

Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica: considerações para a prática clínica

Flávio Danni Fuchs

Resumo

Os resultados e a interpretação dos ensaios clínicos mais recentes sobre o tratamento anti-hipertensivo têm alimentado o debate sobre qual fármaco deve ser a primeira escolha para iniciar o tratamento. Em todas as comparações de diuréticos com outros fármacos eles têm se mostrado equivalentes ou superiores a outras opções. Esses achados,

juntamente com outras razões práticas, como sua capacidade de reduzir a massa ventricular, facilidade de administração, poucos efeitos adversos e baixo custo, demonstram que os diuréticos devam readquirir sua antiga preferência como primeira opção para o tratamento da hipertensão arterial. Resta identificar formas efetivas de estender os cuidados médicos a todos pacientes com hipertensão arterial.

Palavras-chave: Tratamento da hipertensão arterial; Primeira escolha; Diuréticos.

Recebido: 13/11/01 – Aceito: 14/01/02

Rev Bras Hipertens 9: 54-58, 2002

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária de doença cardiovascular e renal, e não ao controle de sintomas, pois estes estão discutivelmente associados a níveis pressóricos. Assim, o benefício de tratamento somente pode ser aferido por redução de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outros eventos cardiovasculares,

desfechos primordiais. A redução da pressão arterial é certamente o principal mecanismo pelo qual se promove a prevenção de doença cardiovascular, mas ensaios clínicos recentes demonstram que nem todos os fármacos capazes de reduzir a pressão arterial têm efeito similar na redução de eventos primordiais. Assim, a redução da pressão arterial tem de ser encarada

como um desfecho substituto dos reais objetivos terapêuticos.

Somente medicamentos foram avaliados em ensaios clínicos dirigidos à aferição de desfechos primordiais. No total, há 18 ensaios clínicos randomizados, com mais de 50 mil pacientes alocados a placebo ou tratamento ativo, que demonstram que o tratamento anti-hipertensivo reduz a incidência de even-

Correspondência:

Flávio Danni Fuchs
Serviço de Cardiologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS
Tel./Fax: (51) 316-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

tos cardiovasculares. Essa eficácia foi demonstrada em hipertensos severos¹, em hipertensos leves a moderados², em pacientes com hipertensão sistólica isolada^{3,4}, em pacientes mais jovens² e em idosos^{5,6}, de ambos os sexos.

A magnitude do benefício é proporcional à intensidade de elevação da pressão arterial e ao risco basal dos indivíduos. Em revisão recente, o primeiro destes ensaios clínicos, realizado com hipertensos severos, com pressão diastólica igual ou superior a 115 mmHg após inúmeras medidas¹, foi apontado como um dos ensaios clínicos clássicos entre todos os realizados⁷. A reanálise dos eventos primordiais que ocorreram neste estudo demonstrou que o NNT para prevenir um evento maior foi de somente seis pacientes por ano⁷. Os números correspondentes para hipertensos menos graves e não-idosos são de 250 pacientes e, para pacientes idosos com hipertensão diastólica ou sistólica, em torno de 100 pacientes.

O benefício relativo de 40% para a prevenção de AVE confirmou as estimativas apontadas pelos estudos de coorte. A prevenção de cardiopatia isquêmica foi no início menor do que a esperada, mas os estudos em idosos, baseados predominantemente em terapia diurética com baixas doses, têm demonstrado redução em intensidade prevista pela magnitude do risco, ou seja, em torno de 25%.

Os diuréticos tiazídicos foram os fármacos predominantemente empregados nos estudos comparativos com placebo. Nos primeiros, foram acompanhados de antiadrenérgicos hoje em desuso, como reserpina e guanetidina. Em ensaios clínicos com hipertensos leves, betabloqueadores, em particular propanolol, foram usados em adição a diuréticos ou como monoterapia, adicionando-se diurético quando havia necessidade de outro fármaco.

Somente um representante dos outros grupos de fármacos anti-hi-

pertensivos – nitrendipina, um bloqueador do cálcio diidropiridínico de longa ação – foi testado contra placebo em ensaio clínico randomizado com pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada⁴. Os efeitos preventivos de eventos vasculares foram idênticos aos propiciados por diurético tiazídico em baixa dosagem em ensaio clínico norte-americano muito similar publicado anos antes³.

Escolha do medicamento

Psaty et al. reanalisaram os estudos comparativos com placebo, reagrupando os pacientes segundo a primeira droga empregada nos estudos, subdividindo os diuréticos em alta e baixa dose⁸. Os diuréticos em baixa dose destacaram-se como medida terapêutica mais eficaz para a prevenção de eventos coronarianos e cerebrovasculares. Os betabloqueadores e diuréticos em alta dose se mostraram eficazes somente na prevenção de eventos cerebrovasculares, sendo neste caso os diuréticos em altas doses os agentes mais eficazes. No único estudo que comparou diretamente diurético e betabloqueador, com participantes idosos, o diurético tiazídico associado com poupador de potássio foi superior a placebo e atenolol, e este não se diferenciou do placebo na prevenção de qualquer desfecho⁵.

