



## **Uso de Múltiplas Classes de Medicamentos vs Monoterapia e Monitoramento da Resposta Terapêutica**

**Andréa A. Brandão, MD, PhD, FACC, FESC**  
**Professora Titular de Cardiologia**  
**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
**Presidente da SOCERJ 2018-2019**

## Conflito de Interesses

De acordo com:

- Norma N° 15951200 do Conselho Federal de Medicina
- RDC 96/2008 da Agência Nac. de Vigilância Sanitária (ANVISA)

<b><u>CATEGORIAS DE POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE</u></b>	<b><u>INDÚSTRIA(S)</u></b>
Patrocínio de transporte e/ou hospedagem em Congressos	Servier
Patrocínio em estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria	Novartis
Ser conferencista / palestrante em eventos patrocinados pela indústria	Abbott, Daiichi Sankyo, EMS, Libbs, Novartis, Medley, Merck, Servier
Participar de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Não
Receber apoio institucional da indústria	Não
Preparo de textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Abbott, Biolab, Chiesi, Daiichi Sankyo, Libbs, Medley, Novartis, Biolab, Boehringer, Servier
Ter ações da indústria	Não

## Números Globais da Hipertensão Arterial - 2018

Estimativa: > 1 bilhão de hipertensos → 1,5 bilhão em 2025



In 2015, elevated systolic BP was the leading preventable cause of premature death globally

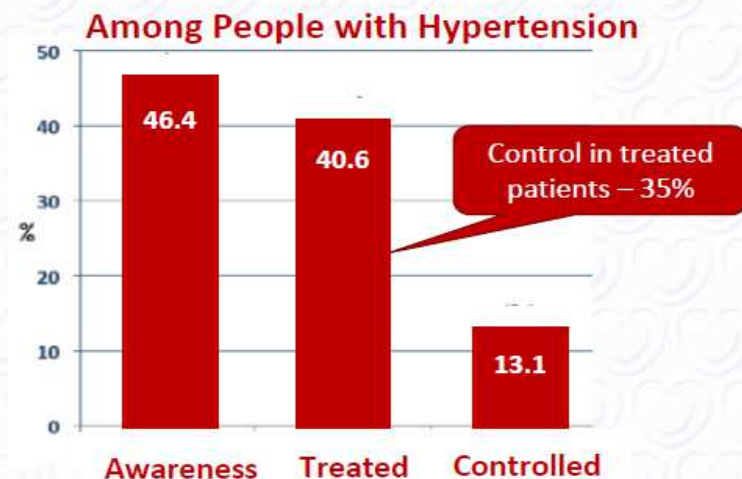


10 million deaths  
Over 200 million disability adjusted life years



Ischemic Heart Disease: 4.9m  
Hemorrhagic Stroke: 2.0m  
Ischemic Stroke: 1.5m

Forouzanfar MH, et al JAMA 2017



Chow C, et al JAMA 2013

Williams B, Mancia G et al. Eur Heart J 2018; doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

# Metas PA – 7DBHA

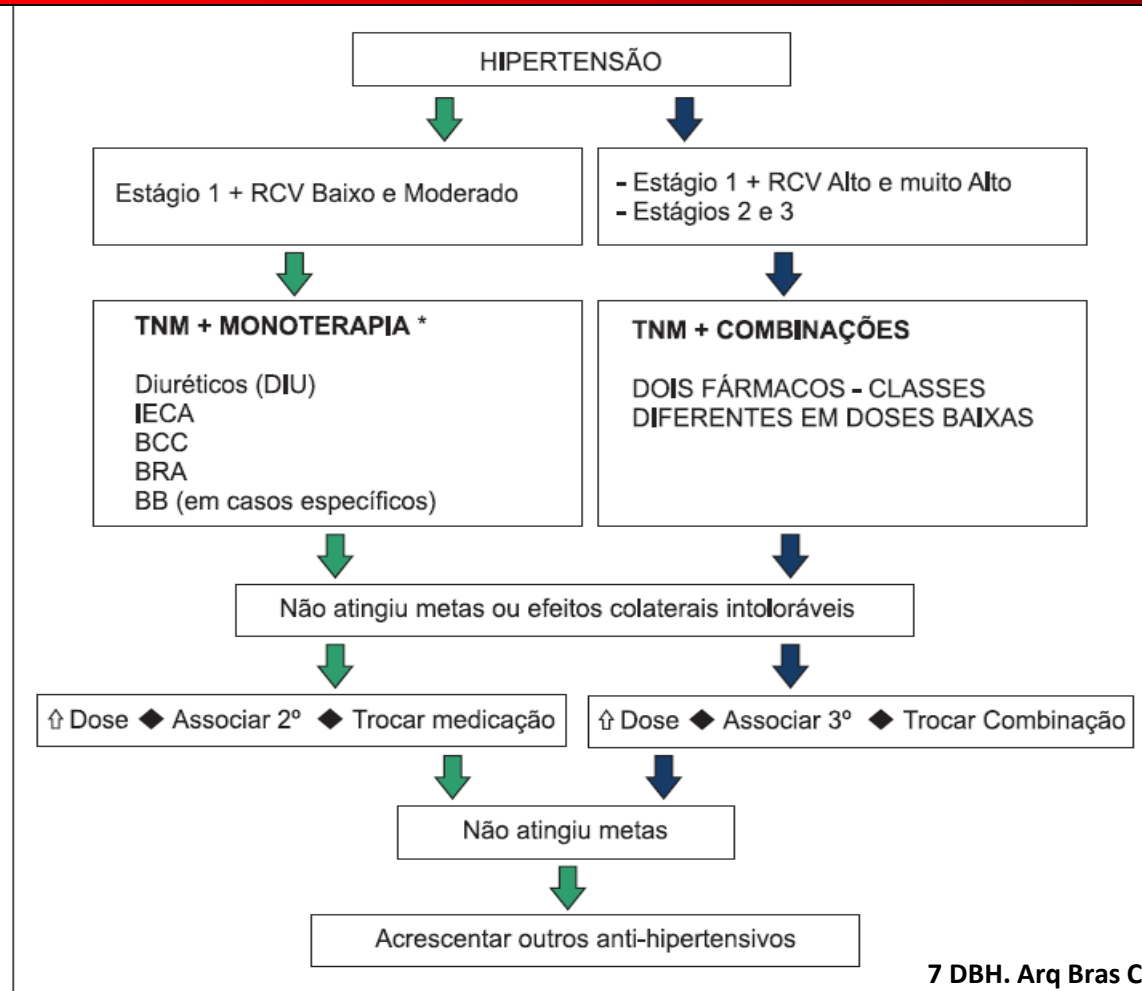
---

Categoria	Meta recomendada	Classe	Nível de Evidência
Hipertensos estágios 1 e 2, com risco cardiovascular baixo e moderado e HA estágio 3	< 140/90 mmHg	I	A
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular alto	< 130/80 mmHg <sup>#</sup>	I*	A*

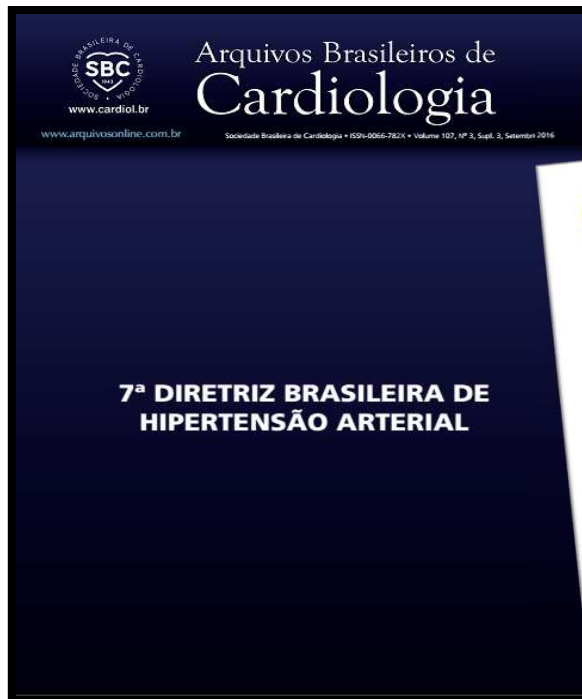
\*Para diabéticos, a classe de recomendação é IIB, nível de evidência B

# Para pacientes com doença coronariana, a pressão arterial não deve ficar <120/70 mmHg, particularmente com a diastólica abaixo de 60mmHg pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos cardiovasculares

