ISSN 1519-7522

Revista Brasileira de HIPERTENSÃO

Brazilian Journal of Hypertension

VOLUME 11, NÚMERO 1, JANEIRO/MARÇO DE 2004

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Major Outcomes and Implications for Practice

ARTIGOS ORIGINAIS

Metanálises que avaliaram o impacto da elevação da pressão arterial: da década de 1990 até a metanálise de um milhão de indivíduos em 2002

Primeiros estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo

Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em indivíduos hipertensos idosos

Estudos que demonstraram quais os níveis ideais a serem atingidos com o tratamento anti-hipertensivo

Estudos que demonstraram benefícios além da redução da pressão arterial

Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em hipertensos com disfunção renal: nefroproteção

Tratamento da Hipertensão Arterial no paciente diabético

Estudo PROGRESS – comentários e perspectivas

Estudos que analisaram a regressão da hipertrofia ventricular esquerda no tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Estudos ALLHAT e ASCOT de dislipidemia

Mecanismos novos e antigos: estudos que compararam tratamentos anti-hipertensivos

COMUNICAÇÕES BREVES

Hipertensão arterial sistêmica em diabéticos do tipo 2

Leptina – conceitos básicos

CURSOS

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Como interpretar os resultados de estudos clínicos: Exemplos em Hipertensão Arterial Sistêmica

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Sistema renina-angiotensina: Bases fisiopatológicas

Sistema renina-angiotensina: O uso de drogas na prática clínica

LITERATURA ATUAL

Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension

A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial

CASO CLÍNICO

Hipertensão renovascular em paciente portadora de rim único

Indexada na base de dados LILACS

DEPARTAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

ISSN 1519-7522

Revista Brasileira de HIPERTENSÃO

Brazilian Journal of Hypertension

PUBLICAÇÕES DE 2004

Número 1 – Janeiro / Março
Estudos que mudaram paradigmas na Hipertensão
Evandro Tinoco Mesquita

Número 2 – Abril / Junho
Nutrição e Hipertensão Arterial
Paulo César Veiga Jardim e Estelamaris Tronco Monego

Número 3 – Julho / Setembro
Rigidez Arterial
Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Número 4 – Outubro / Dezembro
Hipertensão Refratária
Fernando Antônio de Almeida

PUBLICAÇÕES DE 2003

Número 1 – Janeiro / Março
Imagens em Hipertensão Arterial
Benedito Carlos Maciel

Número 2 – Abril / Junho
Exercício e Hipertensão
Carlos E. Negrão

Número 3 – Julho / Setembro
MRPA
Marco Antonio Mota Gomes

Número 4 – Outubro / Dezembro
Associação Fixa de Drogas
Andréa A. Brandão

EXPEDIENTE

Editor
Ferrnando Nobre

Editores-Assistentes
Álvaro Avezum
Andréa Araújo Brandão
Celso Amodeo
Flávio D. Fuchs
Marcelo Correia
Nereida Kilza da Costa Lima
Robson A. S. Santos

Editores Convidados
Paulo César Veiga Jardim
Estelamaris Tronco Monego

Secretária Executiva
Aparecida Luiza Rufato

Conselho Editorial

Álvaro Avezum (SP)
Antônio Carlos P. Barreto (SP)
Antônio Carlos P. Chagas (SP)
Antônio S. Sbissa (SC)
Armênio C. Guimarães (BA)
Ayrton Pires Brandão (RJ)
Carlos Alberto Machado (SP)
Celso Amodeo (SP)
Celso Ferreira (SP)
Dalton Vassalo (ES)
Dante M.A. Giorgi (SP)
Décio Mion Júnior (SP)
Edgard P. Melo (PE)
Eduardo B. Coelho (SP)
Eduardo M. Krieger (SP)
Eliudem G. Lima (ES)
Emílio A. Francischetti (RJ)
Flávio D. Fuchs (RS)
Gilson Soares Feitosa (BA)
Hélio B. Silva (SP)
Hélio C. Salgado (SP)
Hilton Chaves Jr. (PE)
Ínes Lessa (BA)
Joel Heimann (SP)
Jorge Pinto Ribeiro (RS)
José Antonio F. Ramirez (SP)
José Eduardo Krieger (SP)
José Gastão R. Carvalho (PR)
José Márcio Ribeiro (MG)
Maurício Wajngarten (SP)
Marcus V.B. Malachias (MG)
Michel Batlouni (SP)
Odair Marson (SP)
Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)
Paulo César B. Veiga Jardim (GO)
Paulo Toscano (PA)
Rafael Leite Luna (RJ)
Robson A. S. Santos (MG)
Rogério Baumgratz de Paula (MG)
Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Diretoria *(Biênio 2004/2005)*

Presidente	Antônio Felipe Simão
Presidente-Futuro	José Péricles Esteves
Presidente-Passado	Juarez Ortiz
Vice-Presidente	Dário Celestino Sobral Filho
Diretor Administrativo	José Geraldo de Castro Amino
Diretor de Relações Governamentais	Oscar Francisco Sanchez Osella
Diretor Financeiro	César Cardoso de Oliveira
Diretor de Comunicação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor de Qualidade Assistencial	Fábio Sândoli de Brito
Diretor Científico	Dikran Armaganijan
Diretor Executivo da SBC/FUNCOR	Raimundo Marques Nascimento Neto
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	José Benedito Buhatem
Coordenador de Normatizações e Diretrizes	Jorge Ilha Guimarães
Coordenador dos Departamentos	Jadelson Pinheiro de Andrade

Conselho Fiscal

Membros Efetivos	Aristóteles Comte de Alencar Filho
	João David de Souza Neto
	Paulo Ernesto Leães
Membros Suplentes	Mauricio Batista Nunes
	Renato Abdala Karam Kalil
	Ricardo Quental Coutinho

Diretoria (Biênio 2004/2005)

Presidente	Marco Antônio Mota Gomes
Vice-Presidente	Andrea Araujo Brandão
Secretário	Oswaldo Passarelli Junior
Tesoureiro	Marcio Kalil

SEGMENTO FARMA – Rua Cunha Gago, 412, 2º andar, cj. 21, Pinheiros – 05421-001 – São Paulo, SP. Fone/fax: 11 3039-5669. www.segmentofarma.com.br – e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br Diretor geral: Idelcio D. Patricio Diretor executivo: Jorge Rangel Diretor editorial: Mauricio Domingues Coordenadora editorial: Angela Helena Viel Assistente editorial: Tatiana Daré Diagramação: Miguel Luis Escamez Simon Revisão: Maria Grazia Ficher e Michel Kahan Apt Produção gráfica: Francisco Eugênio Fuentes e Fabio Rangel Gerentes de negócios: Aldo Vianna de Lima, Luciene Cervantes, Mauricio Luciano, Renato Almeida, Valéria Santos Silva Cód. da publicação: 0355.07.04

Revista Brasileira de
HIPERTENSÃO
Brazilian Journal of Hypertension

5 **CARTA DO EDITOR**

6 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

7 The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Major Outcomes and Implications for Practice
Suzanna Oparil

13 **EDITORIAL**
Evandro Tinoco Mesquita

ARTIGOS ORIGINAIS

15 Metanálises que avaliaram o impacto da elevação da pressão arterial: da década de 1990 até a metanálise de um milhão de indivíduos em 2002
Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho

19 Primeiros estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo
Eduardo Barbosa Coelho, Tufik José Magalhães Geleilete, Fernando Nobre

23 Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em indivíduos hipertensos idosos
Nereida Kilza da Costa Lima, Taciana Leonel Nunes

27 Estudos que demonstraram quais os níveis ideais a serem atingidos com o tratamento anti-hipertensivo
Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho

30 Estudos que demonstraram benefícios além da redução da pressão arterial
Fernando Antonio de Almeida

34 Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em hipertensos com disfunção renal: nefroproteção
Jorge Paulo Strogoff de Mattos, Jocemir Lugon

37 Tratamento da Hipertensão Arterial no paciente diabético
Maria Teresa Zanella

43 Estudo PROGRESS – comentários e perspectivas
Wille Oigman

47 Estudos que analisaram a regressão da hipertrofia ventricular esquerda no tratamento da hipertensão arterial sistêmica
Leandro Reis Tavares, Evandro Tinoco Mesquita

51 Estudos ALLHAT e ASCOT de dislipidemia
Maria Eliane Campos Magalhães, Andréa Araújo Brandão, Ayrton Pires Brandão, Elizabete Viana de Freitas, Roberto Pozzan

54 Mecanismos novos e antigos: estudos que compararam tratamentos anti-hipertensivos
Roberto Fiszman

COMUNICAÇÕES BREVES

Andréa Araújo Brandão

57 Hipertensão arterial sistêmica em diabéticos do tipo 2
Renata B. Portella, Cristiane M. M. de Moraes, Virginia S. Pinheiro, Anna Gabriela Fuks, Marcus M. S. Oliveira, Luiz Mauricio P. Fernandes, Marília B. Gomes

60 Leptina – conceitos básicos
Antonio Felipe Sanjuliani

CURSOS

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial
Álvaro Avezum

63 Como interpretar os resultados de estudos clínicos: Exemplos em Hipertensão Arterial Sistêmica
Alexandre Biasi Cavalcanti, Álvaro Avezum, Otávio Berwanger, Frederico Rafael Moreira, Helena Cristina Di Benedetto, Alexandre Gonçalves Sousa, Márcia Makdisse

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial
Nereida Kilza da Costa Lima e Robson A. S. Santos

67 Sistema renina-angiotensina: Bases fisiopatológicas
Walkyria O. Sampaio, Robson A. S. Santos

71 Sistema renina-angiotensina: O uso de drogas na prática clínica
José Francisco Kerr Saraiva

LITERATURA ATUAL

Flávio D. Fuchs

74 Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension
Comentários: Miguel Gus, Erlon Oliveira de Abreu Silva, Flávio Danni Fuchs

75 A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial
Comentários: Flávio Danni Fuchs, Erlon Oliveira de Abreu Silva, Miguel Gus

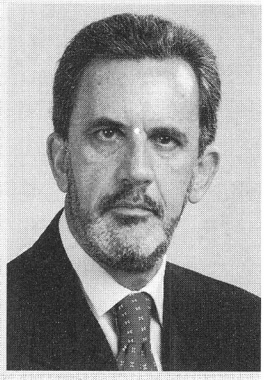
CASO CLÍNICO

Celso Amodeo

76 Hipertensão renovascular em paciente portadora de rim único
Eduardo Pimenta, Cléber Mesquita, Daniel Yamaguchi, Danielle Peixoto, Fabíola Sandoval, Flávio Borelli, Oswaldo Passarelli Jr., Celso Amodeo

79 **AGENDA 2004**

80 **CRITÉRIOS EDITORIAIS**



Em 9 de abril de 2003, morreu Dr. Robert Wilkins aos 96 anos.
Ele contribuiu de forma decisiva para demonstrar os danos decorrentes da elevação da pressão arterial e, paralelamente, desenvolveu a primeira e efetiva terapia medicamentosa para abaixar a pressão arterial.

Dr. Wilkins Iniciou suas pesquisas após a II Guerra Mundial na Universidade de Boston, em um momento em que iria opor-se ao conhecimento vigente de que a elevação da pressão arterial era fisiológica e, conseqüentemente, necessária à manutenção do fluxo sangüíneo.

Ele e seus colaboradores desenvolveram e usaram pela primeira vez, em 1949, a reserpina.

Nessa seqüência histórica de contribuições indeléveis ao conhecimento da hipertensão, Wilkins, em 1954, introduziu o conceito de tratamento *passo-a-passo* para a hipertensão e usou, mais uma vez pioneiramente, os diuréticos tiazídicos no tratamento anti-hipertensivo em 1958.

Juntamente com Eward D. Freis, (veja página 20), deu contribuição inigualável ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Muitas de suas conclusões e dos princípios de tratamento por ele aplicados nos hipertensos são ainda hoje utilizados.

Na década de 1950, estudos conduzidos para demonstrar a utilidade do tratamento anti-hipertensivo foram publicados, demonstrando os benefícios e a necessidade do tratamento anti-hipertensivo na população hipertensa adulta em geral.

Em seqüência, outras observações foram surgindo, demonstrando benefícios peculiares em grupos especiais como idosos, negros, diabéticos, nefropatas e outros.

O número de informações acumuladas nessa área de conhecimento é muito grande e, pela sua ampla aplicação prática, justificou a idealização e concretização deste número da **Revista Brasileira de Hipertensão,** tratando dos **Estudos que mudaram paradigmas na hipertensão**, com a competente editoração do Prof. Evandro Tinoco Mesquita e a colaboração de mais de duas dezenas de importantes profissionais ligados à pesquisa e ensino da hipertensão e ao atendimento do paciente hipertenso em nosso país.

Ao mesmo tempo, o artigo da Profª. Suzanna Oparil – *The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) – Major outcomes and implications for practice* –, a criação de duas novas seções: Medicina baseada em evidências e Hipertensão (editada pelo Prof. Álvaro Avezum) e Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial (sob responsabilidade da Profª. Nereida Kilza da Costa Lima e do Prof. Robson dos Santos) constituem-se aspectos notáveis deste número.

Igualmente, passamos a contar com a competência do Prof. Flávio D. Fuchs, juntamente com sua equipe de trabalho na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como editor responsável pela seção de análises de estudos clínicos de impacto prático que estão sendo discutidos neste número, nas páginas 74 e 75.

Ensejamos que tenham todos muito agradável e útil leitura.

Fernando Nobre
Editor

Tempos novos, idéias revigoradas

Um grupo novo de colegas assume os destinos do Departamento de Hipertensão da SBC no biênio 2004–2005. Na diretoria eleita, além do presidente, fazem parte Andréa Brandão na vice-presidência, Osvaldo Passarelli na secretaria e Marcio Kalil na tesouraria. O grupo de colaboradores, que sempre foi grande, agora será ampliado com a constituição de vários grupos-tarefa. Assim, teremos: coordenando a vitoriosa *Revista Brasileira de Hipertensão*, Fernando Nobre; coordenando o relacionamento com as outras instituições, principalmente as governamentais, Carlos Machado; coordenando os projetos de Educação Continuada, Flávio Fuchs; coordenando o projeto de edição do livro intitulado "Hipertensão e síndrome metabólica", Andréa Brandão; coordenando o projeto de assinaturas de periódicos estrangeiros, Osvaldo Passarelli; coordenando a tarefa de viabilizar um novo formato para a nossa página na internet, Paulo Toscano; coordenando o Projeto de Educação Popular, Clovis Andrade; coordenando a tarefa que visa à adesão de novos sócios, Marta Neder e, finalmente, o projeto que irá viabilizar o Encontro Multidisciplinar na cidade de Recife, ainda em 2004, está a cargo de Hilton Chaves.

Os grupos-tarefa serão constituídos por outros colegas identificados com cada tipo de trabalho e terão liberdade para propor e executar as atividades propostas. A relação entre os membros da Diretoria eleita, e desta com os grupos-tarefa, terá como princípio a colegialidade, onde a figura do presidente deve ser vista simplesmente como a de um dos membros que se colocaram a serviço do *Departamento* para esse próximo biênio.

Tempos novos, idéias revigoradas. O título demonstra bem o desejo de anunciar um tempo novo no *Departamento*, com o compromisso de dar prosseguimento a todas as ações desenvolvidas na gestão anterior, mas com um dinamismo novo e uma identidade própria. O *Departamento de Hipertensão* é tão grandioso que não pode ser construído a partir do esforço de uma ou de outra pessoa, mas a partir de um esforço coletivo de todas as diretorias que vêm escrevendo a sua história desde a sua criação. Cada diretoria que passa deixa a sua marca e registra o seu compromisso de realizações. A gestão de Carlos Machado marcou a aproximação do *Departamento* e da própria *SBC* com o setor público do país e, sob a sua coordenação, foi desenvolvido o maior plano de reorganização do atendimento aos hipertensos e diabéticos que se conhece.

Ainda aprendendo com o presidente anterior, desejamos anunciar a intenção de seguir submetendo ao *Conselho de Ex-presidentes* todos os projetos que serão implementados na nossa gestão.

Desejamos aos leitores de nossa *Revista Brasileira de Hipertensão* um 2004 iluminado, de muito trabalho e conquistas para todos.

Marco Antônio Mota Gomes

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Major Outcomes and Implications for Practice

Suzanne Oparil[1]

ABSTRACT

ALLHAT is the largest randomized controlled outcome trial of antihypertensive treatment and the only such trial to include a diverse population with high representation of subgroups of special interest in the treatment of hypertension, i.e., the elderly, diabetics, blacks and hispanics. The trial was carried out in a variety of practice-based settings and compared 3 of the most commonly used newer classes of antihypertensive agents to the best studied of the older classes, and thus is readily generalizable to clinical practice. The outcomes were remarkably consistent among prespecified subgroups defined by age, sex, and diabetes status, underscoring the generalizability of the results. Limitations of ALLHAT, acknowledged by the authors and discussed in the accompanying editorial, include: 1) the failure to achieve identical blood pressures in all treatment groups, a particular problem in the black subgroup; 2) a trial design that resulted in a somewhat artificial regimen of step-up drugs (no diuretics or CCBs allowed) in the ACE inhibitor group; 3) uncertainty about whether the results can be extrapolated from the specific drugs tested to other drugs of the same class; and 4) omission of newer agents, released since ALLHAT was designed, such as angiotensin-receptor blockers and selective aldosterone receptor antagonists, and of ß-blockers, which are often used to treat hypertension in high risk persons. Despite these shortcomings, some of which are inherent in any randomized, controlled trial, the results of ALLHAT provide convincing evidence that thiazide type diuretics are the best initial therapy for hypertension in a high risk U.S. population.

KEY WORDS

Hypertension, diuretic, angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium channel blocker, alpha-blocker.

INTRODUCTION

Antihypertensive therapy is well established to reduce hypertension-related morbidity and mortality, but the optimal first-step therapy is unknown. In particular, the relative value of newer classes of antihypertensive agents, e.g., angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and calcium channel blockers (CCBs) compared with older agents (thiazide diuretics and ß-blockers) is unclear[1]. The ability of some classes of antihypertensive agents to reduce the risk of coronary heart disease (CHD) has been questioned, and the relative benefit of various agents in high-risk hypertensive subgroups such as older persons, black persons, and persons with type 2 diabetes is not yet established.

The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) was designed to determine whether treatment with a CCB, an ACE inhibitor, or an α-adrenergic blocker lowers the incidence of CHD or other cardiovascular disease (CVD) events vs. treatment with a diuretic. ALLHAT tested whether the occurrence of fatal CHD or nonfatal myocardial infarction (the primary outcome) is lower for high-risk patients with hypertension treated with a CCB (represented by amlodipine), an ACE inhibitor (represented

1 Vascular Biology and Hypertension Program of the Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, USA. Correspondence to: Suzanne Oparil, M.D. Professor of Medicine, Physiology & Biophysics, Director, Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham, 703 19th Street South, ZRB 1034, Birmingham, AL 35294-0007, USA – Phone: (205) 934-2580, Fax: (205) 975-5119 , e-mail: soparil@uab.edu

by lisinopril) or an α-blocker (represented by doxazosin), each compared with diuretic treatment (represented by chlorthalidone)[2]. Secondary outcomes included all-cause mortality, stroke, and other CVD events.

STUDY DESIGN AND BASELINE DATA

ALLHAT was a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial conducted from February 1994 through March 2002. ALLHAT enrolled 42,418 participants aged 55 years or older with hypertension and at least 1 other CHD risk factors from 623 North American centers, many of which were community-based and had no prior research experience. Participants were randomly assigned to receive chlorathalidone, 12.5 to 25 mg/d (n = 15255); amlodipine, 2.5 to 10 mg/d (n = 9048); lisinopril, 10 to 40 mg/d (n = 9054) or doxazosin, 2 to 8 mg/d (n = 9067) for a planned follow-up of 4 to 8 years. Goal blood pressure was < 140/90 mm Hg achieved by titrating the assigned study drug and adding open-label step 2 (atenolol, clonidine or reserpine, at the physician's direction) or step 3 (hydralazine) agents when necessary.

DOXAZOSIN ARM

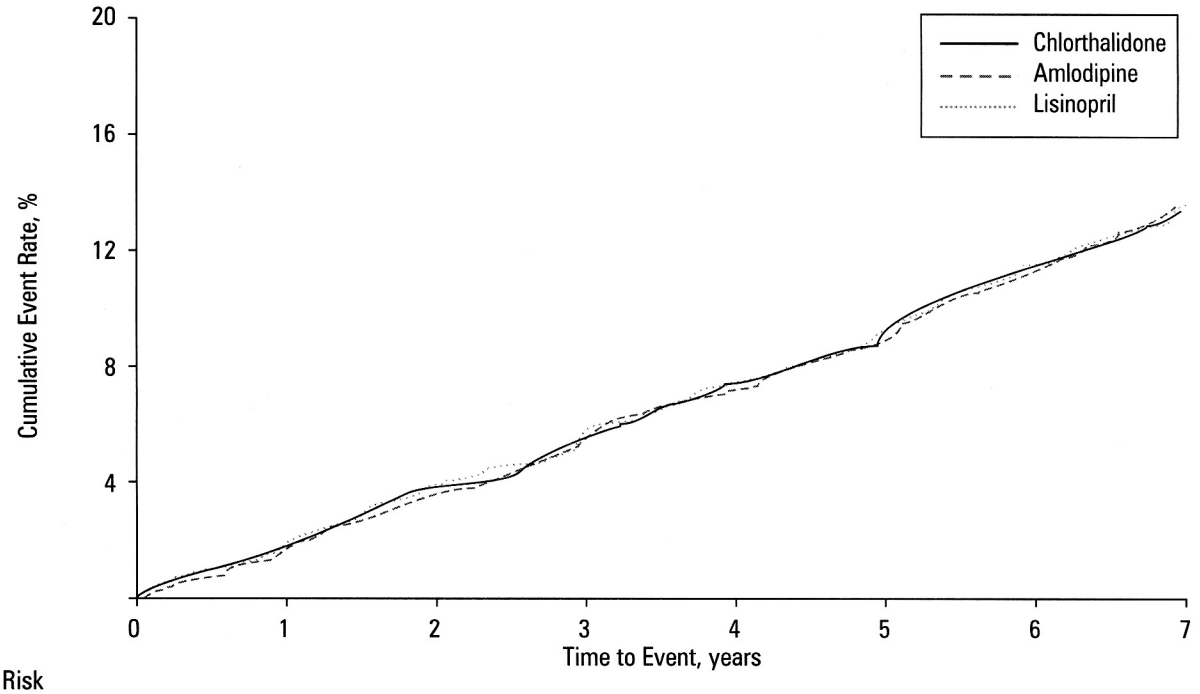
The doxazosin arm of the trial was terminated early because of an increased incidence of major CVD events, particularly heart failure, and a very low likelihood of observing a significant difference for the primary outcome by the scheduled end of the trial[3, 4]. Early termination of the doxazosin arm of ALLHAT has been questioned by some, in part because of uncertainty of the heart failure diagnosis as specified in the protocol and because of design issues (e.g. no washout period for some participants, lack of information about previous antihypertensive therapy, lack of central review of endpoints) that may have caused heart failure to be overdiagnosed in ALLHAT[5]. Subsequent central review of a sample of cases showed high adherence to ALLHAT heart failure criteria, as well as objective evidence of left ventricular dysfunction and high case fatality rates (~ 20% in 2 years) for ALLHAT participants diagnosed with heart failure[6,7]. The twofold increased risk for heart failure among ALLHAT participants taking doxazosin was found to be attenuated but not eliminated by adding other antihypertensive drugs[4,7]. The observed difference in systolic blood pressure (~ 3 mmHg greater in the doxazosin group) did not account for the increased risk of heart failure and other major CVD events in doxazosin treated participants compared to the chlorthalidone group. On the basis of this excess of secondary endpoints, the ALLHAT leadership did not recommend doxazosin as first line therapy for older hypertensive patients with other CVD risk factors. They did not, however, rule out use of doxazosin (and other α-blockers) as part of a multidrug regimen for treating hypertension alone or hypertension in persons with symptoms of benign prostatic hyperplasia, which was not tested in ALLHAT. Outcomes for the 9067 participants randomized to doxazosin were not discussed in the final paper[2].

OUTCOMES

During a mean follow-up of 4.9 years, the primary outcome occurred in 2,956 participants with no difference between treatments (Figure 1). Compared with chlorthalidone (6-year rate, 11.5%), the relative risks (RRs) were 0.98 (95%, CI, 0.90-1.07) for amlodipine (6-year rate, 11.3%) and 0.99 (95% CI, 0.91 – 1.08) for lisinopril (6-year rate, 11.4%). Similarly, all-cause mortality did not differ between groups. Five-year systolic blood pressures were significantly higher in the amlodipine (0.8 mm Hg, P =.03) and lisinopril (2 mm Hg, P < .001) groups compared with chlorthalidone, and 5-year diastolic blood pressure was significantly lower with amlodipine (0.8 mm Hg, P < 001). For amlodipine vs chlorthalidone, secondary outcomes were similar except for a higher 6-year rate of heart failure with amlodipine (10.2% vs 7.7%; RR, 1.38; 95% CI, 1.25 – 1.52) (Figure 2). For lisinopril vs chlorthalidone, 6-year rates of combined CVD (33.3% vs 30.9%; RR, 1.10; 95% CI, 1.05 – 1.16); stroke (6.3% vs 5.6%; RR, 1.15; 95% CI, 1.02 – 1.30); and heart failure (8.7%vs 7.7%; RR, 1.19; 95% CI, 1.07 – 1.31) were higher with lisinopril (Figure 2).

Treatment effects for all outcomes were consistent across 3 of the 4 predefined subgroups (age, sex, diabetic status) for both the CCB-diuretic and ACE inhibitor-diuretic comparisons (Figures 3 and 4). Among black participants, however, the RRs (lisinopril vs chlorthalidone) were 1.40 (95% CI, 1.17 – 1.68) for stroke and 1.19 (95% CI, 1.09 – 1.30) for combined CVD, respectively, significantly higher than in nonblacks. Mean follow-up systolic blood pressure was 4 mm Hg higher in lisinopril-treated than in chlorthalidone-treated blacks. Adjustment for follow-up blood pressure as time-dependent covariates in a Cox proportional hazards regression model reduced the RRs for stroke (1.40 to 1.35) and heart failure (1.32 to 1.26) only slightly in the black subgroup.

The primary safety outcomes were hospitalization for gastrointestinal bleeding, which did not differ significantly between treatment groups, and angioedema, which occurred more frequently (38 of 9054 participants, 0.4%) in the lisinopril than in the chlorthalidone (8 of 15255, 0.1%) or amlodipine (3 of 9048, < 0.1%) groups. ACE inhibitor-related angioedema was more frequent in blacks (23 of 3210, 0.7%) than in nonblacks (15 of 5844, 0.3%). The only death from angioedema was in the lisinopril group.



No. at Risk								
Chlorthalidone	15255	14477	13820	13102	11362	6340	2956	209
Amlodipine	9048	8576	8218	7843	6824	3870	1878	215
Lisinopril	9054	8535	8123	7711	6662	3832	1770	195

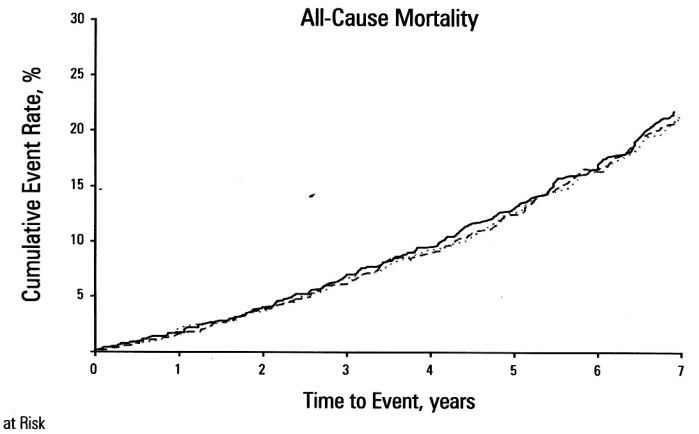
Figure 1.Cumulative Event Rates for the Primary Outcome (Fatal Coronary Heart Disease or Nonfatal Myocardial Infarction) by Treatment Group. No significant difference was observed for amlodipine (relative risk [RR], 0.98; 95% 1.08; P = 81) vs chlorthalidone with a mean follow-up of 4.9 years. *JAMA* 2002; 288: 2281-2997.

DISCUSSION

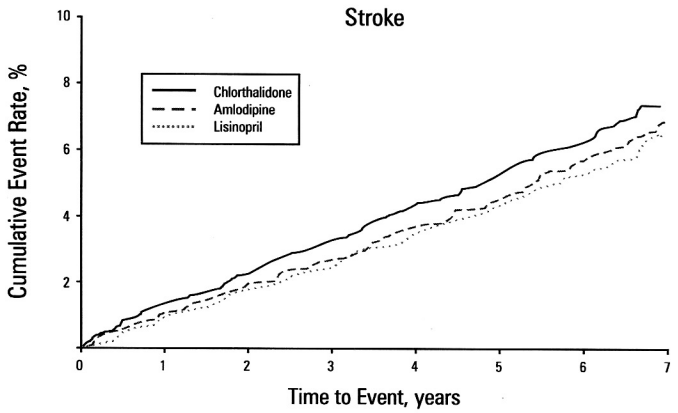
The finding of no significant differences in CHD and stroke rates between chlorthalidone and amlodipine-based treatment in ALLHAT is consistent with results of previous placebo-controlled trials, the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and the Systolic Hypertension in Europe trial (Syst Eur), in which similar reductions in major CHD events and stroke were observed with a thiazine-like diuretic and a dihydropyridine-CCB [8, 9]. Published active-controlled trials that compared CCBs with traditional diuretic and ß-blocker-based treatments showed trends favoring CCB-based therapy for stroke and traditional treatment for CHD, with no difference for all-cause mortality [1]. Importantly, ALLHAT reported more strokes and CHD events than the previously reported trials combined, adding weight to the conclusion that CCB-based and diuretic-based regimens are equally effective in preventing these outcomes. In contrast, prior studies had reported higher rates of heart failure with CCB (both dihydropyridine and non-dihydropyridine) based treatment than with traditional regimens, a finding confirmed by ALLHAT [1].

Lisinopril-based treatment was associated with poorer blood pressure control and a 10% greater rate of combined CVD due to increased stroke, heart failure, angina and coronary revascularization compared to chlorthalidone treatment. These differences between ACE inhibitor and diuretic treatment were present in all 4 prespecified subgroups, even diabetics, in whom ACE inhibitor treatment would be expected to be superior, and were even greater in blacks. The latter observation is consistent with reports of poorer blood pressure responses to ACE inhibitors[10] and lesser effects of ACE inhibitors in secondary prevention of heart failure in blacks[11]. Importantly, although the differential responses for disease outcomes and blood pressure responses are in parallel, the differences in outcomes were not substantially reduced by statistically adjusting for systolic blood pressure.

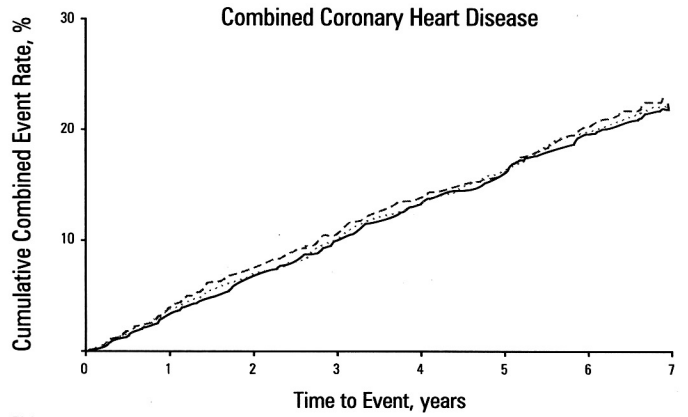
The authors' main conclusion from ALLHAT, supported by the accompanying editorial[12], was that thiazide-type diuretics are superior in preventing 1 or more major forms of CVD and are less expensive and therefore should be preferred for first-step antihypertensive therapy.



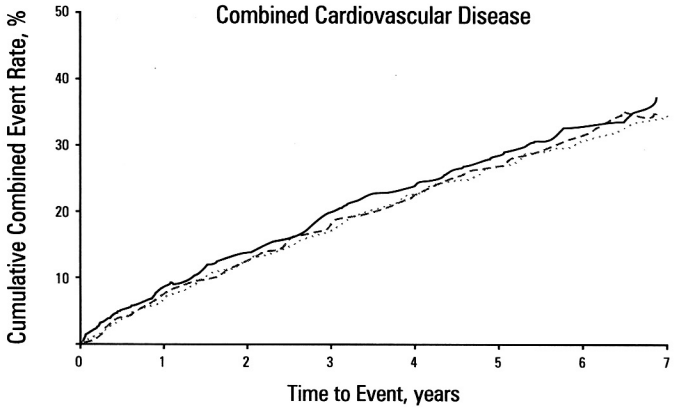
No. at Risk								
Chlorthalidone	15255	14933	14564	14077	12480	7185	3523	428
Amlodipine	9048	8847	8654	8391	7442	4312	2101	217
Lisinopril	9054	8853	8612	8318	7382	4304	2121	144



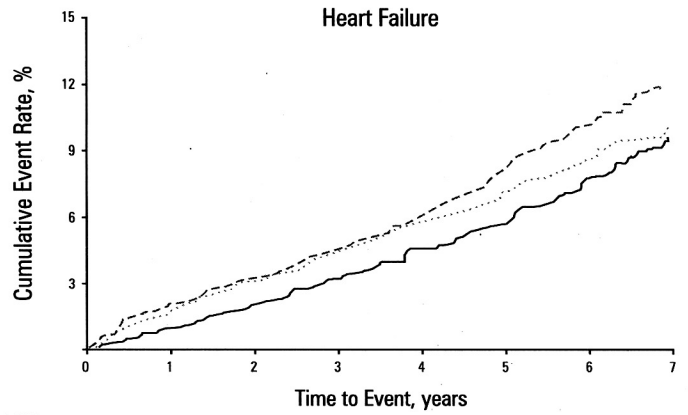
	15255	14515	13934	13309	11570	6385	3217	567
	9048	8617	8271	7949	6937	3845	1813	506
	9054	8543	8172	7784	6765	3891	1828	949



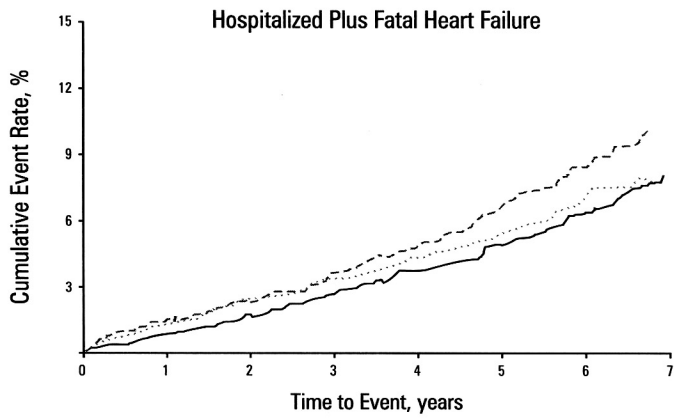
No. at Risk								
Chlorthalidone	15255	14211	13320	12415	10587	5804	2598	187
Amlodipine	9048	8428	7940	7422	6357	3512	1672	142
Lisinopril	9054	8347	7789	7264	6207	3461	1622	170



	15255	13752	12594	11517	9643	5167	2362	288
	9048	8118	7451	6837	5724	3049	1411	153
	9054	7962	7259	6631	5560	3011	1375	139



No. at Risk								
Chlorthalidone	15255	14528	13898	13224	11511	6369	3016	384
Amlodipine	9048	8535	8185	7801	6785	3775	1780	210
Lisinopril	9054	8496	8096	7689	6698	3789	1837	313



	15255	14556	13962	13312	11606	6443	3130	396
	9048	8579	8251	7884	6806	3833	1821	216
	9054	8538	8169	7780	6768	3895	1894	322

Figure 2. Cumulative Event Rates for All-Cause Mortality, Stroke, Combined Coronary Heart Disease, Combined Cardiovascular Disease, Heart Failure, and Hospitalized Plus Fatal Heart Failure by Treatment Group. *JAMA* 2002;288:2281-2997.