A ausência de efeito protetor de diuréticos em alta dosagem para desfechos coronarianos provavelmente deve-se aos riscos de hipopotassemia induzida por esses fármacos⁹. Em praticamente todos os ensaios clínicos mais recentes, em que se empregou diurético tiazídico em baixa dose e associado a diuréticos poupadores de potássio, o efeito preventivo de eventos cardíacos aproximou-se do estimado pelos estudos observacionais. A ausência de efeito preventivo de eventos coronarianos propiciada por betablo-

queadores foi inesperada, dada a conhecida utilidade desses fármacos na própria cardiopatia isquêmica.

Nos últimos anos foram publicados diversos ensaios clínicos comparativos entre anti-hipertensivos de diferentes classes. No *CAPP* *trial* comparou-se captopril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA), com tratamento convencional (diuréticos ou betabloqueadores)¹⁰. Apesar dos graves erros na alocação dos pacientes, demonstrou-se que a incidência de AVE foi a única diferente entre os tratamentos, sendo aproximadamente 25% maior nos pacientes tratados com captopril. No *STOP II* compararam-se estratégias de tratamento, a nova, composta por inibidores da ECA ou antagonistas de cálcio diidropiridínicos, e a convencional, com betabloqueadores ou diurético¹¹. Não houve diferença de eficácia entre as duas estratégias quanto à prevenção de diversos eventos primordiais, mas a estratégia convencional não era a ideal, pois era pelo menos em parte baseada em betabloqueadores⁸. Além disso, o pindolol, um betabloqueador com atividade intrínseca implicado com risco cardiovascular, foi um dos representantes empregados no grupo-controle¹². No mesmo estudo, os inibidores da ECA foram superiores aos antagonistas de cálcio quanto à prevenção de eventos coronarianos e insuficiência cardíaca. O estudo *ALLHAT*, pelo número de pacientes, condições associadas e tempo de seguimento, é o estudo que esclarecerá mais consistentemente se há vantagens em se utilizar algum anti-hipertensivo. Um de seus braços, que comparava doxazosina, um alfabloqueador, com clortalidona, foi antecipadamente interrompido, pois os pacientes tratados com o alfabloqueador tiveram maior incidência de AVE, eventos isquêmicos cardíacos e insuficiência cardíaca¹³.

O *NORDIL* também demonstrou equivalência entre o fármaco em teste,

diltiazem, e a estratégia convencional, também baseada em betabloqueadores, quanto à prevenção de desfechos primordiais¹⁴. O *INSIGHT* comparou diretamente nifedipina de liberação entérica com uma associação de diurético tiazídico com poupador de potássio¹⁵, demonstrando que os tratados com diuréticos tiveram menor incidência de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Nos dois últimos estudos, mais pacientes abandonaram o tratamento com antagonistas de cálcio por efeitos adversos do que os tratados com betabloqueador ou diurético.

As evidências de menor eficácia dos antagonistas de cálcio em termos de prevenção de eventos isquêmicos cardíacos e de insuficiência cardíaca confirmaram os resultados de ensaios clínicos menores^{16,17} e de estudos observacionais^{18,19}.

Inúmeros estudos compararam os efeitos de representantes dos grupos de anti-hipertensivos em desfechos intermediários (pressão arterial) e secundários (massa ventricular, lipídeos séricos, indicadores de qualidade de vida, efeitos adversos). Os três estudos de melhor qualidade, com mais de 1.500 pacientes no total randomizados para os representantes dos diferentes grupos farmacológicos, não demonstraram vantagens definitivas de quaisquer dos fármacos testados^{20,21,22}. Em dois desses estudos^{21,22}, os diuréticos foram os fármacos com menor taxa de abandono por efeitos adversos e, em um²⁰, foram as únicas drogas que reduziram a massa ventricular significativamente.

Os dados comentados não têm interpretação consensual. Muitos, que anteriormente advogavam a superioridade de novas opções, estão defendendo a equivalência entre as opções medicamentosas, pressupondo que o mais importante é a capacidade de reduzir a pressão arterial. Os fatos anteriormente comentados, aliados ao

baixo custo e à extensa experiência de emprego, fundamentam a recomendação de que a primeira opção anti-hipertensiva na maioria dos pacientes hipertensos deve ser um diurético em baixa dose, preferencialmente um tiazídico associado a um diurético retentor de potássio²³.