## Fluxograma de Tratamento – 7 DBHA



## O uso de combinações de fármacos pode ser considerado na HA estágio 1 de baixo e moderado risco - 7DBHA - 2016



### Combinação de medicamentos

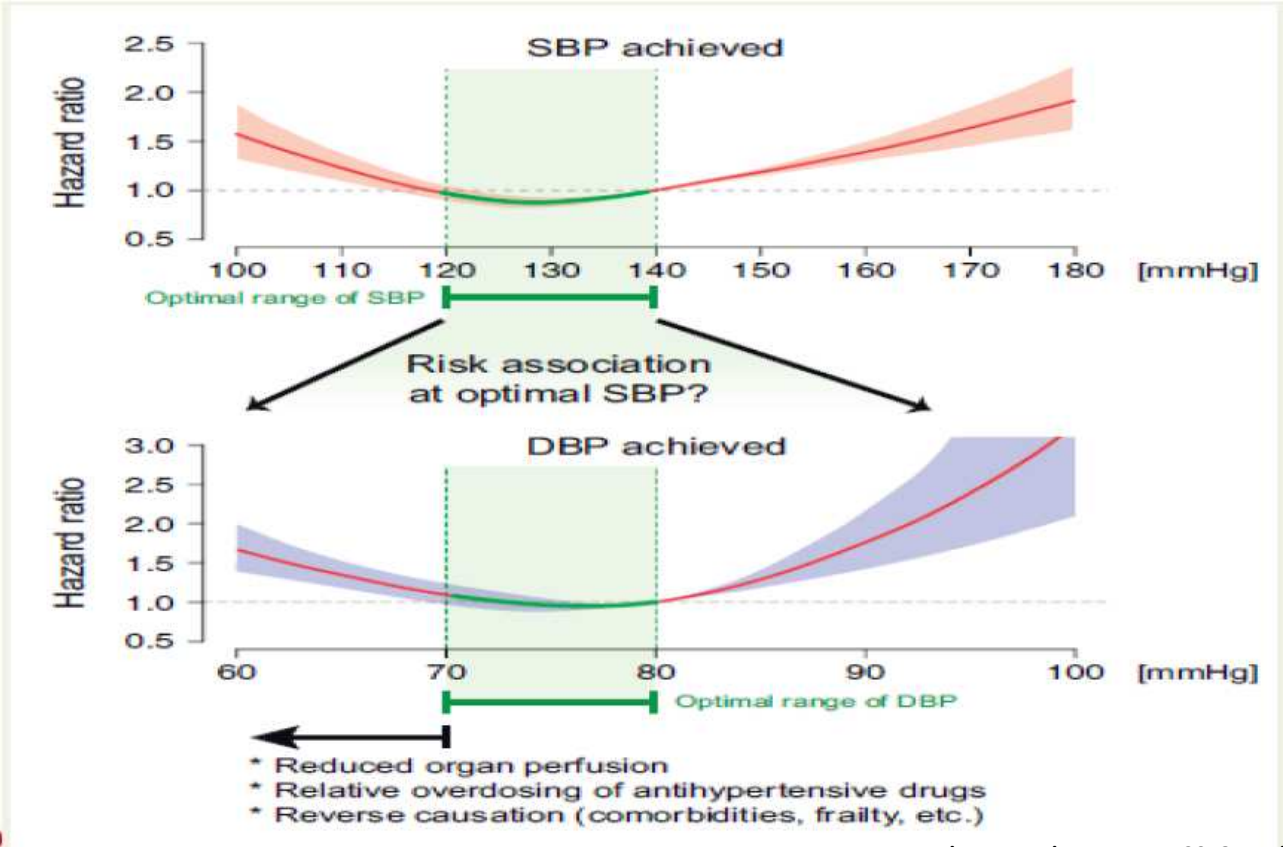
A maioria dos pacientes vai necessitar do uso de mais de um medicamento para que sejam atingidas as metas. Por esse motivo, os pacientes com HA estágio 1 e com risco CV alto ou muito alto ou com DCV associada e aqueles com estágio 2 ou 3 com ou sem outros FRCV associados devem ser considerados para o uso de combinação de fármacos (Figura 1). A utilização de associações de dois medicamentos em baixas dosagens em hipertensos estágio 1, mesmo com baixo ou moderado risco CV, embora não preferencial, também poderá ser considerada em casos individuais.

## BP Target Ranges ESH/ESC Guidelines 2018

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18–65 years	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	<80 to 70
65–79 years	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	<80 to 70
≥ 80 years	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	<80 to 70
DBP treatment target range (mmHg)	< 80 to 70	< 80 to 70	< 80 to 70	< 80 to 70	< 80 to 70	

# Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials

n=31,946

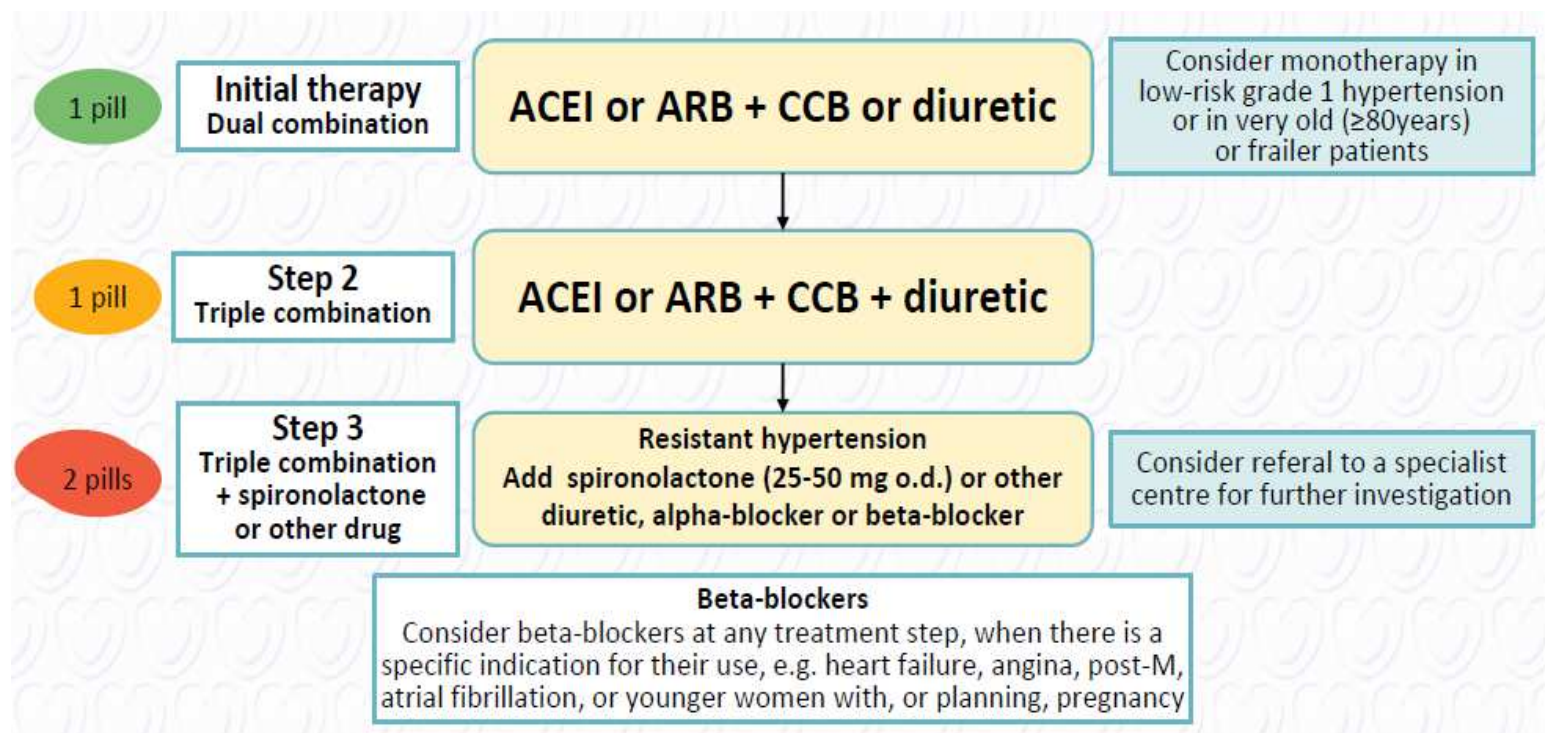


Bohm M et al. Eur Heart J 2018 e Bohm M et al. Lancet 2017



# Estratégia de Tratamento para Hipertensão Não-Complicada

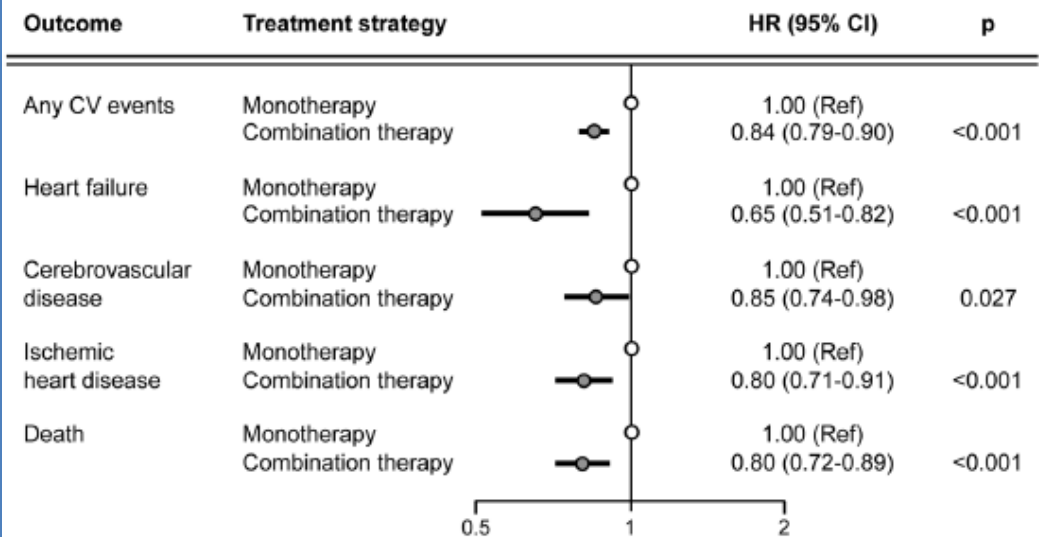
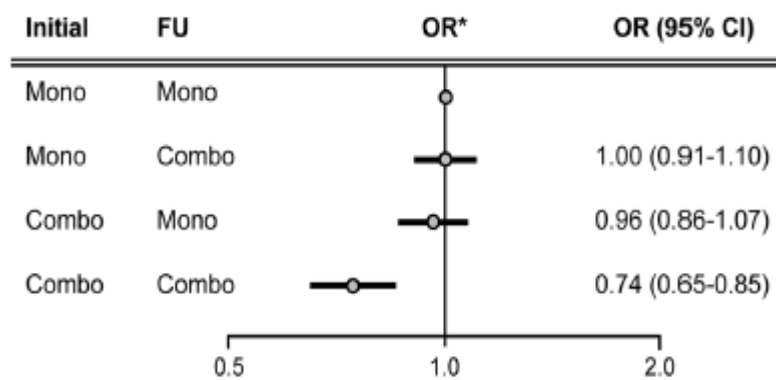
## ESH/ESC Guidelines 2018



## O desafio de aumentar as taxas de controle da PA ESH/ESC Guidelines 2018

- **Taxas de controle são muito baixas** - < 50%. O desafio se magnifica com metas mais baixas
- **A maioria necessita de combinação** de fármacos, a monoterapia não é efetiva
- Iniciar com monoterapia e progredir para a combinação representa perda de tempo e **muitos pacientes permanecem em monoterapia**
- Início de tratamento com **combinação dupla promove controle mais rápido, consistente e efetivo da PA**, com ótima tolerabilidade
- O uso de múltiplos comprimidos ao dia contribui para baixas taxas de controle. **Combinação em comprimido único se associa a maior adesão**
- Combinações em comprimido único estão disponíveis para **combinações duplas e triplas em diferentes doses**
- Ênfase na avaliação da **adesão ao tratamento**

## Proteção CV pela terapia em combinação fixa inicial vs monoterapia



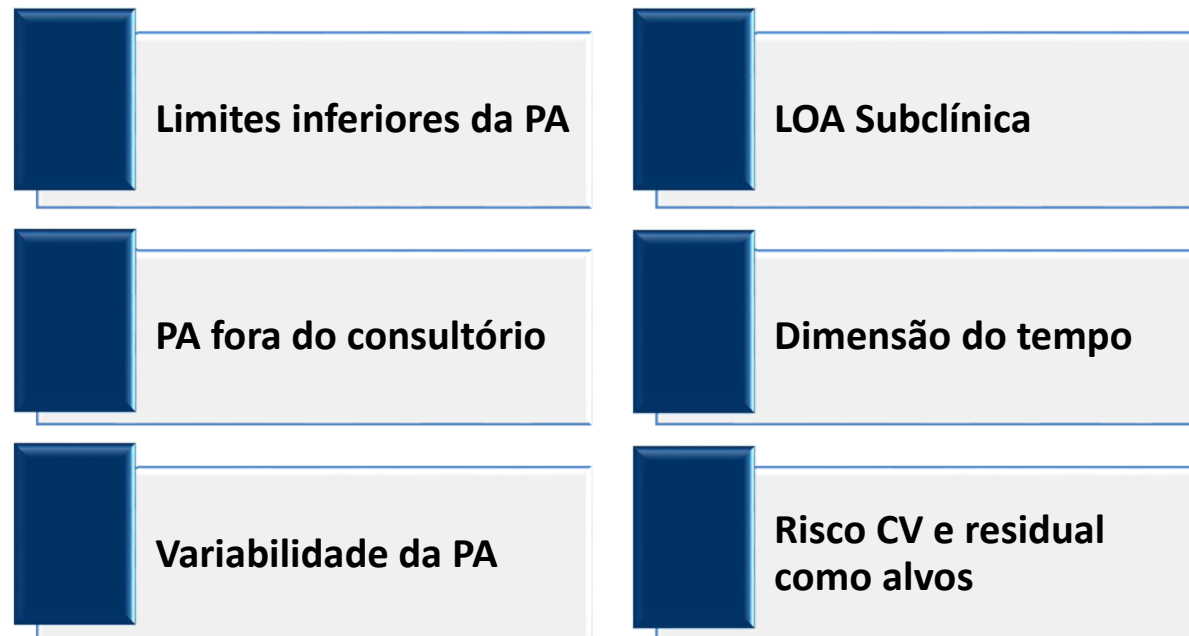
**Tratamento inicial e persistência da terapia de combinação associou-se a menor risco de hospitalização por eventos CV**

## Racional para início da terapia em combinação

- **Maior redução da PA vs monotherapy**
- **Mais rápida redução da PA, dose-dependente**
- **Maiores taxas de controle da PA**
- **Nenhum/pequeno aumento de episódios de hipotensão**
- **Melhor adesão ao tratamento medicamentoso**
- **Redução da inércia terapêutica**

## Visão mais ampla do controle da PA

### Fatores além dos níveis pressóricos



Mancia G et al. Eur Heart J 2016; 37:955-64

Williams B, Mancia G et al. Eur Heart J 2018; doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

Atkins ER & Rodgers A. Eur Heart J 2017; 38:1008-11

Zanchetti A et al. Circ Res 2015; 116: 1058-73

## MAPA: Melhor preditor de Mortalidade Total e Cardiovascular que a PA no Consultório (n=63.910)

Mortalidade e Fenótipo de HA	N	Mortes	Modelo 1* Hazard Ratio (95% CI)	Valor de p
<b>All-cause mortality</b>				
Normotensão	4,221	76	Reference	-
<b>HA controlada</b>	6,692	202	<b>0.76 (0.57-0.99)</b>	<b>0.04</b>
HAB	6,628	309	2.24 (1.72-2.88)	<0.001
<b>HAB não controlada</b>	11,042	669	<b>1.30 (1.01-1.66)</b>	<b>0.045</b>
HM	2,278	113	2.92 (2.18-3.90)	<0.001
<b>HM não controlada</b>	3,092	237	<b>1.89 (1.44-2.47)</b>	<b>&lt;0.001</b>
HA sustentada	12,555	595	2.36 (1.86-2.99)	<0.001
<b>HA sustentada não controlada</b>	17,405	1607	<b>1.90 (1.49-2.42)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>CV mortality</b>				
Normotensão	4,221	22	Reference	-
<b>HA controlada</b>	6,692	84	<b>0.90 (0.55-1.46)</b>	<b>0.66</b>
HAB	6,628	94	2.36 (1.49-3.76)	<0.001
<b>HAB não controlada</b>	11,042	223	<b>1.23 (0.78-1.94)</b>	<b>0.37</b>
HM	2,278	32	2.92 (1.70-5.03)	<0.001
<b>HM não controlada</b>	3,092	95	<b>2.20 (1.36-3.55)</b>	<b>0.001</b>
HA sustentada	12,555	172	2.42 (1.55-3.78)	<0.001
<b>HA sustentada não controlada</b>	17,402	573	<b>1.93 (1.23-3.01)</b>	<b>0.004</b>