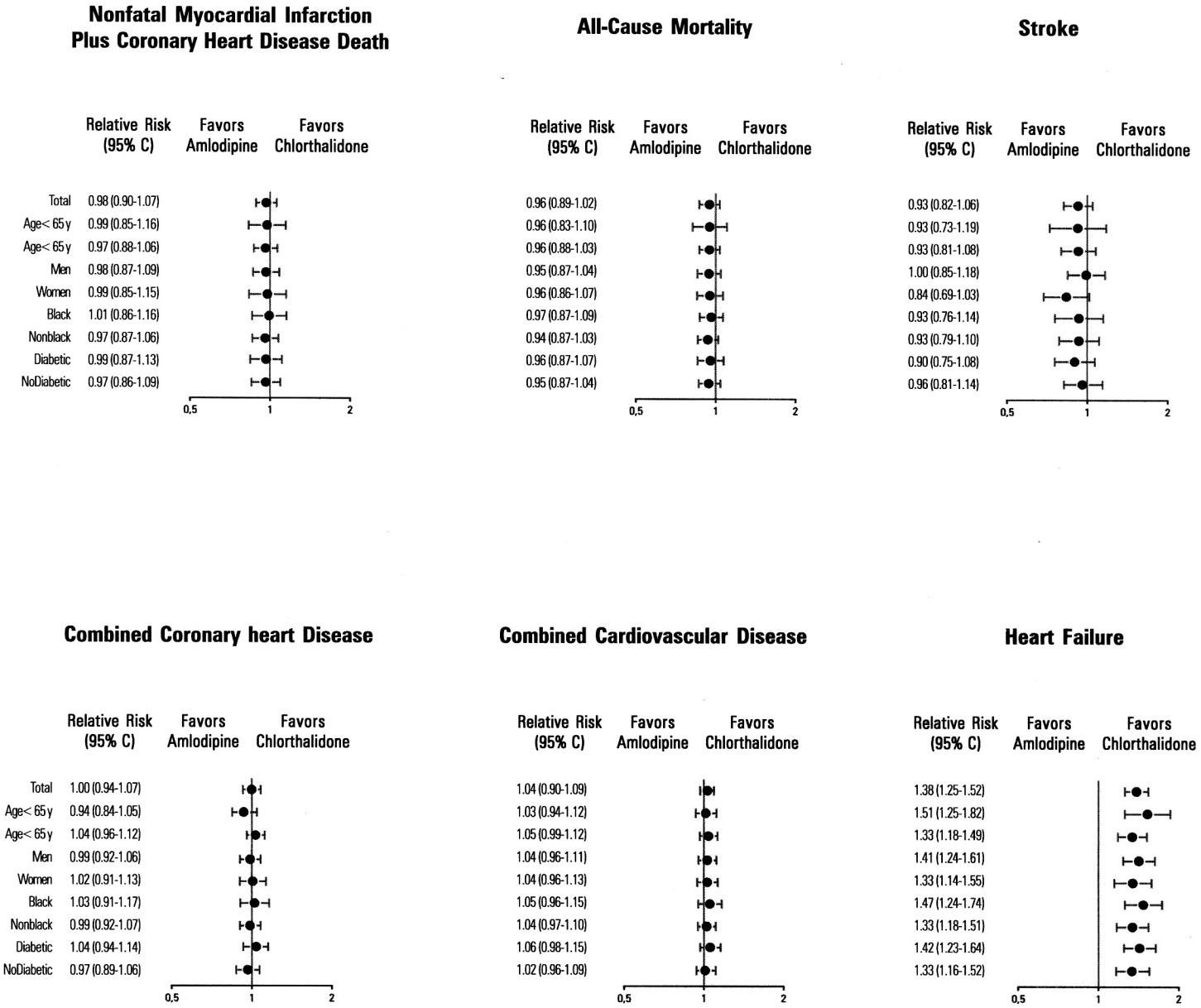


Figure 3. Relative Risks and 95% Confidence Intervals (CIs) for Amlodipine/Chlorthalidone Comparisons in Prespecified Subgroups. *JAMA* 2002;288:2281-2997

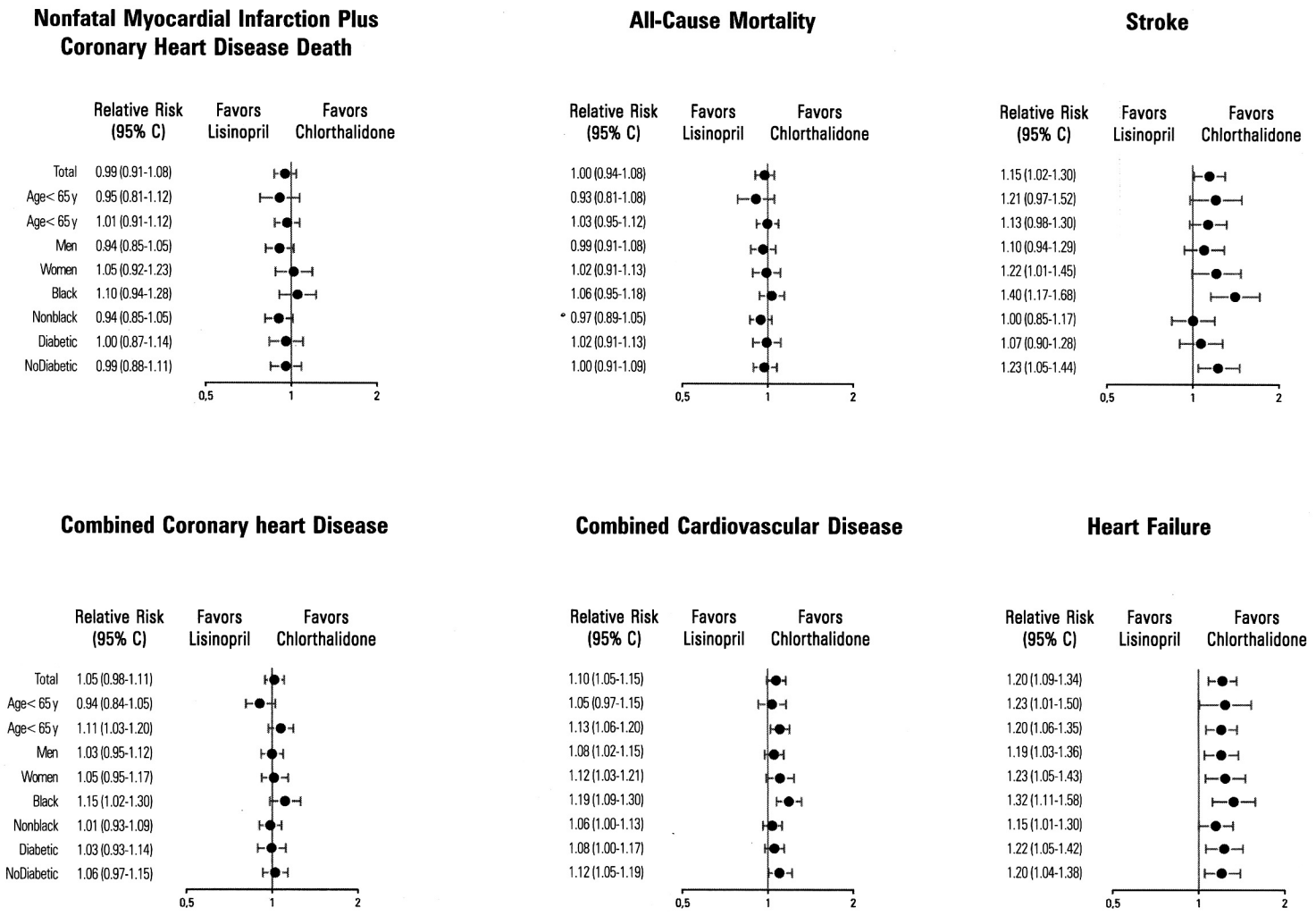


Figure 4. Relative Risks and 95% Confidence Intervals (CIs) for Lisinopril/Chlorthalidone Comparisons in Prespecified Subgroups. *JAMA* 2002;288:2281-2997.

REFERENCES

1. 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.
2. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342-60.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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.
4. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:313-20.
5. Weber, MA. The ALLHAT report: a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens* 2003;5:9-13.
6. Piller LB, Davis BR, Cutler JA, et al for the ALLHAT Collaborative Research Group. Validation of heart failure events in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants assigned to doxazosin and chlorthalidone. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine 2002*; 3:10-8.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Diuretic versus α-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239-46.
8. SHEP Cooperative Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;261:3255-64.
9. 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.
10. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, et al. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160:825-31.
11. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001; 344:1351-7.
12. Appel LJ. The verdict from ALLHAT-Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002:288:3039-41.

"Devemos ser audazes na procura da verdade. Mesmo que não a encontremos, pelo menos ficaremos mais perto dela."

Galeno (130-200 a.C.

O convite para ser o editor responsável deste número, que contempla os principais estudos dos últimos cinqüenta anos – durante os quais os avanços na terapêutica medicamentosa anti-hipertensiva é motivo de orgulho – deve-se à minha atuação como membro do comitê de Cardiologia Baseada em Evidências (CABE) da SBC, já que atuo como cardiologista clínico, não exercendo uma atividade especializada na área de hipertensão arterial. Nós, membros da CABE, temos promovido uma ampla disseminação da sistemática de avaliação crítica dos ensaios clínicos, particularmente aqueles ligados à terapêutica cardiovascular.

Eu encaro o ensaio clínico como uma ferramenta importante para auxiliar a conduta médica, porém devemos identificar suas limitações e as suas particularidades, importantes no momento de sua incorporação à prática clínica. Eles evoluíram juntos como uma ferramenta para solucionar os problemas da prática frente aos crescentes avanços científicos, auxiliando na definição do que deve ou não ser incorporado.

A ciência deve ser entendida como uma forma particular de operar a realidade, uma forma rigorosa e metódica, que essencialmente explica fenômenos, quaisquer que sejam. Existem vários outros modos de olhar a realidade: as artes, o esoterismo, o ocultismo, a magia... Parece-me que o modo científico é responsável pelos maiores avanços de nossa civilização, sem deméritos para as outras maneiras de olhar. A explicação científica é, em última análise, um mecanismo gerativo do que se quer explicar, se ela não é capaz de reproduzir o entendimento do fenômeno a ser explicado, não é ou deixou de ser científica. Este modo particular de explicar a realidade vem dia-a-dia revolucionando as nossas vidas nos últimos cinco séculos. O método científico surge no século XVI, e tem fundamentado os principais avanços de nossa história, transformando o entendimento do que somos, da nossa experiência do viver, ampliando a compreensão e as formas de tratamento das nossas enfermidades.

A medicina surge junto com o homem e constitui-se o mais elementar sentimento de compaixão com o sofrimento alheio. O sentimento pré-histórico do médico nunca mudou nem mudará. O que muda, desde então, são essencialmente os métodos médicos, cada vez mais científicos e menos mágicos, e a incorporação tecnológica com o grande poder transformador desta realidade. Os métodos médicos iniciam-se com poções mágicas, ervas e sangrias. A ciência médica foi erguida a partir do século XVII e no decorrer do século XVIII, com o advento da ciência experimental, graças aos trabalhos dos primeiros médicos experimentadores – cientistas, apaixonados pela explicação – como William Harvey e Claude Bernard. Os avanços são vertiginosos, hoje devemos estar conscientes dos avanços e das potencialidades como a regeneração tecidual por células-tronco, vacinas de DNA e métodos moleculares de diagnóstico. É o início de uma grande revolução. Somos capazes de reconstruir nossos corpos, modificar nossas essências moleculares – os genes – e estamos nos misturando com máquinas através da nanotecnologia e criando vida artificial com a cibernética.

O indiscutível progresso científico da medicina tem contribuído para a longevidade de nossa espécie em nosso planeta; temo pela diminuição da vida de outras espécies, mas não nos cabe este complexo assunto aqui. Ao longo dos séculos, o médico veio desenvolvendo um raciocínio para intervenções terapêuticas, tendo como base, inicialmente, energias, espíritos, humores e, mais recentemente, o conhecimento da gênese e progressão das doenças, assim como a sua experiência obtida a partir da resposta dos pacientes às intervenções (cura, alívio sintomático ou ausência de reação).

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 13-14, 2004.

Nos últimos 50 anos, uma verdadeira revolução vem ocorrendo no campo da produção do conhecimento médico, fruto das constantes pesquisas médicas que geram novas evidências científicas, balizando a escolha terapêutica que no passado se baseava apenas na experiência pessoal e mesmo em experiências de outros colegas. Hoje, qualquer tipo de terapêutica, seja um medicamento, um aparelho como um marcapasso, ou mesmo o implante com células-tronco no coração, deve passar pelo crivo da investigação científica, um norte teórico para a prática clínica dos dias de hoje.

A Medicina Baseada em Evidências teve seu nascimento no Canadá, nos anos 80, através do brilhante epidemiologista Dr. David Sackett, um homem arguto que revolucionou a prática médica na Universidade MacMaster. A organização e a disseminação dos ensaios clínicos multicêntricos é fruto da escola de Oxford, e foi um dos seus famosos discípulos o Dr. Salim Yussuff que cunhou o termo Cardiologia Baseada em Evidências.

A moderna pesquisa clínica envolve fundamentos sólidos de metodologia científica, treinamento dos profissionais, coleta de dados, análise criteriosa dos resultados, aplicação dos conceitos de bioética, auditorias nacionais e internacionais, constituindo avanço médico pela informação produzida dentro destas condições específicas, traduzindo um rigor metodológico, em que a análise matemática dos dados médicos (bioestatísca) nos auxilia a estabelecer evidência de relação causal entre a terapêutica instituída e o beneficio alcançado.

Portanto, a incorporação de novas terapêuticas depende da geração dessas evidências científicas e da avaliação dos seus resultados pela comunidade científica, passando então a ser considerados eficazes e seguros, e por isso, recomendados para o uso no dia-a-dia.

A pressão arterial elevada foi encarada durante décadas por nós, clínicos, de uma maneira simplificada – hipertensão arterial sistêmica. Atualmente, há uma importante mudança em se olhar o paciente com aumento de pressão arterial, identificando correlações e associações deste achado anormal com desordens em diferentes vias metabólicas, dislipidemia aterôgenica, diabetes melito, estado pró-inflamatório e alterações pró-trombóticas.

Portanto, devemos ampliar o nosso olhar reducionista de apenas baixar a pressão arterial e identificar modelos mais complexos que possam ajudar a entender os fenômenos biológicos na saúde e na doença, que muitas vezes são ignorados por modelos científicos tradicionais. Devemos manter essas idéias em mente ao nos depararmos com novos resultados e conclusões do último estudo.

Os ensaios clínicos são construídos para responder questões clínicas relevantes que devem estar apoiadas em desfechos clínicos e redução de mortalidade global: mortalidade cardiovascular, IAM, AVC, IC e doença renal terminal.

O progresso da ciência básica é o grande motor de novos horizontes, em função dele as explicações científicas são geradas e dele vêm também as perguntas para a pesquisa clínica. Certamente, na área da hipertensão arterial, a cada dia, novas teorias científicas são geradas, ampliando assim os nossos questionamentos como clínicos.

Portanto, a identificação de novos eixos fisiopatológicos, em que as formulações anti-hipertensivas possam atuar favoravelmente, é fundamental para que possamos desenvolver estudos clínicos em pacientes hipertensos. Hoje, observamos o crescente interesse na ação dos agentes hipotensores na prevenção do diabetes, no aparecimento de demência vascular, na redução e na melhoria da função endotelial. Esses novos desfechos são motivos de questionamento sobre o real valor para incorporação desses novos paradigmas, porém a ciência é construída quando se combina um conceito inovador e um ensaio clínico metodologicamente bem elaborado.

A pesquisa clínica, através dos ensaios randomizados, trouxe alguns importantes ensinamentos na área da hipertensão arterial, tais como: a) identificação de diferentes níveis ideais para controle de pressão arterial em diferentes populações de hipertensos; b) maior eficácia dos tiazídicos como monoterapia para redução de eventos cardiovasculares; c) importância decisiva do controle dos níveis pressóricos para alcance da redução da morbimortalidade; d) necessidade freqüente de associação de fármacos para o controle da pressão arterial; e) benefícios alcançados com as mudanças de hábitos de vida; f) importância do uso da aspirina e vastatina em indivíduos hipertensos de alto risco; g) potencial de determinados grupos de medicamentos hipotensores, reduzindo a progressão da doença hipertensiva, do surgimento da IC e do diabetes.

A investigação científica é uma busca incessante da resolução dos problemas humanos com base na demonstração da verdade, da forma mais independente possível de dogmas religiosos, políticos ou não-científicos possíveis. Porém, devemos salientar que a ciência lida com incertezas e muitas imprecisões e, portanto, nos obriga a uma postura humilde, crítica e cética (no bom sentido) em relação às bases do pensamento científico contemporâneo.

O resultado de um novo estudo clínico somente se aproxima da verdade científica que tanto buscamos quando é bem planejado, adequadamente realizado e analisado. Todos os estudos clínicos, como obras humanas, estão sujeitos a imperfeições (erros ou vieses), podendo apresentar uma determinada evidência de benefício e, após meses ou anos, serem suplantados por outro de melhor qualidade.

Por fim, a escolha dos autores para revisitar os principais estudos clínicos dos últimos 50 anos envolveu opções pessoais. Sendo assim, a responsabilidade de escutar o leitor é toda minha e gostaria de receber o seu comentário via correio eletrônico: *etmesquita@uol.com.br.*

Evandro Tinoco Mesquita
Editor convidado

Metanálises que avaliaram o impacto da elevação da pressão arterial: da década de 1990 até a metanálise de um milhão de indivíduos em 2002

Meta-Analysis that evaluated the impact of blood pressure elevation: from the 90´s to the meta-analysis of one million individuals in 2002

Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho[1]

RESUMO

A hipertensão arterial é um importante fator de risco cardiovascular. Sua definição e classificação têm sofrido modificações conforme novos conhecimentos epidemiológicos e experimentais. Metanálises podem sintetizar dados dispersos e produzir estimativas de risco mais confiáveis. A metanálise de 61 estudos observacionais prospectivos com 1 milhão de indivíduos representou um marco no estudo da epidemiologia da pressão arterial e de seu papel como fator de risco cardiovascular. Diferenças de 20 mmHg na pressão sistólica e/ou de 10 mmHg na pressão diastólica estão associadas com reduções de risco de um terço a dois terços (33% a 66%) para mortalidade por infarto cerebral, por doença coronária e por qualquer doença vascular. O risco para mortalidade vascular começa a progredir a partir de 115 mmHg de pressão sistólica e 75 mmHg de pressão diastólica. Indivíduos com risco cardiovascular mais elevado, incluindo os idosos, deveriam receber tratamento anti-hipertensivo que tivessem como meta a normalização da pressão arterial (< 120/80 mmHg).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, metanálise, prognóstico

ABSTRACT

Arterial hypertension is an important cardiovascular risk factor. Its definition and classification have been modified according to new epidemiologic and experimental data. Meta-analysis can synthesize spreaded out data and produce more reliable risk estimates. The meta-analysis of 61 prospective observational studies with one million individuals represented a landmark study on the epidemiology of blood pressure as well as on its role as a risk factor. Differences of 20 mmHg in systolic and/or 10 mmHg diastolic blood pressure are associated with risk reduction of one to two thirds (33% to 66%) for cerebral infarction, for coronary disease and for any vascular death. Risk for vascular mortality increases starting from 115 mmHg systolic and from 75 mmHg diastolic. Individuals at high cardiovascular risk, including the elderly, should be treated aiming at blood pressure normalization (< 120/80 mmHg).

KEY WORDS

Arterial hypertension, meta-analysis, prognosis

Metanálise é uma abordagem analítica quantitativa que combina sistematicamente os resultados de pesquisas já realizadas sobre um determinado tópico[1]. Seu objetivo é sintetizar a totalidade da pesquisa disponível. Esta síntese é apresentada como uma estimativa pontual (risco relativo, por exemplo) e uma medida de precisão, usualmente o intervalo de confiança. Como muitas vezes nas pesquisas clínicas o tamanho da amostra pode ser inadequado ou insuficiente, a reunião de dados de vários estudos semelhantes é um recurso que aumenta a precisão da estimativa e o seu poder estatístico, reduzindo a probabilidade de erro do tipo II (falso-negativo).

Diferentes tipos de desenho de pesquisa podem ser submetidos a metanálises. Ensaios clínicos randomizados,

1 Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.
Correspondência para: Av. Rio Branco, 354 - sala 307, centro - Florianópolis - SC - CEP 88015-200, e-mail: mario@hu.ufsc.br

por exemplo, podem ser combinados para se obter uma estimativa mais precisa quanto à eficácia de uma intervenção, sendo esta a forma de metanálise mais freqüente na literatura médica. Por outro lado, estudos observacionais prospectivos também podem ser combinados e produzir estimativas sobre o impacto de fatores de risco sobre eventos futuros.

HIPERTENSÃO E RISCO CARDIOVASCULAR

A pressão arterial correlaciona-se fortemente com o risco cardiovascular. Essa correlação foi demonstrada em múltiplos estudos epidemiológicos, assim como em ensaios clínicos randomizados que demonstraram a importância da redução da pressão arterial na redução de incidência da morbimortalidade cardiovascular.

O estudo ecológico dos Sete Países demonstrou uma relação direta entre as pressões sistólica e diastólica e a mortalidade por doença coronária[2]. Estes dados mostraram que o aumento de 10 mmHg na mediana da pressão arterial sistólica estava associado ao aumento de duas vezes no risco de morte por coronariopatia. Usando dados individuais, o estudo MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*)[3] mostrou um aumento da mortalidade por doença coronária com níveis progressivos de pressão arterial em um seguimento de 11,6 anos. Posteriormente, uma metanálise de nove estudos observacionais prospectivos, incluindo 418.343 indivíduos, mostrou um aumento log-linear da mortalidade por doença coronária e infarto cerebral a partir da pressão diastólica entre 73 e 78 mmHg, com aumento no risco por um fator de 5, entre as pressões de 73 e 105 mmHg[4]. Mais recentemente, uma metanálise de 61 estudos prospectivos, que incluiu dados individuais de 1 milhão de pessoas em quatro continentes, foi decisivo para a mudança de conceitos na classificação e no manuseio da pressão arterial elevada[5].

METANÁLISE DE 1 MILHÃO DE INDIVÍDUOS

O artigo de Lewington e cols.[5] descreve uma metanálise organizada pela Colaboração de Estudos Prospectivos da Universidade de Oxford, no Reino Unido. Os dados individuais de 958.074 indivíduos em 61 estudos prospectivos observacionais (33 da Europa, 18 da América do Norte ou Austrália e 10 do Japão ou China) foram analisados e comparados com o estudo MRFIT[6]. Os indivíduos incluídos não apresentavam antecedentes de doença vascular e tiveram sua pressão arterial registrada no início dos respectivos estudos. Essa metanálise difere das anteriores nos seguintes pontos: a) pelo seu tamanho, pois envolveu cerca de 120.000 óbitos (sendo 11.960 por infarto cerebral, 34.283 por doença coronária e 10.092 por outras causas vasculares, além de 60.797 óbitos por causas não-vasculares) no universo de quase 1 milhão de participantes dos 61 coortes, com seguimento médio de 12 anos (12,7 milhões de pessoas por ano em risco); b) os dados de cada indivíduo estavam disponíveis para análise detalhada; c) indivíduos com doença vascular prévia foram excluídos para evitar os efeitos da doença sobre a pressão arterial (causalidade reversa); d) a mortalidade com a causa específica estava disponível na maioria dos casos; e) informações sobre 286.000 medidas repetidas da pressão arterial feitas durante o seguimento dos indivíduos permitiram realizar correções temporais para o viés de "diluição regressiva" *(regression dilution)*, ou seja, a tendência à subestimação de uma medida única no início do seguimento na determinação dos eventos futuros de interesse. Essa subestimação pode ser devida à variabilidade intra-individual, variação sazonal, entre outros. Este procedimento estatístico procurou corrigir aquela distorção e produzir valores de pressão arterial para fins de classificação mais confiáveis e estáveis. Assim, foram definidas 10 classes de pressão arterial sistólica (entre < 115 mmHg e ≥ 195 mmHg), seis classes de pressão diastólica (entre < 75 mmHg e ≥ 115 mmHg) e cinco classes de idade para as quais se determinou a pressão arterial usual cerca de cinco anos antes do óbito para cada categoria etária (40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e 80-89 anos). Para cada uma das 10 categorias de pressão arterial foi calculado um *hazard ratio* específico para cada uma das cinco faixas etárias para mortalidade vascular (infarto cerebral, infarto do miocárdio e outras causas vasculares), usando o método de Cox, estratificado por idade e sexo. *Hazard ratio* (HR) é uma estimativa da taxa de eventos por unidade de tempo ou ao risco relativo de eventos no domínio do tempo. HR igual a 1 significa ausência de diferença de risco, ao passo que, se inferior a 1, implica uma redução do risco para o evento por unidade de tempo.

Os resultados foram apresentados como HR (com intervalo de confiança de 95%) associados à redução de 20 mmHg na pressão arterial sistólica e à redução de 10 mmHg na pressão arterial diastólica. Essas estimativas eram "flutuantes", pois estavam relacionadas às taxas absolutas de mortalidade de cada uma das populações estudadas. Se, por exemplo, tivermos um HR de 0,45 para uma queda de 20 mmHg na pressão sistólica, isto significaria uma redução de 55% (1 – 0,45 x 100) na incidência de infarto cerebral. Porém, o impacto desta redução vai depender da incidência de infarto cerebral em uma população específica. Se a taxa de infarto cerebral for de 200/100.000, então a redução de 20 mmHg resultaria em uma incidência de 90/100.000 (redução de 55%). Porém, se a incidência for mais alta, por exemplo, 400/100.000, a mesma redução pressórica resultaria em uma incidência de 180/100.000.

Como se pode observar na Tabela 1, o HR para todas as faixas etárias foi inferior a 1, com intervalos de confiança bastante estreitos. Essas estimativas indicam que uma diferença de 20 mmHg na pressão sistólica usual cinco anos antes do evento fatal associa-se a um risco menor de, por exemplo, infarto cerebral que pode variar de 33% (para idades entre 80-89 anos) a 64% (para a faixa etária de 40-49 anos). O mesmo se observa para doença coronária e outras causas de morte vascular. Da mesma forma, se tomarmos uma diferença de 10 mmHg na pressão arterial diastólica, teremos diferenças semelhantes de risco para todos os eventos vasculares. Estes resultados são independentes do gênero dos indivíduos nas diversas faixas etárias e para as diversas causas de morte vascular. No infarto cerebral, independentemente de sua classificação (hemorrágico, isquêmico ou desconhecido), há uma forte associação entre diferenças de 20 mmHg na pressão sistólica e o risco para este evento vascular. Outra observação importante deste estudo foi a confirmação da relação log-linear entre o risco de morte por infarto cerebral e doença coronária em cada década da vida e a pressão arterial sistólica ou diastólica no início dessa mesma década. Esse risco é crescente a partir de níveis de pressão sistólica de 115 mmHg e de 75 mmHg de pressão diastólica, sem qualquer evidência de um limiar ou de um efeito de curva "J", ou seja, aumento da mortalidade com pressão arterial mais baixa.

Tabela 1. ***Hazard ratios*** **(IC 95%) por década de vida associado à mortalidade por infarto cerebral e doença coronária com pressão arterial sistólica 20 mmHg mais baixa no início da mesma década.**

	Década de vida	*Hazard ratio*	IC 95%
Infarto	40-49	**0,36**	0,32-0,40
Cerebral	50-59	**0,38**	0,35-0,40
	60-69	**0,43**	0,41-0,45
	70-79	**0,50**	0,48-0,52
	80-89	**0,67**	0,63-0,71
Doença	40-49	**0,49**	0,45-0,53
Coronária	50-59	**0,50**	0,49-0,52
	60-69	**0,54**	0,53-0,55
	70-79	**0,60**	0,58-0,61
	80-89	**0,67**	0,64-0,70

IC: Intervalo de confiança

Dentre as outras causas vasculares de óbito, observou-se uma forte associação entre pressão arterial sistólica 20 mmHg mais baixa e a mortalidade por insuficiência cardíaca (HR = 0,53), aneurisma de aorta (HR = 0,55), cardiopatia hipertensiva (HR = 0,22), aterosclerose (HR = 0,48), morte súbita (HR = 0,49), doença inflamatória cardíaca (HR = 0,63), doença reumática (HR = 0,74) e embolia pulmonar (HR = 0,72). Surpreendentemente, até mesmo para causas não-vasculares, foi detectado HR de 0,88 para níveis de pressão sistólica 20 mmHg mais baixos. Um artigo à parte está sendo preparado para analisar estes dados.

O valor preditivo de diversos índices de pressão arterial também foi analisado. O nível de informação para predizer a doença coronária, por exemplo, proporcionado pela pressão arterial sistólica foi de 93% e pela média da soma das pressões sistólica e diastólica (½ PAS, + ½ PAD), foi de 100%. A pressão arterial média (2/3 PAS + ½ PAD) foi capaz de predizer eventos em 97% dos casos. Números semelhantes foram encontrados para a predição do infarto cerebral. A pressão de pulso (PAS – PAD) e a pressão diastólica, isoladamente, apresentaram o pior desempenho em termos de predição da mortalidade por eventos vasculares.

O estudo mostra que existe uma relação forte, log-linear, contínua e positiva entre pressão arterial e risco de doenças vasculares e, em menor escala, não-vasculares. Uma diferença de 20 mmHg na pressão arterial sistólica usual corresponde, em termos de risco, aproximadamente, a uma diferença de 10 mmHg na pressão diastólica. Esta relação se inicia a partir de valores de 115 mmHg de pressão sistólica e de 75 mmHg de pressão diastólica. Isso refuta a idéia de um limiar de pressão sistólica entre 140-160 mmHg (dependendo da idade) abaixo do qual a redução da pressão arterial não estaria associada à redução do risco de doença. Na verdade, a mortalidade vascular para indivíduos com 120 mmHg de pressão arterial sistólica gira em torno de metade da mortalidade daqueles com 140 mmHg. As correções feitas para o efeito de "diluição regressiva" mostraram que a pressão arterial usual está mais fortemente associada à doença vascular do que previamente havia sido estimado, especialmente em idades mais avançadas. Análises que levaram em consideração os níveis de colesterol, presença de diabetes, tabagismo e peso corporal não modificaram as diferenças proporcionais sobre a mortalidade vascular associadas com diferenças absolutas da pressão arterial usual, mostrando, assim, a independência e a importância da pressão arterial como fator de risco para mortalidade vascular.

IMPLICAÇÕES

Idade e pressão arterial são importantes fatores de risco para doença vascular. Os níveis de pressão arterial antes considerados normais podem, na verdade, ainda representar um risco para o sistema cardiovascular. O risco cardiovascular associado à pressão arterial começa a progredir a partir de 115 mmHg de pressão sistólica e de 75 mmHg de pressão diastólica, para todas as faixas etárias.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 15-18, 2004.

Como existe uma relação contínua e direta entre pressão arterial e mortalidade vascular, os benefícios absolutos da redução da pressão arterial deverão ser maiores nos grupos de maior risco. Sendo assim, mesmo que a presente metanálise não tenha incluído indivíduos com doença vascular conhecida, é legítimo se esperar que estes indivíduos sejam os maiores beneficiados pela redução da pressão arterial, mesmo que considerados não-hipertensos. Esta afirmação é apoiada por metanálises de estudos observacionais prévios[3,4] e por ensaios clínicos randomizados mais recentes[7,8]. Dessa forma, a redução da pressão arterial deveria ser considerada para um espectro maior dos pacientes com evidência de doença vascular obstrutiva, incluindo aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva e independente dos seus níveis atuais de pressão arterial. A manutenção, por longos períodos de tempo, da redução da pressão arterial, mesmo para pequenas reduções, poderia ter um grande impacto sobre a saúde das populações. Por exemplo, a redução de 10 mmHg na pressão sistólica tem sido associada, em ensaios clínicos com poucos anos de seguimento, com a redução da incidência de morte por infarto cerebral da ordem de 40% e por doença coronária em torno de 30%. Assim, mesmo reduções populacionais de 2 mmHg (alcançáveis com a redução de ingesta de sódio[9]) poderiam ter como conseqüência a redução de 10% da mortalidade por infarto cerebral. Reduções relativas de mortalidade desta ordem representariam, entretanto, uma redução absoluta de milhares de eventos fatais.

A elevação da pressão arterial relacionada com o aumento da idade, até recentemente considerada como um fenômeno natural e inevitável, está claramente associada a maior mortalidade vascular entre os idosos[10]. Portanto, a atitude passiva e fatalista diante de um idoso com hipertensão sistólica não mais se justifica. Conseqüentemente, diante das evidências atuais, a redução da pressão arterial para níveis compatíveis com uma vida normal deve ser perseguida como meta, em especial nos grupos de alto risco cardiovascular, incluindo os idosos.

A publicação da metanálise dos 61 estudos prospectivos com 1 milhão de indivíduos representou um marco importante no estudo da hipertensão em populações e dos seus efeitos sobre a mortalidade vascular. Esse estudo foi decisivo para que a antiga classificação da pressão arterial apresentada no *VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure de 1997*[11] fosse modificada no *VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*, recentemente publicada na sua forma completa[12].

REFERÊNCIAS

1. Petitti DB. Meta-Analysis, decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*. Vol. 24. 1994, New York: Oxford University Press. 246p.
2. Menotti A et al. Blood pressure changes as predictors of future mortality in the seven countries study. *J Hum Hypertens* 1991; 5 (3): 137-44.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153 (5): 598-615.
4. MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335 (8692): 765-74. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903-13.
5. Lewington, S., et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13.
6. Martin MJ et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2 (8513): 933-6.
7. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033-41.
8. Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145-53.
9. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344(1): 3-10.
10. Vasan RS et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (18): 1291-7.
11. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157 (21): 2413-46.
12. Chobanian AV et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-52.

Primeiros estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo

Early studies that demonstrated the benefits of antihypertensive treatment

Eduardo Barbosa Coelho[1], Tufik José Magalhães Geleilete[1], Fernando Nobre[1]

RESUMO

Esta revisão descreve os principais estudos clínicos que apontaram para o benefício em se reduzir a pressão arterial. Inicialmente, são descritos os primeiros estudos retrospectivos da década de 1950, que mostraram redução da mortalidade em pacientes com hipertensão maligna. Posteriormente, novos ensaios são adicionados até a elaboração do *Veterans Administration Cooperative Study Group* (VA), em 1967. A história da evolução do tratamento da hipertensão arterial resume o desenvolvimento de novas armas terapêuticas, aliado à evolução da epidemiologia clínica. Mais do que um marco na história do tratamento anti-hipertensivo, os primeiros estudos randomizados e controlados utilizados para aferir a eficácia do tratamento anti-hipertensivo lançaram uma mudança do paradigma da decisão terapêutica. O artigo ainda traz o resgate da revisão histórica sobre o desenvolvimento dos medicamentos anti-hipertensivos, elaborada pelo Prof. Edward D. Freis, um dos idealizadores do VA.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, estudos clínicos, terapêutica, medicamentos anti-hipertensivos.

ABSTRACT

This is a review of the major clinical studies that indicated the benefits of reducing arterial pressure. The early retrospective studies of the 1950 decade showing reduction of mortality among patients with malignant hypertension are firstly described. New assays were later added, up to the elaboration of the *Veterans Administration Cooperative Study Group* (VA) in 1967. The history of the evolution of the treatment of arterial hypertension summarizes the development of new therapeutic weapons allied to the evolution of clinical epidemiology. More than a milestone in the history of antihypertensive treatment, the first randomized and controlled studies conducted in order to determine the efficacy of antihypertensive treatment triggered a change in the paradigm of therapeutic decisions. The article also represents a recovery of the historical review about the development of antihypertensive medications elaborated by Prof. Edward D. Freis, one of the planners of the VA study.

KEY WORDS

Arterial hypertension, clinical studies, therapy, antihypertensive medications.

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de benefício do tratamento anti-hipertensivo têm cerca de 45 anos. Curiosamente, a idéia de que a hipertensão arterial ocasiona lesão de órgãos-alvo é bem mais antiga, sendo que os primeiros relatos de associação entre hipertensão e hipertrofia cardíaca foram feitos por Richard Bright no século XIX (1789-1858).

Esta aparente demora entre o conhecimento de uma doença e a demonstração dos benefícios do seu tratamento foi devida a dois fatores fundamentais: a ausência de fármacos anti-hipertensivos de uso oral com boa eficácia e com perfil de segurança aceitável e a ausência de estudos clínicos aleatorizados e controlados. Este último fator, que se converteu na

1 Unidade Clínica de Hipertensão Arterial, Divisões de Nefrologia e Cardiologia. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
Correspondência para: Eduardo Barbosa Coelho, Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Nefrologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - SP, CEP 14049-900, Fone: 55(16) 602-3368/Fax: 55(16) 633-6695, e-mail: ebcoelho@fmrp.usp.br

pedra angular da "medicina baseada em evidências", teve a sua valorização atrelada à mudança de paradigma das ciências clínicas, associada ao período de grande desenvolvimento das técnicas de epidemiologia clínica.

TRATAMENTOS PARA A HIPERTENSÃO ARTERIAL

No início do século XX, alguns autores confirmaram a associação entre hipertensão arterial e lesões em órgãos-alvo.

Este conhecimento se aprimorou e se sedimentou durante a primeira metade do século XX, entretanto, as primeiras tentativas de tratamento esbarraram na ausência de medicamentos efetivos. Merece destaque a introdução de modificações dietéticas, realizadas pela primeira vez em 1904 pelos médicos franceses Ambard e Beaujard, através do uso de dieta pobre em sódio em pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca. A Tabela 1 resume os principais tratamentos para a hipertensão arterial até os anos 1950.

Tabela 1 – Tratamentos para a hipertensão arterial na primeira metade do século XX (referência bibliográfica 1 adaptada).

Ano	Tratamento	Resultados	Observações
1904	Dieta Hipossódica	Redução da Pressão Arterial	Primeiro relato de Ambard e Beaujard
1910	Irradiação das adrenais	Hipotensão por insuficiência adrenal	Abandonada em 1930
1910	Tiocianato	Grande efeito hipotensor	Abandonado devido ao seu efeito tóxico (emético)
1935	Simpatectomia	Efetiva em reduzir a pressão arterial	Abandonada após desenvolvimento dos agentes hipotensores

Uma revisão histórica sobre o desenvolvimento dos medicamentos anti-hipertensivos pode ser conhecida com a leitura do artigo emblemático do Prof. Edward D. Freis (foto) publicado em 1971 (Freis, ED. The chemotherapy of hypertension. *JAMA* 218: 1009-1015, 1971[10]).

Figura 1 – Prof. Edward D. Freis

OS PRIMEIROS ENSAIOS CLÍNICOS

Por volta de 1950, houve o desenvolvimento dos primeiros agentes farmacológicos hipotensores e de uso oral. Inicialmente, foram introduzidos dois medicamentos, sendo um vasodilatador (hidralazina) e outro bloqueador ganglionar (hexametônio). Em seguida, apareceram a reserpina, seguida do desenvolvimento de diuréticos não mercuriais, como a clorotiazida. Estes fármacos permitiram o desenho de estudos clínicos para se estudar a eficácia do tratamento hipotensor na redução de morte e de eventos cardiovasculares como acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica. Inicialmente, os ensaios, em sua maioria estudos observacionais não controlados, focaram pacientes com hipertensão maligna. A drástica redução de eventos proporcionados por esses estudos levou à idéia de que tratar a hipertensão arterial com agentes hipotensores traria grande benefício aos pacientes hipertensos. Os principais estudos desse período encontram-se sumarizados na Tabela 2.

