, parece ser mais importante do que o esquema terapêutico escolhido (IECA ou diurético/betabloqueador)¹⁵.

3) Antagonista de cálcio versus diurético/betabloqueador – Apesar da ampla utilização dos antagonistas de cálcio no tratamento da hipertensão arterial, há mais de um quarto de século, somente em 2000 foram publicados os primeiros estudos comparativos entre essa classe de agentes e os fármacos tradicionais.

O estudo *INSIGHT*¹⁶ (*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*)

randomizou 6.321 pacientes de nove países (da Europa e de Israel), com idades entre 55 e 80 anos e com pressão arterial igual ou superior a 150/95 mmHg ou pressão arterial sistólica igual ou superior a 160 mmHg e, pelo menos, outro fator de risco cardiovascular associado, para receber nifedipina de liberação lenta (GITS) ou uma combinação de diuréticos, hidroclorotiazida mais amilorida. Tratamento adicional com atenolol e enalapril foi preconizado caso a pressão arterial não atingisse níveis inferiores a 140/90 mmHg. O objetivo primário do estudo foi avaliar a ocorrência de infarto do miocárdio, AVC, IC ou óbito cardiovascular. A taxa combinada de eventos foi semelhante nos dois grupos (6,3% com a nifedipina *versus* 5,8% com os diuréticos, correspondendo a um risco relativo de 1,10 e intervalo de confiança de 95% entre 0,91 e 1,34; $p = 0,35$). Entretanto, a incidência de infarto do miocárdio (2,44% *versus* 1,93%) e de IC (0,82% *versus* 0,38%) foi significativamente maior no grupo tratado com a nifedipina.

O segundo estudo, *NORDIL*¹⁷ (*NORDIC Diltiazem*), realizado na Noruega e na Suécia, comparou outro antagonista de cálcio, o diltiazem, com o esquema clássico à base de diurético e/ou betabloqueador em 10.881 pacientes com idades entre 50 e 74 anos e pressão arterial diastólica igual ou superior a 100 mmHg. O objetivo primário do estudo foi a análise combinada de AVC, IAM e óbito cardiovascular. Após seguimento médio de 4,5 anos, a taxa de eventos combinados foi similar: 7,45% (403/5.410 pacientes) no grupo-diltiazem *versus* 7,31% (400/5.471) no grupo-diurético/betabloqueador. Já a incidência de AVC foi significativamente menor no grupo-diltiazem: 6,4% *versus*; 7,9%; $p = 0,04$. Em contrapartida, houve tendência não-significante a maior frequência de IAM e de IC também com o diltiazem.

Finalmente, vale destacar que em ambos os estudos, ao contrário do que se esperava, a taxa de descontinuação por efeitos adversos foi maior no grupo de pacientes tratado com os antagonistas de cálcio.

4) IECA/antagonista de cálcio versus diurético/betabloqueador – Com o objetivo de se comparar os efeitos de fármacos modernos em relação aos agentes convencionais no tratamento da hipertensão arterial nos idosos, 6.614 pacientes, com idades variando entre 70 e 84 anos e com pressão arterial sistólica igual ou superior a 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 105 mmHg, foram randomizados em 312 centros na Suécia, para receber anti-hipertensivos convencionais (betabloqueadores ou diuréticos) ou fármacos mais recentes (IECA ou antagonistas de cálcio). Neste estudo, denominado *STOP – Hypertension*²¹⁸ (*Swedish Trial in Old Patients With Hypertension*), 2.213 pacientes foram randomicamente alocados para tratamento com um betabloqueador (atenolol, na dose de 50 mg/dia; metoprolol, 100 mg/dia; ou pindolol, 5 mg/dia) ou com a combinação de diuréticos, hidroclorotiazida (25 mg/dia) mais amilorida (2,5 mg/dia); 2.205 para tratamento com um IECA (enalapril ou lisinopril, 10 mg/dia) e 2.196 para tratamento com um antagonista de cálcio de 3ª geração (felodipina ou isradipina, 2,5 mg/dia). Quando não foi possível controlar a pressão arterial com qualquer dos agentes em monoterapia, a adição de outros fármacos foi preconizada, da seguinte maneira: diuréticos para aqueles que iniciaram com um betabloqueador ou com um IECA e betabloqueador para aqueles que iniciaram com diuréticos ou com um antagonista de cálcio. O objetivo primário do estudo foi comparar os efeitos dos fármacos modernos e dos agentes tradicionais na redução da