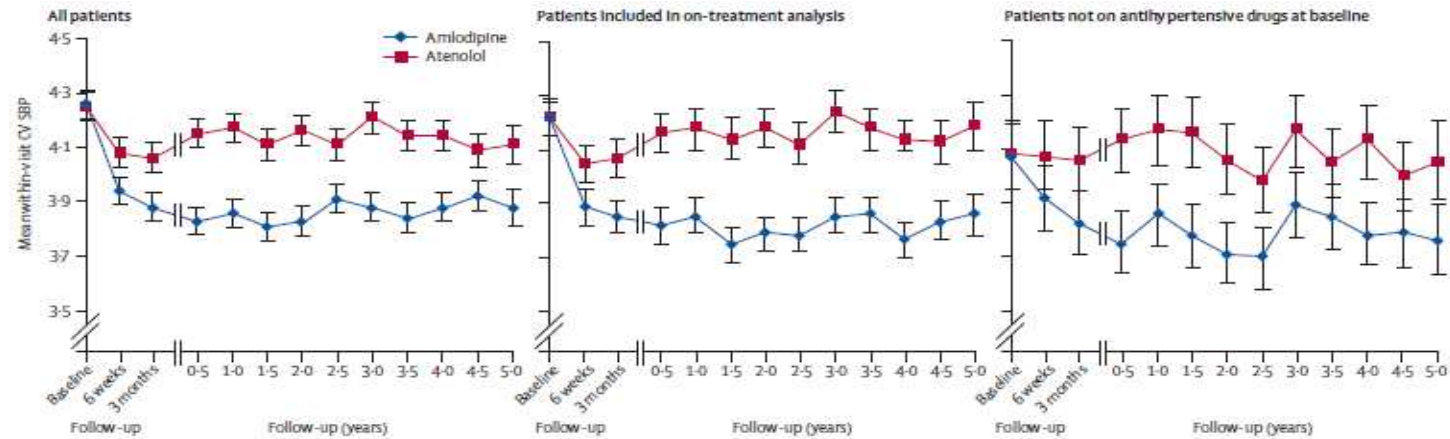
**HAB não é benigna e HM está associada a maior risco de mortalidade que a HA sustentada**

\*Analyses were conducted with Cox regression models. Results were similar across both models

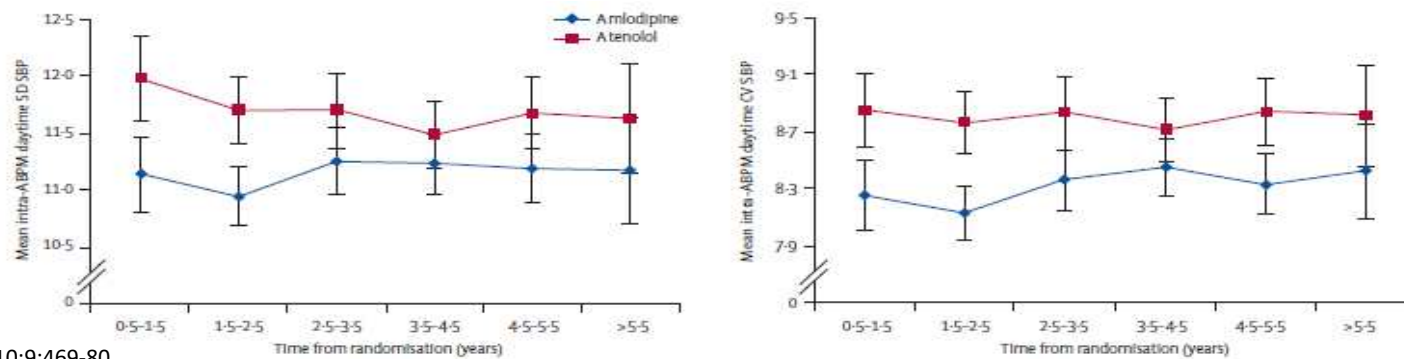
Adapt. Banegas JR et al. N Engl J Med 2018;378:1509-20.

# ASCOT – BPLA: BP variability

## Visit-to-visit variability in clinic SBP



## Daytime SBP variability in ABPM



## LOA assintomática como alvo do tratamento ESH/ESC Guidelines 2018

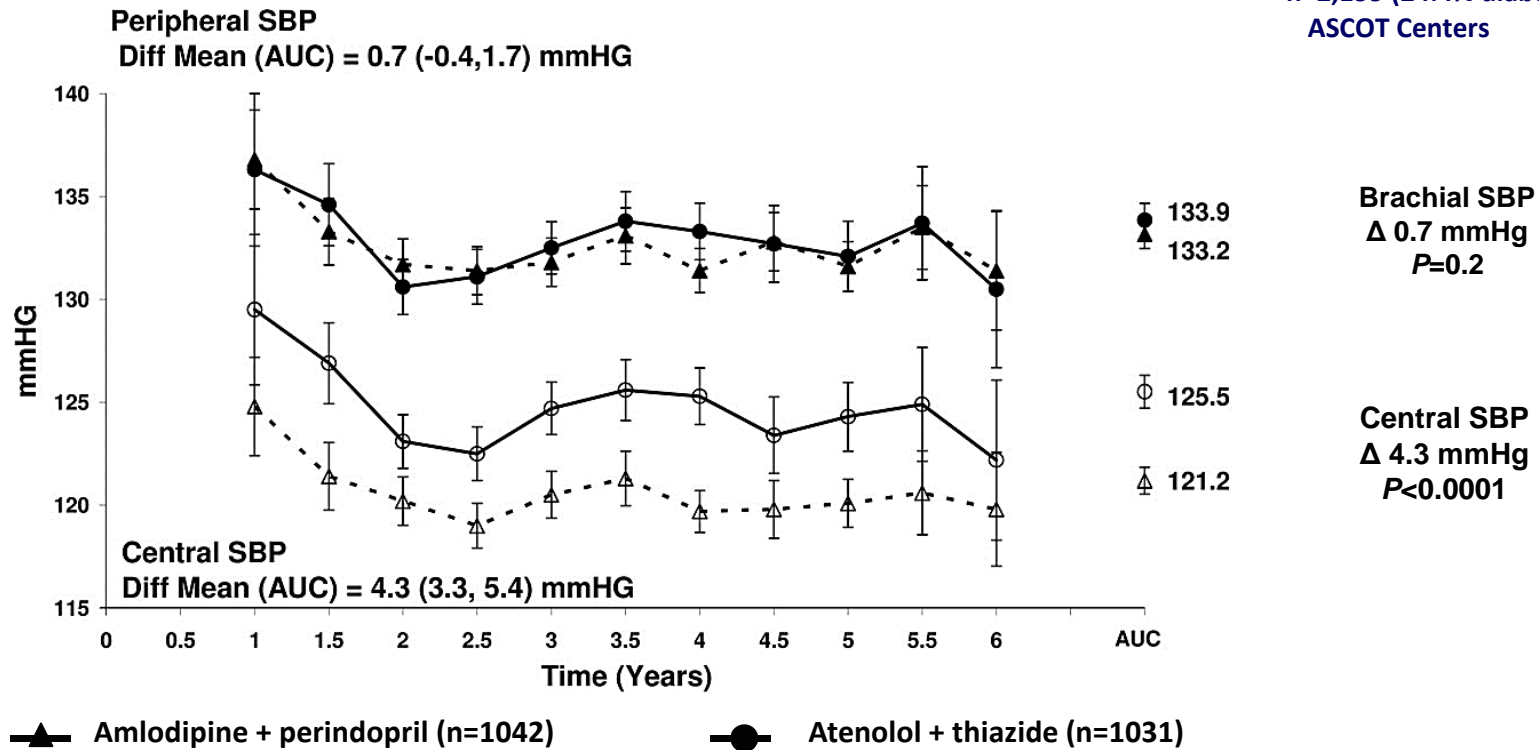
LOA	Sensibilidade para alterações	Reprodutibilidade e independência do observador	Tempo para mudança	Valor prognóstico da mudança
HVE pelo ECG	Baixo	Alto	Moderado (> 6meses)	Sim
HVE pelo ECO	Moderado	Moderado	Moderado (> 6meses)	Sim
HVE pela RM	Alto	Alto	Moderado (> 6meses)	sem informação
TFGe	Moderado	Alto	Muito lento (anos)	Sim
Excreção urinária de albumina	Alto	Moderado	Rápido (semanas a meses)	Moderado
EMI Carotídea	Muito baixo	Baixo	Lento (> 12 meses)	Não
VOP	Alto	Baixo	Rápido (semanas a meses)	informação limitada
ITB	Baixo	Moderado	Lento (> 12 meses)	Moderada