OS PRIMEIROS "GRANDES" ENSAIOS CLÍNICOS: O *VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP* (VA)

As evidências disponíveis ao final da década de 1960 apontavam para um benefício em se reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão maligna. Por outro lado, a hipertensão primária possuía aspectos clínicos e patológicos distintos dos pacientes portadores de hipertensão maligna, caracterizada por papiledema, insuficiências cardíaca e renal e achados de necrose fibrinóide em arteríolas. Alguns estudos observacionais mostraram que pacientes portadores de hipertensão primária poderiam beneficiar-se do tratamento com fármacos anti-hipertensivos. Entretanto, pela falta de estudos com grupos bem controlados, muitos médicos não acreditavam nessa posição, e o tratamento da hipertensão primária assintomática era motivo de intenso debate. Em 1956, um grupo de médicos dos Hospitais dos Veteranos nos Estados Unidos organizou um protocolo de estudo com pacientes hipertensos, controlado por placebo e aleatorizado para avaliar a eficácia do tratamento com monoterapia *versus* terapia combinada. Em 1963, foi decidido estender esses estudos para avaliar se o tratamento era capaz de reduzir a taxa de mortalidade em pacientes com hipertensão primária. Cabe ressaltar que nessa ocasião havia somente quatro drogas aprovadas pelo FDA (*Federal Drug and Food Administration* – USA) para o tratamento oral de pacientes hipertensos nos Estados Unidos: hidralazina, diuréticos tiazídicos, bloqueadores ganglionares (hexametônio) e reserpina. Durante a primeira etapa do estudo, a combinação de tiazídico,

Tabela 2. Primeiros ensaios clínicos a utilizar agentes hipotensores

Ano/Autor	Desenho do estudo	Resultados
1958 – Harington *et al.*[2]	Estudo observacional retrospectivo de 5 anos com controle histórico. Total de 82 pacientes com hipertensão maligna, tratados com bloqueadores ganglionares comparados com 105 controles	Redução de 6 a 8 vezes na taxa de mortalidade do grupo tratado
1960 – Mohler e Freis[3]	Estudo observacional retrospectivo de 7 anos com 64 pacientes portadores de hipertensão maligna, tratados com reserpina, clorotiazida, hidralazina e bloqueadores gangionares	Redução da mortalidade do grupo tratado em comparação aos controles históricos
1961 – Hodge *et al.*[4]	Estudo observacional tipo caso-controle com 657 pacientes com hipertensão classificada por KW I a IV (497 tratados vs 156 controles). Uso de bloqueadores ganglionares, mecamilamida e reserpina	Redução da mortalidade em todos os grupos estudados
1961 – Björk *et al.*[5]	Estudo observacional retrospectivo com 381 casos tratados com bloqueadores ganglionares, clorotiazida, hidralazina e reserpina e com hipertensão associada a lesão de órgãos-alvo avançada ou sintomática	Redução da mortalidade comparada a controles históricos
1964 – Hamilton *et al.*[6]	Estudo observacional tipo caso-controle com 61 pacientes com hipertensão assintomática e PAD > 110 mmHg (30 controles e 31 tratados)	Redução do número de complicações relacionadas à HA, principalmente AVCs
1966 – Wolff e Lindeman[7]	Estudo prospectivo, "duplo-cego", aleatorizado e controlado por placebo com 87 pacientes negros hipertensos (PAD< 110 e > 130). Uso de guanetidina, hidroclorotiazida e reserpina	Redução de complicações relacionadas à hipertensão. Inconclusivo para redução de mortalidade

reserpina e hidralazina mostrou-se efetiva em controlar a pressão arterial da maioria dos pacientes em estudo. Desta forma, para os estudos de mortalidade, foram randomizados 523 homens com idade média de 49 anos, a maioria com história de doença cardiovascular. Pacientes com complicações graves como hemorragia cerebral ou subaracnóide, aneurisma dissecante, insuficiência cardíaca sintomática com o uso de digitálicos e pacientes com hipertensão maligna ou secundária foram excluídos. Os primeiros resultados foram publicados em 1967[8]. Neles, foram incluídos 143 homens com pressão arterial diastólica entre 115 mmHg e 129 mmHg. Do total de pacientes incluídos, 73 receberam tratamento ativo com hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina. Os demais 70 participantes receberam placebo. Este primeiro subgrupo de pacientes foi seguido por apenas 18 meses, quando o estudo foi interrompido. Nesse período, observaram-se 27 eventos cardiovasculares no grupo-controle, sendo que quatro pacientes morreram. Em contraste, apenas um paciente foi afastado do grupo tratado por complicações relacionadas ao medicamento e não à hipertensão arterial, e um paciente apresentou um acidente vascular cerebral. No grupo tratado, houve redução da incidência de acidentes vasculares cerebrais e não se observou o surgimento de insuficiência cardíaca congestiva ou de hipertensão maligna. Entretanto, o número de eventos isquêmicos cardíacos não foi afetado pelo tratamento, provavelmente pelo número pequeno de pacientes incluídos e pela curta duração do estudo.

O segundo ensaio publicado com o grupo dos Veteranos em 1970[9], reportava o resultado do tratamento dos demais 380 pacientes hipertensos que apresentavam pressão arterial diastólica entre 90 mmHg e 114 mmHg no momento do sorteio dos grupos experimentais. Este grupo de pacientes foi seguido em média por 3,3 anos, sendo o seguimento mais longo de 5,5 anos. Ao final do estudo, 19 mortes de causa cardiovascular haviam ocorrido no grupo-controle *versus* oito, no grupo tratado. O infarto do miocárdio foi o responsável pela maior causa de morte, ocorrendo em 11 pacientes do grupo-controle e em sete dos pacientes tratados. A segunda causa de morte foi o acidente vascular cerebral, que afetou seis pacientes no grupo-controle e apenas um no grupo tratado. Os dados de risco, ajustados para o período do tratamento, mostraram que tratar a hipertensão arterial por cinco anos reduz o risco de complicações cardiovasculares de 55%, observado no grupo-controle, para 18%. Além desses dados, que mudariam a visão de tratamento da hipertensão arterial, o VA estudo ainda revelou achados que iriam direcionar uma série de estudos futuros. Mostrou-se benefício do tratamento mesmo para pacientes com idade acima de 60 anos e que pacientes idosos, como esperado, apresentavam risco de evento cardiovascular maior. O estudo mostrou que pacientes com lesão de órgão-alvo apresentavam risco de eventos cardiovasculares maior e que também apresentavam a maior redução do risco com o tratamento. Finalmente, mostrou-se que quanto maior a pressão arterial, maior a chance de se desenvolver complicações cardiovasculares. Esse estudo não foi capaz de mostrar benefício na redução da doença isquêmica do miocárdio com o tratamento anti-hipertensivo. A redução dos eventos coronarianos seria mais tarde observada com o surgimento dos dados de estudos, nos quais um maior número de pacientes foram envolvidos e tratados por tempo maior.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 19-22, 2004.

Em conclusão, os estudos preliminares com pacientes hipertensos puderam consolidar a relação entre a presença de hipertensão arterial e as lesões de órgão-alvo. Eles também apontaram que a redução da incidência das lesões em órgão-alvo não era uniforme, sendo que algumas eram afetadas de modo muito mais evidente que outras. Esses estudos justificaram e reforçaram a criação do programa americano de educação em hipertensão arterial (*National High Blood Pressure Education Program*), realizado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*National Heart, Lung and Blood Institute*)[1,10]. Esse instituto influenciou não só a educação médica focada em hipertensão nos EUA, mas também inspirou a criação de centenas de programas similares ao redor do mundo, ocasionando os resultados de redução na incidência de eventos cardiovasculares observada nos anos futuros.

REFERÊNCIAS

1. Dustan HP. History of Clinical Hypertension: From 1827 to 1970. In: *Hypertension: A companion to Brenner and Rector´s The Kidney*. Ed Suzanne Oparil and Michael A. Weber, WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2000; 1-4.
2. Harington M, Kincaid-Smith P, McMichael J. Results of treatment in malignant hypertension – A seven-year experience in 94 cases. *Br Med J*. 1959; ii 969-80.
3. Mohler ER, Freis ED. Five-year survival of patients with malignant hypertension treated with antihypertensive agents. *Am. Jeart. J*; 60. 1960; 329-35.
4. Hodge JV, Mc Queen EG, SMIRKH. Results of hypotensive therapy in arterial hypertension- Based on experience with 497 patients treated and 156 controls, observed for period of one to eight years. *Br. Med. J.* 1961; i: 1-7.
5. Björk S, Sannerstedt R, Flakheden T, Hood B. The effect of active drug treatment in severe hypertensive disease. An analysis of survival rates in 381 cases on combined treatment with various hypotensive agents. *Acta Med Scand*,169. 1961; 673-89.
6. Hamilton M, Thompson EN, Wisniewski TKM. The role of blood-pressure control in preventing complications of hypertension. *Lancet* 1. 1964; 235-8.
7. Frederick WW, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension. Results of a controlled study. *J. Chronic. Dis*. 19. 1966; 227-40.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 202. 1967; 116-22.
9. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II- Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213. 1970; 1143-52.
10. Freis ED. The chemotherapy of hypertension. *JAMA* 218. 1971; 1009-15.

Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em indivíduos hipertensos idosos

Trials that demostrated benefits of hypertension treatment in hypertensive elderly

Nereida Kilza da Costa Lima[1], Taciana Leonel Nunes[1]

RESUMO

Vários estudos demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo no hipertenso idoso: SHEP, MRC, Syst-Eur, SHELL, STOP-2, PROGRESS e ALLHAT, particularmente ao controlar-se a hipertensão sistólica. Esses estudos evidenciaram que devemos fazer prescrições de medicamentos individualizadas, considerando as comorbidades existentes, situação econômica e social vigente e efeitos colaterais. Os diuréticos são a primeira escolha quando não houver riscos para utilizá-los ou indicações específicas para outras drogas. Em relação ao tratamento da hipertensão nos indivíduos de 80 anos ou mais, ainda aguardamos resultados definitivos, particularmente do estudo HYVET. Não é conhecido, até o momento, se o tratamento anti-hipertensivo pode influenciar a função cognitiva, mas a recomendação é que se realize o tratamento, pois não se detectaram efeitos lesivos, e é possível que ele possa prevenir demências.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, estudos em hipertensão, idosos

ABSTRACT

Many trials demonstrated benefits of hypertension treatment in hypertensive elderly: SHEP, MRC, Syst-Eur, SHELL, STOP-2, PROGRESS and ALLHAT, particularly to control systolic hypertension. These studies revealed that we have to do individual drug prescriptions, taking into account other diseases, economic and social status, and adverse drugs effects. Diuretics are the first choice when there are not risks to prescribe them or when there is not a special indication to prefer other drugs. In hypertension treatment of individuals over 80 years old we are awaiting conclusive results, particularity the HYVET study. It is not known until this moment if hypertension treatment can influence cognitive function, but the recommendation is to treat elderly hypertensive individuals, because there were not adverse effects detected and it is possible that this treatment can prevent dementia.

KEY WORDS

Hypertension, trials, elderly

ESTUDOS QUE DEMONSTRARAM BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS IDOSOS

Ao longo da vida, verificamos elevação da pressão arterial sistólica na maioria das populações estudadas. Ocorre, concomitantemente, diminuição da pressão diastólica e aumento da incidência de hipertensão sistólica isolada nas faixas etárias mais avançadas. Em hipertensos idosos, verifica-se a predominância de hipertensão sistólica isolada em aproximadamente 60% deles, enquanto que a sisto-diastólica está presente em torno de 30% desta população, e a hipertensão diastólica em apenas cerca de 10% dos pacientes.

Atualmente sabe-se, através de vários estudos populacionais, que a pressão sistólica é melhor preditora do que a pressão diastólica para morbidade e mortalidade cardiovasculares, incluindo doença coronariana e acidente vascular cerebral[1].

1 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP);
Correspodência para: Nereida K. da Costa Lima, Depto. de Clínica Médica, Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - SP - CEP 14049-900, e-mail: nkclima@convex.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 23-26, 2004.

Não há mais dúvidas de que o tratamento do paciente idoso, particularmente com hipertensão sistólica, deve ser instituído, pois estudos multicêntricos e randomizados comprovaram reais benefícios na redução da morbimortalidade cardiovascular, com reduzidos índices de efeitos colaterais.

Objetivando avaliar a hipertensão sistólica isolada no idoso, o *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP)[2] foi o primeiro grande estudo realizado com indivíduos de 60 anos ou mais, nos quais a pressão arterial sistólica era maior ou igual a 160 mmHg e a pressão diastólica inferior a 90 mmHg. O seguimento foi de 4,5 anos. Inicialmente, utilizou-se a clortalidona em dose baixa (12,5 mg/dia), posteriormente dobrando-se a dose e acrescentando-se atenolol ou reserpina, se necessário, para obter-se o controle pressórico desejado. Nesse estudo, o controle da pressão era admitido como redução da sistólica para menor do que 160 mmHg no caso dos pacientes com pressão inicial maior do que 180 mmHg, ou queda de pelo menos 20 mmHg quando a pressão de início estava entre 160 e 179 mmHg.

Em 46% dos indivíduos estudados, o controle da hipertensão foi obtido com o uso isolado de diurético (30% com 12,5 mg e 16% com 25 mg). A incidência de acidente cardiovascular cerebral foi reduzida em 36%, a de infarto do miocárdio, fatal ou não (excluindo-se infarto silencioso do miocárdio), em 27% e a mortalidade total em 13% (diferença esta que não foi significativa, provavelmente pelo tamanho da amostra). Não houve diferença entre o grupo tratado e o grupo que recebeu placebo quanto à depressão e demência, sendo os efeitos metabólicos adversos (queda de potássio, aumento da glicemia e do colesterol) em geral discretos e mantidos dentro dos limites da normalidade.

O *Medical Research Council Trial in the Elderly* (MRC)[3] avaliou idosos entre 65 e 74 anos, tendo como principal objetivo comparar os efeitos de um diurético (amiloride 2,5 mg/dia mais hidroclorotiazida 25 mg/dia) com um beta-bloqueador (atenolol 50 mg/dia), além de avaliar mortalidade e morbidade. Entre os idosos participantes deste estudo, 43% apresentavam hipertensão sistólica isolada e aparentemente responderam ao tratamento da mesma forma que os 57% com hipertensão sisto-diastólica. Houve redução de 25% na incidência de acidentes vasculares cerebrais, de 19% para eventos coronarianos e de 17% em todos os eventos cardiovasculares, quando se comparou o grupo tratado com o grupo que utilizou placebo. No entanto, ao avaliarem-se separadamente os grupos em uso de diurético e em uso de betabloqueador, o primeiro foi superior em prevenir eventos cardiovasculares. Essa diferença talvez possa ser explicada pelo controle da pressão arterial mais rapidamente obtido com o uso do diurético.

O *Systolic Hypertension in Europe Trial* (SYST-EUR)[4] estudou o efeito da nitrendipina (antagonista de canal de cálcio), à qual foram acrescentados o enalapril (inibidor de enzima de conversão da angiotensina) e a hidroclorotiazida (diurético), quando necessário. Os participantes tinham 60 anos ou mais, pressão sistólica entre 160 mmHg e 219 mmHg, com diastólica menor do que 95 mmHg. Os objetivos desse trabalho foram avaliar morbidade e mortalidade cerebrovasculares, eventos como infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, qualidade de vida, demência, além dos eventuais benefícios da monitorização ambulatorial da pressão arterial em predizer risco cardiovascular. O tratamento ativo *versus* placebo reduziu em 42% a incidência de acidente vascular encefálico e em 26% os eventos cardíacos. Deve-se observar que a nitrendipina, após dois anos, era a única droga em uso em 58,9% dos pacientes com tratamento ativo. O tratamento foi mais benéfico nos pacientes com diabetes do que naqueles sem diabetes no início do estudo, sendo que a incidência de demência foi reduzida em 50% no grupo tratado.

O *Systolic Hypertension in the Elderly: Lacidipine Long-Term Study* (SHELL)[5] avaliou o uso de lacidipina (antagonista de canal de cálcio) *versus* clortalidona (diurético) em idosos com pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg e com diastólica menor ou igual a 95 mmHg. Ambos os tratamentos reduziram eficazmente a pressão arterial, não se observando diferença na incidência de eventos cardiovasculares ou na mortalidade total.

O estudo *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2* (Stop Hypertension-2)[6] foi realizado em 312 centros da Suécia, com 6.614 pacientes hipertensos de 70 a 84 anos, com seguimento médio de 60 meses. Os pacientes foram randomizados para receber drogas anti-hipertensivas convencionais, betabloqueadores e diuréticos (atenolol 50 mg, metoprolol 100 mg, pindolol 5 mg ou hidroclorotiazida 25 mg + amilorida 2,5 mg) ou as de uso mais recente, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas do canal de cálcio (enalapril 10 mg, lisinopril 10 mg, felodipina 2,5 mg ou isradipina 25 mg) a fim de avaliar a eficácia especialmente das últimas, uma vez que já estava estabelecido o benefício daquelas de uso tradicional nos estudos já comentados.

Na análise final, drogas tradicionais e novas tiveram resultados positivos e similares, com prevenção da morbidade e mortalidade cardiovasculares. Sugere-se que a escolha do tipo de tratamento deva basear-se mais em custos, efeitos adversos e comorbidades, do que em um tipo de classe de agente anti-hipertensivo.

Porém, há estudos que tendem a mostrar superioridade de uma classe de anti-hipertensivo, como o ALLHAT[7], que estudou 33.357 pacientes com idade superior ou igual a 55 anos e mostrou superioridade do diurético em detrimento do inibidor

de enzima de conversão e do antagonista do canal de cálcio, enquanto outro estudo recente[8], com 6.083 pacientes entre 65 e 84 anos, mostrou discreta superioridade do inibidor de enzima de conversão, principalmente nos indivíduos do sexo masculino.

A maioria dos estudos que envolve a terapia anti-hipertensiva exclui ou tem poucos pacientes com idade superior ou igual a 80 anos, portanto, ainda é incerto o valor do tratamento para a hipertensão nessa faixa etária.

Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos com mais de 80 anos e com um nível pressórico mais elevado têm maior sobrevida[9-11], mas condições como doença cardíaca, demência e câncer, que podem cursar com pressão arterial mais baixa, podem ter influenciado os resultados.

Em metanálise de estudos duplo-cegos com pacientes acima de 80 anos em tratamento anti-hipertensivo, foram relatadas reduções: de 36% de acidentes vasculares cerebrais, de 23% de todos os eventos cardiovasculares e de 42% de insuficiência cardíaca[12]. No entanto, o tratamento não trouxe benefício para as mortes de causas cardiovasculares e correlacionou-se a um aumento de 14% na mortalidade geral.

Encontra-se em andamento o estudo *The Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET)[13], no qual foram recrutados 2.100 idosos com mais de 80 anos, divididos em dois grupos: com baixa dose de diurético (indapamida) em monoterapia ou com adição de inibidor de enzima de conversão (perindopril) e grupo placebo. Esse estudo é promissor quanto a obtermos o conhecimento dos benefícios e dos riscos do tratamento nessa faixa etária.

Ainda existem dúvidas em relação ao benefício do tratamento da hipertensão na manutenção da cognição de idosos, apesar de este aspecto já ter sido amplamente investigado.

Há estudos mostrando que indivíduos hipertensos têm maior risco de declínio cognitivo em relação aos normotensos[14-17], enquanto outros não encontraram esta associação[18-22]. Ressalta-se que a maioria destes estudos não foi realizada com amostras populacionais significativas, nem foram longitudinais.

A hipertensão arterial tem sido associada com maior risco para demência vascular, bem como o maior risco de demência de Alzheimer[23-26]. A distinção entre estas duas doenças está cada vez menos definida, com fisiopatogenias similares sendo descritas, e alguns estudos tendendo a considerá-las como uma entidade única[23,24,27-29].

Alguns estudos longitudinais mostraram redução significativa na incidência de demência em pacientes tratados em relação aos não-tratados. O SYST-EUR[30] demonstrou benefício no tratamento com diminuição de 55% no risco de demência, tanto vascular, quanto de Alzheimer e mista, o que equivaleria à prevenção de 20 casos de demência para cada 1.000 pacientes tratados por cinco anos. No recente PROGRESS[31], o tratamento anti-hipertensivo com perindopril mais indapamida reduziu o risco de demência nos pacientes com doença cerebrovascular prévia.

O SHEP[2] e o MRC[3,32,33], nos quais as drogas utilizadas foram diuréticos e betabloqueadores, falharam em demonstrar qualquer benefício na cognição.

A prevenção da demência é um desafio na saúde pública, em função do aumento da longevidade no mundo todo e elevação dos custos inerentes a esta doença crônica ao sistema de saúde[34], porém, ainda que o benefício do tratamento da hipertensão para prevenção da síndrome demencial individualmente não esteja estabelecido com clareza, o balanço geral ainda é favorável ao tratamento, especialmente ao considerarem-se os ganhos na morbimortalidade geral.

Portanto, os estudos realizados até o momento evidenciaram inequívoco benefício do tratamento medicamentoso no paciente idoso hipertenso, particularmente ao controlar-se a hipertensão sistólica. Os medicamentos prescritos devem ser individualizados conforme as comorbidades existentes, situação econômica e social vigente e efeitos colaterais, sendo que os diuréticos são a primeira escolha quando não houver contra-indicações para os mesmos ou indicações específicas para outras drogas. Em relação ao tratamento da hipertensão nos mais idosos, ainda aguardamos resultados definitivos, sendo que a tendência atual é de tratá-los com muito mais cuidado, ou seja, doses pequenas e graduais, avaliando-se sempre a presença de hipotensão postural e pseudo-hipertensão. Quanto à influência do tratamento anti-hipertensivo na cognição, ainda há muito a ser estudado, mas a recomendação é de que se realize o tratamento, pois não foram detectados efeitos lesivos, e possivelmente há benefícios na prevenção de demências.

REFERÊNCIAS

1. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (3): 293-7.
2. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Programme Co-operative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
3. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-12.
4. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
5. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Shell Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 2 (3) 160-7.
6. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and mor-

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 23-26, 2004.

bidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354: 1751-6.
7. Furberg CD, Wright FT, Davis BR et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;2 88: 2981-97.
8. Wing LMW, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *New Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
9. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and survival in the very old. *BMJ* 1988; 296: 887-9.
10. Lindholm L, Schersten B, Thulin T. High blood pressure and mortality in the elderly. *Lancet* 1982; 2: 745-6.
11. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, et al. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998; 316: 1780-4.
12. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive treatment in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-6.
13. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): Protocol for the Main Trial. *Durgs Aging*, 2001; 18: 151-64.
14. Wilkie F, Eisendorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 1971; 172: 959-62.
15. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hannson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.
16. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
17. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 753-6.
18. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, Wolz MM, Wolf PA, White LR. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 475-80.
19. Farmer ME, White LR, Abbott RD et al. Blood pressure and cognitive performance: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1987;126:1103-1114.
20. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 1991;134:1303-15.
21. Zhu L, Viitanen M, Guo ZC, Winblad B, Fratiglioni L. Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 385-91.
22. Vvan Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *J Hypertens* 1997; 15: 1069-76.
23. Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, Birkenhäger WH, Forette F. Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 605-16.
24. Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML, Wang JG, Staessen JA. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161:152-6.
25. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349:151-4.
26. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994;44:97-104.
27. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997;244:135-42.
28. Skoog I, Marcusson J, Blennow K. It's getting better all the time. *Lancet*. 1998; 352 (suppl 4): SIV4.
29. Hachinski V. Vascular dementia: the need for a new approach. *J Intern Med*. 1997; 242: 277-9.
30. Forette F, Seux ML, Staessen J et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2 046-52.
31. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril an indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1069-75.
32. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994;44:97-104.
33. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996;312:801-05.
34. National Center for Health Statistics. Health, United States, 1990. Hyattsvillle, Maryland: PublicHealth Service, 1991:85. (*DHSS publication* No (PHS) 91-1232).

Estudos que demonstraram quais os níveis ideais a serem atingidos com o tratamento anti-hipertensivo

Clinical trials that demonstrated which ideal blood pressure levels should be reached with drug treatment

Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho[1]

RESUMO

Os níveis de pressão arterial a serem atingidos com o tratamento anti-hipertensivo dependem do risco cardiovascular do indivíduo. Grupos de alto risco se beneficiam de reduções mais acentuadas, em geral, abaixo de 130/80 mmHg. Este artigo comenta dois estudos clínicos randomizados que abordaram a questão do nível ideal a ser atingido, levando em conta desfechos cardiovasculares maiores. No estudo UKPDS 38, houve redução significativa de complicações relacionadas ao diabetes e de eventos microvasculares, mas não de eventos macrovasculares. No estudo HOT, o subgrupo de diabéticos mostrou redução de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte cardiovascular, quando a pressão arterial diastólica era reduzida até 80 mmHg, comparado ao grupo com redução até 90 mmHg. Não foi demonstrada diferença em incidência de eventos maiores nos indivíduos não-diabéticos, exceto pela redução da incidência de infarto do miocárdio, que foi menor no grupo designado para o nível de pressão arterial diastólica de ≤ 80 mmHg.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, ensaio clínico randomizado, níveis de pressão arterial.

ABSTRACT

Blood pressure target levels in arterial hypertension treatment depend on individual cardiovascular risk. High risk groups benefit most from lower blood pressure, in general, below 130/80 mmHg. This paper comments two randomized clinical trials which addressed the question of ideal blood pressure levels, taking into account major cardiovascular outcomes. In the UKPDS 38 trial there was a significant reduction of diabetes-related complications and microvascular events, but not macrovascular ones. In the HOT trial, the diabetes subgroup showed a reduction of major cardiovascular outcomes, including cardiovascular deaths, when diastolic blood pressure was reduced to 80 mmHg, compared to the group with reductions until 90 mmHg. No difference was demonstrated for non-diabetics, except for incidence reduction of myocardial infarction, which was lower in the group with targeted diastolic blood pressure of ≤ 80 mmHg.

KEY WORDS

Arterial hypertension, randomized clinical trial, blood pressure levels.

O objetivo final do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade. Estudos observacionais prospectivos reunidos em recente metanálise[1] demonstram o gradiente de risco para mortalidade e morbidade cardiovascular a partir de níveis de pressão arterial de 115/75 mmHg. Com base nestes dados, a máxima "quanto mais baixa, melhor" tem ganhado mais adeptos. A mais recente versão do *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*[2], redefine a classificação da hipertensão arterial e incorpora os dados da citada metanálise. Em que pesem os vieses dos estudos observacionais, a robustez estatística dos dados apresentados na metanálise de Oxford deixa poucas dúvidas sobre a direta progressão do risco cardiovascular com a elevação da pressão sistólica (dobro da

1 Departamento de Clínica Médica (Cardiologia), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.
Correspondência para: Av. Rio Branco, 354 - sala 307, centro - Florianópolis – SC - CEP 88015-200, e-mail: mario@hu.ufsc.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 27-29, 2004.

mortalidade para cada aumento de 20 mmHg) e diastólica (dobro da mortalidade para cada aumento de 10 mmHg).

É difícil acreditar que, há cerca de 50 anos, se duvidasse de que a redução da pressão arterial fosse benéfica. Entretanto, nas décadas de 50 e 60 do século XX, evidências do Estudo de Framingham e de outros estudos epidemiológicos – além dos dados das companhias de seguro americanas – já indicavam a hipertensão arterial como poderoso fator prognóstico para eventos cardiovasculares, em especial, os infartos cerebral e do miocárdio.

Em meados da década de 60, o primeiro estudo clínico randomizado sobre os efeitos do tratamento da hipertensão diastólica (115-129 mmHg) foi publicado[3]. Ele demonstrou um importante impacto do uso dos anti-hipertensivos disponíveis na época (reserpina, tiazídicos e hidralazina) comparados ao placebo, sobre eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto cerebral, infarto miocárdico, insuficiência cardíaca, hemorragia retiniana e outros). Três anos após, uma nova publicação[4] do mesmo grupo mostrou que também o tratamento da hipertensão diastólica entre 105-114 mmHg resultou em redução de eventos cardiovasculares maiores. O mesmo, entretanto, não foi provado para o grupo com pressão diastólica entre 90 e 104 mmHg, provavelmente por falta de poder estatístico do estudo, que contava com apenas 380 indivíduos.

Posteriormente, vários estudos reunindo um total de cerca de 30.000 indivíduos com hipertensão leve a moderada foram realizados, comparando predominantemente tiazídicos e beta-bloqueadores com placebo. Esses estudos foram sumarizados em uma metanálise conduzida por Collins e cols. [5]. Posteriormente, três estudos foram realizados com indivíduos idosos[6-8]. Observou-se que o tratamento da hipertensão resultava em redução de 42% na incidência de infarto cerebral e de 12% na doença coronária.

QUAIS SÃO OS NÍVEIS IDEAIS DE PRESSÃO ARTERIAL A SEREM ATINGIDOS COM O TRATAMENTO?

O tradicional ponto de corte de 140/90 mmHg para definição da hipertensão arterial pode não ser adequado para todos os indivíduos, em especial àqueles de alto risco. Portadores de diabetes, nefropatia crônica, insuficiência cardíaca e pacientes que já sofreram um evento cardiovascular (IAM ou AVC) se enquadram nessa definição. Sabe-se que os maiores beneficiários de intervenções que reduzem a morbimortalidade cardiovascular são os indivíduos de alto risco.

Os estudos UKPDS 38 e o estudo HOT demonstraram melhora nos desfechos clínicos, especialmente na prevenção do infarto cerebral, em pacientes designados para alvos de pressão arterial mais baixa.

UKPDS 38 (*UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP*)[9]

Estudo realizado no Reino Unido, parte do programa UKPDS, tinha como objetivo determinar se um controle mais estrito da pressão arterial (< 150/85 mmHg) reduziria a morbidade e mortalidade em hipertensos portadores de diabetes tipo 2. Foram recrutados 1.148 pacientes entre 25-65 anos (55% homens), sendo 758 randomizados para o controle estrito (< 150/85 mmHg) e 390 para o controle menos estrito (< 180/105 mmHg). O grupo estrito recebia inibidores da ECA e/ou betabloqueadores como drogas iniciais, ao passo que havia uma recomendação de se evitar estes fármacos no outro grupo. Foram pré-definidos 21 desfechos no protocolo, sendo os desfechos primários: a) primeiro desfecho relacionado com diabetes (morte súbita, morte por hipo/hiperglicemia, IAM fatal ou não-fatal, angina, insuficiência cardíaca, AVC, insuficiência renal, amputação, hemorragia vítrea, fotocoagulação da retina, cegueira ou operação de catarata); b) morte relacionada com diabetes e c) morte por qualquer causa. Após um seguimento mediano de 8,4 anos, havia dados completos de 96% dos pacientes. A média de PA alcançada no grupo de controle estrito foi de 144/82 mmHg e no grupo-controle 154/87 mmHg (médias de diferença da sistólica/diastólica = 10/5 mmHg). Após nove anos de seguimento, 56% dos pacientes no grupo estrito tinham PA < 150/85 mmHg e 37% no grupo-controle apresentavam-se na mesma faixa de valores. Os indivíduos no grupo estrito tomavam pelo menos uma droga anti-hipertensiva, e a maioria precisou de dois ou mais fármacos para o controle da PA. No grupo-controle (menos estrito), 43% não usou qualquer anti-hipertensivo ao final do seguimento. Os resultados quanto aos desfechos primários mostrou redução de 24% no risco de qualquer evento relacionado ao diabetes no grupo de controle estrito (p = 0,0046). As mortes relacionadas ao diabetes tiveram uma redução de 32% no grupo estrito (p = 0,019), sendo dois terços das mortes de origem cardiovascular. Não houve diferença quanto à mortalidade total. O grupo estrito teve 21% menos infartos do miocárdio, entretanto, esta diferença não foi significativa. Por outro lado, foi demonstrada uma redução de 44% no risco de AVC (fatal e não-fatal) no grupo estrito, comparado ao grupo de controle menos estrito (p = 0,013). Houve também uma redução de 37% no risco de doença microvascular (retinopatia e nefropatia) no grupo estrito (p = 0,0092). Os autores calcularam o NNT (número necessário tratar) para um período de 10 anos. Para evitar qualquer complicação diabética, o NNT era de seis, e para prevenir uma morte relacionada ao diabetes, o NNT era de 15. Além dos

desfechos mencionados, houve uma redução de 56% na incidência de insuficiência cardíaca no grupo de controle estrito (p = 0,0043). Portanto, uma diferença média de 10 mmHg na pressão sistólica em diabéticos alcançada com anti-hipertensivos resultou em um importante impacto sobre a incidência de desfechos vasculares relacionados ao diabetes. Esse estudo mostrou, de forma clara, a importância do tratamento da hipertensão arterial nesse grupo de alto risco cardiovascular e o potencial de redução de eventos macro e microvasculares relacionados à doença.

HOT (*HYPERTENSION OPTIMAL TREATMENT*)[10]

Estudo multicêntrico internacional (26 países), envolvendo 18.790 pacientes (média de idade 61,5 anos) hipertensos (pressão diastólica entre 100 mmHg e 115 mmHg) randomizados para três diferentes "alvos" de pressão arterial diastólica a serem atingidos (≤ 90mmHg, ≤ 85mmHg e ≤ 80mmHg). Além disso, os participantes foram também randomizados para aspirina ou placebo, configurando um desenho fatorial 3 x 2. O objetivo era verificar a associação entre eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal e morte cardiovascular) e os diferentes alvos de pressão arterial diastólica atingidos durante o tratamento. O tratamento anti-hipertensivo era baseado no antagonista de cálcio felodipina, e inibidores da enzima conversora da angiotensina, beta-bloqueadores e diuréticos eram acrescentados até que se atingisse a pressão diastólica-alvo designada pela randomização. O estudo era aberto, com verificação cega dos eventos finais. Houve 2,6% de perda no seguimento (491 pacientes). Os resultados mostraram que, com exceção do desfecho infarto do miocárdio (excluídos os silenciosos, detectados pelo ECG), não foi possível demonstrar diferença nos desfechos clínicos maiores entre os três níveis-alvo de pressão diastólica. Entretanto, no subgrupo dos diabéticos (n = 1501) foi demonstrada diferença significativa para os eventos cardiovasculares maiores (redução de 52%) e morte cardiovascular (redução de 60%) entre os grupos ≤ 90 mmHg e ≤ 80 mmHg (p = 0,005 e p = 0,016 para tendência, respectivamente). É importante salientar que esta análise não foi pré-especificada. O poder do estudo foi em parte comprometido, porque 24% dos eventos reportados não foram validados pelo Comitê de Eventos Clínicos, deixando apenas 724 eventos em 683 pacientes para serem analisados. Na análise das curvas de pressão arterial produzidas com os dados do estudo, os autores concluem que a faixa de maior benefício do tratamento estaria entre 130 mmHg e 140 mmHg (sistólica) e entre 80 mmHg e 85 mmHg (diastólica). Reduções para níveis até 120 mmHg de sistólica e 70 mmHg de diastólica não produziriam benefício adicional, mas também não representariam um aumento significante do risco (ausência de curva "J").

CONCLUSÃO

Com as evidências clínicas e epidemiológicas hoje disponíveis, podemos dizer que a hipertensão arterial é um importante fator de risco cardiovascular. Os níveis a partir dos quais a pressão arterial eleva a morbimortalidade parecem ser menores do que aqueles, até recentemente, aceitos como normais, em particular nos grupos de alto risco, como, por exemplo, os diabéticos. Nestes grupos, a meta terapêutica deve situar-se, pelo menos, abaixo de 130/80 mmHg.

REFERÊNCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash, Peto R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002. 360 (9349): 1903-13.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. 42 (6): 1206-52.
3. VA Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*, 1967. 202: 1028-34.
4. VA Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA*, 1970. 213: 1143-52.
5. 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 (8693): 827-38.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991. 265 (24): 3255-64.
7. MRC Working Party Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*, 1992. 304 (6824): p. 405-12.
8. Dahlof B., Lindholm L, Hansson L et al.. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991. 338 (8778): 1281-5.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998. 317 (7160): 703-13.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. 351 (9118): 1755-62.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 30-33, 2004.

Estudos que demonstraram benefícios além da redução da pressão arterial

Studies that have shown additional benefits besides blood pressure reduction

Fernando Antonio de Almeida[1]

RESUMO

A redução da pressão arterial diminui de forma proporcional e progressiva as complicações da hipertensão arterial (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca e renal). Estes benefícios independem da classe de agente anti-hipertensivo utilizado ou suas combinações. Neste texto, revisamos os benefícios adicionais à simples redução da pressão arterial determinada por drogas que bloqueiam as ações danosas da angiotensina e aldosterona sobre o tecido vascular, cardíaco e renal: redução de mortalidade e eventos terminais cardiovasculares e renais; redução de lesões em órgãos-alvo considerados marcadores de risco intermediário como a hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria / microalbuminúria, espessamento intimal-medial e, finalmente, outros benefícios como a redução de novos casos de diabetes melito e a redução do custo de manutenção da doença com efeitos adversos ausentes (bloqueadores dos receptores da angiotensina) ou discretos (inibidores da enzima conversora da angiotensina).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, proteção cardiovascular, proteção renal, proteinúria, microalbuminúria, diabetes melito.

ABSTRACT

It is known that blood pressure reduction is accompanied by proportional and progressive diminution of hypertensive complications (stroke, myocardium infarction, heart and renal failure). These benefits are independent of the class of used antihypertensive agent or combinations. In this text additional benefits beyond blood pressure reduction determined by drugs that block angiotensin and aldosterone deleterious effects on vascular, cardiac and renal tissue are reviewed: Reduction on cardiovascular and renal terminal events and mortality. Reduction in target-organ damage that are considered risk markers such as left ventricular hypertrophy, proteinuria/ microalbuminuria, intimal-medial thickness and, finally, new-onset diabetes mellitus and cost-benefits in the disease maintenance, all in the absence (angiotensin II receptors antagonists) or few side effects (angiotensin-converting-enzyme inhibitors).

KEY WORDS

Hypertension, cardiovascular protection, renal protection, proteinuria, microalbuminuria, diabetes mellitus.