mortalidade cardiovascular. Também foram analisados os efeitos sobre desfechos secundários como IAM, AVC, mortalidade total e aparecimento de diabetes melito, fibrilação atrial e IC. Finalmente, além da comparação principal entre drogas novas e antigas, três outras comparações foram realizadas: IECA versus betabloqueador/diurético, antagonista de cálcio versus betabloqueador/diurético e IECA versus antagonista de cálcio. No que se refere à comparação principal, foram observados 438 eventos cardiovasculares fatais em 4.401 pacientes (9,95%) no grupo tratado com IECA/antagonista de cálcio, versus 221/2.213 (9,99%) no grupo diurético/betabloqueador, correspondendo a um risco relativo de 0,99 e intervalo de confiança de 95% entre 0,84 e 1,16 ($p = 0,89$). Também não foram observadas diferenças entre os dois grupos com relação aos eventos morbidos cardiovasculares.

5) IECA versus antagonista de cálcio – Dados farmacológicos e fisiopatológicos, evidências sobre desfechos substitutos e/ou resultados de estudos clínicos randomizados controlados com placebo indicam que os IECA e os antagonistas de cálcio estão entre os agentes preferidos para tratamento de hipertensos idosos, de hipertensos com diabetes melito tipo 2 e de hipertensos nefropatas. Recentemente, quatro estudos randomizados compararam os efeitos dos IECA em relação aos antagonistas de cálcio nesses subgrupos. Dois deles, o *ABCD*¹⁹ e o *FACET*²⁰, foram realizados em pacientes com diabetes melito não-insulino-dependente.

O estudo *ABCD*¹⁹ (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) randomizou 950 pacientes normotensos e hipertensos (pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg) para tratamento com nisoldipina ou enalapril, podendo-se acrescentar outros fármacos, com o objetivo de

comparar duas estratégias de controle da pressão arterial (uma, tradicional, visando atingir pressão arterial diastólica alvo entre 80 e 89 mmHg, e outra, intensiva, com redução para valores inferiores a 75 mmHg) e também de avaliar as diferenças entre os tratamentos sobre o índice de filtração glomerular (desfecho primário). Os objetivos secundários incluíram a análise de excreção urinária de albumina e de hipertrofia do ventrículo esquerdo, a evolução para retinopatia ou neuropatia, assim como os resultados sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. Durante período de acompanhamento de até cinco anos, a análise de 470 pacientes com diabetes e hipertensão mostrou controle similar dos níveis pressóricos e taxas semelhantes de filtração glomerular, glicemia e lípidos séricos nos dois grupos. Entretanto, o risco de IAM foi sete vezes maior no grupo tratado com a nisoldipina ($RR = 7,0$ e IC de 95% = 2,3-21,4).

O estudo *FACET*²⁰ (*Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial*) teve como objetivo principal avaliar as diferenças entre o tratamento com o fosinopril (20 mg/dia) e a amlodipina (10 mg/dia) no controle da glicemia e perfil lipídico, em pacientes hipertensos (pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg ou diastólica superior a 90 mmHg), com diabetes melito não-insulino-dependente. Quando não foi possível controlar a pressão arterial com um dos agentes em monoterapia, o outro fármaco do estudo foi acrescentado. Este ensaio randomizado, prospectivo e aberto (não-cego) incluiu 380 pacientes e também avaliou, secundariamente, os efeitos dos dois tratamentos sobre eventos cardiovasculares predefinidos. Tanto o fosinopril quanto a amlodipina reduziram adequadamente a pressão arterial, a amlodipina mais do que o fosinopril em 4 mmHg para a pressão sistólica, e não foram regis-

tradas diferenças estatisticamente significativas entre os agentes com relação aos valores de colesterol total e HDL, HbA1c, glicemia e insulina plasmática. Entretanto, após período de seguimento que variou entre 2,5 e 3,5 anos, o risco de IAM, AVC ou hospitalização por angina foi significativamente menor no grupo tratado com o fosinopril, correspondendo a uma redução relativa de 51% em relação à amlodipina.

Já o estudo *STOP-2*¹⁸, avaliando hipertensos idosos, conforme citado anteriormente, apesar de não detectar diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos mais novos e os tradicionais em relação à mortalidade cardiovascular, ao comparar os grupos farmacológicos entre si, revelou que os IECA foram mais eficazes do que os antagonistas de cálcio na prevenção de eventos cardiovasculares, particularmente de IAM (redução de 23%; $p = 0,018$) e de IC (redução de 22%; $p = 0,025$).