Williams B, Mancía G et al. Eur Heart J 2018; doi: 10.1093/eurheartj/ehy339



# Estudo CAFE

n=2,199 (24.4% diabetics)  
ASCOT Centers



\* Radial artery applanation tonometry

## Metas de PA: Dimensão do tempo

**“Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study”**

### **WHAT THIS STUDY ADDS**

Systolic intensification thresholds higher than 150 mm Hg were associated with increased risk of subsequent acute cardiovascular events or death

Delays of greater than 1.4 months before medication intensification after systolic blood pressure elevation and delays of greater than 2.7 months before blood pressure follow-up after antihypertensive medication intensification were associated with increased risk

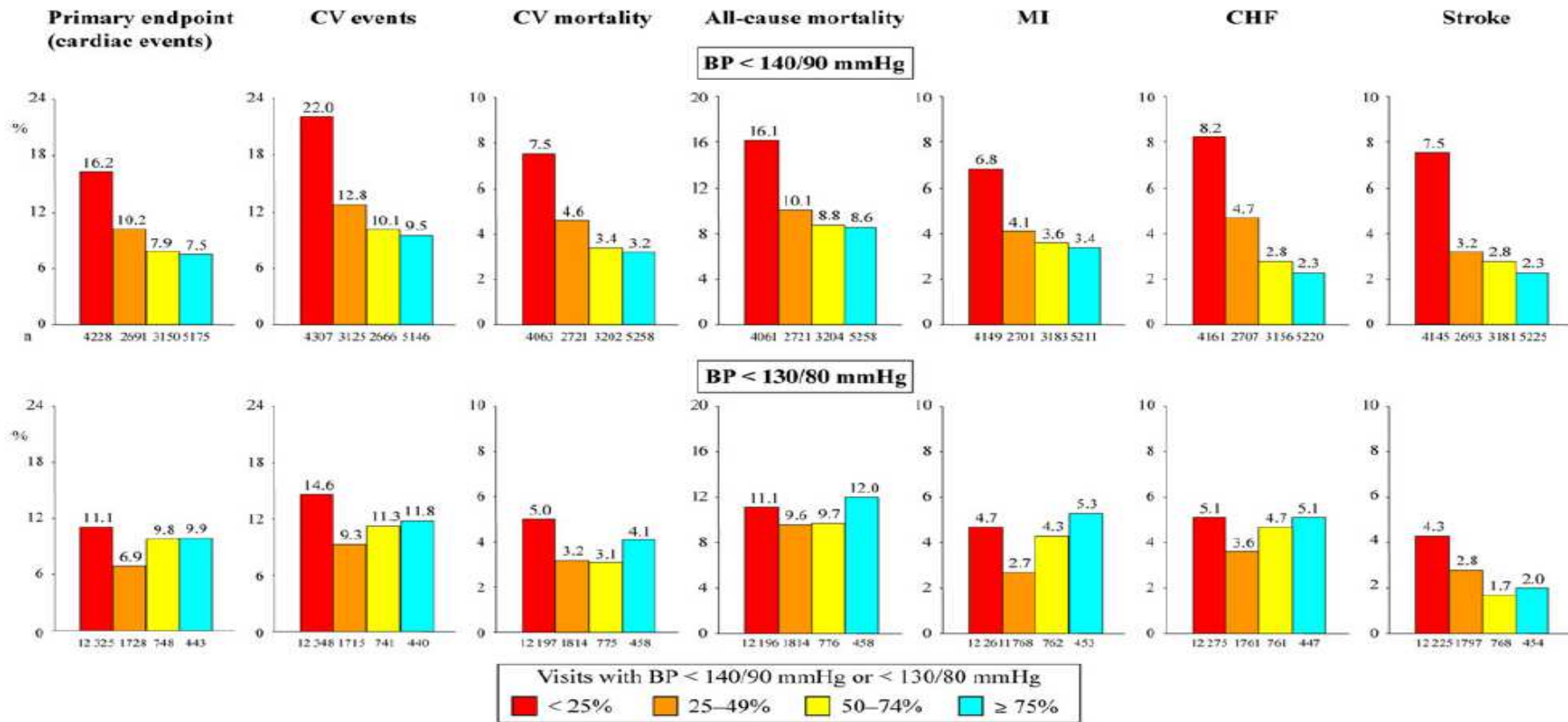
These findings support the importance of avoiding delays in medical management and follow-up in the treatment of patients with hypertension

Xu W. et al. BMJ. 2015; 350: h158

**“When treating high BP, it is a statistical inevitability that on average future BP will be above target if treatment intensification is stopped the first time a BP measure is below target... we suggest **at least a year**, given the large seasonal changes in BP levels.”**

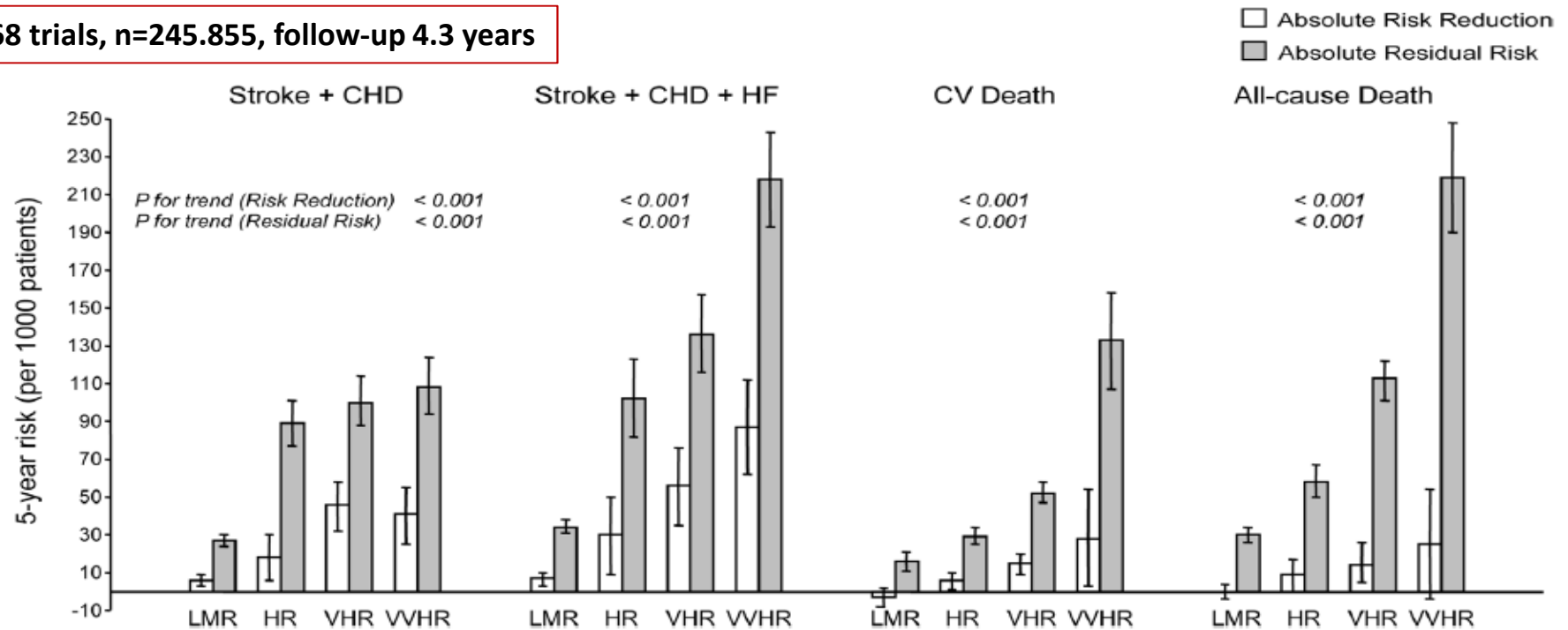
Atkins ER & Rodgers A. Eur Heart J 2017; 38:1008-11