ESTUDOS QUE DEMONSTRARAM BENEFÍCIOS ALÉM DA REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Como foi abordado nos artigos que antecedem a presente revisão, hoje não há dúvidas de que a redução da pressão arterial diminui de forma proporcional e progressiva as complicações clássicas da hipertensão arterial, tais como o acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e insuficiência renal. Neste texto, iremos nos restringir aos estudos realizados com a participação de pacientes portadores de hipertensão arterial, associada ou não a outros fatores de risco cardiovascular, nos quais o uso de agentes anti-hipertensivos mostraram benefícios adicionais àquele esperado pela simples redução pressórica. Também não é o escopo deste texto revisar os

1 Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Correspondência para: Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba - PUC/SP. Praça José Ermírio de Moraes, 290 – Telefone (15) 211-4208. Sorocaba – SP - CEP 18030-230, e-mail: faalmeida@globo.com

estudos que avaliaram e trataram pacientes com ICC manifesta ou pós-infarto do miocárdio.

Embora existam exceções pontuais, há um grande volume de estudos que nos permitem generalizar que estes benefícios foram observados com drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), em particular, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores AT_1 da angiotensina II (BRA) e, em parte, os betabloqueadores pelo efeito inibidor da secreção de renina. O bloqueio do SRAA pode ser responsável pela redução das complicações da hipertensão arterial por impedir as ações danosas da angiotensina II e da aldosterona sobre o tecido vascular, cardíaco e renal, que possivelmente são mediadas pela disfunção endotelial, proliferação celular, oxidação molecular, ação pró-trombótica e outras, como revisadas recentemente[1,2].

REDUÇÃO DE EVENTOS TERMINAIS

São consideradas como eventos terminais as complicações definitivas da hipertensão arterial em seus órgãos-alvo, especificamente, o infarto do miocárdio (IM), a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o acidente vascular cerebral (AVC), a insuficiência renal crônica terminal (IRCT), necessitando de tratamento substitutivo da função renal e, evidentemente, a morte por complicações cardiovasculares e renais.

Com segurança, o maior e mais importante estudo que avaliou os eventos terminais em tais pacientes foi o estudo HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*)[3]. O estudo incluiu 9.297 pacientes que, para participarem, deveriam ter idade superior a 55 anos e alto risco cardiovascular, determinado pela presença de doença cardiovascular manifesta (IM, AVC ou doença arterial periférica) ou diabetes melito associado a, pelo menos, um fator de risco cardiovascular clássico (hipertensão, colesterol total elevado, HDL-colesterol baixo, fumo ou microalbuminúria) e ausência de insuficiência cardíaca. Aproximadamente metade dos pacientes incluídos (4.355 = 47%) tinha hipertensão arterial, independentemente de serem ou não diabéticos (39%), e os benefícios foram observados tanto nos indivíduos hipertensos como nos normotensos. O uso de um IECA, o ramipril, na dose de 10 mg/dia, quando comparado ao tratamento com medicamentos convencionais (diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, simpatolíticos e vasodilatadores), reduziu a ocorrência de eventos terminais primários (IM, AVC ou morte cardiovascular) em 22%, sendo a redução na incidência de AVC de 32% e a redução da mortalidade total de 16%, todos altamente significativos do ponto de vista estatístico. O estudo observou também redução de 23% de novos casos de ICC ($p < 0,001$)[3].

No estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoints Reduction in Hypertension*) que comparou os efeitos de um BRA, o losartan, com os de um betabloqueador, o atenolol, em pacientes com mais de 55 anos, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) por critérios eletrocardiográficos, o grupo que recebeu losartan mostrou redução de 25% na incidência de AVC[4].

Recentemente, o segundo estudo nacional australiano (*Second Australian Blood Pressure Study - ANBP2*) comparou o tratamento da hipertensão arterial tendo como base um IECA ou um diurético em indivíduos acima de 65 anos e observou redução de 17% dos eventos cardiovasculares terminais nos homens que receberam o IECA[5]. Tal benefício não foi observado em mulheres.

Os IECA foram avaliados em pacientes com nefropatia de diferentes etiologias quanto à possibilidade de prevenção de progressão da insuficiência renal e da falência renal terminal. Em pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 com nefropatia manifesta, o uso de captopril reduziu a ocorrência de eventos terminais (morte, necessidade de diálise ou transplante renal) em 50%[6].

Da mesma forma, no estudo AIPRI (*The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) que comparou os efeitos de benazepril com a terapia anti-hipertensiva convencional em pacientes com hipertensão e déficit de função renal por diferentes doenças (glomerulonefrites, hipertensão, doença túbulo intersticial, doença policística etc.) os pacientes que receberam benazepril tiveram 53% de redução de risco de progressão da doença renal (dobrar o valor da creatinina ou IRCT)[7]. Nesse estudo, os pacientes que mais se beneficiaram foram os que tinham proteinúria mais intensa e os com melhor reserva funcional renal no início do tratamento[7].

No estudo REIN (*Ramipril Efficacy In Nephropathy*), participaram pacientes não-diabéticos com nefropatia e proteinúria de diferentes etiologias que foram tratados com ramipril ou terapia convencional[8,9]. Novamente, o uso do IECA reduziu o número de pacientes que tiveram progressão da doença (dobrar o valor da creatinina) ou IRCT em aproximadamente 50% e prolongou o tempo de progressão para IRCT e a sobrevida em um a dois anos[8-10].

O estudo AASK (*African Americam Study of Kidney Disease and Hypertension*) avaliou pacientes negros americanos portadores de hipertensão e doença renal hipertensiva quanto ao regime de tratamento baseado em um IECA (ramipril), betabloqueador (atenolol) e BCCa (amlodipina) e observou que os pacientes que receberam ramipril tiveram 22% de redução do risco de progressão da doença renal ou de evoluir para IRCT, quando comparado ao atenolol, e de 38% se comparado à amlodipina[11].

Dois estudos recentes avaliaram os efeitos de losartan e irbesartan em comparação com o tratamento anti-hipertensivo convencional (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 30-33, 2004.

em pacientes diabéticos, hipertensos com nefropatia manifesta (proteinúria) e demonstraram clara redução de progressão da nefropatia para a IRCT[12,13]. No estudo IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial*), observou-se redução na progressão para IRCT, necessitando de tratamento dialítico em 23%[12]. De modo semelhante, o estudo RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan*) demonstrou a redução de 28% de IRCT em pacientes com nefropatia diabética e hipertensão arterial[13].

REDUÇÃO DE EVENTOS INTERMEDIÁRIOS (HVE, PROTEINÚRIA / MICROALBUMINÚRIA, PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE)

Há muitos anos temos evidências epidemiológicas de que algumas lesões orgânicas da hipertensão arterial como a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a proteinúria ou microalbuminúria associam-se mais freqüentemente a eventos cardiovasculares e renais terminais. Nos últimos anos, temos acumulado evidências consistentes de que as intervenções terapêuticas que modificam de forma benéfica estes marcadores de risco intermediários têm valor preditivo para a ocorrência dos eventos mórbidos terminais. São bons exemplos a redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) como marcador de redução do risco de eventos terminais como a insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular[14] e a redução da proteinúria como bom marcador de redução do risco de progressão da lesão renal para a IRCT[7-9]. A avaliação de estudos que observaram redução da HVE é, inclusive, tema especial de um dos artigos deste número da Revista Brasileira de Hipertensão.

Por esta razão, devemos valorizar o tratamento anti-hipertensivo que é acompanhado de tais benefícios. Também nesse caso, o bloqueio do SRAA tem-se mostrado importante para alcançar estes benefícios adicionais. Vários estudos de longa duração têm demonstrado que drogas que bloqueiam o SRAA são mais efetivas em reduzir a HVE quando comparadas aos agentes anti-hipertensivos convencionais. Uma metanálise recente de oito estudos randomizados identificou que o tratamento com diferentes classes de anti-hipertensivos em indivíduos portadores de hipertensão arterial primária reduz em média a HVE (já ajustada para a redução da pressão diastólica) em 13% quando se utiliza BRA, 11% com os BCCa, 10% com os IECA, 8% com diuréticos, e 6% com betabloqueadores[15]. Os dados mais recentes de estudos específicos como o HOPE e o LIFE mostram que o bloqueio do SRAA, respectivamente com ramipril e losartan, promoveu maiores reduções da HVE quando comparado aos anti-hipertensivos convencionais utilizados[14,16].

Um método mais recente de avaliação de marcadores de risco intermediários é a ultra-sonografia de grandes artérias superficiais (carótida e femural) que, além de observar a presença de placas ateroscleróticas, permite realizar a medida do complexo intimal-medial periodicamente. O subestudo SECURE (*the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E*) do estudo HOPE observou que os pacientes que receberam ramipril tiveram menor espessamento do complexo intimal-medial quando comparado aos que foram tratados com medicamentos convencionais[17]. Até o momento, entretanto, não há publicações avaliando se este benefício traduziu-se em menor incidência de eventos terminais.

Os estudos que avaliaram indivíduos hipertensos com doença renal primária, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva ou simplesmente portadores de doença cardiovascular prévia com microalbuminúria, mostraram que o bloqueio do SRAA com IECA ou BRA reduzem a proteinúria, quando presente; reduzem a microalbuminúria, muitas vezes com regressão para a normalidade[18,19] e, quando isso acontece, pode-se esperar menor progressão da nefropatia[6-9,18,19] e menor ocorrência de eventos cardiovasculares[6,12,13,18-20].

REDUÇÃO DE NOVOS CASOS DE DIABETES MELITO

O diabetes melito é um dos fatores de risco que mais contribui para as complicações cardiovasculares no indivíduo com hipertensão arterial. Sua prevalência é alta no Brasil e vem crescendo em todo o mundo[21]. Ao lado da redução de eventos cardiovasculares e renais terminais que acabamos de rever, outros benefícios têm sido relatados com o bloqueio do SRAA. Entre estes, o mais comum é a redução da incidência de novos casos de diabetes melito durante o uso prolongado de IECA e, mais recentemente, BRA quando comparados com diuréticos e betabloqueadores. Isso foi observado pela primeira vez no estudo CAPPP[22] e posteriormente em outros estudos[3,4,23,24]. A redução do risco de desenvolver diabetes melito variou entre 25%[4] e 74%[24] nos diferentes estudos.

OUTROS BENEFÍCIOS

Embora o estudo não tenha sido desenhado especificamente para este fim, pois trata-se de reanálise posterior dos dados de um único centro canadense, no estudo SOLVD foi relatada a redução de 78% na incidência de novos casos de fibrilação atrial em pacientes que já apresentavam disfunção ventricular esquerda como critério de inclusão[25].

Outro aspecto importante, do ponto de vista da saúde pública, é o custo global do tratamento. Alguns destes estudos avaliaram também a redução no custo global do tratamento e observaram que, além do benefício individual e social ao se reduzir eventos cardiovasculares e renais (aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida), ao se computar o custo de manutenção da medicação e do atendimento médico

contra a redução no número de internações por complicações da doença e seus tratamentos, alguns muito dispendiosos (intervenções cardíacas, vasculares, tratamento dialítico, transplantes), chega-se à conclusão que existe evidente economia com o uso prolongado desses medicamentes[13,26,27].

Finalmente, vale a pena chamar a atenção para a prevalência de eventos adversos com as diferentes classes de agentes anti-hipertensivos. Nesse sentido, uma recente metanálise que incluiu aproximadamente 40.000 pacientes em tratamento ativo, comparado a 16.000 pacientes em uso de placebo, concluiu que os efeitos adversos com diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio são claramente dose-dependentes, enquanto o único efeito adverso observado com os inibidores da enzima conversora da angiotensina é a tosse, não relacionada à dose. Já os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são neutros em relação aos efeitos adversos, independentemente da dose utilizada[28].

REFERÊNCIAS

1. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
2. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, Van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M, Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 149-60.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
4. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
5. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
7. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
8. The GINSEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
9. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
10. Ruggenenti P, Pagano E, Tammuzzo L, Benini R, Garattini L, Remuzzi G. Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2001 Jan; 59(1): 286-94.
11. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
14. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615-21.
15. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
16. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B. Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigations. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-90.
17. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
18. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
19. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
20. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
21. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15: 1509-16.
22. 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, Bjorck 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.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering.Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
24. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 11; 107: 1291-6.
25. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
26. Ruggenenti P, Pagano E, Tammuzzo L, Benini R, Garattini L, Remuzzi G. Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2001; 59: 286-94.
27. Lamy A, Yusuf S, Pogue J, Gafni A. Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Cost implications of the use of ramipril in high-risk patients based on the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *[26, 27]* 2003; 107: 960-5.
28. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427-34.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 34-36, 2004.

Estudos que demonstraram benefícios do tratamento anti-hipertensivo em hipertensos com disfunção renal: nefroproteção

Trials that have demonstrated the benefits of anti-hypertensive treatment in hypertensive patients with renal disease: nephroprotection

Jorge Paulo Strogoff de Mattos[1], Jocemir Ronaldo Lugon[2]

RESUMO

Uma correlação inversa entre o grau de controle da pressão arterial (PA) e a progressão da doença renal foi inicialmente relatada há mais de duas décadas. O conceito de que a inibição do sistema renina-angiotensina (SRA) confere um efeito antiproteinúrico e nefroprotetor que suplanta aquele que poderia ser atribuído ao controle da PA, encontra respaldo em diversos estudos clínicos. Deve ser enfatizado, entretanto, que apesar do efeito nefroprotetor intrinsecamente maior de alguns anti-hipertensivos, o controle estrito da PA continua prioritário. Diversos estudos, considerados como marcos, serão revistos neste artigo. Discute-se o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) tanto na nefropatia diabética quanto na não-diabética, assim como o emprego dos antagonistas de receptor da angiotensina (BRA) nos diabéticos do tipo 2 com nefropatia. Finalmente, a perspectiva de uma nefroproteção maior através do duplo bloqueio do SRA com a terapia combinada de IECA e BRA é comentada.

PALAVRAS-CHAVE

Nefroproteção, sistema renina-angiotensina, anti-hipertensivos, progressão da doença renal crônica.

ABSTRACT

An inverse correlation between the level of blood pressure (BP) control and the progression of renal disease was firstly recognized more than 2 decades ago. The view that inhibiting the renin-angiotensin system (RAS) confers an antiproteinuric effect and renoprotection beyond that attributable to the BP control is supported by several clinical trials. It should be stressed, however, that despite the specific intrinsic renoprotective properties of some antihypertensive classes, a tight BP control is still viewed as a priority. Several studies, considered as milestones, are reviewed in the present article. Also discussed are the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) in both diabetic and non-diabetic nephropathy and the use of angiotensin receptor blockers (ARB) in the treatment of type 2 diabetic patients with nephropathy. Finally, comments are made regarding the perspective of a more effective renoprotection by the dual blockade of the RAS with the combined therapy of ACEI and ARB.

KEY WORDS

Renoprotective effects, renin-angiotensin system, antihypertensives, progression of chronic renal disease.

Há mais de duas décadas, Parving *et al*[1] demonstraram que o tratamento adequado da pressão arterial (PA) era capaz não somente de reduzir a proteinúria, mas também de atenuar a velocidade de queda da taxa de filtração glomerular (TFG). Naquele estudo, 10 diabéticos do tipo 1 com nefropatia, após um período médio de 29 meses de tratamento com metroprolol, hidralazina e diuréticos, tiveram a PA reduzida de 144/97 mmHg para 128/84 mmHg, redução da albuminúria maior que 50% e a velocidade de perda da TFG atenuada de 0,91 mL/min/mês (pré-tratamento) para 0,39 mL/min/mês (durante o tratamento).

Diante da evidência de que a redução da PA propiciava nefroproteção, restava saber se tais benefícios eram

1 Doutorando do Curso de Fisiopatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
2 Departamento de Nefrologia da Universidade Federal Fluminense
Correspondência para: Jocemir Ronaldo Lugon, Rua Haddock Lobo, n° 369/309, CEP: 20261-131 Tijuca, Rio de Janeiro – RJ, Tel.: (21) 2629-9169, Fax: (21) 2620-5489, e-mail: jocerl@hospital.huap.uff.br

dependentes tão somente da magnitude da queda da pressão arterial sistêmica, independentemente do anti-hipertensivo utilizado, ou se determinadas classes de anti-hipertensivos teriam um efeito nefroprotetor intrinsecamente maior. Os estudos experimentais de Brenner *et al.* lançaram novas bases teóricas acerca da progressão da doença renal, com o surgimento dos conceitos de mecanismo adaptativo e hiperfiltração glomerular. Dois estudos desse grupo, publicados simultaneamente no ano de 1986[2,3], demonstraram que, em modelos de progressão da doença renal, o uso de captopril era capaz de reduzir a pressão intraglomerular, por promover vasodilatação da arteríola eferente, e de prevenir de forma bastante eficaz o desenvolvimento de proteinúria e lesões glomerulares. Tais evidências de que as alterações deletérias na hemodinâmica renal poderiam ser mediadas pela angiotensina II forneceram o substrato teórico para muitos estudos clínicos que foram conduzidos posteriormente, testando os efeitos nefroprotetores das drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRA).

Em 1993, foi publicado o primeiro grande estudo clínico, avaliando, prospectivamente, a eficácia nefroprotetora dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA): O *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy Study*[4]. Neste estudo, 409 diabéticos do tipo 1 com nefropatia foram randomizados para tratamento com captopril ou placebo, além de anti-hipertensivos adicionais, visando ao controle adequado da PA nos dois grupos. No grupo placebo, a redução média da TFG foi de 17% ao ano, enquanto entre os pacientes usando captopril, esta queda foi de 11% ($p = 0,007$). A redução no risco de algum desfecho primário (dobrar a creatinina, evoluir para a falência renal ou óbito) foi de 50% no grupo em tratamento com captopril, independentemente do controle pressórico. Posteriormente, 129 destes pacientes foram randomizados para tratamento com ramipril, porém, em dois níveis distintos de controle pressórico: um grupo teve como meta a pressão arterial média (PAM) $\leq$ 92 mmHg, enquanto no outro grupo o objetivo era uma PAM entre 100 e 107 mmHg. Após dois anos de seguimento, o nível de proteinúria era três vezes menor no grupo com controle estrito da pressão (535 mg/24h *versus* 1.723 mg/24h; $p = 0,02$)[5]. Dados desse estudo contribuíram para o estabelecimento de um novo paradigma, ou seja, não basta usar a droga com maior potencial de nefroproteção, é preciso reduzir a PA para patamares adequados que, no caso dos pacientes com nefropatia, estão abaixo dos valores sugeridos para a população geral.

O primeiro grande estudo clínico a avaliar o efeito nefroprotetor de um IECA em pacientes com nefropatia não-diabética foi o *Ramipril Efficacy in Nephropathy* (REIN)[6]. Esse estudo foi subdividido em dois extratos, de acordo com o nível de proteinúria: extrato 1, no qual foram alocados os pacientes com proteinúria entre 1 e 3 g/24h (n = 186) e extrato 2, aqueles com proteinúria acima de 3 g/dia (n = 166). No extrato 1, um menor percentual de pacientes usando ramipril evoluiu para proteinúria acima de 3 g/dia (15% *versus* 31%; RR = 2,40) e para a falência renal (9% *versus* 21%; RR = 2,72). No extrato 2, apesar do mesmo nível de controle pressórico, a velocidade de declínio da TFG foi significativamente maior nos pacientes do grupo placebo do que naqueles usando ramipril (0,88 mL/min/mês *versus* 0,53 mL/min/mês; $p = 0,03$). O desfecho primário (dobrar a creatinina ou evoluir para a falência renal) foi atingido em 45% dos pacientes do grupo placebo e em 23% dos indivíduos usando ramipril ($p = 0,02$ *versus* grupo placebo). Alguns achados deste estudo são bastante úteis na avaliação prognóstica de pacientes com nefropatia que farão uso de IECA: 1) quanto mais elevada for a proteinúria inicial, maiores seriam os benefícios esperados com o uso do IECA; 2) uma resposta antiproteinúrica inicial favorável seria capaz de antever uma melhor evolução em longo prazo; e 3) as mulheres teriam uma resposta mais favorável e uniforme ao uso de IECA, enquanto apenas os homens com homozigóticos para deleção de uma seqüência de bases (DD) no gene da ECA responderiam satisfatoriamente.

A nefroesclerose hipertensiva é uma das principais causas de falência renal, sobretudo entre os negros. O primeiro estudo clínico a avaliar especificamente o impacto do controle da pressão arterial sobre a progressão da doença renal em um grupo étnico considerado de risco foi o *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK)[7]. Este foi um estudo fatorial 3 $\times$ 2, no qual 1.094 pacientes negros com nefroesclerose hipertensiva e TFG entre 20 e 65 mL/min/1,73 m^2 foram randomizados para tratamento com metoprolol, amlodipina ou ramipril em dois níveis distintos de controle da pressão (PAM de $\cong$ 102 mmHg ou $\cong$ 107 mmHg). A velocidade de declínio da TFG não foi significativamente diferente entre as três classes de anti-hipertensivos. Todavia, quando avaliado o conjunto de todos os desfechos primários (redução da TFG em mais de 50%, evolução para a falência renal ou óbito), a redução do risco no grupo usando ramipril foi de 22% ($p = 0,04$) e 38% ($p = 0,004$) em comparação aos grupos usando metoprolol e amlodipina, respectivamente. Surpreendentemente, não houve diferença significativa na velocidade de declínio da TFG entre os dois níveis de controle da PA.

Apesar dos diversos estudos clínicos avaliando os efeitos nefroprotetores dos anti-hipertensivos, até recentemente nenhum deles havia sido dirigido ao tratamento da principal causa de falência renal no mundo ocidental atualmente: a nefropatia dos diabéticos do tipo 2. Dois grandes estudos clínicos publicados simultaneamente no ano de 2001

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 34-36, 2004.

forneceram as primeiras evidências de que uma classe específica de anti-hipertensivos era capaz de retardar a progressão da doença renal em diabéticos do tipo 2, além do que seria esperado de seu efeito hipotensor. No *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL)[8], um estudo duplo-cego, placebo-controlado, no qual foram arrolados 1.513 diabéticos do tipo 2 com nefropatia, a redução do risco de evolução para a falência renal nos pacientes usando losartana foi de 28% ($p = 0,002$). O percentual anual de pacientes evoluindo para a falência renal ou que dobravam o valor inicial da creatinina foi de 10% e 13,2% com o uso de losartana ou placebo, respectivamente ($p < 0,01$). A queda anual da TFG estimada (mediana) foi de 4,4 mL/min/1,73 m^2 e 5,2 mL/min/1,73 m^2 nos grupos usando losartana e placebo, respectivamente ($p = 0,01$), ou seja, uma atenuação menor que 1 mL/min/1,73 m^2/ano na velocidade de perda da função renal. Em outro estudo envolvendo 1.715 pacientes, O *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT)[9], o percentual de pacientes que tiveram a creatinina sérica elevada em pelo menos o dobro do valor inicial durante o estudo foi de 16,9%; 25,4% e 23,7% nos grupos usando irbesartana, amlodipina e placebo, respectivamente ($p < 0,01$ para irbesartana *versus* demais). Porém, o percentual de evolução para a falência renal ao longo do estudo não foi estatisticamente diferente entre os grupos. A partir desses estudos, muitos passaram a recomendar os antagonistas de receptor AT-1 da angiotensina II (BRA) como a primeira opção no tratamento devido à falta de estudos clínicos, avaliando os efeitos nefroprotetores dos IECAs nos diabéticos tipo 2 com nefropatia. Porém, deveria também ser considerado que o RENAAL foi interrompido precocemente por decisão unânime de seu comitê de ética, por ocasião da divulgação dos resultados do estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*). O comitê de ética julgou inaceitável privar os pacientes com disfunção renal, incluindo os diabéticos, do uso de IECA, já que no estudo HOPE, o risco de mortalidade havia sido reduzido significativamente nos pacientes usando ramipril. Tanto no RENAAL quanto no IDNT não houve redução da mortalidade com o uso de ARA.

Dentro do espectro de nefroproteção através do controle da pressão arterial com drogas que atuam no SRA, uma nova abordagem tem-se mostrado promissora: o duplo bloqueio deste sistema. Diversos estudos de curto prazo demonstraram que o duplo bloqueio do SRA através do uso combinado de IECA mais BRA era capaz de reduzir mais efetivamente a proteinúria do que com a monoterapia com cada uma destas classes. Porém, restava saber se esta maior redução da proteinúria se traduziria em efetiva proteção renal em longo prazo. No estudo *Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease* (COOPERATE)[10], 263 pacientes com nefropatia não-diabética (50% destes tinham nefropatia por IgA) foram randomizados para o uso de trandolapril, losartana ou ambos. Após três anos de seguimento, o desfecho primário (dobrar a creatinina, evoluir para a falência renal ou óbito) havia sido atingido por 11% dos pacientes, usando a associação de drogas, enquanto este percentual foi de 23% em ambos os grupos com monoterapia ($p < 0,02$ para duplo bloqueio *versus* grupos em monoterapia). A eficácia desta associação ainda não foi avaliada em estudos de longo prazo, envolvendo pacientes com nefropatia diabética ou nefroesclerose hipertensiva, que são atualmente as maiores causas de falência renal.

Em resumo, as duas últimas décadas foram pródigas na geração de informações acerca da possibilidade de que agentes anti-hipertensivos possam, quer pelos seus efeitos sobre a pressão arterial, quer por ações específicas sobre sistemas mediadores de vasoconstricção e/ou inflamação, atenuar a progressão inespecífica da doença renal crônica, até então, vista como inexorável.

REFERÊNCIAS

1. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*.1 (8335): 1175-9, 1983.
2. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-30, 1986.
3. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993-2000, 1986.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-62, 1993.
5. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34: 809-17, 1999.
6. Remuzzi G. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349: 1857-63, 1997.
7. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288: 2421-31, 2002.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL. Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.
10. Naoyuki Nakao, Ashio Yoshimura, Hiroyuki Morita, Masyuki Takada, Tsuguo Kayano, Terukuni Ideura. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-24, 2003.

Tratamento da hipertensão arterial no paciente diabético

Treatment of hypertension in diabetic patients.

Maria Teresa Zanella[1]

RESUMO

Hipertensão arterial e diabetes melito são condições clínicas que freqüentemente se associam. Em pacientes com diabetes tipo 1, existe relação entre hipertensão e nefropatia diabética, enquanto em pacientes com diabetes tipo 2, a hipertensão se associa à obesidade. O tratamento da hipertensão arterial é importante em pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética. A terapêutica inicial inclui redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do fumo. Por serem pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, todos os pacientes diabéticos com pressão arterial acima de 130/80 mmHg devem iniciar o uso de anti-hipertensivos. Pequenas doses de um diurético tiazídico, (12,5 a 25 mg), têm-se mostrado eficazes no que diz respeito à proteção cardiovascular, mas podem causar elevação da glicemia e contribuir para o desenvolvimento de diabetes. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) não apresentam efeitos adversos quanto ao metabolismo de lípides e aumentam a sensibilidade à insulina, contribuindo para menor incidência de diabetes. Além disso, reduzem a progressão da nefropatia diabética em diabéticos tipo 1, e parecem também reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular. À semelhança dos IECA, os antagonistas da angiotensina II (AAII) conferem renoproteção, o que foi demonstrado em pacientes com diabetes tipo 2, sendo que o losartan se associou também à menor incidência de diabetes e a menores taxas de eventos cardiovasculares quando comparado ao atenolol. Os bloqueadores dos canais de cálcio são eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial, não provocam alterações no metabolismo de lípides ou carboidratos e têm-se mostrado capazes de reduzir as taxas de eventos cardiovasculares em diabéticos. Os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos e são eficazes na prevenção de complicações do diabetes. As evidências indicam que níveis pressóricos mais baixos que os usuais se associam à maior proteção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e progressão da nefropatia diabética. Assim sendo, níveis da pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg devem ser atingidos em todos os pacientes com diabetes.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes, hipertensão, renoproteção, cardioproteção, anti-hipertensivos

ABSTRACT

Hypertension is a common problem in diabetic patients. There is a close relation between hypertension and diabetic renal disease in patients with type 1 diabetes while in type 2 diabetic patients, hypertension is strongly associated with obesity and hypertensive patients are at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Early treatment of hypertension is particularly important in diabetic patients both to prevent cardiovascular disease and to minimize progression of renal disease and diabetic retinopathy. Initial therapy should include nonpharmacologic methods, such as weight reduction, exercise, sodium restriction, and avoidance of smoking and excessive alcohol ingestion. Since

1 Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
Correspondência para: Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Borges Lagoa, 960, Vila Clementino, São Paulo, SP, CEP 04038-002, e-mail: zanellamt@uol.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 37-42, 2004.

diabetic patients are considered to be at high risk of cardiovascular complications, all diabetics with blood pressures above 130/80 mmHg should also immediately begin with antihypertensive drug therapy. Lowering the blood pressure with a low dose of a thiazide appears to provide protection against cardiovascular complications, but they may increase the incidence o diabetes in non-diabetic patients. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors appear to decrease the incidence of type 2 diabetes. They protect against the development of progressive nephropathy due to type 1 diabetes, they may slow the progression of retinopathy and they appear to lower the incidence of adverse cardiovascular outcomes among diabetics at increased risk of cardiovascular disease. A clear benefit in terms of renoprotection in patients with nephropathy due to type 2 disease was observed with antagonists of angiotensin II and a significant reduction in cardiovascular morbidity and mortality was observed with losartan in high-risk patients, when compared to atenolol. Calcium channel blockers are effective as antihypertensive agents with lack of adverse effects of lipid or carbohydrate metabolism. They have shown reduction in rates of coronary mortality and nonfatal myocardial infarction similar to those observed with chlorthalidone and lisinopril in patients with hypertension and risk factors for cardiovascular disease, including diabetes. Betablockers are also effective therapy for hypertension in diabetics and appear to provide protection against microvascular disease. Finally, all the evidences indicate that the goal blood pressure is less than 130/80 in all patients with diabetes for better cardio and renal protection.

KEY WORDS

Hypertension, diabetes, renoprotection, cardioprotection, antihypertensive agents

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial e diabetes melito são condições clínicas que freqüentemente se associam[1,2]. Em pacientes com diabetes tipo 1, existe uma evidente relação entre hipertensão e o desenvolvimento da nefropatia diabética, sendo que a primeira raramente ocorre na ausência do comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a elevar-se, mesmo dentro da faixa normal, cerca de três anos após o início da microalbuminúria[3]. Os achados diferem em paciente com diabetes tipo 2. Em um estudo envolvendo 3.500 pacientes, demonstrou-se que 39% já eram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes[4]. Em aproximadamente metade dos pacientes, a elevação da pressão arterial ocorreu antes do aparecimento da microalbuminúria. A hipertensão mostrou-se claramente associada à obesidade e, assim sendo, os pacientes diabéticos hipertensos apresentam maior taxa de morbidade e mortalidade cardiovascular.

TRATAMENTO

O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética[5]. Em pacientes com diabetes tipo 2, os benefícios de um controle rígido da pressão arterial podem ser até maiores do que os obtidos com o controle rígido dos níveis glicêmicos[6].

A terapêutica inicial inclui métodos não-farmacológicos, tais como redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do fumo. Entretanto, por serem pacientes considerados de alto risco para eventos cardiovasculares, todos os pacientes diabéticos com pressão arterial acima de 130/80 mmHg devem também iniciar o uso de medicação anti-hipertensiva[7].

O tratamento medicamentoso intensivo exerce sem dúvida um papel protetor[5,6,8,9]. Assim sendo, todos os pacientes diabéticos devem ter a pressão arterial reduzida a níveis inferiores a 130/80 mmHg[7].

DIURÉTICOS

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem-se mostrado eficaz no que diz respeito à proteção cardiovascular. Isso foi claramente demonstrado no estudo ALLHAT, o maior estudo prospectivo já realizado em pacientes hipertensos leves, mas de alto risco[10]. A ocorrência de eventos cardiovasculares graves foi comparada em três grupos de pacientes tratados com três agentes anti-hipertensivos diferentes, sendo que o objetivo do tratamento consistia em reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 140/90 mmHg. Os resultados mostraram que, de forma semelhante, tanto o uso da clortalidona como da amlodipina e do lisinopril resultou em proteção, no que diz respeito à morte por doença arterial

coronariana e infarto do miocárdio não-fatal, em pacientes diabéticos e não-diabéticos que apresentavam hipertensão arterial associada a outros fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo diabetes tipo 2[10].

Clortalidona administrada em doses que variaram entre 12,5 até um máximo de 25 mg provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não-diabéticos, houve uma elevação mais freqüente da glicemia a níveis iguais ou superiores a 126 mg, critério diagnóstico de diabetes (11,6% no grupo clortalidona, comparado a 9,8% e 8,1% nos grupos amlodipina e lisinopril respectivamente). Este efeito metabólico adverso, por outro lado, não resultou em aumento da mortalidade ou morbidade cardiovascular durante o período de estudo. Entretanto, o impacto dessas alterações metabólicas sobre a freqüência de eventos cardiovasculares no longo prazo permanece desconhecida.

As complicações metabólicas e um possível aumento no risco cardiovascular decorrente têm sido a maior preocupação quando da utilização de doses altas de diuréticos em pacientes diabéticos[11]. A utilização de pequenas doses de diuréticos tiazídicos, entre 12,5 e 25 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona podem, não só minimizar as alterações nos níveis glicêmicos, como também tornam menores as quedas nos níveis séricos de potássio e as elevações que se observam nos níveis séricos de triglicérides e ácido úrico durante a administração de 50 mg de hidroclorotiazida ou equivalente em pacientes hipertensos diabéticos do tipo 2[12,13].

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)

Embora possam não ser suficientes como monoterapia, os IECA oferecem um certo número de vantagens como anti-hipertensivos:

- Não apresentam efeitos adversos no que diz respeito ao metabolismo de lípides e podem reduzir os níveis séricos de glicose por aumentar a sensibilidade à insulina[14]. Além disso, os IECA parecem ser capazes de reduzir a incidência de desenvolver diabetes tipo 2 (3,6% *versus* 5,4% no estudo HOPE)[15].
- Não têm outro efeito tóxico além de tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal.
- Reduzem a progressão da nefropatia diabética em diabéticos tipo 1, em parte por reduzir a pressão intraglomerular. É possível que os IECA exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com diabetes tipo 2, mas nesses pacientes, esse efeito só foi demonstrado em ensaios clínicos controlados com antagonistas dos receptores da angiotensina II[16,17].
- Parecem reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular. Isso foi demonstrado no estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) que incluiu aproximadamente 10.000 pacientes, entre os quais 3.577 diabéticos, que foram aleatoriamente destinados a receber ramipril ou placebo[18]. Alto risco nesse estudo foi definido como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200 mg/dL, HDL colesterol baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Durante um período de seguimento médio de 4,5 anos, a terapia com ramipril reduziu em 22% a incidência de infarto do miocárdio, em 33% a incidência de acidente vascular cerebral e em 24% a mortalidade total. Com base nestes resultados, o *Federal Drug Administration* (FDA) aprovou o ramipril como droga indicada para o tratamento de pacientes de alto risco, inclusive diabéticos. Hipoglicemia é uma rara complicação durante o uso dos IECA em pacientes com níveis glicêmicos próximos aos normais[21].

ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II (AAII)

É possível que o uso dos AAII resulte em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECA. Dois grandes ensaios clínicos, o *Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) e o RENAAL, demonstraram um evidente benefício em termos de renoproteção com AAII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia[16,17]. Embora os dois estudos tenham demonstrado uma redução no número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles demonstrou redução significativa na mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. É possível que a duração desses estudos tenha sido insuficiente para que se pudesse evidenciar algum benefício cardiovascular com os AAII.

Por outro lado, o estudo LIFE, no qual a eficácia de um AAII, o losartan, foi comparada àquela de um betabloqueador, o atenolol, demonstrou maior redução na morbidade e mortalidade cardiovascular com o losartan em um grupo de 9.193 pacientes com idade entre 55 e 80 anos e de alto risco cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos[22,23]. O critério de admissão no estudo incluía a ocorrência de hipertensão arterial (pressão arterial sistólica na posição sentada entre 160 e 200 mmHg e diastólica entre 95 e 115 mmHg) e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Assim como ocorreu com o ramipril no estudo HOPE[15], o emprego do losartan associou-se à menor incidência de diabetes tipo 2 (6% *versus* 8%)[22].

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, o desfecho primário constituía-se um dos seguintes eventos: morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, enquanto o desfecho composto constituía-se ocorrência de qualquer desses eventos primários[23]. Após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartan, quando compa-

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 37-42, 2004.

rado ao uso do atenolol, associou-se à maior redução no desfecho composto primário (18% *versus* 23%) na mortalidade cardiovascular (6% *versus* 10%) e na mortalidade total (11% *versus* 17%).

Até o momento, entretanto, não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECA ou dos AAII, observados nos estudos HOPE e LIFE, possam também ser detectados em pacientes que não se encontrem em alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Dados obtidos no grande estudo prospectivo que incluiu pacientes com diabetes do tipo 2 recém diagnosticado, o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), demonstra que o atenolol é tão efetivo quanto o captopril em termos de redução da pressão arterial e proteção contra o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes[24].

COMBINAÇÃO DE UM IECA COM UM AAII

Discute-se se haveria vantagens na associação de um IECA com um AAII. Em um estudo clínico controlado que incluiu pacientes diabéticos do tipo 2 com microalbuminúria, o lisinopril (20 mg/dia) e o candersartan (16 mg/dia) produziram reduções equivalentes na pressão arterial, mas que se mostraram inferiores àquela obtida com a terapia combinada (14,1/10,7 e 16,7/10,4 mmHg *versus* 25,3/16,3 mmHg)[25]. O candesartan também provocou redução da albuminúria, mas este efeito mostrou-se menor ao obtido com o lisinopril ou com a terapia combinada. Entretanto, a combinação dos dois agentes não foi comparada a doses mais elevadas de cada um dos agentes administrados isoladamente.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Esses agentes são bastante eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lípides ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos dihidropiridínicos quanto aos não-dihidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora seus efeitos no longo prazo, quanto à progressão da nefropatia diabética, tenham ainda de ser determinados[26].