Atinge-se nível desejado de pressão arterial com monoterapia diurética em aproximadamente 50% dos pacientes tratados. Nos pacientes que não responderem a diuréticos, deve-se associar outro representante, conferindo-se anteriormente o grau de adesão. Não há estudos comparativos com desfechos primordiais que tenham comparado diferentes opções nesta condição e sequer bons estudos que as tenham avaliado quanto a efeitos sobre desfechos secundários. Pela tradição dos grandes ensaios clínicos, em que betabloqueadores foram muitas vezes empregados como segunda opção, e pela analogia com os resultados dos estudos de primeira opção, possivelmente sejam os betabloqueadores as opções a serem adicionadas. Os inibidores da ECA podem ser outra opção. Os antagonistas de cálcio tipo diltiazem ou verapamil podem ser alternativas aos betabloqueadores na impossibilidade de empregá-los. Um dos antagonistas de cálcio diidropiridínicos, a nitrendipina, mostrou-se superior ao placebo no ensaio clínico de hipertensão sistólica isolada europeu. Nesta situação pode ser, portanto, uma opção alternativa a diuréticos. A nitrendipina e outros diidropiridínicos de longa duração de efeito podem ser considerados como segunda ou terceira escolha, principalmente associados a diuréticos e betabloqueadores. Os antagonistas simpáticos centrais, clonidina e metildopa, são muito empregados em nosso meio, mas não foram avaliados em ensaios clínicos com desfechos primordiais e têm menor tolerabilidade. Devem, em prin-

cípio, ser reservados para a terceira ou quarta opção, juntamente com os vasodilatadores diretos, como hidralazina ou minoxidil, em pacientes resistentes.

Efetividade dos tratamentos anti-hipertensivos

A interface entre eficácia e efetividade é particularmente crítica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O fato de pacientes assintomáticos necessitarem de continuado tratamento, medicamentoso ou não, faz questionar se efeitos observados nas condições artificiais dos ensaios clínicos se transferem para condições terapêuticas reais.

Ensaio clínicos ingleses são os que mais se aproximam da avaliação de efetividade, pois os pacientes foram tratados por médicos práticos gerais, dentro da rotina de atendimento de suas clínicas. Possivelmente por isso, tiveram maior cruzamento entre tratamentos e menor diferença de incidência de eventos entre grupos de comparação.

Atribui-se a importante redução na incidência de eventos cardiovasculares nas últimas décadas nos Estados Unidos ao melhor controle populacional de fatores de risco, entre eles hipertensão arterial sistêmica, mas cabe lembrar que o modelo de observação é ecológico.

A avaliação da efetividade dos tratamentos anti-hipertensivos é insuficiente, especialmente quanto a medidas não-medicamentosas. Em condições usuais de atendimento, costuma-se atribuir a queda da pressão arterial às prescrições e recomendações médicas. Entretanto, essa redução tende a ocorrer por razões independentes do tratamento, como regressão à média e atenuação da síndrome do avental branco. Em um

estudo realizado em nosso meio²⁴, demonstramos efeito anti-hipertensivo associado ao uso de medicamentos e à adesão a dieta hipocalórica, mas não à dieta hipossódica e à prática de atividades físicas, sugerindo que os primeiros tenham maior efetividade.

Conclusão

Na década de 1950 o tratamento da hipertensão arterial baseava-se em dieta hipossódica e simpatectomia. Hoje, pode-se dizer que a ausência de medicamentos eficazes está contornada. O problema consiste em fazer os pacientes

utilizá-los continuamente, assim como seguir as recomendações não-medicamentosas. Medidas criativas para estender os cuidados a todos os pacientes, talvez com o desenvolvimento de apresentações de mais longa ação e a terapia gênica, poderão controlar definitivamente o agravo da hipertensão arterial.

Abstract

Pharmacological treatment for systemic arterial hypertension: considerations for clinical practice

The result and interpretation of the most recent controlled clinical trials on drug treatment of hypertension have fuelled the debate about the first drug that should be chosen to start an antihypertensive treatment. Every comparison

of diuretics with other drugs has shown that the benefits of diuretics are equivalent to, or better than, other options. These findings, together with other practical reasons, such as left ventricular mass reducing effect, easy administration, few side effects and low cost, suggest that diuretics should regain their primacy as the first step in drug management of hypertension. It remains to find an effective approach to extend the care to all patients with hypertension.

Keywords: Hypertension treatment; First choice; Diuretics.

Rev Bras Hipertens 9: 54-58, 2002

Referências

- Veterans Administration Cooperative Study Group on An Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 116-22.
- 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 randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *Br Med J* 1992; 304: 405-12.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension (STOP Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
- Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 335-42.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-7.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorek JE. 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: 611-6.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Webster PO, Wester PO, Hedner T, de Faire U. 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: 1751-56.
- Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? (letter to the editor). *Lancet* 2000; 355: 651.
- ALLHAT Officers. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen

- JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. 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.
15. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leew PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. 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* 2000; 356: 366-72.
16. 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* 1998; 21: 597-603.
17. 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* 1998; 338: 645-52.
18. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunatan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
19. Klungel OH, Heckbert SR, Longstreth Jr WT, Furberg CD, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Leufkens HG, de Boer A, Psaty BM. Antihypertensive drug therapies and the risk of ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2001; 161: 37-43.
20. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
21. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.
22. Phillipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *BMJ* 1997; 315: 154-9.
23. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Current Controlled Trials In Cardiovascular Medicine* 2001; 2: 244-8.
24. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanázio P, Machado R. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypert* 1997; 15: 783-92.