# VALUE Trial: Proporção de visitas nas quais a PA era <140/90 mmHg ou <130/80 mmHg e incidência de eventos CV



# Redução do risco absoluto com o tratamento anti-hipertensivo e risco residual estratificado pelo risco CV

68 trials, n=245.855, follow-up 4.3 years

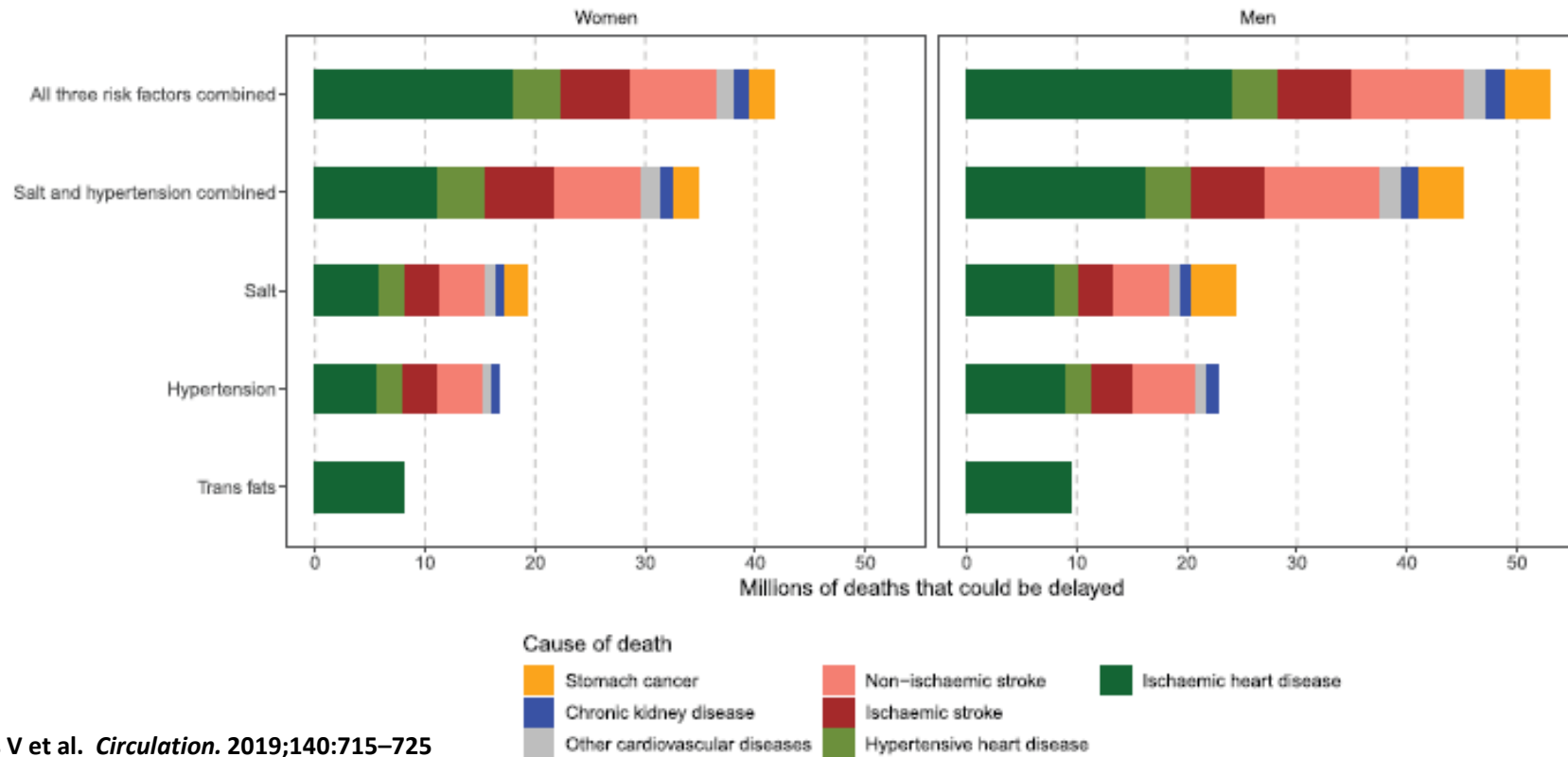


LMR: low /moderate risk  
 HR: high risk  
 VHR: very high risk  
 VVHR: very very high risk