Uma certa preocupação quanto ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio da classe dos dihidropiridínicos em pacientes diabéticos surgiu após a realização de dois ensaios clínicos, o ABCD e o FACET. Os resultados desses dois estudos sugeriram aumento de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipina e amlodipina quando estes agentes foram comparados a um IECA[27,28]. Entretanto, é muito mais provável que as diferenças observadas entre estas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em virtude de benefícios decorrentes do uso dos IECA e não de malefícios causados pelo uso de bloqueadores dos canais de cálcio[29].

Dois outros ensaios clínicos de maior importância, o HOT e o Syst-Eur, não demonstraram evidências de efeitos deletérios decorrentes do uso de um dihidropiridínico de longa duração em pacientes diabéticos[8,26,30]. Além disso, no estudo ALLHAT, que avaliou pacientes hipertensos com outros fatores de risco para doença cardiovascular incluindo diabetes, o grupo que foi tratado com amlodipina apresentou taxas de mortalidade coronariana e infarto do miocárdio similares àquelas observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril[10]. Entretanto, maior taxa de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos foi observada com o uso de amlodipina, quando foi feita a comparação com o uso de clortalidona (risco relativo de 1,42, IC 95% 1,23 a 1,64), um achado também observado em não-diabéticos.

BETABLOQUEADORES

Embora haja certa preocupação relativa à possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia ou de exacerbar a doença vascular periférica, os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos. No estudo UKPDS, que incluía pacientes com diabetes tipo 2, o atenolol mostrou-se tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular[24]. No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso do losartan resultou em maior proteção cardiovascular quando comparado ao uso do atenolol[23].

O carvedilol combina uma ação não-seletiva beta 1 e alfa 1 adrenérgica e tem-se mostrado capaz de aumentar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca, parecendo ter algumas vantagens quando comparado a outros betabloqueadores em pacientes com diabetes. Em um estudo que incluiu 45 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, o uso do carvedilol associou-se a um aumento de 20% na captação de glicose, enquanto o uso do atenolol se associou a uma redução de 16% atenolol. Além disso, o uso do carvedilol associou-se a uma redução de 8% nos níveis séricos de insulina, a um aumento de 8% no colesterol HDL e a 20% de redução nos níveis séricos de triglicérides, enquanto o atenolol provocou um aumento de 10% nos níveis de insulina, uma redução de 5% nos níveis de colesterol HDL e um aumento de 12% nos níveis séricos de triglicérides[31]. Entretanto, os resultados do uso do carvedilol no tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes ainda precisam ser determinados.

O uso de agentes betabloqueadores pode aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes. O estudo ARIC, que incluiu pacientes hipertensos não-diabéticos, demonstrou que o uso de betabloqueadores para tratamento da hipertensão em um grupo resultou em um aumento de 28% no risco de

desenvolvimento de diabetes, quando comparado ao grupo-controle, sem nenhuma medicação anti-hipertensiva. Nesse estudo, tal efeito não foi observado com o uso de tiazídicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou IECA[32].

ALFABLOQUEADORES

Embora sejam menos utilizados como medicamentos de primeira linha em pacientes diabéticos, em virtude de seus efeitos colaterais, tais como hipotensão postural, os alfabloqueadores periféricos, como o doxazosin, são tão eficazes quanto os bloqueadores dos canais de cálcio e os IECA, no que diz respeito à redução dos níveis pressóricos, e apresentam um perfil metabólico favorável[33]. Entretanto, durante o estudo ALLHAT, o uso de doxazosin foi suspenso por ter-se associado a um aumento significativo no risco de insuficiência cardíaca, quando comparado à clortalidona[34,35]. Assim sendo, os alfabloqueadores não devem ser utilizados como medicamentos de primeira linha.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

As evidências indicam que níveis pressóricos mais baixos do que os usuais precisam ser atingidos para que se obtenha máxima proteção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e progressão da nefropatia diabética[36]. Os resultados do estudo HOT sugerem que níveis da pressão arterial diastólica abaixo de 80 mmHg associam-se à maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos e deve ser o objetivo a ser atingido nestes pacientes[8]. Reduções maiores da pressão arterial diastólica não ofereceram proteção adicional no estudo HOT.

Observações semelhantes em termos de se alcançar níveis pressóricos mais baixos foram feitas em dois outros grandes estudos: o UKPDS[6] e o estudo ABCD em indivíduos normotensos[37].

No estudo UKPDS, 1.148 pacientes com diabetes tipo 2 foram aleatoriamente divididos em dois grupos destinados a alcançar níveis da pressão arterial sistólica e diastólica inferiores a 150/85 mmHg ou inferiores a 180/105, utilizando captopril ou atenolol como terapia primária. Os níveis pressóricos atingidos nos dois grupos foram 144/82 e 154/87 mmHg, respectivamente. Após oito a nove anos, os pacientes que se mantiveram com níveis pressóricos mais baixos apresentaram uma redução de 24% no desenvolvimento de complicações do diabetes, incluindo a doença microvascular, e uma redução de 32% no número de mortes relacionadas ao diabetes.

No estudo ABCD em normotensos, 480 diabéticos do tipo 2 com níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg foram aleatoriamente divididos em três grupos destinados a receber placebo (controle moderado), enalapril ou nisoldipina, sendo que estes dois últimos deveriam atingir níveis da pressão arterial diastólica 10 mmHg abaixo dos valores basais (controle intensivo)[37]. As médias dos níveis pressóricos atingidos para os grupos de controle moderado e intensivo foram de 137/81 e 128/75 mmHg, respectivamente. Aproximadamente metade dos pacientes que receberam placebo inicialmente necessitaram receber medicação anti-hipertensiva. Após cinco anos de seguimento, o tratamento intensivo resultou em menor incidência de acidente vascular cerebral, redução na progressão da retinopatia, da normoalbuminúria para microalbuminúria e da microalbuminúria para macroproteinúria.

Um último relato do UKPDS avaliou o risco de complicações de acordo com os níveis da pressão arterial[39]. Observou-se que, para cada 10 mmHg de redução na pressão arterial sistólica, havia uma redução de 12% no risco de desenvolvimento das complicações do diabetes. O risco mais baixo foi observado quando os níveis pressóricos se encontravam abaixo de 120 mmHg. Benefícios similares foram notados com relação à ocorrência de complicações individuais, tais como infarto do miocárdio, morte relacionada ao diabetes e complicações microvasculares.

RECOMENDAÇÕES

A escolha de um agente para ser utilizado como monoterapia inicial não tem grande importância, uma vez que a combinação de vários agentes, na maioria das vezes um diurético e um IECA ou um AAII, é freqüentemente necessária em praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para que se possam atingir os objetivos relativos aos níveis pressóricos[40]. Medicamentos anti-hipertensivos, usualmente utilizados em combinação, normalizam os níveis da pressão arterial em mais de 80% dos pacientes com diabetes e hipertensão[6,8,23]. Diuréticos de alça provavelmente serão necessários para pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

OBJETIVOS PRESSÓRICOS

Níveis de pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg devem ser atingidos em todos os pacientes com diabetes[6,8,41,42-44]. Assim, mesmo aqueles pacientes que não preenchem os critérios para o diagnóstico de hipertensão (pressão arterial de 130 a 139/80 a 89 mmHg) geralmente requerem medicação anti-hipertensiva para atingir os objetivos pressóricos recomendados.

Como acima descrito no UKPDS, o risco mais baixo para o desenvolvimento de complicações ocorre quando os níveis da pressão arterial sistólica se encontram abaixo de 120 mmHg[39].

Considerações semelhantes aplicam-se ao desenvolvimento da nefropatia diabética[37,39,42], enquanto o objetivo pressórico em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2 g/dia deveria se aproximar a 120/75 mmHg[45].

REFERÊNCIAS

1. Prisant LM, Louard RJ. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. *Curr Hypertens Rep,* 1999; 1:512.
2. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension,* 2001; 37:1053.
3. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:13.
4. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.
5. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617.
6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703.
7. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755.
9. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: Blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138:593.
10. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981.
11. Warram JH, Laffel LMB, Valsania P, et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151:1350.
12. Passmore AP, Whitehead EM, Crawford V, et al. The antihypertensive and metabolic effects of low and conventional dose cyclopenthiazide in type II diabetics with hypertension. *Q J Med* 1991; 81:919.
13. Harper R, Ennis CN, Heaney AP, et al. A comparison of the effects of low- and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38:853.
14. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286:1882.
15. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861.
17. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253.
18. Chase C the Pink Sheet *FDC Reports* 2000; 62(19):26.
19. Chase C the Pink Sheet *FDC Reports* 2000; 62(41):15.
20. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345:1195.
21. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1363.
22. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995.
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004.
24. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:713.
25. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440.
26. Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:225.
27. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, 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.
28. Schrier RS, Estacio RA. Additional follow-up from the ABCD Trial in patients with type 2 diabetes and hypertension [letter]. *N Engl J Med* 2000; 343:1969.
29. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:597.
30. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677.
31. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:955.
32. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905.
33. Giordano M, Matsuda M, Saunders L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca2+ antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes* 1995; 44:665.
34. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355:863.
35. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: Further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:313.
36. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003; 138:587.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086.
38. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:720.
39. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412.
40. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(Suppl 1):S25.
41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560.
42. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 2000; 160:1277.
43. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646.
44. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099.
45. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29:641.

Estudo PROGRESS – comentários e perspectivas

PROGRESS trial – comments and perspectives

Wille Oigman[1]

RESUMO

A expressiva redução da pressão arterial num esquema terapêutico baseado na associação perindopril + indapamida em pacientes hipertensos ou não, que apresentaram previamente um acidente vascular cerebral (AVC) ou um acidente transitório isquêmico, mostrou-se eficaz na prevenção de um segundo AVC, como também de eventos cardíacos maiores como infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Esse esquema terapêutico deve ser considerado em pacientes com AVC prévio independentemente do nível de pressão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

PROGRESS, perindopril, indapamida, acidente vascular cerebral.

ABSTRACT

PROGRESS establishes the benefits of blood pressure lowering regimen involving perindopril-based therapy among patients with cerebrovascular disease for the prevention of: stroke, coronary heart disease, total major vascular events. Treatment should be considered for patients with cerebrovascular disease, irrespective of:type of stroke or TIA, Initial BP (hypertensive or nonhypertensive), other drugs and treatments, region/ethnicity, age and gender.

KEY WORDS

PROGRESS, perindopril, indapamida, stroke.

RESUMO

O impacto global do AVC corresponde a uma estimativa de cinco milhões de mortes a cada ano. É a segunda causa de morte no mundo. Além disso, constatam-se mais de 15 milhões de AVC não-fatais a cada ano. Na atualidade, estima-se que há cerca de 50 milhões de sobreviventes com antecedentes de AVC/TIA[1]. Foi também constatado que um em cada cinco sobreviventes sofrerá um novo AVC nos próximos cinco anos. Portanto, a presença de doença cerebrovascular determina um elevado risco para um segundo evento. Um estudo de farmaeconomia estimou o ônus para o sistema de saúde de US$55 bilhões de custo direto/indireto[2], pois, ao lado da perda da força de trabalho, há acentuação do quadro demencial e declínio da função cognitiva.

Fato intrigante é o de que apenas 1/3 dos pacientes que sofreram AVC têm hipertensão. Contudo, o controle da pressão arterial ou redução de 5 mmHg na pressão arterial diastólica é capaz de reduzir a incidência de doença cerebrovascular em 34%[3].

OBJETIVO

O desfecho primário do estudo PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) foi determinar os efeitos em longo prazo de um regime terapêutico anti-hipertensivo baseado num inibidor da enzima de conversão da angiotensina e perindopril, em relação ao risco de desenvolver um novo acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes que já tiveram um AVC prévio ou um AVC isquêmico transitório (TIA). Dentre os desfechos secundários, incluíram-se os efeitos do tratamento sobre eventos cardiovasculares maiores, demência e incapacidade física.

1 Disciplina de Clínica Médica da Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Correspondência para: Rua 19 de Fevereiro, 123/305, Botafogo, Rio de Janeiro - RJ - CEP 22280-030, e-mail: oigman.rlk@terra.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 43-46, 2004.

DESENHO E MÉTODOS

O PROGRESS foi um estudo randomizado duplo-cego e placebo-controlado. O estudo incluiu o tratamento com o inibidor da ECA, perindopril, e o diurético indapamida. Tanto os pacientes hipertensos como os normotensos foram elegíveis para inclusão no estudo. O estudo foi concluído em 172 centros, em 10 paises (Austrália, Bélgica, China, França, Itália, Irlanda, Japão, Nova Zelândia, Suécia e Inglaterra)[4].

CASUÍSTICA

O recrutamento foi completado em novembro de 1997, com 6.105 pacientes randomizados. A idade media dos participantes foi de 64 anos, 30% mulheres e 84% tinham o diagnóstico de AVC na entrada. A pressão arterial na fase basal foi 147/86 mmHg, e cerca de metade dos pacientes relataram uso corrente de medicação anti-hipertensiva. Na randomização, 58% dos pacientes foram indicados para o tratamento com a combinação terapêutica, sejam as drogas do estudo ou seus placebos pareados, e 42% foram tratados com perindopril isolado ou placebo.

Critérios de inclusão

Nos últimos cinco anos:

- Hemorragia cerebral;
- AVC isquêmico;
- AVC de tipo desconhecido;
- Acidente isquêmico transitório ou amaurose fugaz;
- Ausência de incapacidade motora importante;
- Independente do nível de PA no início do estudo.

TRATAMENTOS DUPLO-CEGOS

Os pacientes elegíveis para o estudo entraram em um período de quatro semanas de pré-randomização, no qual todos receberam perindopril 2 mg/dia por duas semanas, seguido de 4 mg/dia por mais duas semanas. Os pacientes que aderiram e não apresentaram efeito adverso ao perindopril foram então randomizados em base duplo-cega para fase ativa do estudo. Essa fase consistiu em um regime terapêutico flexível baseado em perindopril 4 mg/dia com a adição de indapamida 2,5 mg/dia (exceto Japão: 2 mg/dia) em pacientes em que, a critério do investigador, não houvesse indicação ou contra-indicação ao diurético.

A flexibilidade com relação ao uso da combinação ou tratamento com droga única (ou placebo-correspondente) foi uma consideração importante, visto que inicialmente havia uma incerteza de muitos colaboradores acerca da segurança de uma intensa redução da pressão arterial para pacientes com AVC, particularmente com AVC isquêmico ou transitório, que apresentavam no início do estudo pressão arterial considerada como normal ou até baixa. Dessa maneira, ficou a critério de cada investigador acrescentar indapamida à droga do estudo (perindopril ou placebo).

FUNDAMENTOS PARA A ESCOLHA DE PERINDOPRIL

Perindopril é eficaz na redução da pressão arterial; um inibidor da ECA comprovadamente de dose única diária, oferecendo um controle pressórico por 24 horas; controla a PA sem interferir no fluxo cerebral, sendo muito bem tolerado mesmo em pacientes frágeis (pós-AVC); reduz o risco de hipotensão de primeira dose nos pacientes com ICC; apresenta efeitos benéficos amplamente comprovados na estrutura e função das artérias de hipertensos; é útil na prevenção secundária de infarto do miocárdio; e esperava-se o mesmo benefício em pacientes com AVC prévio.

Desfechos estudados

- **Primário**
  - AVC (de qualquer tipo).
- **Secundário**
  - AVC fatal ou incapacitante;
  - Eventos vasculares maiores (AVC não-fatal, infarto do miocárdio não-fatal, morte de causa vascular);
  - Demência (DSM IV) e função cognitiva;
  - Incapacidade e dependência.

Principais resultados[5-7]

Tabela 1. Características à inclusão.

	Ativo (n = 3051)	Placebo (n = 3054)
1. Demográficas		
• Sexo feminino (%)	30	30
• Idade (anos)	64	64
2. Etnia asiática (%)	39	39
3. Pressão arterial		
• Sistólica (mmHg)	147	147
• Diastólica (mmHg)	86	86
• Hipertensão (%)	48	48
4. História cerebrovascular		
• Hemorragia cerebral (%)	11	11
• Infarto cerebral (%)	71	71
• Tipo do AVC desconhecido (%)	4	5
• TIA/amaurose fugaz (%)	23	23

SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

A terapêutica baseada em perindopril foi muito bem tolerada. A incidência de abandono foi similar entre placebo e o tratamento ativo, além de terem ocorrido poucos abandonos por hipotensão ou tosse.

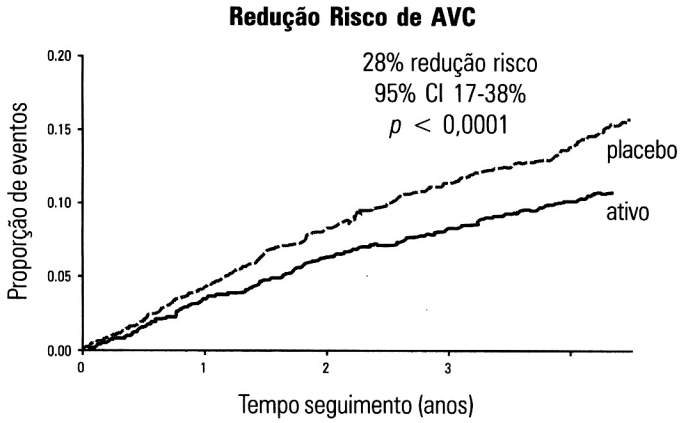


Figura 1. Redução na recorrência de acidente vascular cerebral.

Tabela 2. Redução média da pressão arterial (mmHg).

	Pressão sistólica	Pressão diastólica
Hipertenso	9,7(0,4)	4(0,3)
Normotenso	8,4(0,4)	4,1(0,2)
Combinação de drogas	11,8(0,4)	4,8(0,3)
Droga única	5,2(0,4)	2,8(0,3)
Todos participantes	**9(0,3)**	**4(0,2)**

Comentários e perspectivas

Benefícios absolutos

- Prevenção de um AVC a cada 23 pacientes tratados durante cinco anos (cerca de 1%);
- Prevenção de um evento vascular maior a cada 18 pacientes tratados durante cinco anos;
- Benefícios semelhantes em todos os grupos etários;
- Maiores benefícios em asiáticos;
- Maiores benefícios após um AVC hemorrágico;
- Maiores benefícios com tratamento em associação.

QUAL A DIFERENÇA ENTRE TRATAMENTO COM DROGA ÚNICA (PERINDOPRIL) E TERAPÊUTICA COMBINADA (PERINDOPRIL MAIS INDAPAMIDA)?

A Figura 2 mostra que os resultados com perindopril isolada não apontaram para uma eficácia maior do que o placebo. Contudo, os resultados devem ser analisados com cuidado considerando-se os resultados finais. O estudo não foi desenhado para detectar diferenças entre o tratamento combinado e o tratamento com droga simples, da mesma maneira que o estudo não tinha poder nem número suficiente de pacientes alocados para essa análise. O efeito não pode ser aprovado nem reprovado devido à grande margem do CI (índice de confidência). Deve também ser lembrado que as características demográficas são distintas no período basal.

QUAL A PARTICIPAÇÃO DA INDAPAMIDA NOS RESULTADOS?

Estudo semelhante foi realizado anteriormente em alguns países asiáticos, denominado estudo PATS, cujos resultados mostraram que indapamida isolada apenas reduziu o risco em 29% de AVC em chineses. Comparando-se com o estudo PROGRESS, observou-se redução de 43% em AVC com a associação perindopril + indapamida, considerando-se todas as regiões envolvidas, e a redução de AVC atingiu a taxa expressiva de redução de 63% no PROGRESS quando apenas asiáticos foram avaliados[8].

Dessa maneira, o estudo PROGRESS não foi desenhado para comparar diferentes esquemas terapêuticos (combinação *versus* perindopril isolado e ou indapamida isolada). Um estudo em separado é necessário para responder tal pergunta.

SUMÁRIO DOS BENEFÍCIOS

O estudo PROGRESS estabeleceu a eficácia da redução da pressão arterial baseada na associação de perindopril com indapamida em pacientes com AVC ou TIA, para a prevenção de:

- AVC recorrente;
- Infarto do miocárdio;
- Eventos vasculares totais.

No cérebro:

- 1/3 redução no risco de AVC fatal ou incapacitante;
- 1/4 redução no risco no AVC menos severo;
- 1/2 redução no risco de AVC hemorrágico;
- 1/4 redução no risco de isquemia cerebral.

No coração:

- 1/4 redução no risco de eventos cardiovasculares maiores;
- 1/3 redução no risco de infarto do miocárdio;
- 1/4 redução no risco de insuficiência cardíaca.

Em demência:

- Redução da demência e do declínio cognitivo nos AVC recorrentes.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 43-46, 2004.

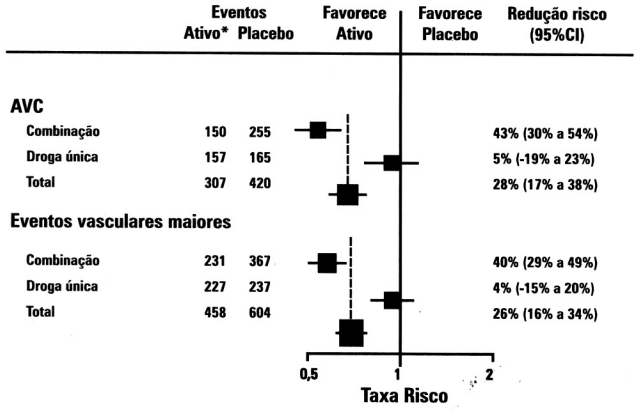


Figura 2. Redução de risco em desenvolver AVC ou evento vascular maior da terapêutica combinada (11,8/4,8 mmHg) *versus* droga única (5,2/2,8 mmHg).

Em conclusão, o tratamento deve ser considerado para pacientes com doença cerebrovascular independente de:

- Tipo do AVC ou TIA;
- PA inicial (hipertenso ou não-hipertenso);
- Outros medicamentos ou tratamentos;
- Região/etnia;
- Idade ou sexo.

REFERÊNCIAS

1. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, h L. Sacco RL, David G. Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ and Members Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 2001, 103: **163**-82.
2. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S, Adriani P, Meucci I, Landini G, Ghetti A. Incidence and Determinants of Poststroke Dementia as Defined by an Informant Interview Method in a Hospital-Based Stroke Registry. *Stroke* 1998, 29: 2087-93.
3. MacMahon S, Rodgers, A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *Journal of Hypertension,* 1994; 12 (suppl.10): S5-14.
4. PROGRESS Management Committee. PROGRESS – Rationale and Design. *J Hypertension* 1995, 13, 1869-73.
5. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet.* 2001, 358:1033-41.
6. PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Euro Heart J* 2003, 24:475-484.
7. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamida on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003, 163: 1069-75.
8. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995, 108: 710-7.

Estudos que analisaram a regressão da hipertrofia ventricular esquerda no tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Studies that evaluated left ventricular hypertrophy remission during the essential hypertension treatment

Leandro Reis Tavares[1,2], Evandro Tinoco Mesquita[1,3]

RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda vem sendo considerada um fator independente de mau prognóstico cardiovascular nos portadores de hipertensão arterial. Dessa forma, diversos estudos foram conduzidos com o objetivo de analisar a eficácia de diversos medicamentos em promover a regressão da hipertrofia ventricular esquerda concomitantemente ao controle pressórico.

Evidências científicas robustas demonstram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II, os inibidores de mineralocorticosteróide e os diuréticos promovem tal regressão.

Este artigo selecionou os artigos científicos que demonstraram eficácia da terapia medicamentosa na regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE).

PALAVRAS-CHAVE

Hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial sistêmica, manuseio

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy is being considered a major and independent risk factor for cardiovascular events.

Considering that, many clinical trials have been conducted to determinate the drugs that control blood pressure and left ventricular hypertrophy.

There is strong medical evidence that angiotensin- converting enzyme, antagonists of the receptors of the angiotensin II and diuretics reduce left ventricular hypertrophy.

This article is a short review about this matter.

KEY WORDS

Left ventricular hypertrophy, essential hypertension, management

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial freqüentemente está associada à presença de hipertrofia venticular esquerda (HVE) devido ao caráter adaptativo que a HVE tem na hipertensão. Isso vem sendo documentado tanto através da eletrocardiografia quanto pela ecocardiografia. Independentemente da forma como é diagnosticada, a HVE vem sendo descrita como fator de risco independente para eventos cardiovasculares[1], e a sua regressão acompanha o controle pressórico como objetivo do tratamento dos pacientes hipertensos. Há quem postule que a regressão da HVE seja mais importante que o controle pressórico propriamente dito[2].

A maioria dos pacientes hipertensos, principalmente os hipertensos de longa data, apresenta alterações estruturais no coração, como a HVE. Essas alterações, entretanto, nem sempre guardam relação linear com os níveis de hipertensão, o que sugere a participação de outros mecanismos no seu desenvolvimento, especialmente fatores neuro-humorais[3].

1 Hospital Universitário Antonio Pedro - RJ
2 Hospital de Clínicas de Niterói
3 Hospital Procardíaco - RJ
Correspondência para: Evandro Tinoco Mesquita, Rua General Polidoro, 192 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22280-000, e-mail: etmesquita@uol.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 47-50, 2004.

A importância prognóstica da HVE nos pacientes hipertensos já vem sendo estudada há décadas, e nos primeiros estudos podemos identificar uma postura favorável dos pesquisadores em relação à HVE, sendo esta aceita como um inocente mecanismo adaptativo[4]. Mais recentemente, os pesquisadores identificaram o risco da HVE e determinaram seus padrões ao ecocardiograma quanto ao aumento da massa ventricular e espessura da parede. Dessa forma, foram descritos quatro padrões geométricos para o ventrículo esquerdo (VE): hipertrofia concêntrica (aumento de massa e espessura da parede), hipertrofia excêntrica (aumento de massa com espessura de parede normal), remodelamento concêntrico (massa normal com aumento da espessura relativa da parede) e geometria normal (massa e espessura de parede normais)[4].

A hipertrofia concêntrica é descrita na literatura como de maior prevalência entre hipertensos e idosos, também sendo a de pior prognóstico.

Além da geometria ventricular, os mecanismos que colaboram com a hipertensão para o desenvolvimento da hipertrofia também vêm sendo muito pesquisados. Especial atenção dentre os fatores neuro-humorais que participam do desenvolvimento da HVE tem sido dada ao sistema renina-angiotensina e ao sistema nervoso simpático. Estudos em ratos com inibidores da enzima conversora de angiotensina em dose baixa demonstraram remissão da hipertrofia ventricular sem que se provocasse também redução da pressão arterial[5].

Em humanos, verifica-se na literatura especializada um grande número de estudos que buscam determinar quais anti-hipertensivos promovem, além do controle pressórico, a regressão da HVE. Mais recentemente, medicamentos que se mostraram eficazes no controle pressórico e na regressão da HVE vêm sendo testados entre si para se saber qual é o mais eficaz.

No início da década de 80 do século XX, houve uma corrente de estudos que indicavam que os diuréticos, medicamentos com reconhecida eficácia anti-hipertensiva, apresentavam pouco poder na regressão da HVE. Essa assertiva foi desfeita com a publicação do estudo *TOMHS*[6]. Esse estudo, bem construído, mostrou que entre cinco classes de anti-hipertensivos, o diurético tiazídico (clortalidona) foi o que promoveu a maior regressão da massa ventricular dos pacientes.

Schmieder e cols.[7] publicaram alguns anos após o *TOMHS*[6], uma metanálise que corroborou com os achados favoráveis aos diuréticos, somente diferindo na conclusão quanto à droga que promoveria a maior redução da HVE que, para esses pesquisadores, seriam os inibidores da enzima conversora de angiotensina, seguidos pelos bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e betabloqueadores em ordem decrescente.

Gottdiener e cols.[8] publicaram em seguida os estudos do grupo do *Veterans Administration* em hipertensão arterial. Esses pesquisadores trouxeram duas importantes colaborações com esses estudos. Primeiro, demonstraram que a terapêutica farmacológica em curto prazo (até oito semanas) não promove regressão da HVE. Em seguida, demonstraram que, após um ano de tratamento, o grupo que fez uso de captopril experimentou a maior regressão da HVE, seguido pelo grupo hidroclorotiazida. O grupo atenolol praticamente não apresentou regressão da HVE e clonidina, prazosin e diltiazem não promoveram regressão da HVE.

Em todos os anos subseqüentes, estudos foram publicados tentando fornecer a melhor evidência científica nesse tema. Em 2000, o estudo *LIVE*[9] comparou indapamida SR 1,5 mg com enalapril 20 mg em 411 pacientes. A indapamida mostrou-se mais eficaz na regressão da hipertrofia ventricular. Em 2001, o estudo *ELVERA*[10] comparou amlodipina com lisinopril em 166 pacientes e não mostrou diferença na eficácia desses na regressão da HVE e na melhora da função diastólica. 2002 foi o ano de publicação do estudo *CATCH*[11], que demonstrou eficácia semelhante do candesartan com a do enalapril no controle pressórico e na regressão da HVE. Já em novembro de 2002, foi publicada uma metanálise de Fleischmann e cols.[12], que concluiu serem os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II melhores do que os betabloqueadores na regressão da HVE.

As evidências científicas disponíveis são francamente favoráveis para que se defendam os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II e os diuréticos como os melhores medicamentos para que se consiga o controle pressórico associado à regressão da HVE. Betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio vêm em seguida como opções menos consistentes quanto à regressão da HVE. Os demais medicamentos anti-hipertensivos devem apresentar dados mais robustos no futuro para que possam ser considerados como opções consistentes na terapêutica contra a HVE.

De forma ilustrativa, serão apresentados os estudos *TOMHS*[6], *SILVHIA*[13], *4E*[14] e *LIFE*[15-17] como marcos na pesquisa sobre medicamentos que podem promover o controle pressórico associado à regressão da HVE.

ESTUDO TOMHS[6]

O estudo TOMHS *(Treatment Of Mild Hypertension Study)* foi um duplo-cego, controlado com placebo, randomizado e

multicêntrico que comparou cinco classes de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica – estágio 1 com o grupo placebo que recebeu somente dieta e reeducação higieno-dietética.

Os grupos de tratamento receberam clortalidona 15 mg/dia (n = 136), acebutolol 400 mg/dia (n = 132), doxazosin 2 mg/dia (n = 134), amlodipina 5 mg/dia (n = 131) e enalapril 5 mg/dia (n = 135).

Esse estudo objetivou saber se essas drogas comparadas entre si e com o placebo influíam na qualidade de vida, perfil lipídico ou padrão eletrocardiográfico ou ecocardiográfico. O estudo também objetivou determinar se haveria diferença entre a incidência de eventos cardiovasculares entre os grupos.

Os grupos de tratamento apresentaram menores taxas de eventos cardiovasculares e melhora da qualidade de vida quando comparados ao grupo placebo.

Em relação à redução da HVE, objetivo primário desse artigo, a clortalidona foi o medicamento com o melhor resultado.

ESTUDO SILVHIA[13]

O estudo SILVHIA *(Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol)* foi publicado em 2001 e comparou um bloqueador do receptor da angiotensina II, o irbesartan, com o atenolol, um betabloqueador. O objetivo foi analisar a eficácia em promover controle da pressão arterial diastólica e regressão da HVE desses medicamentos.

Esse foi um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, multicêntrico com grupos paralelos que randomizou 166 pacientes para o grupo atenolol 50 mg/dia ou irbesartan 150 mg/dia. Os pacientes deveriam ter pressão arterial diastólica entre 90 e 115 mmHg no momento da randomização e HVE ao ecocardiograma. O acompanhamento foi feito por 48 semanas.

Após as 48 semanas, verificou-se uma redução maior da massa ventricular no grupo tratado com irbesartan, apesar de o controle pressórico ter sido alcançado em ambos os grupos.

ESTUDO 4E[14]

O estudo 4E *(Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy)* foi publicado em 2003 e comparou três grupos de pacientes. O estudo incluiu 202 pacientes que foram randomizados para três grupos: eplerenone 200 mg/dia, ou enalapril 40 mg/dia ou eplerenone 200 mg/dia + enalapril 10 mg/dia.

O tratamento ocorreu duplo-cego, e os pacientes foram acompanhados por nove meses. Todos os pacientes que foram incluídos eram hipertensos e apresentavam HVE. O desfecho primário do estudo foi a mudança na massa ventricular vista na ressonância nuclear magnética.

Todos os grupos apresentaram controle pressórico, e o grupo que associou eplerenone com enalapril promoveu uma redução maior da massa ventricular.

ESTUDO LIFE[15-17]

O estudo LIFE *(Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study: a randomised trial against atenolol)* merece especial atenção, pois poucos estudos tem a capacidade de gerar tantas publicações quanto o estudo LIFE e seus subestudos conseguiram.

No estudo principal, 9.193 pacientes hipertensos e com HVE ao eletrocardiograma foram randomizados para receber atenolol ou losartan e foram acompanhados por um período de quatro anos.

O controle pressórico foi alcançado em ambos os grupos, entretanto, eventos cardiovasculares ocorreram em 508 pacientes do grupo losartan e 588 pacientes do grupo atenolol (rr = 0,87, 95% IC 0,77-0,98, p = 0,021).

A análise eletrocardiográfica demonstrou uma regressão maior da HVE no grupo losartan.

Uma das críticas pertinentes a esse estudo é que a comparação foi realizada com um betabloqueador, e do que já tinha sido demonstrado na literatura, possui menor eficácia no controle da hipertrofia do VE do que o diurético tiazídico e, portanto, esse último deveria ter sido escolhido para comparação com o losartan.

CONCLUSÃO

A hipertrofia do VE no paciente hipertenso demonstra a presença do processo de remodelamento do VE, que freqüentemente evolui para insuficiência cardíaca diastólica e ou sistólica. Ao lado disso, observam-se alterações na vasculatura coronária que promovem isquemia miocárdica que, por sua vez, promovem maior risco de morte elétrica observada nos pacientes com HVE. Reduzir as taxas da pressão arterial de maneira agressiva em associação com o controle dos demais fatores de risco é fundamental para reduzir a morbimortalidade nos portadores de HVE. Os diuréticos, inibidores da enzima conversora e bloqueadores do receptor de angiotensina II são os medicamentos com comprovada eficácia na regressão da HVE.

Recentemente foi demonstrado que a combinação de um novo inibidor de mineralocorticosteróide (eplerenone) em associação como lisinopril foi capaz de promover efeito sinérgico na redução da HVE.

REFERÊNCIAS

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
2. *Circulation* 1990; 82:111-29.
3. Glasser SP. Hypertension, hypertrophy, hormones and the heart. *Am Heart J* 1998; 135: S16-20.
4. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of Left ventricular geometric patterns in the Franingham Heart Study. *J Am Col Cardiol* 1995; 25 (4): 879-84.
5. Rizzoni D, Castellano M, Portieri E et al. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and functional resistence arteries. *Hypertension* 1995; 26: 118-23.
6. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study: Final Results. *JAMA* 1993; 270 (6): 713-24.
7. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.
8. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM et al. Effect of single-drug therapy on reduction of the left ventricular mass in mild to maderate hypertension: comparison of six anti-hypertensive agents: the Department Of Veterans Affairs Cooperative Study group on Anti-Hypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95: 2007-14.
9. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000; 18 (10): 1465-75.
10. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 303-9.
11. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002; 20(11): 2293-300.
12. Fleischmann EH, Schmieder RE. Are all antihypertensive drug classes equal in reducing left ventricular hypertrophy? *Cur Cardiol Rep*. 2002; 4 (6): 474-8.
13. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Bergfeldt L. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigations versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol*. 2002; 90 (10): 1107-12.
14. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects os eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E study. *Circulation* 2003; 108: 1831-8.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
16. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. Life study. *Circulation* 2003; 108: 684-90.
17. Julius S. Bringing VALUE to LIFE. *Eur Heart* J 2003; 5 (sC): C5-C8.

Estudos ALLHAT e ASCOT de dislipidemia

ALLHAT and ASCOT thials on dyslipidemia

Maria Eliane Campos Magalhães[1], Andréa Araújo Brandão[1], Ayrton Pires Brandão[1], Elizabete Viana de Freitas[1], Roberto Pozzan[1]

RESUMO

No tratamento da hipertensão arterial, novas estratégias terapêuticas têm sido consideradas com o objetivo de promover redução ainda maior do risco relativo de eventos cardiovasculares a ela associados. O uso de vastatinas configura-se numa perspectiva hoje muito interessante, frente aos dados oriundos de ensaios clínicos recentes. Na verdade, evidências clínicas e experimentais têm já demonstrado que as vastatinas teriam efeitos benéficos além da redução do colesterol, inclusive sobre a pressão arterial. Assim, os resultados do ALLHAT-LLT e do ASCOT-LLA são apresentados e discutidos. No conjunto, estes dados apontam para o conceito de que há um benefício de redução dos lípides, adicional à redução da pressão arterial em pacientes hipertensos, mesmo quando a alteração lipídica é discreta.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, hipercolesterolemia, ensaios clínicos.

ABSTRACT

New therapeutic strategies have to be considered in hypertensive patients with the purpose to reduce the cardiovascular relative risk. Accordingly, results of ALLHAT-LLT and ASCOT-LLA study suggest that the combination of antihypertensive drugs and vastatin could improve the outcome of this patients following the decrease of blood pressure levels in patients with higher levels of cholesterol.

KEY WORDS

Hypertension, hypercholesterolemia, clinical trials.

INTRODUÇÃO

Metanálises de conceituados estudos randomizados de intervenção sobre a hipertensão arterial indicam que a redução de 5 mmHg a 6 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) mantida por cerca de cinco anos reduz a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) em aproximadamente 38%[1]. Esta cifra, no entanto, cai para cerca de 20% a 25% em relação à incidência de doença arterial coronariana (DAC)[2].

Estudos observacionais indicam que a coexistência de fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), como a elevação da pressão arterial (PA) e a dislipidemia, geralmente exerce efeito multiplicador no risco de eventos cardiovasculares[3]. Por outro lado, observa-se também que a maioria desses eventos cardiovasculares atribuíveis à associação do aumento da PA com as dislipidemias ocorrem em pacientes com valores pressóricos e taxas de lipemia praticamente dentro dos limites da normalidade[4]. Reforçando esses achados, um conjunto de grandes estudos randomizados estabeleceu que a redução nas concentrações de colesterol em indivíduos com diferentes perfis de risco para DAC esteve associada a um melhor resultado clínico[5,6]. Faltava, entretanto, avaliar os benefícios da redução do colesterol na prevenção primária da DAC em pacientes hipertensos com valores marginais de colesterol.