Por fim, mais recentemente, o estudo *AASK*²¹ (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) comparou os efeitos de três classes de anti-hipertensivos, um IECA, um antagonista de cálcio e um betabloqueador na progressão de doença renal hipertensiva, em pacientes americanos, de raça negra, com idades entre 18 e 70 anos e taxas de filtração glomerular entre 20 e 60 ml/min/1,73 m². Assim, 1.094 pacientes foram randomizados para receber ramipril, na dose de 2,5 a 10 mg/dia ($n = 436$), amlodipina, na dose de 5 a 10 mg/dia ($n = 217$), ou metoprolol, na dose de 50 a 200 mg/dia ($n = 442$), com outros fármacos podendo ser adicionados para se atingir uma de duas metas, a primeira caracterizada por pressão arterial média entre 102 e 107 mmHg e, a segunda, por níveis mais baixos, iguais ou inferiores a 92 mmHg (desenho fatorial 3x2). O objetivo primário do estudo foi avaliar as di-

ferenças entre os tratamentos quanto ao índice de filtração glomerular, e o secundário, concernente a eventos combinados (redução na taxa de filtração glomerular maior que 50% ou superior a 25 ml/min/1,73 m², evolução para nefropatia avançada, ou óbito). Análise interina realizada em setembro de 2000 recomendou a descontinuação da amlodipina, pois esta se mostrou inferior ao ramipril no que diz respeito à proteção contra a progressão de doença renal. Esses resultados foram mais expressivos nos pacientes com proteinúria acima de 300 mg/dia.

Tais fatos indicam que, mesmo com reduções similares na pressão arterial, existem algumas diferenças entre as várias classes de anti-hipertensivos, quanto aos seus efeitos em desfechos clínicos primários e secundários, com alguns fármacos mostrando-se superiores a outros em certas situações clínicas.

6) Alfabloqueador versus diurético – O estudo *ALLHAT*²² (*The Antihypertensive Therapy and Lipid Lowering Heart Attack Trial*), iniciado em 1994, pode ser considerado um dos melhores exemplos de como deve ser delineado um estudo comparativo ideal na era da medicina baseada em evidências. Suas principais características são: 1) patrocínio independente (The National Heart, Lung, and Blood Institute); 2) comparação entre as principais classes de fármacos anti-hipertensivos; 3) tratamento controle/padrão adequado (diurético em dose baixa); 4) estudo prospectivo, randomizado, com avaliação duplo-cega; 5) inclusão de expressivo número de pacientes (mais de 40 mil); 6) tempo de acompanhamento longo, entre quatro e oito anos; e 7) escolha de desfechos clínicos relevantes.

O estudo *ALLHAT*²² tem como objetivo principal avaliar se os representantes das classes mais modernas e de maior custo, como o lisinopril

(IECA), a doxazosina (alfabloqueador) e a amlodipina (antagonista de cálcio), são mais eficazes do que os antigos e tradicionais diuréticos, em dose baixa (nesse caso específico, a clortalidona), como primeira escolha, na redução de risco de eventos cardiovasculares. Análise interina desse estudo, realizada em fevereiro de 2000, comparou os braços doxazosina *versus* clortalidona e recomendou a descontinuação da doxazosina. Tal fato deveu-se à maior incidência de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, angina e IC no grupo tratado com o alfabloqueador, em comparação com o grupo tratado com o diurético, a despeito de reduções semelhantes nos níveis pressóricos entre os dois agentes.

Esses resultados mais uma vez reforçam a hipótese de que existem diferenças relacionadas a eventuais benefícios adicionais dos fármacos anti-hipertensivos, que são independentes da redução dos níveis pressóricos²³.

Metanálises de estudos randomizados e a polêmica sobre os antagonistas de cálcio

Com o objetivo de investigar melhor o papel dos antagonistas de cálcio no tratamento da hipertensão arterial, visto que alguns estudos randomizados apresentaram resultados, de certa forma, pouco animadores com estes, inclusive com tendência a maior risco de eventos cardiovasculares, duas metanálises foram recentemente publicadas e chegaram a conclusões aparentemente discordantes.