Standardized to a SBP/DBP of 10/5 mm Hg

# Three Public Health Interventions Could Save 94 Million Lives in 25 Years

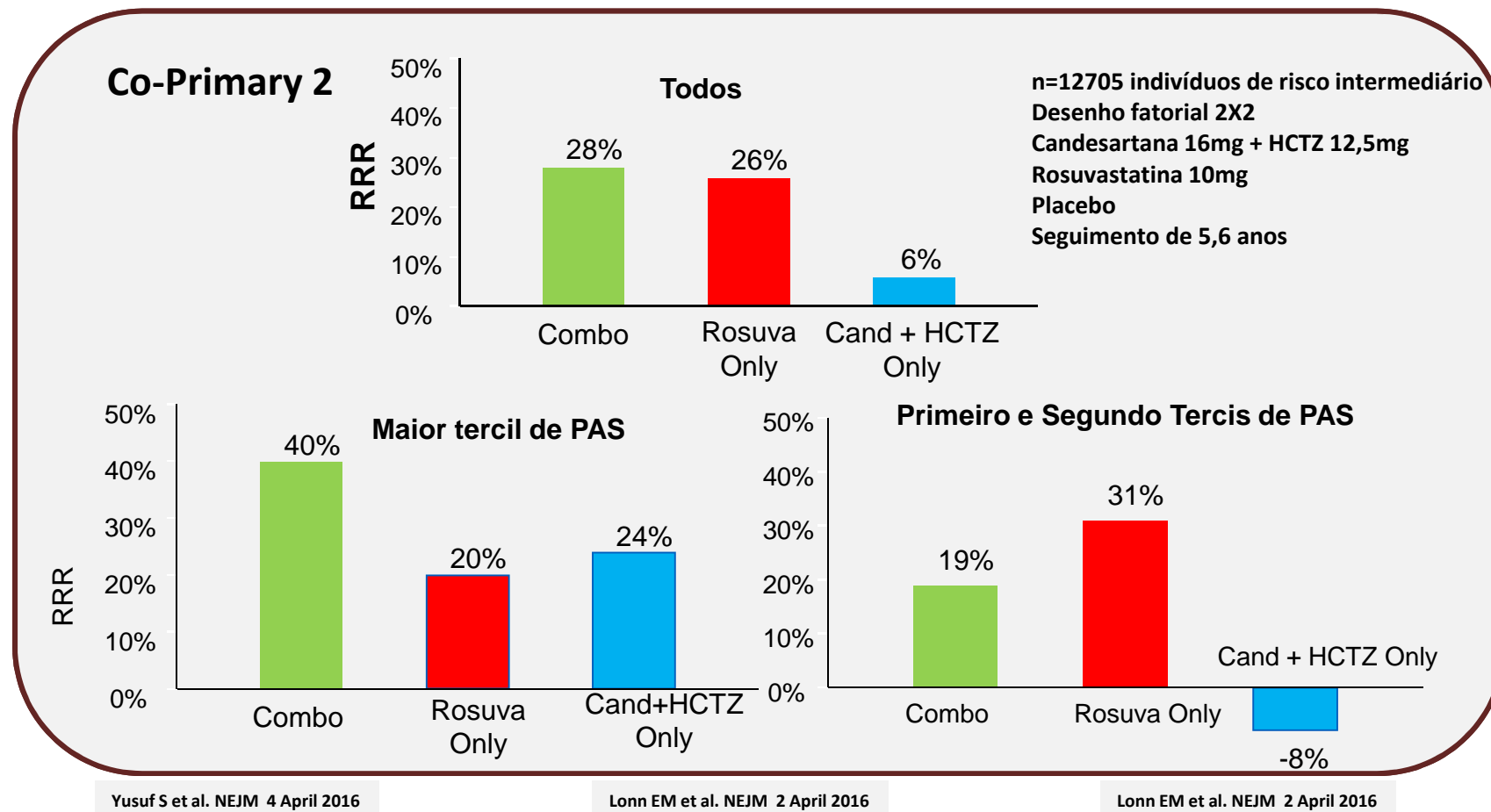
## *Global Impact Assessment Analysis*



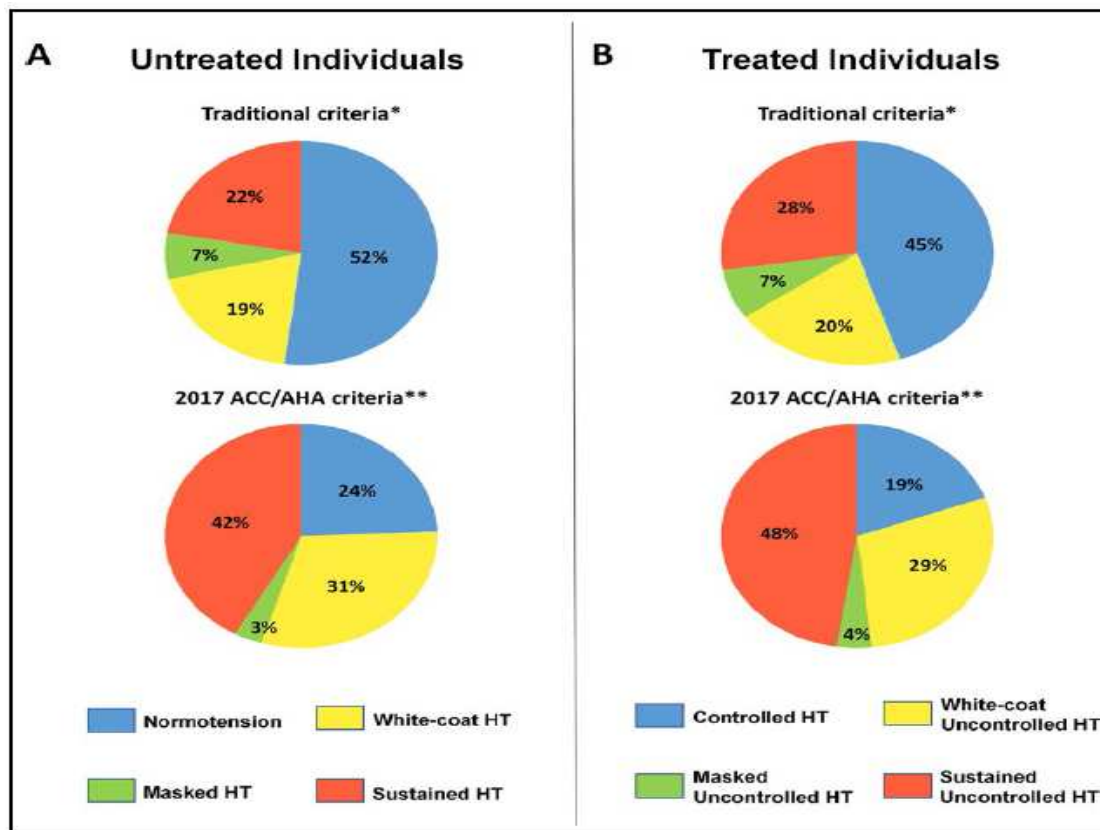
Kontis V et al. *Circulation*. 2019;140:715–725



## Redução do RR da combinação e de cada intervenção vs duplo placebo Estudo HOPE 3



# Prevalências de Fenótipos de HA



n=5778



# ASCOT Legacy Study – 16 year-follow-up

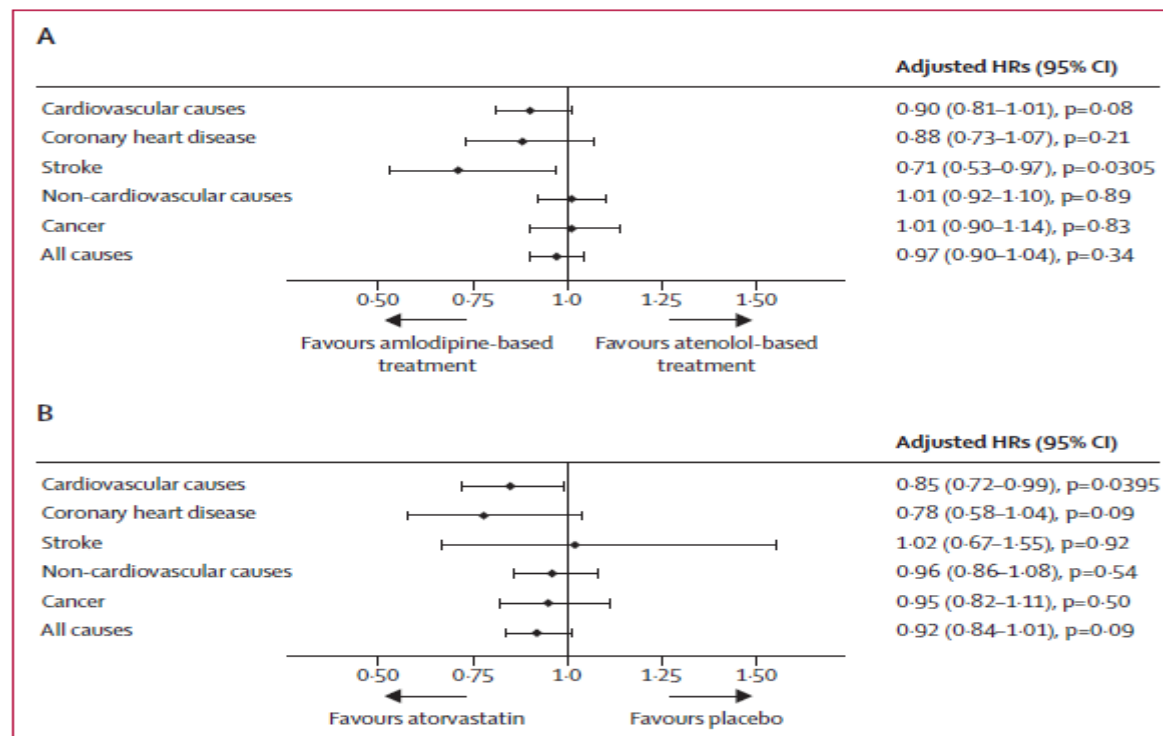
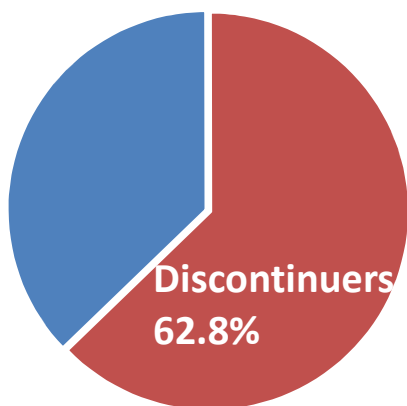


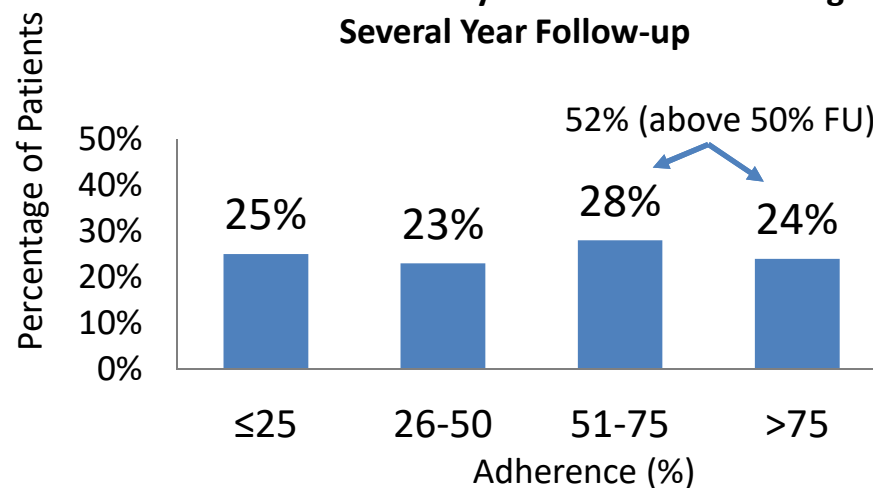
Figure 4: Risk of all-cause and cause-specific mortality among patients in the BPLA (A) and the LLA (B) of the ASCOT-Legacy cohort  
BPLA=blood pressure-lowering arm. LLA=lipid-lowering arm. HR=hazard ratio.