Evidências experimentais e estudos clínicos têm sugerido que as vastatinas podem exercer sua ação antiaterosclerótica independentemente da redução do LDL-Colesterol[7]. Admite-se que entre as suas diversas ações favoráveis sobre os fatores de risco cardiovascular estejam aquelas capazes de reduzir a PA.

Essas ações benéficas, além da redução do colesterol, são conhecidas como os efeitos pleiotrópicos das vastatinas[8].

Sabe-se que a hipercolesterolemia é capaz de afetar a função endotelial[8]. A perda da integridade do endotélio, além de ser um marcador precoce de complicações potenciais,

1 Setor de Hipertensão Arterial e Lípides do Serviço da Disciplina de Cardiologia da Universidade do Rio de Janeiro (UERJ)
Correspondência para: Andrea Brandão - Disciplina/Serviço de Cardiologia, setor de Hipertensão Arterial e Lípides, Av. 28 de Setembro, 77, sala 251 - Vila Isabel - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20551-031, e-mail: andreaabrandao@terra.com.br

pode também contribuir para o desenvolvimento e agravamento da própria hipertensão arterial. Uma importante causa de disfunção endotelial é a presença de LDL pequena e densa, freqüentemente associada à HA e a outros fatores de risco cardiovascular[9].

Outras ações pleiotrópicas das vastatinas incluem a inibição da proliferação de células musculares lisas, a redução da expressão das metaloproteinases e a estimulação do sistema fibrinolítico[8]. Além disso, tem sido demonstrado o efeito inibitório das vastatinas na formação do ânion superóxido, reduzindo, em conseqüência disso, a oxidação da LDL[8,9]. Outra ação das vastatinas faz-se sobre a redução da expressão dos receptores AT_1 das células musculares lisas vasculares[10]. Sabe-se de vários modelos experimentais que o estresse oxidativo e a estimulação dos receptores AT são capazes de elevar a PA.

Outros mecanismos também podem explicar o efeito anti-hipertensivo das vastatinas. Entre eles, destaca-se a inibição da endotelina pelo bloqueio dos seus receptores tipo A e B, a vasodilatação dependente do óxido nítrico e a atenuação da formação do superóxido endotelial em modelo animal[10].

Associadas a todas essas ações potencialmente redutoras da PA, as vastatinas também são capazes de prevenir o desenvolvimento da hipertrofia miocárdica[11].

Assim, a partir desses fundamentos, foi formulada a hipótese de que a redução lipídica com uma vastatina em pacientes hipertensos poderia ampliar a proteção contra os desfechos relacionados à DAC, e dois estudos foram desenhados com esse propósito, o estudo ASCOT-LLA[12] e o estudo ALLHAT-LLT[13].

ESTUDO ASCOT-LLA (BRAÇO DE REDUÇÃO LIPÍDICA)

O estudo ASCOT – estudo anglo-escandinavo de desfechos cardíacos, envolveu 19.342 pacientes hipertensos entre 40 e 79 anos com pelo menos três outros fatores de risco. Deste total, 10.305 indivíduos com concentrações plasmáticas de colesterol iguais ou inferiores a 250 mg/dL foram distribuídos de forma randômica para receber atorvastatina 10 mg/dia ou placebo, compondo o braço de redução lipídica do estudo ASCOT. O tempo de seguimento programado foi de cinco anos, porém o estudo foi interrompido após 3,3 anos, uma vez que nessa época tinham sido registrados 100 eventos incluídos como desfechos primários (IAM não-fatal e DAC fatal) no grupo tratado, em comparação com 154 eventos no grupo placebo. Esta diferença representou uma redução de risco relativo de DAC da ordem de 36% a favor do grupo tratado com a atorvastatina. De forma semelhante, foi também observada uma redução de risco relativo de 27% na incidência de AVE fatal e não-fatal. A associação relativamente fraca entre os níveis de colesterol e o risco de AVE já tinha sido revelada em estudos observacionais e em pesquisas anteriores com diferentes vastatinas que demonstraram redução na incidência de AVE tanto em esquema de prevenção primária quanto secundária.

Outro aspecto relevante desse estudo foi a constatação de que os benefícios da redução lipídica com a atorvastatina foram observados em todos os subgrupos estudados. Assim, em conclusão, este estudo comprovou os benefícios da redução lipídica na prevenção primária da DAC em pacientes hipertensos com níveis de colesterol discretamente alterados ou próximos da normalidade (< 250 mg/dL).

ESTUDO ALLHAT-LLT

O ALLHAT foi o único estudo, além do ASCOT, realizado especificamente entre pacientes hipertensos. Nesse estudo, foram comparados os efeitos de quatro agentes anti-hipertensivos (betabloqueador, diurético, inibidor da enzima conversora da angiotensina e antagonista do cálcio) sobre os eventos de DAC fatal e não-fatal. Além disso, o ALLHAT também teve como um dos seus principais objetivos avaliar o impacto da redução do colesterol em todas as causas de mortalidade em uma coorte de 10.355 pacientes. Esses indivíduos eram também portadores de hipercolesterolemia leve a moderada e, no mínimo, de mais um outro fator de risco para DAC. Com o propósito de reduzir o colesterol sérico, foi utilizada a pravastatina na dose de 40 mg/dia no grupo intervenção, enquanto o grupo-controle recebeu os cuidados usuais.

Os resultados observados no ALLHAT, no braço de redução lipídica, não demonstraram nenhum benefício significativo em termos de mortalidade por todas as causas ou de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico. Contudo, deve-se ressaltar que os benefícios potenciais da utilização da pravastatina ficaram comprometidos por diversos aspectos que serão discutidos a seguir.

ALLHAT-LLT E ASCOT-LLA EM PERSPECTIVA

No ALLHAT, a utilização substancial de vastatina no grupo de tratamento usual provocou diferenças de apenas 9% e 17%, respectivamente, para o colesterol total e para o LDL-colesterol, nos dois grupos ao final do estudo, denotando que um número significativo de indivíduos no grupo de cuidado usual foi tratado com vastatina. Em contrapartida, no ASCOT, apenas 9% dos pacientes do grupo placebo utilizou vastatina durante o período de acompanhamento. Esse fato demonstra que os pacientes do ASCOT tinham um perfil de risco mais baixo do que aqueles em que a prescrição de uma vastatina é usualmente recomendada. Além disso, no grupo tratado com a atorvastatina, apenas 13%

dos indivíduos deixou de receber o tratamento, mantendo-se, dessa forma, a integridade e o poder estatístico do estudo. Conseqüentemente, os benefícios clínicos aparentemente desapontadores observados no ALLHAT podem ser compatíveis com o efeito dose-resposta sobre os eventos cardiovasculares associados à redução do LDL-colesterol alcançada.

O estudo ASCOT confirmou ainda o que as análises dos subgrupos de hipertensos incluídos nos estudos de intervenção com vastatinas anteriormente publicados suspeitavam. De fato, os benefícios relativos da redução dos lípides entre os pacientes hipertensos são no mínimo tão significativos quanto aqueles observados entre os indivíduos normotensos; mais ainda, a redução de lípides demonstrou um grande impacto para a prevenção da DAC (mesmo quando os valores lipídicos estavam situados em faixas normais ou discretamente elevados), embora a redução relativa de AVC tenha sido um pouco menor. De forma semelhante, no estudo HPS[14] (*Heart Protection Study*) também foram alcançados benefícios significativos na redução de desfechos clínicos em indivíduos portadores de colesterol em faixas limítrofes ou pouco elevadas, independentemente da sua condição de risco, avaliada pela presença de diversas condições associadas em prevenção primária ou secundária. Nesse sentido, admite-se que os benefícios do tratamento com as vastatinas são adicionais àqueles decorrentes do controle adequado da pressão arterial e, portanto, reforçam que as estratégias de tratamento objetivando reduzir a prevalência da DAC em indivíduos hipertensos devem ser guiadas por uma avaliação global do risco individual, independentemente dos valores numéricos dos fatores de risco individuais.

REFERÊNCIAS

1. Coolins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales JD (editor): *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific. 1994; 1156-64.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P Neaton J. Blood pressure, stoke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335: 765-74.
3. Kannel WB. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In: Bosch J, Grozsmann RJ (eds). *Hypertension: physiopathology and treatment*. New York: McGraw Hill. 1999; 888-910.
4. Poulter NR, Zographos D, Mattin R, Sever PS, Thom SM. Concomitant risk factors in hypertensives: a survey of risk factors for cardiovascular disease among hypertensives in English general practices. *Blood Press*. 1996; 5: 209-15.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I at al, for The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-07.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998; 279: 1615-22.
7. Sacks FM, Pfeifer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-9.
8. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspective on statins. *Circulation*. 2000; 18: 207-13.
9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
10. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
11. Reaven CM, Lithel H, Landsberg GL. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Méd*.1996; 334: 374-82.
12. The Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs.* diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; 283: 2981-97.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. *Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*. 2001; 19: 1139-47.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with sinvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 54-56, 2004.

Medicamentos novos e antigos: estudos que compararam tratamentos anti-hipertensivos

Newer and older drugs: trials comparing antihypertensive therapies

Roberto Fiszman[1]

RESUMO

A demanda social pelo controle da hipertensão arterial justifica os investimentos aplicados em novas alternativas de tratamento.

O desenvolvimento experimental de novas drogas e os respectivos ensaios clínicos construídos para a medição de sua eficácia revela uma estratégia necessária para alcançar tais objetivos. Nas últimas décadas, várias classes de novos medicamentos, com dezenas de variações de fármacos específicos, enriqueceram o arsenal terapêutico disponível na prática clínica. Efeitos biológicos têm o potencial de trazer vantagens adicionais aos benefícios do controle da pressão, um dado experimental aguardando confirmação clínica. Diretrizes nacionais e internacionais foram renovadas, e o padrão de prescrição de drogas para controle da hipertensão arterial sofreu mudanças relevantes. Entretanto, os estudos desenvolvidos para a comparação objetiva das antigas e novas drogas falharam em demonstrar qualquer vantagem em relação aos desfechos de morbidade e mortalidade cardiovascular. A individualização do tratamento da hipertensão arterial é obrigatória, mas, com os estudos disponíveis hoje, não são demonstradas vantagens para os novos medicamentos, e a primeira linha de tratamento para hipertensão arterial, sem outras doenças associadas, ainda é a mesma desde os anos 80: diuréticos e beta-bloqueadores.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, tratamento, revisão

ABSTRACT

The social demand for hypertension control justifies the investments in new treatment alternatives.

The experimental development of new drugs, and the respective trials built for their efficacy measurement, reveals a necessary strategy to achieve those objectives. In the last decades, several new drug classes, along with dozen specific formulations, enriched the therapeutical arsenal available in clinical practice. The biological effects offer additional advantages to pressure control, an experimental data waiting for clinical confirmation. National and international guidelines were renewed, and hypertension drugs prescription pattern suffered relevant changes.

However, trials developed for the objective comparison between old and new drugs failed to show any advantages in relation to morbidity and mortality cardiovascular outcomes.

The mandatory individualization of therapy is clear, but the results available today do not show advantages of the new drugs, and the first line drugs in therapy for hypertension without associated diseases are the same as in the 80's: diuretics and betablockers.

KEY WORDS

Hypertension, treatment, review

INTRODUÇÃO

A importância do controle da pressão arterial é indiscutível. A questão em foco, hoje, em relação ao uso de medicamentos novos e antigos, é a sua comparação objetiva em ensaios clínicos.

A novidade tem, em si, uma expectativa ligada ao desenvolvimento tecnológico e científico que sugere superioridade em relação ao passado. Efeitos biológicos atribuídos aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina[1] e aos bloqueadores dos canais de cálcio[2], sugerem a possibilidade

1 Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Brasil.
Correspondência para: Rua General Polidoro, 192 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22280-000, e-mail: fiszman@hucff.ufrj.br

de medição de resultados mais favoráveis do que os esperados pelo simples controle da pressão arterial. Isso ainda não foi provado. É preciso cuidado, também, ao avaliar a literatura médica, cuja suscetibilidade ao poder econômico já está documentada[3]. A forte presença de representantes da indústria farmacêutica nos consultórios e congressos médicos também favorece essa percepção, e, conscientemente ou não, o médico incorpora de um modo rápido a prescrição de novas drogas[4,5].

Interesses comerciais à parte, qualquer ensaio clínico bem montado terá controles e cuidados mais estruturados do que a prática clínica diária, o que explica a razão de encontrarmos relatos experimentais de controle de pressão arterial não-reproduzíveis no cotidiano. Isso explica, em parte, a discrepância entre a eficácia e a efetividade de novas estratégias. O custo também é uma influência significativa, em especial no meio social como o nosso. Além disso, as definições de medidas e desfechos variam entre estudos, tornando muitos deles impossíveis de comparar. Nesse cenário, são poucos os estudos cujos resultados podem ser considerados como evidências válidas. A utilização freqüente de desfechos compostos heterogêneos e a valorização inadequada de desfechos secundários são exemplos de dificuldades adicionais na avaliação dos ensaios.

DEFINIÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIGOS E NOVOS

Nelson[6] compara a história da incorporação de novos medicamentos à prática clínica com a evolução das diretrizes de tratamento. Pacientes em acompanhamento ambulatorial nos Estados Unidos, com o diagnóstico primário de hipertensão arterial, entre 1985 e 1995, apresentaram um aumento exponencial do uso de bloqueadores de canal de cálcio e inibidores de enzima de conversão da angiotensina: de 1,9% para 39,8% e de 6,4% para 37%, respectivamente. As diretrizes do *Joint National Committee* (JNC) para hipertensão arterial, até a versão III em 1984, incluíam como primeira linha apenas betabloqueadores e diuréticos, enquanto a versão IV, de 1988, passou a incluir também os medicamentos novos como de primeira linha. O JNC V, de 1993, passou a incluir, junto com as quatro classes já descritas, os inibidores α-adrenérgicos também na primeira linha. Isso é sobreposto à outra tendência observada no período: a diminuição da proporção de pacientes em uso de monoterapia (44,2% em 1980 e 19,6% em 1995). O JNC VI definiu melhor a primeira linha com os medicamentos antigos, mantendo os demais a critério médico. O cenário descrito revela várias possibilidades de combinações entre medicamentos, doses, amostras para estudo, formação e análise de subgrupos, suas respectivas medidas e o tempo necessário para a medição. Não é tarefa simples, e poucos estudos foram construídos com metodologia bem descrita. Em todos os ensaios realizados em pacientes sem comorbidades, os diuréticos e betabloqueadores apresentaram desfechos cardiovasculares comparáveis ou superiores às novas drogas[7]. Entretanto, a interpretação dos achados pode variar; a notável exceção de Messerli[8,9], que rejeita a efetividade dos betabloqueadores, é um exemplo importante.

ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS

CAPPP (*Captopril Prevention Project*)[10] – montado no final da década de 1980 e publicado em 1999, o estudo acompanhou quase 11.000 indivíduos em 536 centros na Suécia e Finlândia. O captopril foi desfavorecido pela dose e posologia (uma vez ao dia), e pela randomização (havia uma diferença de 2 mmHg na pressão diastólica do grupo randomizado para o captopril, inesperada para uma randomização adequada em amostra desse tamanho). O desfecho medido, composto de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por causa cardiovascular), comparado com a terapêutica convencional (diuréticos e betabloqueadores), foi similar.

LIFE (*Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study*: a randomized trial against atenolol)[11] – o estudo multicêntrico internacional acompanhou aproximadamente 9.000 indivíduos, comparando o losartan com a terapêutica convencional, permitindo a associação de atenolol e hidroclorotiazida de forma gradual. Os autores descrevem uma diferença significativa no chamado desfecho composto primário (incluindo mortalidade cardiovascular e geral, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, revascularização miocárdica, aparecimento de diabetes e reanimação cardiopulmonar). O protocolo da terapêutica convencional pode ter ficado aquém do ideal, e as medidas propostas de um desfecho composto, misturando muitas medidas, acabam não revelando evidências claras. Uma informação adicional e a sugestão de possível proteção contra aparecimento de diabetes e acidentes vasculares cerebrais, também descritas em outro estudo, o NORDIL, completam as conclusões. Como descrito, o estudo não comprova a superioridade do losartan, embora essa tenha sido a conclusão dos autores.

NORDIL (*Nordic Diltiazem Study*)[12] – em estudo prospectivo, randomizado, aberto, com desfechos mascarados, 10.881 pacientes na Suécia e Noruega, entre 50-74 anos, foram randomizados entre diltiazem, diuréticos, betabloqueadores, ou combinações de dois. O desfecho combinado, de acidente vascular cerebral fatal ou não, infarto agudo do miocárdio, ou morte cardiovascular, não foi significativamente diferente entre os grupos.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 54-56, 2004.

INSIGHT (*Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment*)[13] – participantes entre 55 e 80 anos, comparando nifedipina com co-amilozida (hidroclorotiazida 25 mg + amilorida 2,5 mg). O desfecho primário, composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, ou acidente vascular cerebral, assim como o desfecho secundário, mortalidade por qualquer causa, não foram diferentes entre os grupos. Assim como no LIFE e no NORDIL, há uma sugestão de menor incidência de diabetes do que no grupo do diurético.

ALLHAT *(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*[14] – comentado em outros artigos nessa publicação, é incluído neste artigo apenas como um comentário específico sobre a suspensão do grupo em uso do inibidor α-adrenérgico. Ao contrário dos outros medicamentos novos, comparáveis aos antigos e preteridos principalmente pelo seu custo, esse medicamento é pior do que os antigos, pelo menos quando comparado nesse estudo.

CONCLUSÃO

Não há vantagem definida no uso de novas drogas para controle da pressão arterial quando os desfechos medidos são de morbidade e mortalidade cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 19;91(12A):30H-37H.
2. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine, *Lippincot-Raven*, 1999, 352.
3. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):921-8.
4. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000 Jan 19; 283 (3): 373-80.
5. Boltri JM, Gordon ER, Vogel RL. Effect of antihypertensive samples on physician prescribing patterns. *Fam Med*. 2002 Nov-Dec; 34 (10): 729-31.
6. Nelson RN, Knapp DA, Trends in Antihypertensive Drug Therapy of Ambulatory Patients by US Office-Based Physicians, *Hypertension* 2000; 36: 600-3.
7. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8; 362 (9395): 1527-35.
8. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-Blockers in hypertension-the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Oct; 16 (10): 870-3.
9. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers and diuretics: to use or not to use. *Am J Hypertens*. 1999 Dec; 12 (12 Pt 1-2): 157S-163S.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. For the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. 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.
11. LIFE Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359 (9311): 995-1003.
12. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. For the NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calciumantagonists compared with diuretics and ß-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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.

Hipertensão arterial sistêmica em diabéticos do tipo 2

Systemic hypertension in type 2 diabetic patients

Renata B. Portella[1], Cristiane M.M. de Moraes[1], Virginia S. Pinheiro[1], Anna Gabriela Fuks[1], Marcus M. S. Oliveira[2], Luiz Mauricio P. Fernandes[2], Marília B. Gomes[1]

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em diabéticos do tipo 2 (DM2) regularmente atendidos no ambulatório de Diabetes do HUPE e sua associação com dados antropométricos, clínicos e laboratoriais, além de determinar se o controle pressórico era associado às terapias anti-hipertensivas. HAS é encontrada em 20-60% dos DM[1], sendo 1,5 a 3 vezes mais prevalente do que em indivíduos não diabéticos[2,3], e está associada a um maior risco de doença cardiovascular[4] que é principal *causa mortis* no DM[5,6]. Os DM com HAS têm pior controle pressórico e recebem terapia medicamentosa anti-hipertensiva (AH) menos intensiva do que os não-DM[7]. Enquanto a HAS nos pacientes com DM tipo 1 é geralmente conseqüência da nefropatia diabética[1], nos pacientes com DM2, a HAS geralmente surge no contexto da síndrome metabólica (SM)[8,3]. O *UK Prospective Diabetes Study Group* (UKPDS)[9,10] mostrou que o controle estrito da pressão arterial (PA) reduziu o risco de qualquer evento relacionado ao DM em 24%[9], independente da droga utilizada[10]. Tanto o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII)[11] quanto a *American Diabetes Association* (ADA)[12] estabelecem como meta para pacientes com DM uma PA sistólica (PAS) < 130 mmHg e uma PA diastólica (PAD) < 80 mmHg. Estudamos 620 DM2 [396 (F) *versus* 224 (M)], classificados de acordo com a ADA[13]. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2). A circunferência da cintura (CC) foi considerada a menor circunferência entre o rebordo costal e a espinha ilíaca antero-superior, sendo representativa de risco aumentado de complicações metabólicas associadas à obesidade aquela ≥ 80 cm (F) e ≥ 94 cm (M), e de alto risco aquela ≥ 88 cm (F)e ≥ 102 cm (M)[14]. A PA foi determinada com o paciente sentado após repouso de 15 minutos, considerando hipertensos aqueles que utilizavam AH e/ou apresentavam PAS ≥ 140mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg e controlados aqueles com PA < 130/80 mmHg[12]. A hemoglobina glicada (HbA1c) foi determinada pela cromatografia líquida de alta precisão (n = 318, VR 2,6 a 6,2%). Avaliamos o controle glicêmico também pelo valor da HbA1c do paciente dividido pelo limite superior de normalidade do método, conforme índice descrito por Chase[15], considerando bom controle um índice < 1,33[15]. A glicemia foi coletada com o paciente em jejum de 12 horas (GJ). Após duas horas da ingestão do café da manhã habitual, foi coletada uma nova amostra de sangue para análise da glicemia pós-prandial (GPP – n = 563). A análise estatística foi realizada através do Epi Info 6.0. Para comparação entre grupos, utilizamos o teste de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis. Nas comparações múltiplas, utilizamos a correção de Bonferroni. Para análise de variáveis categóricas, utilizamos o teste do Qui-Quadrado com correção de Yates, o teste exato de Fisher e o *p trend*. Os dados são apresentados como média (± desvio padrão). Consideramos como significante um valor de *p* bicaudal < 0,05. A idade dos pacientes era 59,2 ± 12,1 anos, com 13,1 ± 9,4 anos de duração do DM2, IMC 28,5 ± 5,1 kg/m^2, CC 93,5 ± 12,2 cm (F) e 97 ± 11,7 cm (M), PAS 140,9 ± 24,3 mmHg, PAD 81,9 ± 13,6 mmHg, GJ 171,4 ± 80,9 mg/dL, GPP 243,6 ± 102,4 mg/dL e HbA1c 7,85 ± 2,23%. O tratamento utilizado para o DM era dieta, associada ou não a hipoglicemiantes orais e/ou insulina. A HAS estava presente em 514 (82,9%) pacientes, sendo 64,2% mulheres. Na comparação entre hipertensos e normotensos, o primeiro grupo apresentou maior idade, duração do DM, IMC e CC. Não houve diferença entre os grupos em relação à GJ, à

1 Disciplina de Endocrinologia e Metabologia – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (FCM-UERJ);
2 Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).
Correspondência para: Renata B. Portella, Disciplina de Diabetes e Metabologia. HUPE. UERJ. Av. 28 de Setembro, 77, 3º andar - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20.551030, e-mail: portella@novanet.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 57-59, 2004.

GPP e à HbA1c. Entre os hipertensos, 75,9% apresentavam CC de risco, comparados a 65,1% dos normotensos (p = 0,01), conforme descrito na Tabela 1.

TABELA 1 – Dados clínicos e antropométricos de hipertensos e normotensos

	Hipertensos	Normotensos	*P*
Idade (anos)	60,7 ± 11,4	52,2 ± 13,1	0,000
Duração do diabetes (anos)	13,9 ± 9,5	9,3 ± 7,6	0,000002
IMC (kg/m²)	28,8 ± 5,1	26,6 ± 4,6	0,000043
CC (cm) ♀	94,3 ± 12,1	89,8 ± 12,1	0,003
CC (cm) ♂	98,3 ± 11,3	93,0 ± 12,8	0,038
CA de risco (%)	75,9	65,1	0,01
Glicemia de jejum (mg/dL)	170,2 ± 79,9	177,3 ± 85,6	0,40
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	241,6 ± 100,1	253,0 ± 113,1	0,32
HbA1c (%)	7,74 ± 4,56	8,40 ± 6,90	0,14
Índice de bom controle glicêmico (%)	81,3	77,4	0,61

Quando comparamos homens e mulheres hipertensos, as mulheres apresentaram maior proporção de CC de risco e de alto risco para complicações metabólicas do que os homens (16,4% de risco e 70,3% de alto risco em mulheres *versus* 21,4% de risco e 32,6% de alto risco em homens, p = 0,000). Em relação ao tratamento farmacológico, 27,3% dos hipertensos não utilizavam qualquer medicação para o controle pressórico, 27,6% utilizavam uma classe de AH, 28,9%, duas e 16,3%, três ou mais, sendo a mais utilizada a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina - IECA (78,9%), seguida pela dos bloqueadores de canais de cálcio (34,1%), diuréticos tiazídicos (34,1%) e betabloqueadores (15,1%). Setenta e quatro por cento (74,6%) dos pacientes faziam uso de ácido acetil-salicílico (AAS). Dos hipertensos, 79,2% não apresentavam controle pressórico adequado, sendo que 15% destes pacientes não faziam uso de nenhum AH. Quando comparamos os subgrupos de hipertensos em relação ao número de classes de drogas AH utilizadas, aqueles que não utilizavam nenhum AH apresentaram menor duração do DM, IMC, CC, PAS e PAD do que os tratados com uma classe de droga, duas, três ou mais (Tabela 2). Houve diferença significativa na PAD entre os hipertensos tratados e os não-tratados (82,9 ± 13,9 *versus* 90,4 ± 10,8 mmHg; p = 0,000003). Não encontramos essa diferença na PAS e no percentual de hipertensos controlados. Dos pacientes tratados, 43,9% dos que utilizavam uma classe de droga, 40,2% dos que utilizavam duas e 15,9% dos que utilizavam três ou mais estavam controlados (p = ns).

TABELA 2 – Número de classes de AH *versus* características da população estudada

Classes de drogas	Duração do DM2 (anos)	IMC (kg/m²)	CC (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
0	8,9 ± 8,4	27,2 ± 4,8	93,4 ± 10,5	125,4 ± 20,5	79,5 ± 12,3
1	13,1 ± 9,3	28,1 ± 4,7	94,5 ± 12,1	142,9 ± 21,3	83,8 ± 13,6
2	15,0 ± 9,3	28,7 ± 5,2	95,6 ± 11,7	146,5 ± 22,6	81,2 ± 14,7
3 ou mais	16,1 ± 10	30,7 ± 5,2	99,4 ± 12,5	153,7 ± 25,5	84,4 ± 12,8
p trend	0,000001	0,000001	0,005	0	0,002

A prevalência de HAS encontrada foi maior do que a descrita na literatura[1], podendo refletir o maior grau de complexidade dos pacientes atendidos em um serviço especializado. Cerca de 80% dos DM2 apresentavam níveis de PA não adequados, valor semelhante ao encontrado em outro estudo, em que apenas 27% apresentavam uma PA < 140/90[7]. Além do DM, os hipertensos apresentaram características antropométricas da SM, como maior adiposidade visceral, especialmente nas mulheres, e maior IMC. Um número expressivo de pacientes hipertensos estava sem qualquer tratamento farmacológico, podendo refletir a falta de programas de rastreamento populacional da HAS. Mais da metade dos hipertensos (84%) que utilizavam três ou mais classes de AH estava sem controle adequado da PA, o que poderíamos atribuir inclusive à aderência ao tratamento. Este grupo apresentava maior duração do DM. O uso de AAS pelos hipertensos (75%) foi muito superior ao descrito na literatura (40% M e 26% F)[3], provavelmente devido às evidências científicas mais recentes de que o AAS reduz os eventos macrovasculares nos hipertensos, especialmente em DM[16]. A classe de AH mais utilizada foi a dos IECAs, conforme recomendado pela ADA[12], por retardarem o desenvolvimento e a progressão da nefropatia diabética[6]. Nossos resultados confirmam os dados da literatura, como alta prevalência de HAS, maior obesidade central entre os hipertensos e grande percentual de pacientes sem controle adequado da PA entre os DM2. Isso demonstra que, apesar de sabermos da importância do controle estrito da PA nos DM, temos dificuldade em obter esse resultado na prática médica diária, seja por dificuldades sócio-econômicas e/ou fatores inerentes à própria doença.

REFERÊNCIAS

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 25 (Suppl 1): 134-47, 2002.
2. Hypertension in Diabetic Study (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hyperten* 11: 309-17, 1993.
3. Barzilay JL, Jones CL, Davis BR, Basile JN, Goff DC, Ciocon JO *et al*. Baseline characteristics of the diabetic participants in the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 24 (Suppl 4): 654-8, 2001.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J *et al*. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-74, 1990.

5. Wingard DL, Barrett-Connor E. *Heart disease and Diabetes in America.* Washington DC, US Gov Print Off: 429-48, 1995 (NIH publ.95-1468).
6. Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with *diabetes mellitus*: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-9, 2000.
7. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B. Hypertension management in patients with diabetes – the need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 26 (Suppl 2): 355-9, 2003.
8. AACE/ACE Obesity Task Force. *AACE/ACE Obesity Statement* – 1998 revision.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 *diabetes*: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-13, 1998.
10. 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* 317: 713-20, 1998.
11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 289 (19): 2560-72, 2003.
12. American Diabetes Assoaciation. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 25 (Suppl 1): 199-201, 2002.
13. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 25 (Suppl 1): S5-20, 2002.
14. Report of a WHO Consultation on Obesity. *Obesity - preventing and managing the global epidemic*. Geneva, 1997.
15. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien O. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 261: 1155-60, 1989.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.
17. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 46: 1182-8, 1997.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 60-62, 2004.

Leptina – conceitos básicos

Leptin - basic concepts

Antonio Felipe Sanjuliani[1]

INTRODUÇÃO

Em 1994, Friedman e cols. causaram um considerável impacto sobre a abordagem e a compreensão da obesidade e do balanço energético, identificando o gene da obesidade (ob) e seu produto protéico, um hormônio de 167 aminoácidos *citokina-like,* a leptina. Isso motivou um novo enfoque sobre o desenvolvimento de drogas para tratamento da obesidade e pesquisas genéticas na busca de genes que possam estar ligados à predisposição da obesidade.

O conceito inicial que se seguiu ao descobrimento do peptídeo foi de que a leptina originava-se essencialmente no tecido adiposo e atuava no sistema nervoso central inibindo a fome. Os níveis plasmáticos da leptina, em jejum, aumentam proporcionalmente à adiposidade e, atualmente, reconheceu-se que a síntese e secreção desse hormônio pelas células dos adipócitos são moduladas também por múltiplos fatores como a insulina, atividade ß-adrenérgica e glicocorticóides.

Na circulação sangüínea, a leptina cruza a barreira hemato-encefálica e atua sobre receptores localizados na região medial e lateral do hipotálamo regulando o balanço energético, induzindo à redução do apetite e ao aumento do gasto energético através de ativação do sistema nervoso simpático. A despeito da existência de inúmeros estudos envolvendo a leptina e o balanço energético, os efeitos desse hormônio sobre o sistema cardiovascular ainda não são totalmente esclarecidos.

FUNÇÕES DA LEPTINA

A leptina foi inicialmente considerada um fator de saciedade, e parece não haver dúvidas sobre o seu substancial efeito sobre a ingestão de alimentos. Estudos de Mercer e cols. em ratos obesos *ob/ob* apontam redução de aproximadamente 80% na ingestão de alimentos após a administração de leptina recombinante e, no mesmo estudo, até mesmo os ratos magros apresentaram redução de 20% na ingestão de alimentos após o uso da leptina recombinante.

Embora a leptina tenha sido descrita como um importante limitador da ingestão alimentar, o estímulo do gasto energético também tem sido descrito como uma importante ação atribuída a esse peptídeo. O sistema reprodutor também recebe uma importante influência da leptina. Estudos experimentais em ratos obesos *ob/ob* inférteis mostraram a recuperação da fertilidade após a administração de leptina recombinante, e outros estudos mostraram a possibilidade de esse hormônio estimular a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH).

O metabolismo glicídico também recebe influência da leptina através da inibição da secreção de insulina pelas células ß do pâncreas, melhora na utilização da glicose pela musculatura esquelética e estímulo da lipólise. Outros estudos mostraram indução de hematopoese por esse hormônio.

LOCAIS DE PRODUÇÃO DA LEPTINA

O tecido adiposo branco é o principal local de produção da leptina e, embora todo o tecido adiposo branco possa expressar o gene *ob,* há consideráveis diferenças locais de níveis de RNAm *ob* nesse tecido. Em ratos adultos, os níveis de RNAm *ob* são maiores no tecido adiposo das gônadas e perirrenais do que no tecido adiposo branco encontrado no subcutâneo, contrapondo-se com os achados em animais recém-natos, em que a gordura subcutânea é o principal ponto de expressão do RNAm *ob.* Outros tecidos são capazes de produzir esse peptídeo. O tecido adiposo marrom também sintetiza a leptina, embora o nível de expressão do gene *ob* seja menor nesse tecido quando comparado ao tecido adiposo branco. O significado fisiológico da produção da leptina pelo tecido adiposo marrom não está totalmente esclarecido, e esse tipo de tecido não está presente em todos os mamíferos, assim como não é encontrado durante toda a vida nos animais que o apresentam.

Interessantemente, foi identificado que a placenta expressa gene *ob* e é um local de produção da leptina e, possivelmente, a síntese do hormônio por esse tecido pode atuar como um novo fator de crescimento, ou mesmo um sinalizador da relação energia/nutriente entre a mãe e o feto. Estudos com imunoistoquímica em ratas grávidas mostram a síntese de leptina no coração, ossos, cartilagens e células do folículo piloso do feto, entretanto, esses tecidos parecem não sintetizar a leptina na idade adulta.

1 Departamento de Clínica Médica e Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental. Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Correspondência para: Rua Ramon de Castilho, 25/102 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22290-170, e-mail: antoniosanjuliani@cardiol.br

REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DA LEPTINA

Em humanos, há uma forte e direta correlação entre o índice de massa corpórea e a concentração plasmática de leptina, sugerindo que a adiposidade é o determinante primário da concentração de leptina. Outros fatores que podem influenciar agudamente a produção de leptina foram identificados em estudos com animais *in vivo* ou através de culturas de células. A Figura 1 mostra os principais fatores envolvidos na produção de leptina pelas células do tecido adiposo branco.

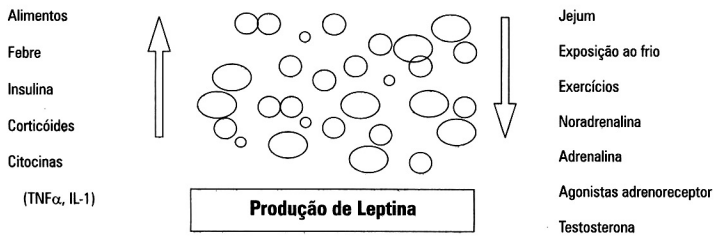


Figura 1. Principais fatores envolvidos na produção de leptina pelos adipócitos brancos. TNFα: fator de necrose tumoral α, IL-1 = interleucina 1. Modificado de Tryhurn P e cols.

INTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS

Acreditava-se, até há pouco tempo, que a redução na formação do neuropeptídeo Y no hipotálamo seria o mediador primário dos efeitos da leptina sobre o apetite. A infusão de NPY no hipotálamo induz hiperfagia, redução da termogênese no tecido adiposo e, por fim, obesidade. A expressão do NPY também está aumentada em ratos obesos *ob/ob* deficientes de leptina, e a repleção de leptina normaliza a expressão do NPY. Entretanto, a obesidade nesses ratos é severa, inclusive em situações da ausência de expressão do NPY. Esses animais respondem normalmente aos efeitos sacietógenos da leptina, indicando que a leptina atua também em outros alvos do controle do apetite, além do NPY.

Vários estudos sugerem que a leptina age no sistema nervoso central, em parte, por um mecanismo mediado pelo hormônio estimulador de melanocortina (α-MSH). A pro-opiomelanocortina (POMC) pode interagir com a leptina, estimular a atividade simpática e regular o balanço energético. A depleção de receptores da melanocortina-4 (MC4-R) induz à obesidade em ratos, e a administração central de agonistas de MCR-4 diminui a ingestão de alimentos. O ligante endógeno do MCR-4 parece ser o α-MSH, produzido por precursores da POMC. A leptina aumenta a expressão do POMC no núcleo arqueado, e é possível que esse efeito faça parte de um mecanismo de *feedback* para o controle do apetite e da atividade simpática. O aumento da leptina associado à obesidade estimula tanto a expressão da POMC pelo núcleo arqueado como a expressão do α-MSH que, atuando no hipotálamo, induzem à expressão da MCR-4, levando à redução da ingestão de nutrientes e aumento da atividade simpática.

LEPTINA, ATIVIDADE SIMPÁTICA E PRESSÃO ARTERIAL

A leptina atua no hipotálamo aumentando a atividade simpática sugerindo, assim, a hipótese leptina-atividade simpática-hipertensão arterial. Embora a leptina tenha ação pressora e depressora (Figura 2), estudos experimentais, em ratos não-obesos *Sprague-Dawley,* mostram que a infusão crônica de leptina aumenta a pressão arterial e a freqüência cardíaca, a despeito da redução na ingestão alimentar. Os ratos transgênicos, nos quais a leptina é secretada ectopicamente pelo fígado, atingindo níveis dez vezes superiores ao normal, apresentam aumento significativo da pressão arterial. Em 1999, Mark AL e cols. mostraram que os ratos *agouti*, que são obesos e têm elevados níveis de leptina, são hipertensos, a despeito do antagonismo dos receptores melanocortina-hipotalâmicos.