A primeira metanálise, de Pahor et al.²⁴, do grupo do Dr. Curt Furberg, incluiu 27.743 pacientes provenientes de nove estudos (*ABCD*¹⁹, *CASTEL*²⁵, *FACET*²⁰, *INSIGHT*¹⁶, *MIDAS*²⁶, *NICS-EH*²⁷, *NORDIL*¹⁷, *STOP-2*¹⁸ e

VHAS²⁸), selecionados por apresentarem as seguintes características: n de pelo menos 100 pacientes, randomização para antagonista do cálcio ou para outras drogas anti-hipertensivas e seguimento mínimo de dois anos.

Em comparação a pacientes tratados com diuréticos, betabloqueadores e IECA (n = 15.044), aqueles que receberam antagonistas de cálcio (n = 12.699) apresentaram risco significativamente maior de IAM (26%), insuficiência cardíaca congestiva (25%) e eventos cardiovasculares combinados (10%). A mortalidade total e a incidência de AVC não foram diferentes entre os tratamentos, embora houvesse uma tendência de redução de AVC com os antagonistas de cálcio (10%; p = NS). Com base nesses resultados, os autores concluíram que os antagonistas de cálcio são inferiores às demais drogas e não devem ser utilizados como fármacos de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial. E o mais crítico é que essa inferioridade ocorreu a despeito do controle extremamente satisfatório dos níveis pressóricos com os antagonistas de cálcio.

A segunda metanálise²⁹, publicada pelo grupo "Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration", investigou os efeitos de várias drogas anti-hipertensivas sobre a morbimortalidade cardiovascular, utilizando dados de 15 estudos randomizados envolvendo 74.696 pacientes. Foram realizadas análises separadas de estudos que compararam droga ativa (IECA ou antagonista de cálcio) *versus* placebo, droga ativa *versus* droga ativa e tratamento intensivo *versus* controle menos rigoroso da pressão arterial.

Quando comparados a placebo, os IECA (quatro estudos envolvendo 12.124 pacientes, a maioria com doença coronária) reduziram significativamente a incidência de eventos coronários, AVC e eventos cardiovasculares, e os antagonistas de cálcio

(dois estudos, 5.520 pacientes, a maioria com hipertensão arterial) foram capazes de reduzir o risco de AVC e de eventos cardiovasculares.

A análise de estudos comparando estratégias de redução de pressão arterial de diferentes intensidades (três estudos, 20.408 pacientes com hipertensão arterial) revelou redução significativa do risco de eventos coronários, AVC e eventos cardiovasculares com o tratamento mais intensivo. Finalmente, no que se refere às análises comparando diferentes regimes anti-hipertensivos (oito estudos, 37.872 pacientes com hipertensão arterial), não foram observadas diferenças expressivas entre as drogas anti-hipertensivas quanto aos seus efeitos sobre a redução de morbimortalidade cardiovascular.

Como, então, explicar esses resultados aparentemente discrepantes entre as duas metanálises, com a primeira mostrando inferioridade dos antagonistas de cálcio no tratamento da hipertensão arterial e a segunda sugerindo não haver diferenças entre os diferentes regimes anti-hipertensivos?³⁰ Vale ressaltar que na metanálise do grupo "Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration" as comparações foram feitas de maneira individualizada, ou seja, antagonista de cálcio *versus* betabloqueador/diurético (n = 23.454), antagonista de cálcio *versus* IECA (n = 4.871) e IECA *versus* diurético/betabloqueador (n = 16.161). E, apesar de não se constatar diferenças significativas entre os tratamentos anti-hipertensivos, nas comparações isoladas – antagonista de cálcio *versus* betabloqueador/diurético e antagonista do cálcio *versus* IECA – houve uma tendência de excesso de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares com os antagonistas de cálcio. Já na metanálise de Pahor et al., os resultados primários foram combinados e os even-

tos somados, ou seja, antagonistas de cálcio *versus* as demais drogas (diuréticos, betabloqueadores, IECA e clonidina). Além disso, a segunda metanálise não incluiu três estudos (CASTEL²⁵, FACET²⁰ e MIDAS²⁶), cujos resultados com os antagonistas de cálcio foram inferiores aos das outras drogas anti-hipertensivas.

