

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## ARTIGOS DE REVISÃO

Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão no idoso

Epidemiologia e orientações para o tratamento não farmacológico e farmacológico da hipertensão arterial em idosos

A curva J no idoso

## ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da segurança e eficácia da combinação ramipril/anlodipino versus anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial: estudo ATAR-MAPA

No combate à hipertensão,  
muita gente importante  
já fez a sua parte.



Carolina Ferraz



Lázaro Ramos



Samuel Rosa



Lucas Mendes



Guilhermina Guinle



Natália Guimarães



Caio Castro



Ronaldo Nazário



Paloma Bernardi



Bel Marques



Shara Oliveira



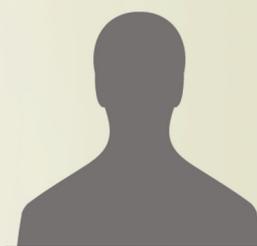
Ney Matogrosso



Letícia Sabatella



Humberto Gessinger



E você?

Cardiologista, ajude a disseminar esta campanha e contribua ativamente para controlar os males da maior causadora de mortes do país. Sua participação é fundamental.



REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## PUBLICAÇÕES DE 2011

Número 1 – Janeiro / Março

**V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA)**

Número 2 – Abril / Junho

**Hipertensão Secundária**

Luiz Aparecido Bortolotto

Número 3 – Julho / Setembro

**Hipertensão, Cardiometabolismo e Diabetes**

Número 4 – Outubro / Dezembro

**Novos tratamentos da hipertensão resistente**

## PUBLICAÇÕES DE 2012

Número 1 – Janeiro / Março

**Hipertensão arterial no perioperatório e em pronto-atendimento**

Número 2 – Abril / Junho

**Temas variados em hipertensão arterial**

Número 3 – Julho / Setembro

**Hipertensão Arterial no Idoso**

## EXPEDIENTE

### Editor

Luiz Aparecido Bortolotto

### Editores-Assistentes

Rui Póvoa

Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Paulo César Jardim

Miguel Gus

Marcus V.B. Malachias

### Editores-Setoriais

Fernanda Marciano Consolim-Colombo (Casos Clínicos)

Celso Amodeo (Estudos Clínicos)

Heitor Moreno (Pesquisa Básica)

Marco Motta (Medida de Pressão Arterial)

Armando da Rocha Nogueira (Como Eu Trato)

Flávio Fuchs (Epidemiologia Clínica)

Wilson Nadruz (Espaço Jovem Investigador)

Mário F. Neves (Espaço Pós-Graduação)

## Conselho Editorial

Agostinho Tavares (SP)

Alexandre Alessi (PR)

Andréa Araujo Brandão (RJ)

Antônio Carlos P. Chagas (SP)

Antonio Felipe Sanjuliani (RJ)

Armando da Rocha Nogueira (RJ)

Armênio C. Guimarães (BA)

Audes Feitosa (PE)

Carlos Eduardo Negrão (SP)

Carlos Roberto Sobrinho (CE)

Celso Amodeo (SP)

Cibele Rodrigues (SP)

Claudia Forjaz (SP)

Dalton Vassalo (ES)

Dante M. A. Giorgi (SP)

David de Padua Brasil (MG)

Décio Mion Júnior (SP)

Eduardo Barbosa (RS)

Eduardo Barbosa Coelho (SP)

Eduardo Cantoni Rosa (SP)

Eduardo M. Krieger (SP)

Emilton Lima Júnior (PR)

Flávio Borelli (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Hélio C. Salgado (SP)

Heno Ferreira Lopes (SP)

Ínes Lessa (BA)

Joel Heimann (SP)

José Antonio F. Ramirez (SP)

José Augusto Barreto Filho (SE)

José Carlos Aidar Ayoub (SP)

José Eduardo Krieger (SP)

José Luis Santello (SP)

José Márcio Ribeiro (MG)

Katia Ortega (SP)