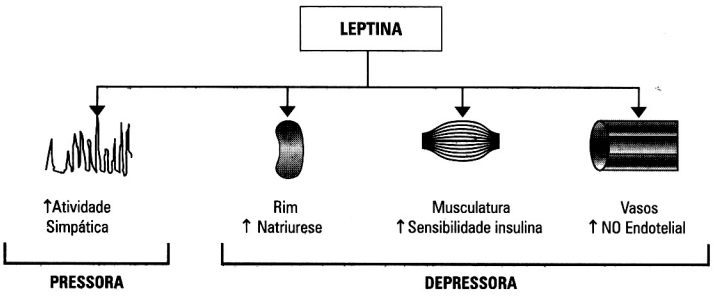


Figura 2. Ações cardiovasculares da leptina. Adaptado de Mark AL e cols.

Estudo clínico em humanos obesos da Samoa Oriental registrou associação independente entre níveis séricos de leptina e pressão arterial. Nesse estudo, comparando-se as variáveis da síndrome metabólica através de tercis de concentração de leptina, observaram-se níveis mais elevados de triglicérides, pressão arterial e LDL-colesterol em homens que se encontravam no tercil superior de níveis séricos de leptina, quando comparados àqueles que estavam no tercil inferior, após o ajuste dos dados para a presença de obesidade e sensibilidade à insulina.

Outros estudos confirmaram as observações dos obesos da Samoa apontando valores plasmáticos significativamente mais elevados de leptina em homens obesos, quando comparados com os indivíduos não obesos, o que pode ser uma indicação de que em obesos haveria algum grau de resistência aos efeitos da leptina.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 60-62, 2004.

Entretanto, a associação entre leptina e hipertensão arterial não tem sido registrada em todos os estudos. Em um estudo conduzido por nós, onde avaliamos 40 pacientes obesos hipertensos, encontramos uma associação direta entre leptina e índice de massa corpórea, mas não entre leptina e pressão arterial. O mecanismo pelo qual a leptina aumenta a pressão arterial não está completamente esclarecido, entretanto, a ativação do sistema nervoso simpático parece a ligação mais sustentada entre esse hormônio e a hipertensão arterial (Figura 3).

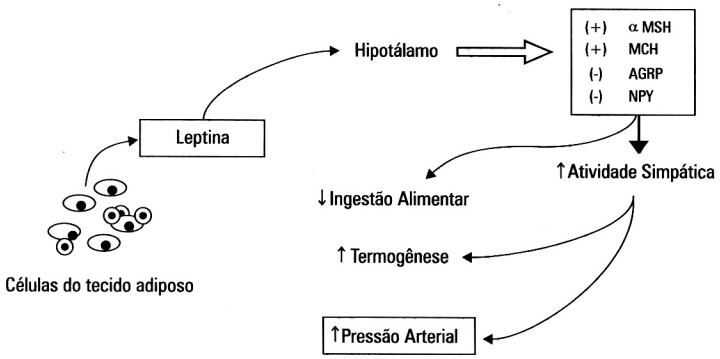


Figura 3. Ligações entre leptina, atividade simpática, pressão arterial, apetite e termogênese. (+): estimulador, (-): inibidor. αMSH: hormônio estimulador do melanócito; MCH: hormônio melanocítico; AGRP: proteína *agouti*; NPY: neuropeptídeo Y. Adaptado de Hall JE e cols.

A leptina também possui um importante efeito cardiovascular que pode limitar os seus efeitos hipertensores. O receptor da leptina também está expresso na célula endotelial, e vários estudos mostram a capacidade do peptídeo liberar óxido nítrico e induzir um efeito hipotensor agudo em ratos. Portanto, a influência da leptina sobre a homeostase da pressão arterial resulta de um balanço entre a ação pressora, causada pela ativação simpática, e o efeito hipotensor endotélio-dependente da leptina. Assim, fatores que comprometem a função endotelial na obesidade, como a dislipidemia ou a resistência à insulina, podem comprometer o efeito hipotensor do hormônio.

Em verdade, muitos indivíduos obesos apresentam elevados níveis de leptina e não reduzem o apetite, aumentando a possibilidade de esses indivíduos apresentarem resistência aos efeitos desse hormônio. Entretanto, a resistência à leptina pode não afetar uniformemente a ingestão alimentar e a ativação simpática. Existem evidências experimentais que mostram uma seletividade à resistência à leptina, por um lado apontando resistência aos efeitos metabólicos e, por outro, preservando o efeito estimulador do sistema nervoso simpático.

POSSIBILIDADES DE DIAGNÓSTICOS ATRAVÉS DA LEPTINA

A mensuração da leptina plasmática através de técnicas de radioimunoensaio, ou *ELISA,* pode auxiliar na correlação dos níveis de leptina com o índice de massa corpórea. Enquanto os indivíduos obesos com baixos níveis de leptina para o seu índice de massa corpórea são caracterizados por deficientes de leptina, os indivíduos obesos com níveis extremamente elevados do hormônio são considerados resistentes à leptina. A abordagem sobre a concentração plasmática da leptina pode também ter um considerável valor nos distúrbios da reprodutividade, como amenorréia e retardo na puberdade.

REFERÊNCIAS

1. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
2. Castro RM, VanNess JM, Overton JM. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci Lett* 1998; 246: 29-32.
3. Chen G, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou Y-T, O'Doherty R, Newgard CB, Unger RH. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 1996; 93: 14795-9.
4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, *et al*. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
5. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, *et al*. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Med* 1997; 14: 200-8.
6. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998a; 92: 437-40.
7. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998b; 83: 1407-13.
8. Haffner SM, Miettinen H, Mykkänen L, Karhapää, Rainwater DL, Laakso M. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 393-9.
9. Hall JE, Hildebrandt DA, Jay K. Obesity hypertension. Role of leptin and symphathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 103-15.
10. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-23.
11. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Santic DD, Trimarco V, d'Amati G, Trimarro B. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
12. Mark Al, Shaffer RA, Sigmund CD, Haynes WG. Contrasting blood pressure effects on obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow mice. *J Hypertens* 1999; 17; 1949-53.
13. Mercer JG, Moar KM, Rayner DV, Trayhurn P, Hoggard N. Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypotamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold exposed lean mice. *FEBS lett* 1997; 402: 185-8.
14. Sanjuliani AF, Barroso SG, Fagundes VGA, Rodrigues ML, Duarte AV, Souza PP, castro RPS, Francischetti EA. Association of leptin/IMC2 with metabolic syndrome independent of IMC in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 2001: 14; 225.
15. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, *et al*. Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. *Cells* 1997; 83: 1263-71.
16. Trayhurn P, Hoggard N, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes* 1999;23;22-8
17. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Coordenador: Álvaro Avezum[1]

Como interpretar os resultados de estudos clínicos: exemplos em hipertensão arterial sistêmica

How to Interpret the Results of Clinical Studies: Examples in Hypertension

Alexandre Biasi Cavalcanti[1], Álvaro Avezum[1], Otávio Berwanger[1], Frederico Rafael Moreira[1], Helena Cristina Di Benedetto[1], Alexandre Gonçalves Sousa[1], Márcia Makdisse[1]

Hipertensão arterial sistêmica, doença de alta prevalência e associada de forma longitudinal e independente com morbimortalidade cardiovascular, é uma das situações clínicas mais bem estudadas por meio de evidências clínico-epidemiológicas [1]. A capacidade de avaliar criticamente essas evidências tornou-se essencial para a atualização médica e prática da Medicina Baseada em Evidências [2].

Este artigo tem por objetivo expor alguns conceitos introdutórios sobre a interpretação de resultados de estudos clínicos, utilizando como exemplos estudos randomizados e revisões sistemáticas em hipertensão arterial sistêmica.

ANÁLISE DOS RESULTADOS PRINCIPAIS DE UM ENSAIO CLÍNICO: UM EXEMPLO UTILIZANDO O ESTUDO LIFE

Para ilustrar a análise dos resultados principais, utilizaremos o estudo LIFE[3]. Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com seguimento de cinco anos, em que 9.193 participantes com média de idade de 67 anos, hipertensão essencial e sinais de hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma foram alocados para losartan (tratamento experimental) ou atenolol (cuja escolha como tratamento-controle é passível de críticas, uma vez que diuréticos tiazídicos constituem o tratamento padrão em pacientes com mais de 60 anos). O objetivo primário do estudo era verificar se o losartan era superior ao atenolol em prevenir morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral.

Geralmente, a primeira tabela que é fornecida em um ensaio clínico apresenta as características demográficas e clínicas de cada grupo no início do estudo (características basais), conforme apresentado na Tabela 1, adaptada do estudo LIFE. A análise das características basais dos pacientes incluídos permite verificar se os grupos eram similares no início do estudo. O não-balanceamento pode ser devido a uma randomização realizada de forma inadequada e/ou pelo efeito do acaso, principalmente em estudos com amostras pequenas. No LIFE, percebe-se que existe balanceamento quase perfeito das características entre os grupos. A análise da Tabela 1 também fornece uma idéia sobre o perfil dos pacientes incluídos, o que permite decidir se os resultados são aplicáveis a um paciente específico da prática clínica.

TABELA 1 – Características basais do estudo LIFE

	Losartan (n = 4.605)	Atenolol (n = 4.588)
Idade (anos)*	66,9 (7,0)	66,9 (7,0)
Sexo feminino	54%	54%
Pressão sistólica*	174,3 (14,2)	174,5 (14,4)
Pressão diastólica*	97,9 (8,8)	97,7 (9,0)
Tabagistas	16%	17%
Doença arterial coronária	17%	15%
Doença cerebrovascular	8%	8%
Diabéticos	13%	13%

** Estes dados são médias e desvios-padrão, os últimos entre parênteses.*

A Tabela 2 expressa os resultados do estudo LIFE de forma análoga àquela apresentada na publicação original. A partir dessa tabela, como estimar o efeito do losartan comparado ao atenolol sobre a ocorrência do desfecho primário?

TABELA 2 – Resultados do estudo LIFE

Desfecho	Losartan	Atenolol	RR†	IC 95%	P
Morte CV, IAM não-fatal ou AVC não-fatal	508 (11%)	588 (13%)	0,87	(0,77 – 0,98)	0,021

† ajustado para grau de hipertrofia ventricular e escore de Framingham na randomização.

1 Centro de Pesquisa Clínica – Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein
Correspondência para: Alexandre B. Calvacanti, Av. Albert Einstein, 627/701, Morumbi - São Paulo - SP - Brasil - CEP 05651-901, e-mail: alexbiasi@einstein.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 63-66, 2004.

RISCO RELATIVO (RR)

O Risco Relativo (RR) compara o risco (ou taxa de incidência) de ocorrência do evento no grupo que recebe o tratamento experimental (losartan) com o risco no grupo-controle (atenolol). Por ser uma razão, caso o valor resultante seja inferior a um, infere-se que o numerador (taxa de eventos com o tratamento experimental) é menor do que o denominador (taxa de eventos no grupo-controle), ou seja, o tratamento experimental possui efeito protetor. Se, ao contrário, o valor obtido for superior a um, infere-se que o tratamento experimental aumenta o risco de eventos; finalmente, caso o valor resultante seja igual a um, não há diferença entre o tratamento experimental e o de controle.

No estudo LIFE, ao final de cinco anos, a taxa de desfecho primário foi de 11% no grupo tratado com losartan e de 13% no grupo do atenolol (Tabela 2). Portanto, o RR é a divisão de 11% por 13%, que resulta no valor 0,84. Dessa forma, como nesse caso o RR é inferior a um, o losartan demonstrou efeito protetor sobre o desfecho primário (Interpretação: o risco de apresentar um dos eventos que compõem o desfecho primário – morte cardiovascular, IAM ou AVC – em usuários do losartan é 0,84 vezes o risco de usuários de atenolol).

REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO (RRR)

Essa medida responde à pergunta: quanto o tratamento experimental é superior (ou inferior) ao tratamento-controle? Seu cálculo é dado pela subtração de um, menos o RR. Esta medida é sempre expressa como porcentagem, ou seja, RRR = 1 – RR x 100%. O RR obtido no LIFE foi 0,84, ou seja, a RRR = (1 – 0,84) x 100% = 16% (Interpretação: em relação ao atenolol, o tratamento com losartan reduz em 16% a ocorrência do desfecho primário).

REDUÇÃO ABSOLUTA DO RISCO (RAR)

Para determinar qual o impacto do tratamento experimental em termos absolutos, pode-se calcular um outro parâmetro denominado redução absoluta do risco (RAR), a qual é obtida pela subtração entre a taxa de eventos no grupo-controle (atenolol) e a taxa de eventos no grupo experimental (losartan). A Tabela 2 demonstra que 13% dos pacientes do grupo atenolol apresentaram o desfecho primário contra 11% do grupo losartan. Subtraindo 13% de 11%, obtém-se uma RAR de 2% (Interpretação: em termos absolutos, o tratamento reduz a chance de eventos em 2% ou, afirmado de outra forma, de cada 1.000 pacientes tratados, 20 deixam de sofrer o desfecho devido ao tratamento com losartan).

NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR (NNT)

Um aspecto crítico na incorporação das evidências científicas na prática é a interpretação de artigos sobre tratamento através de um parâmetro que expresse o impacto do tratamento em termos absolutos (traduzindo a relevância clínica) e que possa ser facilmente entendido por médicos e pacientes. Nenhuma das medidas citadas anteriormente satisfaz totalmente a essas premissas. Nesse sentido, foi proposta uma nova medida denominada: "número necessário para tratar" (NNT)[4]. O NNT pode ser facilmente obtido dividindo-se 100 pela RAR (em porcentagem). No estudo LIFE, foi obtida uma RAR de 2%, de forma que o NNT é resultante do cálculo 100/2 = 50. (Interpretação: é necessário tratar 50 pacientes com losartan por cinco anos para que um paciente deixe de sofrer o desfecho primário – morte cardiovascular, IAM ou AVC).

O cálculo das medidas de efeito no LIFE é demonstrado na Tabela 3.

TABELA 3 – Medidas de efeito de uma intervenção e resultados observados LIFE

Medida	Fórmula	Resultados do LIFE
Risco Relativo (RR)	taxa de eventos grupo tratado / taxa de eventos no grupo-controle	11% / 13% = 0,84
Redução do Risco Relativo (RRR)	(1 – RR) x 100%	(1 – 0,84) x 100% = 16%
Redução de Risco Absoluto (RAR)	taxa de eventos no grupo tratado – taxa no grupo-controle	13% – 11% = 2%
Número Necessário para Tratar (NNT)	100/RRR	100/2 = 50

QUAL DAS MEDIDAS DE EFEITO É A MAIS ÚTIL DO PONTO DE VISTA CLÍNICO? UM EXEMPLO UTILIZANDO REVISÕES SISTEMÁTICAS

É bem definido o conceito de que quanto maior o risco de eventos, maior o potencial de benefício do tratamento[5]. No caso da hipertensão arterial sistêmica, um amplo conjunto de evidências demonstrou que o risco de eventos cardiovasculares é contínuo e aumenta de forma exponencial com o aumento da pressão arterial[1]. Logo, é esperado que o benefício do tratamento anti-hipertensivo seja maior no indivíduo com níveis pressóricos mais elevados.

Nesse sentido, o NNT é uma medida melhor do que a RRR para realizar decisões sobre o manejo dos pacientes, uma vez que a RRR não reflete a magnitude do risco absoluto. Um artigo publicado por Cook e Sackett[4] ilustra esse conceito através de uma revisão sistemática que testou o efeito do tratamento anti-hipertensivo em pacientes com níveis de pressão diastólica

acima e abaixo de 110 mmHg, respectivamente (Tabela 4). A partir desses dados, nota-se que os resultados expressos sob a forma de RRR sugerem falsamente que o benefício do tratamento é semelhante nos dois grupos (RRR = 40%). Por outro lado, quando os resultados são expressos sob a forma de NNT, fica claro que o benefício é maior (menor NNT) no grupo com níveis pressóricos mais elevados (NNT = 13) do que no grupo com pressão diastólica menor ou igual a 110 mmHg (NNT = 167).

TABELA 4 – Efeito do tratamento anti-hipertensivo de acordo com os níveis de pressão diastólica

Tipo de Paciente	RRR	NNT
PAD > 110mHg	40%	13
PAD ≤ 110 mmHg	40%	167

TESTES DE HIPÓTESE E INTERVALOS DE CONFIANÇA: UM EXEMPLO UTILIZANDO O ESTUDO ALLHAT

Para ilustrar os conceitos de teste de hipóteses e intervalos de confiança, vamos utilizar o ALLHAT[6]. Nesse estudo, 33.357 hipertensos, com 55 anos ou mais e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, foram randomizados para receber clortalidona (12,5 mg a 25 mg/dia), amlodipina (2,5 mg a 10 mg/dia) ou lisinopril (10 a 40 mg/dia). O desfecho primário foi a ocorrência de óbito por doença arterial coronária ou infarto não-fatal.

TABELA 5 – Comparação da ocorrência do desfecho primário no ALLHAT

Desfecho	Amlodipina	Clortalidona	RR	IC 95%	P
Desfecho primário*	11,3%	11,5%	0,98	0,90 – 1,07	0,65

**morte por DAC ou IAM não-fatal)*

TESTE DE HIPÓTESES (VALOR P)

Com o resultado dos testes de hipótese, obtemos o valor P, que indica a probabilidade de os resultados terem ocorrido apenas por acaso e, portanto, não são verdadeiros. Se essa probabilidade é muito pequena (se o valor de P for pequeno) considera-se que os resultados são estatisticamente significativos. Por convenção, estabeleceu-se uma probabilidade menor do que 5% (uma chance em 20 ou P < 0,05) como limite para significância estatística. Assim, valores de P < 0,05 seriam considerados significativos. No ALLHAT (Tabela 5), verifica-se uma taxa de eventos discretamente inferior no grupo da amlodipina (11,3%) do que no grupo da clortalidona (11,5%), com um P de 0,65, ou seja, a probabilidade de que esses achados sejam devidos ao acaso é de 65%. Como nesse caso o P é maior do que 0,05 ou 5%, os achados NÃO são estatisticamente significativos.

INTERVALOS DE CONFIANÇA

Atualmente, existe uma tendência de substituir o uso de testes de hipótese pelos intervalos de confiança (IC), uma vez que, além de classificar os achados como sendo ou não estatisticamente significativos, eles também fornecem informações sobre a precisão e a relevância clínica dos resultados[7]. O IC parte do pressuposto teórico de que o real efeito (ou o valor verdadeiro) de uma intervenção anti-hipertensiva só seria conhecido se toda população com hipertensão fosse estudada. Como tal hipótese é inviável, o que se faz é uma estimativa desse valor verdadeiro a partir de uma amostra com características semelhantes às da população de interesse. Não sendo possível conhecer o valor verdadeiro, o importante é estabelecer se os resultados obtidos da amostra são ou não uma estimativa confiável. Nesse sentido, o IC expressa um intervalo de valores no qual é bastante provável que esteja situado o valor verdadeiro. Assim, por exemplo, quando um estudo apresenta um IC 95%, diz-se que, apesar de não conhecermos o valor verdadeiro, temos 95% de confiança de que ele se situa dentro desse intervalo. Uma interpretação alternativa poderia ser: se esse mesmo estudo fosse repetido 100 vezes, em 95% delas, obteríamos valores situados entre 0,90 e 1,07, sendo que o valor mais típico (também chamado de estimativa pontual) seria 0,98.

Quanto mais estreito for o IC, mais precisos são os resultados. No ALLHAT, por exemplo, 0,90 e 1,07 são valores relativamente próximos, de forma que é justo supor que o valor verdadeiro deve situar-se ao redor de um (ausência de efeito). Hipoteticamente, se o ALLHAT tivesse uma amostra de 340 pacientes, ao invés de quase 34.000, a precisão do estudo diminuiria. Neste caso, poderíamos até obter um RR semelhante, mas certamente o IC seria bem mais amplo, tornando impossível a obtenção de uma estimativa confiável e estável sobre o valor verdadeiro. Assim, um estudo que apresente IC estreito é um estudo com maior poder estatístico (maior amostra) e capaz de gerar resultados mais robustos e, portanto, de maior aplicabilidade clínica.

Mais comumente, utiliza-se o intervalo de confiança de 95% (IC 95%), entretanto, pode-se estipular outros valores, como IC 90% ou IC 99%. Aliás, o IC guarda estreita relação com o valor de P, ou seja, um IC 95% relaciona-se a um P de 0,05; um IC 99% a um P de 0,01. Desse modo, o IC fornece respostas semelhantes àquelas obtidas com o teste de hipóteses em relação à significância estatística. Se o IC 95% para o RR não incluir o valor um (que conforme vimos anteriormente significa ausência de efeito), os resultados podem ser interpretados como sendo estatisticamente significativos. Ao contrário, caso o intervalo inclua o valor um,

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 63-66, 2004.

os achados são considerados NÃO significativos. No ALLHAT (Tabela 5), a comparação entre amlodipina (tratamento experimental) e clortalidona (tratamento-controle) revela um RR de 0,98 com um IC que vai de 0,98 a 1,07. Esses resultados podem ser interpretados da seguinte forma: com 95% de confiança, o RR do tratamento com amlodipina *versus* clortalidona na população situa-se entre 0,98 e 1,07, sendo que seu valor mais provável é 0,98. Como esse intervalo contém o valor um, não é possível excluir que este seja justamente o valor verdadeiro, de forma que esses achados NÃO são considerados estatisticamente significativos.

REFERÊNCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
2. Sackett DL, Rosemberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 233: 995-1003.
4. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
5. Smith GD, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1992; 308: 72-4.
6. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
7. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *BMJ* 1986; 292: 746-50.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

Coordenadores: Nereida Kilza da Costa Lima e Robson A. S. Santos

Sistema renina-angiotensina: Bases fisiopatológicas

Renin-angiotensin system: physiopathologic basis

Walkyria O. Sampaio[1], Robson A. S. Santos[1]

O sistema renina-angiotensina possui efeitos hemodinâmicos clássicos e essenciais, mediados principalmente pela angiotensina II, para a manutenção da homeostase cardiovascular. Essas ações compreendem vários mecanismos neurais, humorais e locais que, em conjunto, de forma sistêmica e tecidual, participam do controle da pressão arterial[1].

Entretanto, durante ativação excessiva e mantida, o SRA possui potencial patológico importante. A maioria dos efeitos angiotensinérgicos relacionados ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares é resultante das ações da angiotensina II (Ang II) mediadas pelo receptor AT_1[2]. Por outro lado, a angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)] produz efeitos que são, na maioria das vezes, opostos ou distintos das ações da Ang II, como ação vasodilatadora, potenciação do efeito hipotensor e vasodilatador da bradicinina, efeito antiproliferativo, antitrombolítico e cardioprotetor[3-6]. Na verdade, a perda de mecanismos contra-regulatórios existentes entre os peptídeos dos sistemas, principalmente entre as ações da Ang II mediadas pelo receptor AT_1 e aquelas mediadas pelo receptor AT_2 juntamente com as ações da Ang-(1-7), parece ser um dos gatilhos principais para o desencadear dos processos patológicos cardiovasculares (Figura 1).

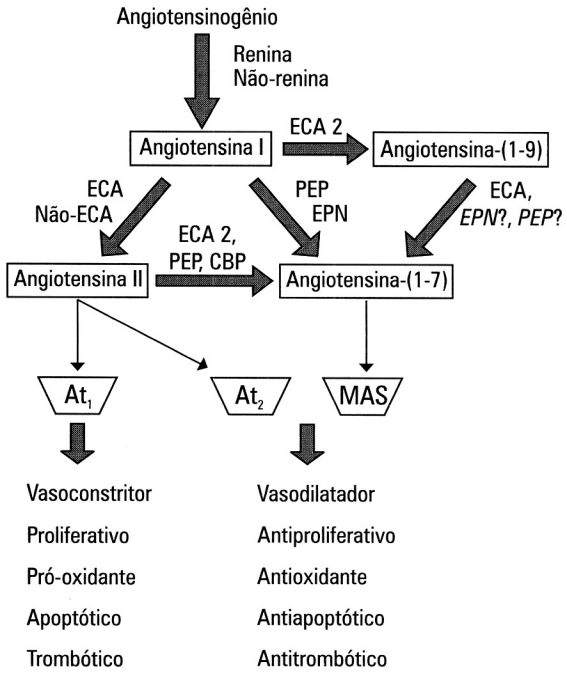


Figura 1 – Cascata de formação e possíveis mecanismos contra-regulatórios presentes no SRA.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Vários efeitos da Ang II, quando associados a fatores genéticos, ambientais e funcionais predisponentes, contribuem para a instalação e/ou manutenção da doença hipertensiva. Dentre esses efeitos, estão incluídos os cardiovasculares (vasoconstrição, efeito inotrópico positivo), neurais (redução da sensibilidade do reflexo barorreceptor, aumento do tônus simpático) e renais (retenção hidrossalina)[1,2]. A esses efeitos, somam-se a disfunção endotelial e os efeitos proliferativos e de remodelação vascular[7,8]. Assim, tanto quando o sistema renina-angiotensina é ativado por alterações renais primárias (estenose de artérias renais, nefropatia) como quando o sistema encontra-se inapropriadamente "normal", como na hipertensão essencial, a Ang II contribui de forma efetiva para a elevação de níveis elevados de pressão arterial e para o desenvolvimento de patologias relacionadas (ver abaixo).

1 Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.
Correspondência para: Robson Augusto Souza dos Santos, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627 - Belo Horizonte - MG - CEP: 31270-901, Tel: 3499-2928, Fax: 3499-2924, e-mail: marrob@dedalus.lcc.ufmg.br.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 67-70, 2004.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, ATEROSCLEROSE E TROMBOSE

A disfunção endotelial é o evento mais precoce na aterogênese. A Ang II promove disfunção endotelial através de uma variedade de ações, como ativação de moléculas de adesão, recrutamento leucocitário e de macrófagos e apoptose das células endoteliais. Além disso, estimula a oxidação do LDL e ativa fontes importantes de espécies reativas de oxigênio, como a NADPH oxidase, a principal fonte vascular de ânion superóxido (O_2-)[9,10]. Além disso, a Ang II diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) por alterar a óxido nítrico sintase endotelial. Esse desequilíbrio aumenta o estresse oxidativo, potencializando a reação entre o NO e O_2- que gera outro potente oxidante, o peróxidonitrito (ONOO)[11] (Figura 2).

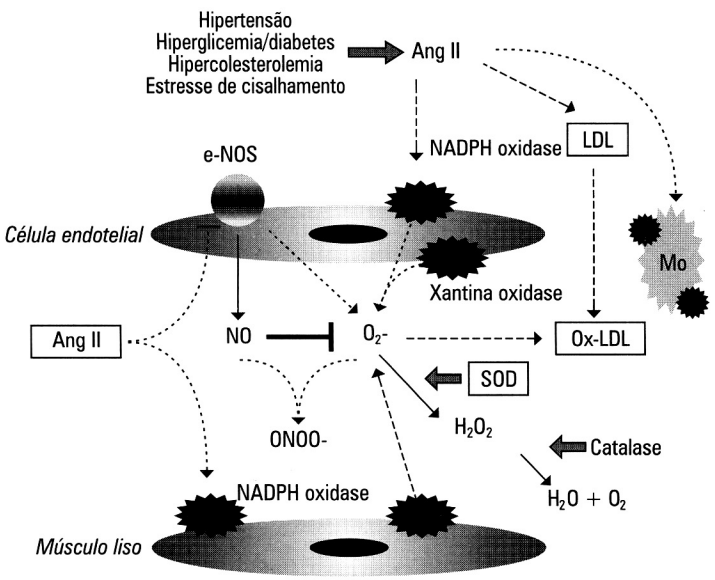


Figura 2 – Estresse oxidativo estimulado pela Ang II. A produção local de Ang II estimula a NADPH oxidase e a xantina oxidase que são fontes importantes de O_2- e provoca uma alteração na atividade da óxido nítrico sintase endotelial (e-NOS), que também leva à formação O_2-. Esse desequilíbrio entre a formação de NO e O_2-, que em condições fisiológicas são produzidos em quantidades equimolares, leva à formação de peróxido nitrito ($ONOO^-$) e potencializa a oxidação do LDL (oxLDL). *SOD, superóxido dismutase; Mo, monócitos.*

A ativação da NADPH oxidase via receptor AT_1 também desencadeia o processo de crescimento vascular já que as espécies reativas geradas ativam cascatas proliferativas no músculo liso vascular, como a da proteína quinase ativada mitogenicamente (MAPK)[10,11]. Além disso, a Ang II estimula a deposição de matriz extracelular, ativando a fibronectina e o colágeno, componentes envolvidos na reorganização da matriz, e aumenta os níveis de PAI-1 (inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio), alterando, dessa forma, a degradação catalítica da fibrina, a migração celular e o remodelamento da matriz extracelular[12].

HIPERTROFIA CARDÍACA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O estresse mecânico decorrente de sobrecarga hemodinâmica sustentada parece estimular a secreção local de Ang II pelo tecido cardíaco[13]. A Ang II produzida, por sua vez, estimularia a síntese local de angiotensinogênio (Aogen), disponibilizando, conseqüentemente, mais Ang II num ciclo que reforçaria o processo patológico. Simultaneamente, a Ang II, via receptor AT_1 poderia ativar vários mecanismos de sinalização intracelular que levam ao crescimento cardíaco (Figura 3)[14,15]. Possivelmente, as ações da Ang II mediadas pelo receptor AT_2, também levam à hipertrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca[16].

Outro mecanismo pelo qual a Ang II potencializa seus efeitos no coração é estimulando a secreção de aldosterona no tecido cardíaco. A aldosterona aumenta a síntese protéica e de colágeno tipo I nos fibroblastos cardíacos, causa hipertrofia dos cardiomiócitos e aumenta a expressão de receptores AT_1 no coração, reforçando as ações da Ang II[14,15].

A interação entre o sistema renina-angiotensina e outros sistemas neuro-humorais estabelecem um reforço mútuo no desenvolvimento da insuficiência cardíaca[17]. Por exemplo, a ativação do sistema renina-angiotensina pode aumentar a expressão da endotelina (ET-1) e de seus receptores (ET_A e ET_B) nos cardiomiócitos e células musculares lisas através de uma modulação autócrina. A ET-1 atua como agente mitogênico na hipertrofia cardíaca, estimulando a expressão de protoncogenes, modulando a função fibroblástica e a síntese de matriz protéica[18]. Já o sinergismo entre a Ang II e a vasopressina aumenta a resistência periférica e a retenção hídrica[19].

DIABETES E NEFROPATIA

Tem sido descrito que a glicose aumentada modifica diretamente a estrutura e a composição vascular, levando a alterações secundárias no fluxo sangüíneo e no controle pressórico, levando também à maior suscetibilidade e ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares[20]. Entre essas modificações, incluem-se a disfunção endotelial com redução do NO biodisponível, o estresse oxidativo, a glicosilação de lipoproteínas e a atenuação da vasodilatação endotélio-dependente. Por sua vez, as lipoproteínas glicosiladas são oxidadas mais facilmente e, portanto, tornam-se mais aterogênicas[21].

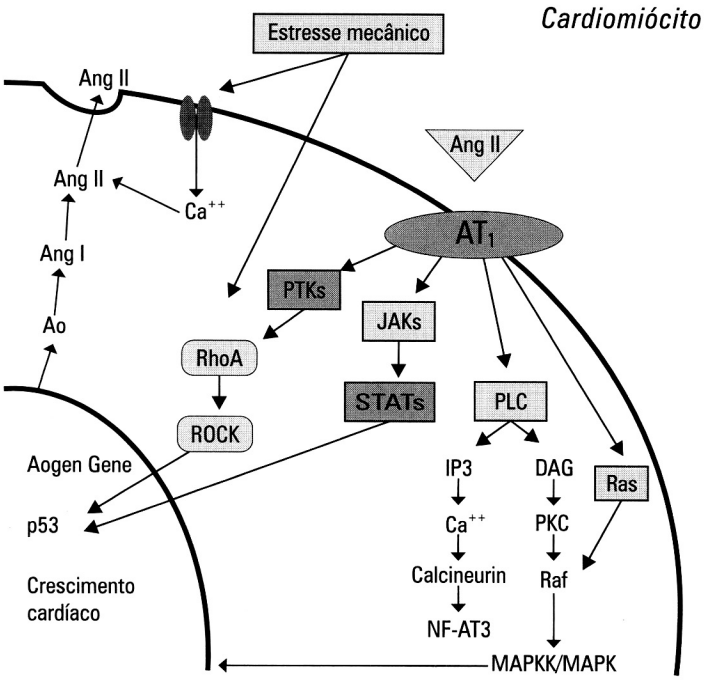


Figura 3 – Algumas vias de sinalização intracelular ativadas pelo estresse mecânico e pela Ang II em cardiomiócitos. O estresse mecânico estimula canais de cálcio e Rho A (pequena proteína G envolvida na reorganização do citoesqueleto celular), levando à síntese local de Ang II. A Ang II estimula várias cascatas intracelulares (JAK/STAT, PLC, Ras/Raf/MAPK) que levam expressão gênica e à hipertrofia cardíaca. JAK, Janus Quinase; STAT, Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição; PLC, Fosfolipase C; Ras/Raf, pequenas proteínas G; MAPK, Proteína Quinase Ativada Mitogenicamente.

A tendência à trombose venosa no diabético é decorrente de um desequilíbrio no processo de coagulação/fibrinólise, com aumento de todos os fatores de coagulação. A síndrome metabólica desempenha papel fundamental no desenvolvimento da disfunção vascular no diabete tipo 2[21]. Em situações normais, a insulina estimula a NOS e a atividade da bomba de sódio via fosfatidilinositol 3 quinase (IP3), levando à vasodilatação. Além disso, a via IP3-proteína quinase B (PKB) facilita o transporte de glicose através da célula. Na resistência à insulina, entretanto, esse mecanismo está alterado. A co-ativação do sistema renina-angiotensina reforça todos esses processos já que a Ang II, via receptor AT_1, inibe a ativação da via IP3-PKB pela insulina, agrava a disfunção endotelial e os mecanismos trombolíticos[22].

Adicionalmente, a etiologia da hipertensão nos pacientes diabéticos tipo 2 pode estar relacionada com genótipos específicos do SRA, como o polimorfismo do gene da ECA (deleção-D e inserção-I). O genótipo DD da ECA ocorre mais em pacientes hipertensos diabéticos[23]. A associação entre diabetes e hipertensão acelera o processo de lesão vascular e suas conseqüências, principalmente em nível renal[24].

Os efeitos da Ang II, por levarem à hipertensão glomerular, têm importantes implicações na nefropatia diabética. A hipertensão intraglomerular causa estresse de cisalhamento, hiperfiltração e proteinúria, lesando as células intersticiais e tubulares e estimulando a superexpressão de genes inflamatórios e vasoativos como o MCP-1 e as endotelinas no epitélio tubular proximal, causando glomerulonefrite. Além disso, a proteinúria gera um ciclo vicioso por ativar o sistema renina-angiotensina local[20,24] (Figura 4). A Ang II, além de promover diretamente disfunção renal, inibe sistemas renoprotetores como o peptídeo natriurético-C[25].

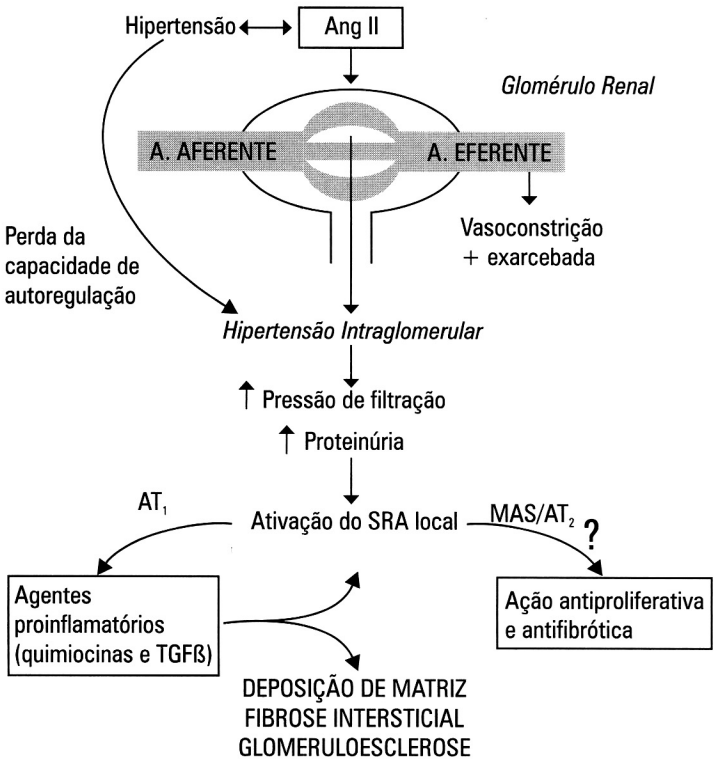


Figura 4 – Ações da Ang II na hemodinâmica renal envolvidas com o desenvolvimento de nefropatias.

PERSPECTIVAS

Estratégias terapêuticas que incluem o bloqueio do sistema renina-angiotensina, através da inibição da ECA e/ou do bloqueio do receptor AT_1 têm sido utilizadas rotineiramente com benefícios clínicos comprovados[26].

A contínua ampliação do nosso conhecimento sobre o SRA, como a recente descoberta de uma nova enzima envolvida no processamento de angiotensinas I e II (ECA 2)[27], a caracterização de um receptor para renina/pró-renina[28] e a identificação do MAS, receptor acoplado à proteína G como um receptor para a Ang-(1-7)[29], abrem novas e excitantes

perspectivas relacionadas tanto com o aprofundamento de nosso conhecimento do sistema, como com o desenvolvimento de novos medicamentos para tratamento de doenças cardiovasculares e outras doenças.