Finalmente, corroborando esses dados, Pahor et al.³¹, em resposta a algumas críticas feitas à sua metanálise, utilizaram apenas os estudos selecionados pelo grupo "Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration" e refizeram os cálculos, só que, dessa vez, enfocando a comparação entre os antagonistas de cálcio e os demais anti-hipertensivos, em conjunto. E, dessa forma, os resultados encontrados foram concordantes, ou seja, houve um excesso significativo de risco de IAM (26%) e de IC (19%) com os antagonistas de cálcio.

Recomendações atuais para o tratamento da hipertensão arterial

Com base nas informações disponíveis a partir de inúmeros estudos randomizados controlados, avaliando diferentes fármacos anti-hipertensivos, e que foram resumidamente descritas neste artigo de revisão, julgamos prudentes e oportunas as seguintes recomendações para o tratamento atual da hipertensão arterial, fundamentadas em evidências científicas (Tabela 4):

1) A política de aprovação de fármacos anti-hipertensivos para uso clínico, baseada exclusivamente na eficácia destes em reduzir a pressão arterial, precisa ser rediscutida pelos órgãos regimentais. Resultados de múltiplos estudos indicam que, em várias situações, a escolha do fármaco também é primordial, pois reduções simi-

lares nos níveis pressóricos com dois fármacos distintos podem levar a resultados dispare no tocante à redução de morbimortalidade cardiovascular.

2) A documentação de eficácia clínica e segurança a longo prazo é fundamental para qualquer droga destinada a uso prolongado ou contínuo. Quando uma classe nova de anti-hipertensivos é introduzida, comparações adequadas com o tratamento convencional, por exemplo um diurético em dose baixa, são essenciais. Essa assertiva deveria ser aplicada aos antagonistas de receptor da

angiotensina II e demais fármacos em desenvolvimento. Se todo fármaco recente, mesmo aquele de uma classe já testada e aprovada, também precisa ser submetido a estudos comparativos de larga escala, é uma questão que ainda permanece sem resposta.

3) Estudos com o objetivo de analisar os efeitos dos agentes anti-hipertensivos sobre desfechos substitutos devem ser desencorajados, pois raramente defendem os interesses dos pacientes. Ao contrário, geralmente são muito úteis à indústria farmacêutica, na promoção de seus produtos.

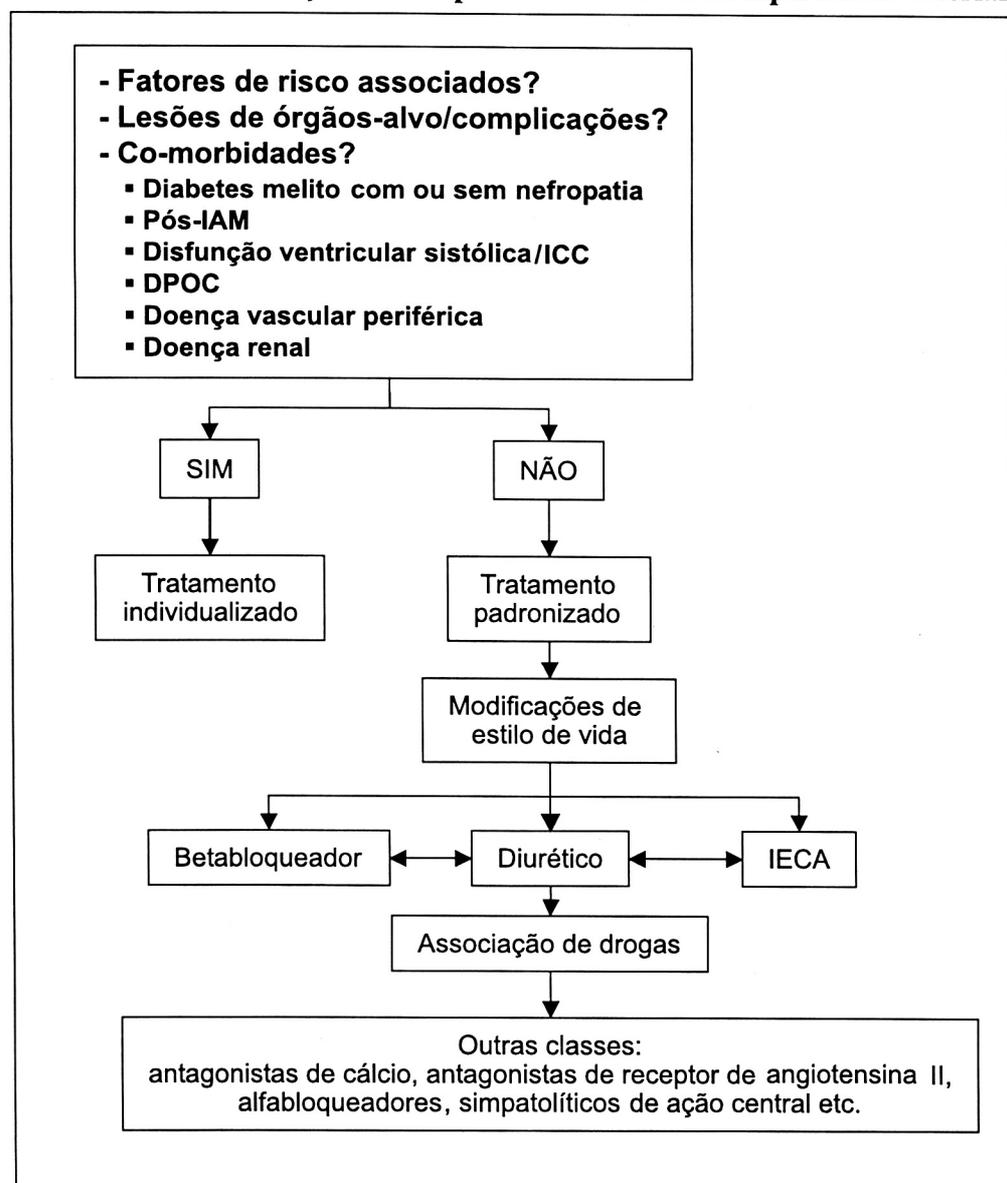
4) Até o presente momento, nenhum fármaco ou classe de anti-hipertensivos mostrou-se superior aos diuréticos/betabloqueadores na redução de morbimortalidade cardiovascular. Devido aos seus custos atrativos, comodidade de administração e boa tolerância, diuréticos, betabloqueadores ou a combinação de ambos continuam sendo a terapia inicial preferida para pacientes com hipertensão arterial não-complicada. Em pacientes idosos, os betabloqueadores não devem ser utilizados como droga de primeira escolha, isoladamente, pois sua eficácia é inferior à dos diuréticos nessa população. Nas mulheres jovens, caso se confirme o risco aumentado de aparecimento de carcinoma renal com os diuréticos, este não devem ser utilizados como drogas de primeira escolha.