Lourenço Gallo Júnior (SP)

Luciano Drager (SP)

Márcio Kalil (MG)

Maria Eliane C. Magalhães (RJ)

Maurício Wajngarten (SP)

Michel Batlouni (SP)

Oswaldo Kohlmann Jr. (SP)

Oswaldo Passarelli Jr. (SP)

Paulo Toscano (PA)

Rafael Leite Luna (RJ)

Roberto Sá Cunha (ES)

Rogério Baumgratz de Paula (MG)

Sérgio Henrique Ferreira (SP)

Weimar Sebba (GO)

Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Jadelson Pinheiro De Andrade
Vice-Presidente	Dalton Bertolim Précoma
Presidente Futuro	Ângelo Amoto Vincenzo de Paola
Diretor Científico	Luiz Alberto Piva E Mattos
Diretor de Comunicação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor Administrativo	Marcelo Souza Hadlich
Diretor Financeiro	Eduardo Nagib Gai
Diretor de Relações Governamentais	Daniel França Vasconcelos
Diretor de Pesquisa	Fernando Bacal
Diretor de Departamentos Especializados	Gilberto Venossi Barbosa
Diretor de Relações Com Estaduais E Regionais	Marco Antonio De Mattos
Diretor de Qualidade Assistencial	José Xavier De Melo Filho
Diretor de Tecnologia da Informação	Carlos Eduardo Suaide Silva
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - Sbc/Funcor	Carlos Alberto Machado
Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Luiz Felipe P. Moreira
Coordenador do Conselho de Educação Continuada	Antonio Carlos De Camargo Carvalho
Coordenador de Tecnologia da Informação	Marcio Kalil
Coordenador do Conselho de Normatizações E Diretrizes	Harry Correa Filho
Coordenador do Conselho de Projeto Epidemiológico	David De Pádua Brasil
Coordenadores do Conselho de Ações Sociais	Alvaro Avezum Junior
	Ari Timerman
Coordenadora do Conselho de Novos Projetos	Glauca Maria Moraes De Oliveira
Coordenador do Conselho de Inserção do Jovem Cardiologista	Fernando Augusto Alves Da Costa
Coordenador do Conselho de Aplicação de Novas Tecnologias	Washington Andrade Maciel
Coordenador do Conselho de Avaliação da Qualidade da Prática Clínica e Segurança do Paciente	Evandro Tinoco Mesquita



**Diretoria (Biênio 2012/2013)**

<b>Presidente</b>	Dr. Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)
Vice-Presidente	Dr. Alexandre Alessi (PR)
Diretor da Campanha Eu sou 12 por 8	Dr. Marcus Vinicius Bolivar Malachias
Comissão Científica	Dr. Nelson Siqueira, Sergio Baiocchi
	Dr. Paulo Cesar Jardim
	Dr. Andréa Araujo Brandão
	Dr. Marco Mota Gomes
	Dr. Augusto Rocha
	Dr. Roberto Dischinger Miranda
	Dr. Heitor Moreno
	Dr. Eduardo Barbosa
Editor da Revista	Dr. Luiz Bortolotto
Diretor Administrativo	Dr. Audes Diogenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretor Financeiro	Dr. Mario Fritsch Toros Neves (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Povoá (SP)
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	Dr. Oswaldo Passarelli Junior (SP)

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

Av. Marechal Câmara, 160 – 3º andar – Sala 330 – Centro – 20020-907 – Rio de Janeiro, RJ

**Produção Editorial – Zeppelini Editorial**

Rua Bela Cintra, 178 – Cerqueira César – 01415-000 – São Paulo, SP

Tel.: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

59 **EDITORIAL**

60 **PALAVRA DO PRESIDENTE**

**ARTIGOS DE REVISÃO**

61 **Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão no idoso**

*Luiz Aparecido Bortolotto*

65 **Epidemiologia e orientações para o tratamento não farmacológico e farmacológico da hipertensão arterial em idosos**