REFERÊNCIAS

1. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 77 (suppl I). 1998; I-4-I-13.
2. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 52(3). 2000; 415-72.
3. Santos RAS, Campagnole-Santos MJ, Andrade, SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Reg Pep* 91. 2000; 45-62.
4. Tallant EA, Clarck MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 42(4). 2003; 574-9.
5. Kucharewick I, Chabielska E, Pawlak D, Matys T, Rolkowski R, Buczko W. The anithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan. *J Ren Ang Ald Sys* 3. 2000; 268-72.
6. Loot AE, Roks AJ, Henning Rh, Tio RA, Suurmeijer AJ, Boosmasma F, van Gilst WH. Angiotensin - (1-7) attenuates the development of heart failures after myocardial infarction in rats. *Circulation* 105(13). 2002; 1548-50.
7. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT_1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 42(5). 2003; 911-3.
8. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypert* 12(12 Pt 3). 1999; 205S-213S.
9. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 87(suppl). 2001; 25C-32C.
10. Schidth-Ott KM, Kagiyama S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Reg Pep* 93. 2000; 65-77.
11. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypert Rep* 2(2). 2000; 167-73.
12. Vaughan, DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Card* 87(suppl). 2001; 18C-24C.
13. Bker KM, Chernin MI, Wixon SK, Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol* 259. 1990; H324-H332.
14. Dostal DE. The renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. *Reg Pep* 91. 2000; 1-11.
15. Willians B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Physiol* 87(suppl). 2001; 10C-17C.
16. Ichiara S, Senbonmatsu T, Prince EJ, Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor is essencial for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensinII-induced hypertension. *Circulation* 104(3). 2001; 346-51.
17. Lopez FA, Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension* 38(6). 2001; 1400-5.
18. Zolk O, Quattek J, Seeland U, El-Armouchr A, Eschenhagen T, Böhm M. Activation of cardiac endothelin system in left ventricular hypertrophy before onset of heart failure in TG (mREN2)27 rats. *Cardiov Res* 53. 2002; 363-371.
19. Naitoh M, Risvani J, Balding LC, Johnston CI, Burrel LM. Neurohumoral antagonism in heart failure; beneficial effects of vasopressin V1a and V2 receptor blockade and ACE inhibition. *Cardiov Res* 54(1). 2002; 51-7.
20. Ots M, Pechter U, Tamm A. Characteristics of progressive renal disease. *Cl Chim Acta* 297. 2000; 29-41.
21. Kirpichnikov D, Sowers, JR. Diabetes melitus and diabetes-associated vascular disease. *TRENDS in Endocrinology &Metabolism* Vol12(5). 2001; 225-230.
22. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sc U.S.A.* 93(22). 1996; 12490-5.
23. Wiersbick AS, Nimno L, Feher MD, Cox A, Foxton J, Lant AF. Association of angiotensin converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens* 9. 1995; 671-3.
24. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesanglial cells. *J Clin Invest* 93. 1994; 2431-7.
25. Walther T, Schuitheiss HP, Tshope C. Impaired angiotensin II regulation of renal C-type natriuretic peptide mRNA expression in experimental diabetes mellitus. *Cardiovasc Res* 51. 2001; 562-6.
26. Aranda JM Jr, Conti CR. Angiotensin II blockades: a therapeutic strategy with wide applications. *Clin Cardiol* 26(11). 2003; 500-2.
27. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275(43). 2000; 33238-43.
28. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzhir L, Giller T, Sraer JD. Pivotial role of renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109(11). 2002; 1417-27.
29. Santos RAS, Simões e Silva AC, Maric C, Speth R Machado RP, Pinheiro SV, Lopes MT, Mendes EP, Bader M, Schultheiss HP, Campagnole-Santos MJ, Walther T. Angiotensin - (1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (14). 2003; 8258-63.
30. Wiemer G, Dobrucki LW, Louka FR, Malinski T, Heitsch H. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin - (1-7) on the endothelium. *Hypertension* 40(6). 2002; 847-52.

Sistema renina-angiotensina: O uso de drogas na prática clínica

Renin-angiotensin system. The use of drugs in clinical practice

José Francisco Kerr Saraiva[1]

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) representam os dois grandes grupos de fármacos atuantes no sistema renina-angiotensina.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECA)

A introdução dos IECA na prática clínica permitiu o desenvolvimento de diversos fármacos com propriedades semelhantes (captopril, benazepril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, entre outros), algumas classes necessitando de conversão metabólica no fígado ou intestino para ativação do componente farmacológico.

Os IECA apresentam-se diferentes quanto à absorção, ligação protéica, meia-vida e metabolismo. Sua ação principal consiste no bloqueio da transformação de angiotensina I em angiotensina II. A redução de angiotensina II é uma resposta importante à ação dos IECA, embora em longo prazo possa ocorrer escape decorrente da geração de angiotensina II por mecanismos enzimáticos não-ECA dependentes.

A angiotensina II suprime a atividade da renina plasmática. Quando os níveis de angiotensina II caem, após a administração do IECA, essa influência inibitória é diminuída, propiciando a ativação de renina e elevando os níveis de angiotensina I. O excesso de angiotensina I provê um substrato para caminhos enzimáticos alternativos, como as quinases, sendo esta uma das possíveis explicações para o fenômeno de escape da angiotensina II.

Uma ação semelhante ocorre no metabolismo de outros peptídeos; a cininase II, que previne a degradação de bradicinina, é idêntica à ECA. O aumento de bradicinina estimula a produção de fator relaxante do endotélio (óxido nítrico) e induz à liberação de prostaciclina, provavelmente aumentando a vasodilatação. O uso concomitante de fármacos antiinflamatórios não-hormonais pode mascarar o efeito hipotensor dos IECA. Uma parte significativa do efeito dos IECA pode ser atribuída à redução de atividade do sistema nervoso simpático. Os IECA tendem a inibir a atividade simpática reflexa que ocorre com outros vasodilatadores.

Os IECA promovem uma variedade de efeitos hemodinâmicos diversos. Na hipertensão, ocorre redução da pré-carga e pós-carga. Reduzem também as elevações de catecolaminas induzidas pelo estresse.

Suas indicações primárias como hipotensores não os limitam a essas áreas, atuando ainda em vias neurais, tróficas, inflamatórias e pró-coagulantes. Os IECA são particularmente indicados no paciente diabético hipertenso, sem promover alteração na resistência à insulina ou no perfil lipídico. Seus efeitos hipotensores não interferem com a auto-regulação cerebral, sendo possível sua indicação na hipertensão arterial associada à doença cerebrovascular.

Promovem ainda uma diminuição no consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo reduzir a isquemia, legitimando, portanto, seu uso em pacientes com síndromes coronarianas. Os IECA estão recomendados como agentes de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca por interromperem o "círculo vicioso" de anormalidades hemodinâmicas e ativação neuro-hormonal.

Esses fármacos estão associados com uma redução no risco de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, aliada à melhora da sintomatologia. O mesmo é encontrado em estudos envolvendo pacientes com infarto do miocárdio prévio com várias classes de IECA, sugerindo um efeito de classe[1].

Em nível renal, os IECA reduzem o declínio da função renal e a evolução da proteinúria, principalmente em pacientes diabéticos, além do que seria esperado para uma ação hipotensora[2-4].

O estudo PROGRESS demonstrou que a combinação de perindopril e indapamida reduziu a recorrência de AVC em pacientes tanto normotensos quanto hipertensos[5]. O estudo HOPE evidenciou a importância de doses adequadas de IECA e um menor risco de AVC em pacientes cardíacos de alto risco. Esse estudo comparou ramipril e placebo em mais de 9.500 pacientes de alto risco, avaliando

1 Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
Correspondência para: Rua José Vicente, 130 - Campinas - SP - CEP 13101-536, e-mail: jfsaraiva@uol.com.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 71-73, 2004.

morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal, e AVC não-fatal. O estudo foi encerrado após 4,5 anos de seguimento devido a uma redução de 22% no risco cardiovascular relativo no grupo ramipril[6]. A resposta pressórica aos IECA é comparável à da maioria das outras classes de fármacos, com respostas que variam de 40% a 70% nas hipertensões estágios 1 e 2. Há alguns fatores preditores de resposta à inibição da ECA, incluindo níveis plasmáticos de renina elevados, mas com uma correlação limitada entre os níveis de renina e a intensidade da resposta pressórica.

Alguns pacientes apresentam respostas pressóricas menores frente à monoterapia com IECA, incluindo diabéticos e negros hipertensos. Os idosos hipertensos geralmente respondem aos IECA, sendo que os níveis baixos de renina encontrados nesse grupo são decorrentes da diminuição progressiva relacionada à idade. Indivíduos negros hipertensos são erroneamente vistos como não respondedores aos IECA, efeito este por vezes corrigido com o aumento da dosagem. Diferenças raciais na resposta pressórica podem ser eliminadas com a associação de um diurético tiazídico.

Os efeitos anti-hipertensivos dos IECA são aumentados pelo uso concomitante de diuréticos. A depleção de sódio promovida pelo diurético ativa a renina e sensibiliza o indivíduo à ação da inibição da ECA. Doses baixas de diuréticos (6,25 mg de hidroclorotiazida) podem provocar essa resposta sinérgica, sugerindo que mesmo pequenas alterações no balanço de sódio são suficientes para desencadeá-la.

REAÇÕES ADVERSAS

Os IECA podem desencadear insuficiência renal funcional em pacientes portadores de rim único ou estenose bilateral da artéria renal. Ambas as condições apresentam pressão de filtração glomerular reduzida, e o aumento da produção intra-renal de angiotensina II maximiza a constrição da arteríola eferente. O uso dos IECA, reduzindo as concentrações da angiotensina II, relaxa as arteríolas aferentes, mas principalmente as eferentes. Isso reduz a pressão glomerular a um nível muito baixo para manter a filtração. A suspensão dos IECA ou a repleção de volume revertem esse quadro. Outro efeito adverso é a predisposição à hiperpotassemia nos pacientes com filtração glomerular diminuída.

A tosse seca, não produtiva, é observada em 10% a 20% dos pacientes tratados com os IECA, não variando entre as diversas classes do fármaco. Esse efeito é atribuído aos níveis altos de metabólitos da bradicinina e outros peptídeos vasoativos. Outros efeitos adversos incluem o angioedema, encontrado em menos de 1% dos pacientes, mais comumente em negros, em geral no início da terapia. O uso dos IECA é contra-indicado na gravidez porque podem provocar malformações no segundo e terceiro trimestre da gestação.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA) – MECANISMOS DE AÇÃO

Os BRA ligam-se seletivamente aos receptores AT1 da angiotensina. O receptor AT1 media a maioria das ações fisiológicas da angiotensina II, incluindo seus efeitos tróficos e hemodinâmicos. A estimulação de receptores AT2 aumenta a produção de óxido nítrico e pode interferir no metabolismo das cininas teciduais. Os BRA elevam as concentrações de renina plasmática, angiotensina I e angiotensina II, entretanto estes não tem ação vasoconstritora direta porque o receptor AT1 encontra-se bloqueado.

Os principais estudos clínicos envolvendo os BRA foram realizados envolvendo pacientes hipertensos, ou hipertensos com diabete tipo 2 e nefropatia ou proteinúria associadas, e em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

O estudo LIFE comparou 4.605 pacientes hipertensos com critérios eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda, tratados com losartan a 4.588 pacientes tratados com atenolol, em relação à morbidade e mortalidade. Observou-se que losartan apresentou uma redução de risco de 13% comparado ao atenolol, além de uma redução de 25% de AVC, 25% de novos casos de diabetes e regressão bastante significativa da hipertrofia do ventrículo esquerdo[7].

O estudo RENAAL comparou os efeitos de losartan com a terapia convencional (diuréticos ou betabloqueadores) em pacientes diabéticos com proteinúria. Losartan apresentou queda de 16% na duplicação dos níveis de creatinina sérica, doença renal terminal ou morte[8].

O estudo IDNT comparou irbesartan com terapia convencional e com a amlodipina durante três anos. Apesar de resultados pressóricos semelhantes nos três grupos, irbesartan apresentou reduções da ordem de 20% em alvos semelhantes ao do estudo RENAAL, comparado ao tratamento convencional, e 23% comparado à amlodipina. O estudo IRMA II, desenhado para avaliar a progressão da nefropatia em diabetes tipo 2, hipertensos com microalbuminúria, demonstrou a superioridade do irbesartan à terapia anti-hipertensiva convencional[9,10].

Os estudos que procuraram comparar os efeitos dos BRA e dos inibidores da ECA na insuficiência cardíaca não mostraram diferenças significativas na mortalidade cardiovascular[11]. Entretanto, no estudo Val-HEFT, valsartan, quando associado aos IECA, mostrou uma redução significativa de eventos cardiovasculares combinados. Além disso, esses fármacos passam a ser uma alternativa substitutiva aos IECA em pacientes intolerantes a estes[12]. O

recém-publicado estudo Valiant™, onde foram estudados mais de 14.000 pacientes pós-infarto agudo do miocárdio com evidências clínicas de disfunção ventricular esquerda, não mostrou benefícios adicionais no uso do valsartan isolado ou associado ao captopril quando comparado ao uso isolado do captopril. Entretanto, esses dados dão suporte ao uso do valsartan como alternativa terapêutica em pacientes pós-infarto intolerantes ao captopril[13].

Os BRA constituem uma boa opção terapêutica anti-hipertensiva, sem efeitos colaterais dose-dependente e sem eventos metabólicos adversos. Os BRA têm ações hipotensoras semelhantes, independentes da idade e do sexo, porém pacientes negros aparentemente necessitam de doses maiores para conseguirem a mesma ação terapêutica. Essas diferenças, tais quais aos IECA, são abolidas na combinação com diuréticos tiazídicos.

REFERÊNCIAS

1. Garg R, Yusuf S. for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995; 273: 1450-6.
2. Giatras I, Lau J, Levey SS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 337-45.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative 8-Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1456-62.
4. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressur Research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104: 1985-91.
5. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29; 358 (9287): 1033-41.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53.
7. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 51-60.
10. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with e2 diabetes. *N Engl I Med*. 2001; 345: 870-8.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355: 1582-7.
12. Cohn JN, Tognoni G, The Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667-75.
13. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 74, 2004.

Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension

Miguel Gus[1], Erlon Oliveira de Abreu Silva[1], Flávio Danni Fuchs[1]

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O risco cardiovascular conferido por pressão arterial elevada pode ser claramente identificado pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA). Em alguns estudos, a MAPA associou-se com eventos cardiovasculares, mesmo após ajuste para outros fatores de risco, incluindo-se valores pressóricos aferidos pela esfigmomanometria habitual. Esses resultados são provenientes de estudos que acompanharam indivíduos, hipertensos ou não, sem tratamento anti-hipertensivo. Entretanto, são escassas as evidências acerca do valor prognóstico da MAPA em pacientes com hipertensão tratada.

O presente estudo teve por objetivo verificar se a MAPA, em pacientes sob tratamento, associar-se-ia à ocorrência de eventos cardiovasculares e morte, mesmo após controle para as medidas convencionais de pressão arterial.

Para tal, foi seguida coorte de 1.963 indivíduos com diagnóstico de HAS essencial, em tratamento anti-hipertensivo há pelo menos três meses, sem uso de insulina – se diabéticos – e sem história recente de eventos cardiovasculares. Foram identificados fatores de risco cardiovasculares, história de eventos e medicação em uso, além de outros dados antropométricos, dosagens sangüíneas, ECG e a MAPA.

Após seguimento médio de cinco anos (1-66 meses), houve 157 eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Analisou-se a associação dos níveis de pressão aferidos pela MAPA e ocorrência de eventos controlando-se para diversos fatores de confusão, incluindo níveis pressóricos aferidos em consultório.

Os valores ambulatoriais sistólicos e diastólicos na monitorização diurna e de 24 horas associaram-se independentemente com a ocorrência de eventos cardiovasculares. O risco relativo (RR) relacionado ao incremento de um desvio padrão foi de 1,34 (95% IC; 1,11-1,62) e 1,30 (95% IC; 1,08-1,58) para pressão sistólica de 24 horas e diurna, respectivamente. Para os valores diastólicos de 24 horas e diurnos, o RR ajustado foi de 1,21 (95% IC; 1,01-1,46) e 1,24 (95% IC; 1,03-1,49).

COMENTÁRIOS

Este estudo de coorte com indivíduos hipertensos confirma que a pressão arterial aferida pela MAPA identifica risco cardiovascular independentemente da pressão de consultório. O número significativo de pacientes estudados e o número de eventos ao longo do seguimento permitiram o controle para outros fatores de confusão a partir de modelos estatísticos apropriados. Pode-se supor que o controle pressórico de pacientes com hipertensão arterial deva ser baseado nos resultados da MAPA, como é sugerido no editorial que acompanha o estudo. Há dois impedimentos para esta generalização. Primeiramente, não existem ensaios clínicos de porte demonstrando o real benefício do tratamento anti-hipertensivo guiado pela MAPA na prevenção de eventos primordiais. Em segundo lugar, os resultados do presente estudo demonstram a associação entre a variação de um desvio padrão de pressão sistólica ou diastólica na MAPA e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Esta informação, ainda não aplicável no contexto clínico, não permite a identificação dos valores a serem atingidos durante o tratamento anti-hipertensivo.

Portanto, apesar dos resultados do estudo de Clement *et al*. possibilitarem a diminuição no limiar de indicação da MAPA no acompanhamento de pacientes hipertensos, a esfigmomanometria tradicional permanece sendo a principal orientadora das decisões terapêuticas, independentemente da facilidade de sua utilização.

LEITURA RECOMENDADA

Clement DL, De Buyzere ML De Bacquer DA, Leeuw PD, Duprez DA, et al, for the Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. *N Engl J* Med 2003; 348:2407-15.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
Correspondência para: Miguel Gus, Rua Padre Chagas, 25 - Moinhos de Vento - Porto Alegre - RS - CEP 90570-080, e-mail: mgus@zaz.com.br

A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial

Flávio Danni Fuchs[1], Erlon Oliveira de Abreu Silva[1], Miguel Gus[1]

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se do mais recente estudo que compara o efeito de fármacos ou estratégia de escolha de fármacos sobre a incidência de eventos primordiais. Teve grande fôlego, pois estudou 22.576 pacientes com pelo menos 50 anos de idade e evidência de cardiopatia isquêmica prévia, seguidos por 2,7 anos, em média. O desenho era aberto, não-cego. As estratégias terapêuticas baseavam-se em verapamil de liberação sustentada e atenolol. Ao primeiro era adicionado primeiramente trandolapril e após, hidroclorotiazida, se necessário. Ao atenolol era adicionada primeiramente hidroclorotiazida e, após, trandolapril. Além dessas opções, trandolapril era prescrito para todos os pacientes de ambos os grupos que tivessem insuficiência cardíaca, diabetes ou insuficiência renal. O evento primordial primário, combinação de morte por qualquer causa, infarto ou AVE não-fatais ocorreu em 9,93% dos pacientes da estratégia baseada em verapamil *versus* 10,17% na estratégia baseada em atenolol (P = 0,57). A incidência do desfecho combinado foi similar em vários subgrupos definidos a priori, por gênero, faixa etária, diagnóstico de diabetes e outros. A única diferença deu-se em favor da estratégia baseada em atenolol em pacientes com insuficiência cardíaca de base (P = 0,03 para a interação). A pressão arterial reduziu-se de forma similar em ambos os grupos. Os efeitos adversos foram infreqüentes, diferindo entre os grupos para constipação e tosse (mais freqüentes com verapamil), dispnéia, bradicardia sintomática e chiado no peito (mais freqüentes com atenolol).

COMENTÁRIOS

O INVEST é mais um estudo com concepção errônea, pois propôs-se a comparar estratégia baseada em verapamil com estratégia baseada em atenolol em pacientes relativamente idosos. Está claramente demonstrado que o atenolol não deve ser a opção de primeira linha em pacientes idosos com hipertensão. Deixa, novamente, de comparar o novo agente com diurético, o anti-hipertensivo mais eficaz para prevenir diversos desfechos clínicos. Além disso, tinha desenho aberto e muito complexo, baseado em estratégias e recomendações aos médicos, com o uso cruzado das segunda e terceira opções. É impossível isolar a contribuição de trandolapril e hidroclorotiazida para a incidência dos desfechos. O primeiro foi usado por aproximadamente 62% dos pacientes tratados com verapamil e 52% dos tratados com atenolol. Hidroclorotiazida foi usada por 43% e 60% dos pacientes, respectivamente. A despeito da baixa qualidade do estudo, houve destacada igualdade na incidência de eventos em ambos os grupos, com exceção da superioridade da estratégia baseada em atenolol em pacientes com insuficiência cardíaca.

Os resultados deste estudo não devem mudar as condutas recomendadas pelo JNC-VII, ou seja, de basear o tratamento anti-hipertensivo em diuréticos. Como os fármacos não foram comparados como agentes de segunda linha, só indiretamente, depreende-se que têm eficácia similar neste contexto, mas a menor incidência de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca, ao lado do custo, favorece o atenolol. Verapamil pode ser uma alternativa ao atenolol quando da intolerância a este.

LEITURA RECOMENDADA

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al for the INVEST Investigators. *JAMA* 2003; 290:2805-16.

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.
Correspondência para: Flávio Fuchs, Serviço de Cardiologia, sala 2062 de Hospital de Clínicas Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Porto Alegre - RS - CEP 90630-000, e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Rev Bras Hipertens vol.11(1): 76-78, 2004.

Hipertensão renovascular em paciente portadora de rim único

Eduardo Pimenta[1], Cléber Mesquita[1], Daniel Yamaguchi[1], Danielle Peixoto[1], Fabíola Sandoval[1], Flávio Borelli[1], Oswaldo Passarelli Jr.[1], Celso Amodeo[1]

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 30 milhões de brasileiros são portadores de hipertensão arterial sistêmica, sendo a maioria portadora de hipertensão arterial primária ou idiopática. Hipertensão secundária é encontrada em apenas 5% a 10% dessa população e sua identificação torna-se um desafio, devido ao possível tratamento da etiologia específica poder propiciar a cura.

A hipertensão renovascular é a mais freqüente causa de hipertensão secundária e é decorrente da estenose uni ou bilateral da artéria renal ou de seus ramos principais, desencadeada e mantida por isquemia do tecido renal. Contudo, o exato grau de estreitamento luminal da artéria, necessário para desencadear hipertensão arterial, não é ainda bem conhecido, havendo algumas evidências de que, em alguns casos, 50% a 60% de obstrução são suficientes. O diagnóstico de certeza é feito com a diminuição dos níveis pressóricos e/ou diminuição dos medicamentos anti-hipertensivos após a reperfusão da artéria renal.

RELATO DO CASO

Mulher, parda, 24 anos, procurou o pronto-socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia apresentando cefaléia, palpitações e mal-estar geral, com início há um dia após ter abandonado o uso de anti-hipertensivos (propranolol 40 mg 12/12h, nifedipina 20 mg 12/12h e clortalidona 50 mg), devido à "pressão baixa". Referia diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica há dois meses, com várias passagens em seviços de emergências por picos hipertensivos sintomáticos, apesar dos medicamentos em uso. Paciente com três gestações prévias, dois partos e um aborto. Informava pré-eclâmpsia na primeira gestação há cinco anos. Usuária de anticoncepcional oral há quatro anos. Antecedentes familiares de mãe hipertensa, desde os 40 anos, controlada com clortalidona. Ao exame físico apresentava:

Geral

Bom estado geral, corada, hidratada, eupnéica.

Pulmonar

Murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios.

Cardiovascular

PA = 220 x 140 mmHg; FC = 88 bpm; ritmo cardíaco regular a 2 tempos sem sopros.

Abdominal

Flácido, indolor, ruídos presentes, ausência de visceromegalias; presença de discreto sopro sistólico em flanco direito.

INVESTIGAÇÃO

A paciente foi internada e a investigação foi iniciada para causas secundárias de hipertensão arterial.

Os exames complementares realizados foram:

a) Hemograma, urina I e telerradiografia de tórax normais
b) Na = 133 mEq/L
   K = 4,2 mEq/L
   U = 38 mg/dL
   Cr = 1,2 mg/dL
   Glicemia de jejum = 122 mg/dL
   Ácido vanilmandélico = 1,8 (n < 6,8)
   Normetanefrina = 0,39 mg/g de creatinina (n < 0,41)
   Metanefrina = 0,31 mg/g de creatinina (n < 0,30)
   Epinefrina = 3,1 mcg/24h (n < 50)
   Norepinefrina = 7 mcg/24h (n < 150)
   Dopamina = 1,1 mcg/24h (n < 400)
c) ECG: ritmo sinusal com sinais de sobrecarga ventricular esquerda
d) Ecocardiograma: câmaras cardíacas com dimensões normais, função ventricular esquerda preservada e discreta hipertrofia ventricular

A ultra-sonografia renal com Doppler de artérias renais mostrou estenose importante maior que 80% na porção distal da artéria renal direita, rim direito medindo 11 cm no seu maior eixo, rim e artéria renal esquerdos não visualizados.

O nefrograma basal mostrou discreta captação do radioindicador à esquerda e ausência de eliminação. Tempo de aparecimento do radioindicador prolongado no rim direito com excreção normal. O nefrograma com captopril mostrou importante redução na curva de perfusão do rim direito.

1 Seção de Hipertensão do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo - SP.
Correspondência para: Celso Amodeo, Rua das Gardenias, 22 - Mirandopolis - São Paulo - SP - CEP 04047-010, e-mail: camodeo@terra.com.br

Com os achados acima, a paciente foi submetida à arteriografia das artérias renais, tendo sido diagnosticada lesão grave no terço distal da artéria renal direita e oclusão total da artéria contralateral (Figura1).

Em discussão multidisciplinar, a urologia afastou a possibilidade de auto-transplante devido à localização distal da lesão na artéria renal. Optou-se pela abordagem percutânea, sendo realizada angioplastia com implante de stent na artéria renal direita (Figura 2).

O procedimento ocorreu sem intercorrências e a paciente recebeu alta hospitalar com PA 120 x 80 mmHg, em uso de amlodipina 5 mg, AAS 200 mg e ticlopidina 250 mg 12/12h.

DISCUSSÃO

A doença aterosclerótica é a causa mais comum de obstrução das artérias renais, especialmente nos Estados Unidos e países desenvolvidos, sendo responsável por dois terços dos casos de hipertensão renovascular. A segunda causa mais comum é a displasia fibromuscular, mais freqüente em pacientes do sexo feminino com idade abaixo de 40 anos.

No caso descrito, a idade da paciente, o tempo de aparecimento da doença, o nível pressórico elevado e o uso de três classes de medicamentos anti-hipertensivos não-eficazes no controle da pressão, torna imperativa a hipótese de estarmos frente a um caso de hipertensão arterial secundária.

Com base nos indicadores clínicos de probabilidades e seleção de pacientes para investigação de prováveis portadores de hipertensão renovascular, elaborados por Mann e Pickering, a paciente enquadra-se em um grupo de média probabilidade, isto é, há uma probabilidade de 15%, em se investigando hipertensão renovascular, de tratar-se dessa doença, pois, além da hipertensão não controlada, temos os achados de história, exame físico e exames complementares listados na Tabela 1.

Tabela 1: Indícios sugestivos de hipertensão arterial renovascular

História

- Início da hipertensão antes dos 30 anos ou após os 50 anos de idade
- Início abrupto de hipertensão arterial
- Sintomas sugestivos de doença aterosclerótica
- Tabagismo
- Insuficiência renal induzida por inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- Edema pulmonar recorrente

Exame Físico

- Sopro abdominal
- Outros sopros
- Alterações avançadas do fundo de olho (graus III e IV)

Exames Laboratoriais

- Hipocalcemia
- Proteinúria
- Renina alta

Figura 1: À esquerda, angiografia mostrando ausência de fluxo na artéria renal esquerda; à direita, detalhe da lesão obstrutiva da artéria renal direita.

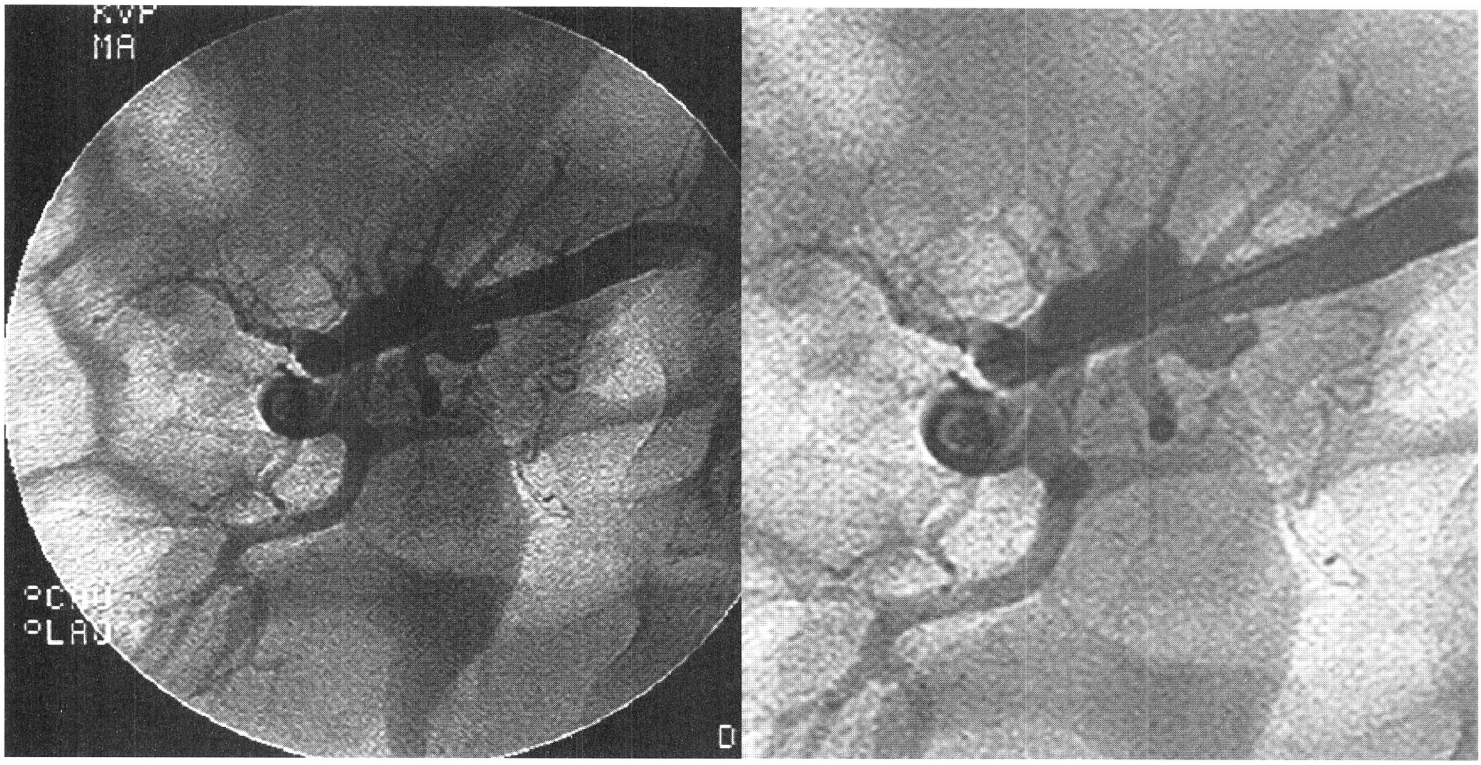


Figura 2: Resultado final com restabelecimento do fluxo sangüíneo após implante do stent na artéria renal direita

Sopros abdominais estão presentes em 40% dos pacientes com estenose da artéria renal, ainda que possam se originar de outros vasos. As catecolaminas plasmáticas são provavelmente normais em hipertensão renovascular humana, a menos que a azotemia esteja presente. Sugere-se que o sistema nervoso simpático contribua para flutuações de curto período na pressão arterial, porque tem sido observada correlação positiva durante um período de 24 horas entre a norepinefrina plasmática e a pressão arterial, e entre a epinefrina e a renina.

Na investigação diagnóstica de provável doença renovascular, devemos lançar mão de exames com alta sensibilidade e especificidade, otimizando assim tempo e recursos financeiros. Neste caso, a ultra-sonografia com Doppler mostrou provável agenesia ou hipoplasia de rim esquerdo e estenose importante de artéria renal direita, sendo um forte indício de isquemia renal, posteriormente confirmado pelo nefrograma sensibilizado com captopril e em seguida com arteriografia das artérias renais. A conduta terapêutica tem como objetivo a remoção do componente isquêmico renal, na tentativa de controle da pressão arterial, além da preservação da função renal.

Neste caso clínico, a opção pela reperfusão percutânea da artéria renal com colocação de stent resultou em correção da lesão obstrutiva promovendo controle adequado dos níveis pressóricos e melhora da perfusão renal, firmando o diagnóstico de hipertensão arterial renovascular.

REFERÊNCIAS

1. Silva HB, Bortolotto LA. Atualização em hipertensão renovascular. Parte 1: Fisiopatologia e diagnóstico. *Ver Bras Cardiol* 2001; 3 (1): 23-8.
2. Bortolotto LA. Hipertensão arterial secundária. In: Amodeo C, Lima EG, Vazquez EC (Eds.). *Hipertensão Arterial*. Rio de Janeiro: Atheneu,1997, pp.119-32.
3. Working Group on Renovascular Hypertension. Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension. Final report. *Arch Intern Med* 1987; 147 (5): 820-9.
4. Ram CV. Secondary Hypertension: workup and correction. *Hosp Pract* 1994; 29 (4): 137-50.
5. Kaplan MN. Renal vascular hypertension. In: Kaplan NM (Ed). *Clinical Hypertension*.6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, pp. 319-41.
6. Hanovici H, Zinicda N. Exp renal artery stenosis. Diagnostic significance of arterial haemodynamics. *J Cardiovasc Surg* 1962; 3: 259-62.
7. Novick AC. Atherosclerotic ischemic nephropathy. Epidemiology and clinical considerations. *Urol Clin North Am* 1994; 2 (2): 195-200.
8. Zucchelli P, Zuccala A. Hypertension and renal dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5 (1): 97-101.
9. McGrath BP, Clarke K. Renal artery stenosis: current diagnosis and treatment. *Med J Aust* 1993; 158 (5): 343-6.
10. Dillon MJ. Renovascular hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8 (5): 367-9.
11. Pickering TG. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. *Circulation* 1991; 83 (Suppl.): I147-I154.
12. Pickering TG, Mann SJ. Renovascular hypertension: medical evaluation and nonsurgical treatment. In: laragh JH, Brenner W (Eds.). *Hypertension*. 2nd ed. New York: Raven Press,1995, pp.2039-54.
13. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1998; 53: 799-881.
14. McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG. Renal artery stenosis. *Br Med J* 2000; 320: 1124-7.

MARÇO DE 2004

07 a 10

American College of Cardiology

Nova Orleans - USA

12 a 13

Curso Básico de Arritmias Cardíacas - Departamento de Arritmias da SBC/Seção Bahia

Salvador – BA

18

Simpósio de Atualização em Cardiopatia Congênita

Maceió – AL

19 e 20

PRONAM - Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão

Campinas - SP

19 e 20

II Simpósio de Terapia Intensiva em Cardiologia

Salvador – BA

25

Simpósio de Cardiologia Clínica

São Paulo – SP

26

Simpósio de Hipertensão Arterial Sistêmica

Franca – SP

27

Jornada de Cardiologia 2004 - Módulo Transplante Cardíaco

São Paulo – SP

ABRIL DE 2004

02 e 03

PRONAM - Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão

Rio de Janeiro - RJ

04

Jornada de Cardiologia 2004 - Módulo Transplante Cardíaco

Ribeirão Preto – SP

07

Síndromes Isquêmicas Agudas

Bauru – SP

10

I Curso de Hemodinâmica Intervencionista para o cardiologista clínico

Ribeirão Preto – SP

16 e 17

PRONAM - Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão

Vitória – ES

22 a 24

XII Congresso Goiano de Cardiologia

Goiânia – GO

29 a 01/05

XVI Congresso Brasileiro de Ecocardiografia

Belo Horizonte – MG

MAIO DE 2004

6 a 8

XVI Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

Salvador – BA

7 e 8

PRONAM - Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão

Belo Horizonte – MG

13 a 15

25º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo - SOCESP

Campos do Jordão – SP

18 a 22

Congresso Americano de Hipertensão

New York, USA

21 e 22

Simpósio Paranaense de Hipertensão Arterial

Curitiba – PR

JUNHO DE 2004

9 a 11

XXVI Congresso da SBHCI

João Pessoa – PB

13 a 17

Congresso Europeu de Hipertensão

Paris, França

17 a 19

Congresso da SOCERJ

Rio de Janeiro – RJ

24 a 26

VII Jornada Internacional de Cardiologia

Porto Alegre – RS

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, catalogada na BIREME-LILACS do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, desde que **solicitados por seus editores** e analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos **solicitados pelos editores**, quando na forma impressa, devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão
Av. Independência, 3767
14.026-160 – Ribeirão Preto, SP

Se o envio do material for por meio eletrônico, deverá ser usado o seguinte e-mail: revbrashipertens@uol.com.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals,* preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997; 336: 309-315.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio do disquete ou *CD Rom* devidamente identificados, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.
4. A Revista Brasileira de Hipertensão **não publica artigos espontaneamente enviados**, exceto na Seção de Breves Comunicações, desde que atendidas as condições expressas no item 4.1.

4.1 Comunicações Breves – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.

5. **Artigos originais** devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convidado**, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 Página de rosto, contendo:
5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;
5.1.2 Nomes completos dos autores;
5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (*key words*) utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*, assim como sua versão para o português;
5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.
5.2 Resumo, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.
5.3 Abstract, versão em inglês do item 5.2, em página separada.
5.4 Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al*, se sete ou mais.
5.4.1 Artigo e Revistas – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de ***et al***) – Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª, última página, como no exemplo abaixo:
Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. Circulation 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 Legendas das Figuras – Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.
5.6 Ilustrações - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.
5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x12cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photo Shop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e seleção ficarão a critério do Editor.
5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. **Situações não previstas.** Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.

O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, sem interferências no significado e conteúdo do texto. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.

A Revista Brasileira de Hipertensão (ISSN 1519-7522), órgão oficial do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, é publicada trimestralmente. Indexada na base de dados LILACS. **Correspondência:** Fernando Nobre, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (USP), Divisão de Cardiologia – Unidade de Hipertensão do Campus Universitário de Monte Alegre, CEP 14049-900 – Tel.: (16) 602-2784/ 602-2599, Fax: (16) 620-2020, Ribeirão Preto – SP. As opiniões e informações contidas nos textos são de responsabilidade e competência exclusivas dos autores identificados no início de cada artigo. As publicações não assinadas são de responsabilidade da editoria da Revista.