5) Apesar de seus efeitos metabólicos desfavoráveis sobre o perfil lipídico e resistência à insulina, betabloqueadores e/ou diuréticos têm demonstrado redução significativa de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos hipertensos e, com os IECA, constituem drogas de primeira escolha nessa condição, ao contrário do que se admitia anteriormente.

6) Os IECA, isoladamente, ou em combinação com os diuréticos, após os resultados de vários estudos randomizados, também devem ser considerados opções de primeira linha. Eles reduzem eventos cardiovasculares de maneira comparativa aos diuréticos/betabloqueadores em pacientes com hipertensão não-complicada e são superiores aos antagonistas de cálcio em pacientes com diabetes melito, nos idosos e em pacientes com proteinúria.

7) Os antagonistas de cálcio são fármacos alternativos para o tratamento da hipertensão sistólica isolada no idoso, mas devem ser considerados segunda escolha, terceira escolha ou

Tabela 4 – Recomendações atuais para o tratamento da hipertensão arterial



Abreviaturas: DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina.

agentes a serem adicionados a outros anti-hipertensivos nas demais situações, devido a uma menor proteção em relação à ocorrência de eventos coronários e de insuficiência cardíaca e à progressão de insuficiência renal e proteinúria, quando comparados a outros agentes.

8) Da mesma forma, os alfabloqueadores, com base nos resultados do estudo *ALLHAT*, não devem ser considerados agentes de primeira opção.

9) Quanto aos antagonistas do receptor de angiotensina II, até que sejam publicados os resultados de

estudos controlados de larga escala avaliando desfechos relevantes, devem ser utilizados quando houver intolerância com os IECA.

10) O uso de associação de fármacos anti-hipertensivos visando maximizar a eficácia terapêutica e minimizar as reações adversas, ao invés da utilização de doses crescentes de uma única droga, como terapia inicial para pacientes com hipertensão leve a moderada, constitui opção atraente e aceitável. Todavia, os efeitos dessa estratégia sobre a redução de morbimortalidade cardiovascular, em

comparação à monoterapia inicial, ainda não foram estabelecidos.