# Adherence to Treatment is Always a Challenge

**% of Patient New Treated with Antihypertensive Drugs who Exhibited  $\geq 1$  Periods of Discontinuation**



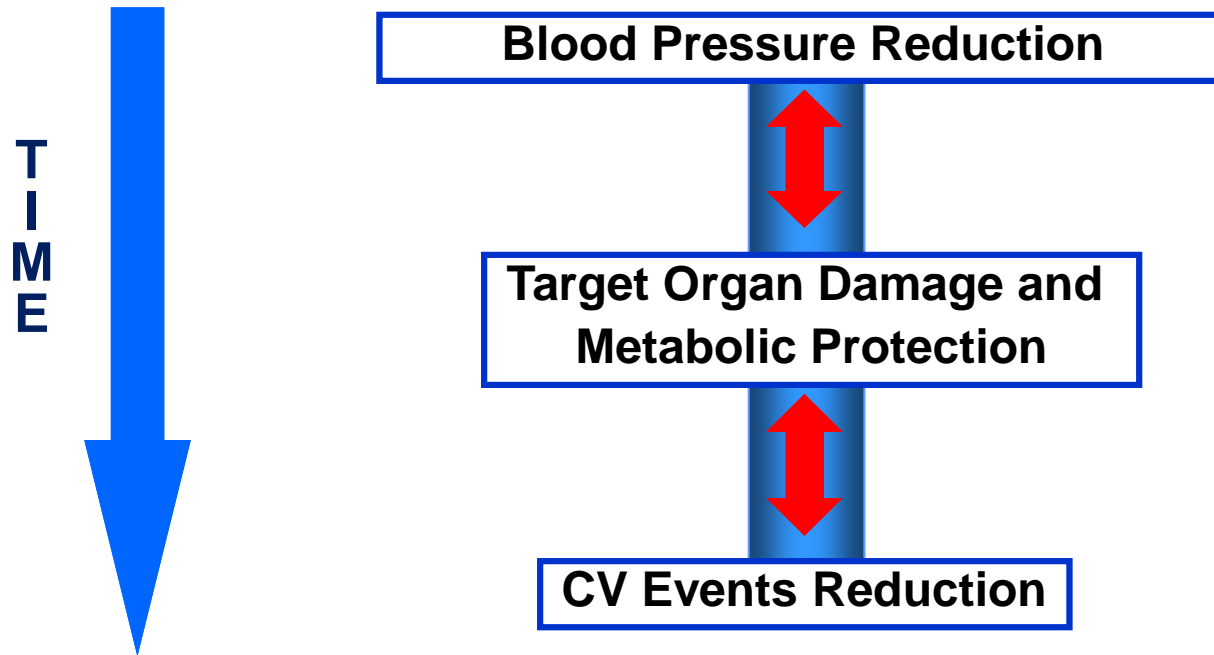
**Average Adherence to Antihypertensive Treatment of Newly Treated Cohort During Several Year Follow-up**



Patients  $> 18$  years of age (n=242,594)

Discontinuation was defined as  $\geq 3$  mo under no prescription. Average adherence was quantified as percentage of the FU time covered by antihypertensive drug prescriptions. The database includes all residents (10 million) of a Northern Italian Region (Lombardy). Data derived from Corrao et al. 2008 and Carrao et al. 2011. Adapted from Mancia G et al. *Circ Res* 2019; 124:1113-23; Carro et al. *Hypertens*. 2008;26:819-824; Carro et al. *J Hypertens*. 2011;29:610-618.

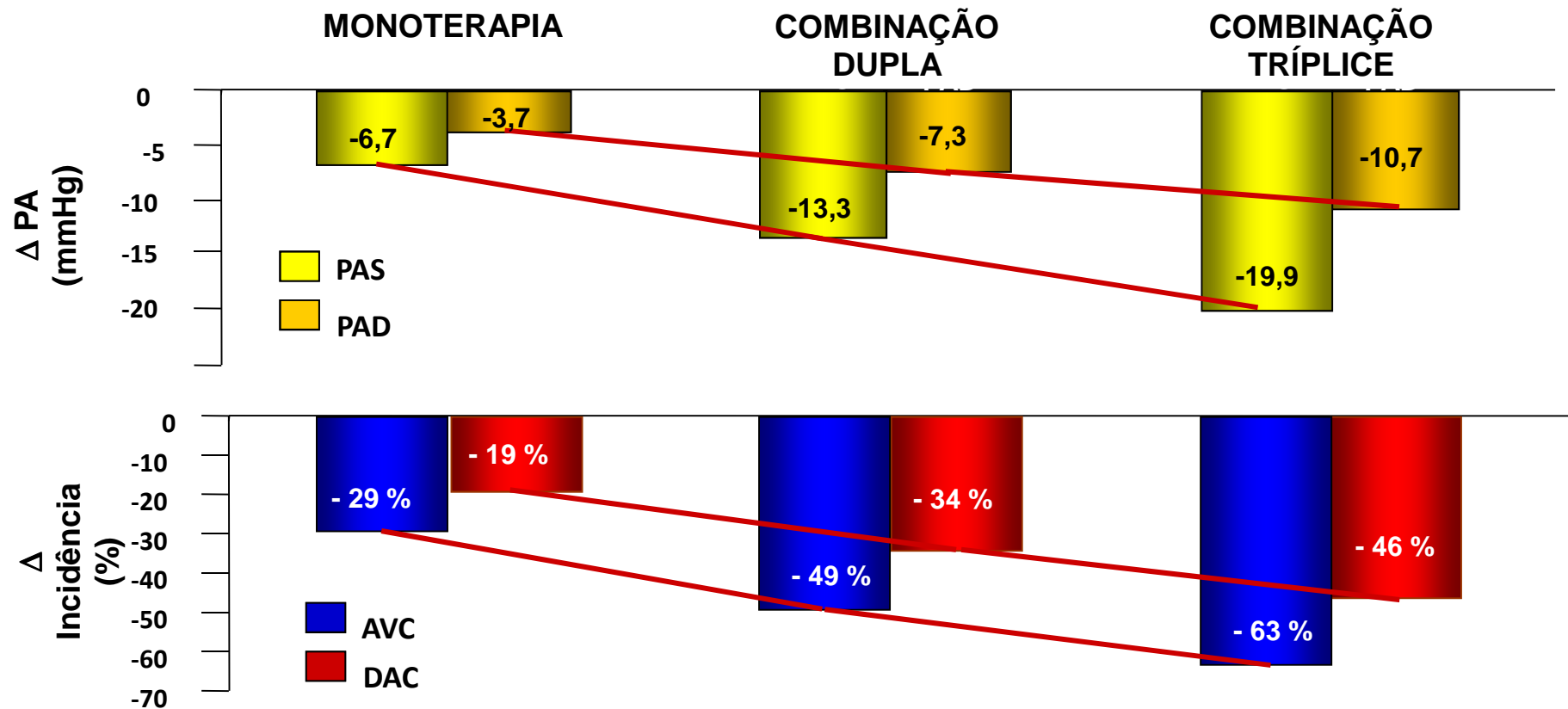
## Goals of Hypertension Treatment



## Take home messages

- Identification and prompt initiation of treatment is fundamental for a greater benefit for hypertensive patients
- Major guidelines recommend combination therapy in the first-line setting, due to high rates of uncontrolled hypertension, even for low to moderate risk stage 1 hypertensives
- ACEi and ARBs have different clinical effects. The efficacy and protective effects of ACEi have been demonstrated in thousands of patients, but not the same with ARBs
- Perindopril shows highly positive evidences of benefits in mortality and clinical endpoints in different clinical settings. The combination of perindopril/amlodipine is associated to great blood pressure reductions, high rates of BP control, and reduced BP variability

## Paralelismo entre a redução da PA e de eventos CV Metanálise de 354 estudos



Law MR et al, BMJ. 2003;326:1427-34.

# Combinações de Fármacos

## Associação de mecanismos de ação distintos

Sinergismo de ação

Contraposição de eventos adversos

Compatibilidade farmacocinética

Propriedades farmacológicas proporcionais

Maior eficácia anti-hipertensiva que as monoterapias

Resultados de ensaios clínicos que comprovem benefícios clínicos

## Efeitos da combinação de fármacos

Melhor controle da PA

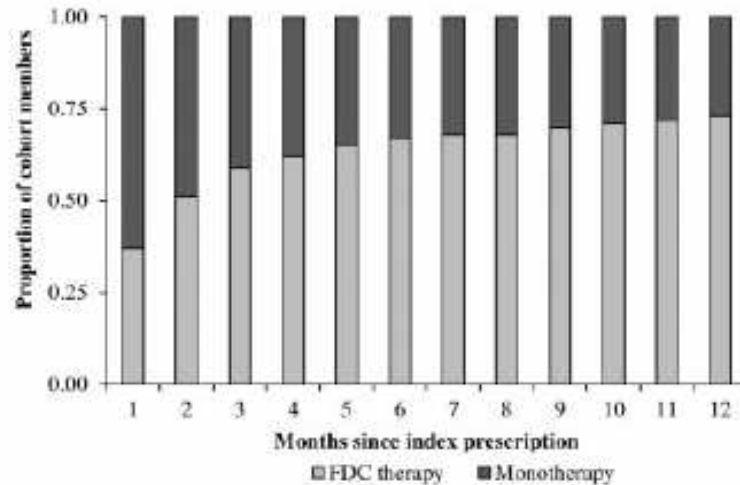
Possibilidade do emprego de menores doses

Menor chance de eventos adversos

Aumento da adesão ao tratamento

Redução da morbidade e mortalidade

## Combinação de Fármacos vs. Monoterapia



“Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs.monotherapy”