*Weimar Sebba Barroso Souza, Thiago Veiga Jardim, Sérgio Baiocchi Carneiro, Paulo César Brandão Veiga Jardim*

70 **A curva J no idoso**

*Luiz César Nazário Scala, Rui Póvoa*

**ARTIGO ORIGINAL**

78 **Avaliação da segurança e eficácia da combinação ramipril/anlodipino versus anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial: estudo ATAR-MAPA**

*Fernando Nobre, Roberto D Miranda, Décio Mion Junior, João C. Rocha, Oswaldo Kohlmann Junior, Marco A. M. Gomes, José F. K. Saraiva, Celso Amodeo, Bráulio Luna Filho*





Caros leitores,

Na terceira edição de 2012 da Revista Brasileira de Hipertensão, contamos com três artigos de revisão sobre alguns aspectos muito importantes concernentes à hipertensão arterial no paciente idoso. Esse tema é de especial importância visto o envelhecimento de nossa população e a maior prevalência de doença hipertensiva e suas complicações entre os indivíduos mais idosos.

Também nesta edição destacamos os resultados de um subestudo acerca de um estudo multicêntrico brasileiro (ATAR), no qual a associação fixa de dois anti-hipertensivos mostrou efeitos relevantes sobre as medidas de pressão da monitorização ambulatorial da pressão arterial, o que demonstrou as vantagens de uma associação medicamentosa para um controle mais adequado da pressão nas 24 horas.

Para finalizar, enfatizamos que, após uma fase de transição, estamos organizando várias mudanças para a revista para o próximo ano, com nova programação editorial, visando à maior divulgação do que há de melhor na área de Hipertensão em nosso país. Nesta edição, já destaco a colaboração, como coeditor, do Dr. Rui Póvoa, que irá auxiliar no trabalho de seleção e organização dos artigos de revisão. Saliento ainda que, no próximo número, teremos os principais assuntos de destaque do nosso congresso realizado em novembro em Porto Alegre.

Tenham todos uma boa leitura,

**Luiz Bortolotto**

Editor



Caminhamos para o final do primeiro ano de gestão dessa diretoria à frente do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA), a meu ver momento bastante oportuno para agradecer aos meus companheiros nessa caminhada por tamanho empenho e dedicação em todos os projetos delineados no nosso planejamento estratégico.

- Alexandre Alessi
- Andréa Araújo Brandão
- Audes Feitosa
- Augusto Rocha
- Eduardo Barbosa
- Heitor Moreno Júnior
- Luiz Aparecido Bortolotto
- Marco Mota Gomes
- Marcus Bolivar Malachias
- Mario F. Neves
- Nelson Siqueira de Moraes
- Oswaldo Passarelli Júnior
- Paulo César Brandão Veiga Jardim
- Roberto D. Miranda
- Rui Póvoa
- Sérgio Baiocchi Carneiro

O DHA tem uma enorme dívida de gratidão para com todos vocês, eu mais ainda. Muito Obrigado.

Desejo, a todos os 2370 amigos, sócios do nosso departamento, um final de ano de paz e de luz.

Que venha 2013, com novos desafios e novos projetos. Estamos prontos e ansiosos para vencer e executá-los.

Abraços a todos.

**Weimar Sebba Barroso\***

\*Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) – São Paulo (SP), Brasil; Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Goiás (UFGO); Cardiologista da Liga de Hipertensão Arterial da UFGO – Goiás (GO), Brasil.

# Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão no idoso

*Physiopathological mechanisms of arterial hypertension in the elderly*

Luiz Aparecido Bortolotto

## RESUMO

A hipertensão arterial é a doença crônica mais prevalente em pacientes idosos e é responsável pelas principais complicações cardiovasculares neles. É importante o reconhecimento da fisiopatologia da doença, sobretudo dos mecanismos envolvidos na elevação da pressão arterial sistólica, predominante entre os idosos. Os principais mecanismos incluem aumento de rigidez arterial por fadiga das fibras de elastina e acúmulo de colágeno na parede de grandes artérias, e disfunção endotelial por diferentes mecanismos. Novos mecanismos moleculares têm sido descritos, como alterações de telômeros, micropartículas e células endoteliais progenitoras. Os idosos também apresentam maior sensibilidade ao sal, o que pode contribuir para um componente de hipervolemia na fisiopatologia da hipertensão arterial. O entendimento desses mecanismos pode auxiliar na melhor abordagem terapêutica dos pacientes idosos com hipertensão arterial.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; idoso; rigidez vascular; endotélio.

## ABSTRACT

High blood pressure is the most prevalent chronic disease in elderly patients and is responsible for major cardiovascular complications in them. It is important to recognize the pathophysiology of disease, particularly of the mechanisms involved in elevation in systolic blood pressure, prevalent among the elderly. The main mechanisms include increased arterial stiffness by fatigue of elastin fibers and collagen accumulation in the wall of large arteries, and endothelial dysfunction by different mechanisms. New molecular mechanisms have been described, such as changes of telomeres, progenitor endothelial cells and microparticles. The elderly also have a higher salt sensitivity, which can contribute to a role for hypervolemia in the pathophysiology of hypertension. The understanding of these mechanisms can provide a better treatment of elderly patients with hypertension.

## KEYWORDS

Hypertension; aged; arterial stiffness; endothelium.

Com o envelhecimento da população mundial nos últimos anos, os cuidados com a hipertensão arterial nessa população tem sido motivo de maior preocupação. Aproximadamente, dois terços da população de indivíduos idosos têm diagnóstico de hipertensão arterial, principalmente do tipo hipertensão sistólica isolada (HSI).<sup>1</sup> A pressão aumenta com a idade, mas de uma maneira não linear durante as décadas de vida: o componente diastólico aumenta até a quinta ou sexta década de vida e, a partir daí, começa a diminuir, enquanto o componente sistólico continua a se elevar com o aumento da idade.<sup>1</sup> Esse padrão de elevação da pressão arterial sistólica (PAS) com o

envelhecimento é a principal explicação para a elevada prevalência de hipertensão sistólica isolada (PAS > 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg) em idosos.

No início do século 20, acreditava-se que a pressão arterial sistólica elevada significava um coração mais vigoroso e era necessária para aumentar o fluxo por vasos estreitados.<sup>2</sup> Assim, durante muitos anos, o risco associado à hipertensão arterial baseou-se somente nos níveis de pressão arterial diastólica,<sup>3</sup> e as primeiras diretrizes americanas para o tratamento da hipertensão arterial não incluíam a pressão sistólica para o diagnóstico.<sup>4</sup> Somente a partir da década de 1990 é que

Recebido em: 03/12/2012. Aprovado em: 10/12/2012

Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor); Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luiz Aparecido Bortolotto – Unidade de Hipertensão InCor, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luiz.bortolotto@incor.usp.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

ocorreram algumas modificações de forma mais consistente, sendo uma delas a inclusão da pressão arterial sistólica na definição de hipertensão arterial pela quinta diretriz americana (JNC V).<sup>5</sup> Alguns anos depois, o JNC 7<sup>6</sup> reconheceu que a pressão arterial sistólica é um fator de risco cardiovascular mais importante que a pressão arterial diastólica em pessoas com mais de 50 anos de idade. Também nas mais recentes Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>7</sup> ressaltou-se a importância da hipertensão sistólica como fator de risco cardiovascular maior, sobretudo em indivíduos idosos.

O acidente vascular cerebral é a principal complicação relacionada à mortalidade em idosos, cuja principal causa é a hipertensão arterial; além disso, a insuficiência cardíaca, uma das principais morbidades do paciente idoso, tem como principal causa, nesta população, a doença hipertensiva. O conhecimento de algumas peculiaridades fisiopatológicas da hipertensão arterial entre os pacientes acima de 60 anos de idade, sobretudo na elevação da pressão sistólica, torna-se fundamental para o manuseio adequado dessa condição clínica (Tabela 1).