11) Finalmente, de acordo com resultados de múltiplos estudos, em pacientes com diabetes melito, insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, o tratamento farmacológico intensivo, usualmente por meio de terapia combinada, deve ser insistentemente buscado, com o objetivo de se tentar reduzir a pressão arterial para níveis inferiores a 130/80 mmHg, e inferiores a 125/75 mmHg em pacientes com falência renal e proteinúria superior a um grama em 24 horas.

Abstract

Evidence-based treatment of hypertension

A large variety of drugs is available for treatment of hypertension. Data from randomized controlled trials clearly indicate that rigorous control of blood pressure reduces morbidity and mortality. In 1997, the Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) recommended that diuretics or betablockers be chosen as initial therapy if lifestyle modifications failed to reduce blood pressure to goal levels, unless there was a contraindication to their use or special indication for other antihypertensive agents. At that time, the decision was based on the fact that, apart from one or two studies, all the placebo-controlled morbidity and mortality outcome trials had used diuretics and/or betablockers as initial therapy. Since 1997 several new studies have examined the comparative effects of other medications such as calcium antagonists, ACE inhibitors and alfablockers among themselves, or with diuretic/betablocker-based treatment programs. The results of these studies, which will be discussed in more details in this review, confirmed not only that diuretics, betablockers or a diuretic/betablocker combination remain the preferred initial therapy, but also that an ACE inhibitor or an ACE inhibitor/diuretic combination should now be included as first-line options. Diuretics are well tolerated, easily administrated, relatively

inexpensive, and produce results similar to or better than other agents. Betablockers, although less effective than diuretics, particularly in the elderly, lower blood pressure, reduce morbidity and mortality (specially in combination with a diuretic), are beneficial in the management of congestive heart failure, and are at least as effective as ACE inhibitor for the treatment of hypertensive type 2 diabetics. Increasing data from recent trials indicate that ACE inhibitors reduce cardiovascular events to the same extent of diuretics/betablockers in patients with uncomplicated hypertension, but are superior to calcium antagonists in patients with diabetes, in elderly patients, and in patients with proteinuria. Calcium antagonists are alternative agents for isolated systolic hypertension in the elderly, but should be considered as second-step, third step or add-on agents in all other situations, due to a less protection against progression of renal insufficiency and proteinuria, coronary events and new onset heart failure when compared to other initial agents. Similarly, alfablockers, based on *ALLHAT* data, are no longer an acceptable initial pharmacological agent. For AT1-receptor antagonists the results of endpoint studies are still awaited. Finally, based on multiple outcome studies, intensive pharmacological treatment usually with combination therapy aimed to reduce blood pressure to less than 130/80 mmHg should be carried out in patients with diabetes, renal insufficiency, and heart failure with additional goal of less than 125/75 mmHg in patients with renal failure and proteinuria greater than 1g/24h.

Keywords: Hypertension; Evidence-based medicine; Pharmacological treatment; Randomized studies.

Referências

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
2. 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* 1997; 277: 739-45.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
4. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 479-86.
5. World Health Organization – International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
6. Ramsay LE, Williams B, Johnston DG et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-92.
7. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *CMAJ* 1999; 161(Suppl 12): S1-17.
8. McAlister FA, Levine M, Zarnke KB et al. The 2000 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one-therapy. *Can J Cardiol* 2001; 17: 543-59.
9. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (III CBHA – 1988). *Rev Bras Cardiol* 1999; 1: 92-133.
10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
11. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999; 83: 1090-3.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-5.
13. 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* 1998; 317: 713-20.
14. Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-6.
15. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 199-201.
16. 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: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
17. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
18. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
19. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schnier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
20. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
21. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-28.
22. Antihypertensive Therapy and Lipid Lowering Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
23. Furberg CD, Psaty BM, Pahor M et al. Clinical Implications of Recent Findings from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and Other Studies of Hypertension. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1074-8.
24. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-54.
25. Casiglia E, Spolaore P, Mazza A et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). *Jpn Heart* 1994; 35: 589-600.
26. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA* 1996; 276: 785-91.
27. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999; 34: 1129-33.
28. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with

- either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
29. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
30. Rassi Jr. A. Resultados pouco animadores com os bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento da hipertensão arterial. *Rev Ass Med Brasil* 2001; 47: 8-9.
31. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Blood-pressure-lowering treatment. *Lancet* 2001; 358: 152-3.