Neste artigo, são abordadas as principais características fisiopatológicas da hipertensão arterial do paciente idoso e suas implicações terapêuticas, destacando-se a hipertensão sistólica isolada, que é a manifestação mais encontrada nesses indivíduos.

A diferença no padrão hemodinâmico de acordo com o envelhecimento<sup>8</sup> é mostrada na Tabela 2. Como podemos observar, indivíduos mais idosos apresentam predomínio de aumento da rigidez arterial como principal alteração hemodinâmica para o aumento da pressão arterial.<sup>9</sup> Os mecanismos envolvidos neste padrão hemodinâmico predominante nos indivíduos idosos também estão presentes na fisiopatologia da hipertensão em indivíduos mais jovens, mas são acentuados com o envelhecimento.

**Tabela 1.** Peculiaridades da hipertensão arterial associadas ao envelhecimento.<sup>8</sup>

1. Maior sensibilidade ao sódio e maior resposta hipotensora aos diuréticos.
2. Aumento da rigidez arterial é um dos principais mecanismos do aumento da pressão sistólica e diminuição da diastólica.
3. Maior incidência de disfunção endotelial.
4. "Efeito do avental branco" mais frequente associado à atividade simpática aumentada.

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial na qual a combinação dos diferentes fatores envolvidos na sua fisiopatologia pode variar de acordo com a idade do paciente. A HSI é caracterizada por aumento importante da pressão sistólica e da pressão de pulso, e é consequência direta da diminuição de distensibilidade arterial, expressa pelo aumento da rigidez arterial.<sup>9</sup> Há muitos anos, Osler<sup>10</sup> postulou que "Um homem é tão velho quanto suas artérias", baseado nas observações de necropsias. Estudos recentes baseados em métodos não invasivos concluíram que a estrutura e a função das grandes artérias se modificam conforme o tempo de vida dos humanos,<sup>11,12</sup> demonstrando que as artérias elásticas centrais dilatam e a parede arterial se espessa com o avançar da idade. Além disso, um grande número de estudos em animais também encontrou o mesmo tipo de reestruturação associada à idade em artérias centrais de ratos, coelhos e primatas.

Há controvérsias sobre o mecanismo mais importante que gera o aumento da rigidez arterial com o envelhecimento. A maioria dos autores atribui o efeito à perda da elasticidade das grandes artérias centrais por substituição progressiva do tecido elástico por colágeno.<sup>12,13</sup> Outros pesquisadores sugerem que o aumento da rigidez arterial ocorra por disfunção endotelial.<sup>14-16</sup> O mais provável é que ambos os fatores contribuam de forma importante, mas a disfunção endotelial é potencialmente aquele que mais pode ser corrigido por medicamentos, embora mais recentemente haja demonstração de que alguns fármacos podem diminuir a rigidez arterial por ação direta ou indireta na estrutura das grandes artérias.<sup>17</sup>

O comportamento elástico da parede dos vasos depende primariamente do arranjo correto de materiais que compõem a camada média do vaso.<sup>11</sup> A elastina, principal componente, é uma das proteínas mais estáveis do organismo com uma vida média de 40 anos.<sup>12</sup> No entanto, por volta da sexta década de vida, inicia-se um processo de fadiga das fibras de elastina em decorrência do acúmulo de estresse sobre a parede arterial, gerado de forma repetida e cíclica durante a contração ventricular ao longo dos anos.<sup>12</sup> Com isso, ocorre fratura das fibras de elastina e mudanças na composição da matriz extracelular, que incluem proliferação de colágeno e deposição de cálcio.<sup>8</sup> Esse processo degenerativo difuso é denominado arteriosclerose.<sup>8</sup>

**Tabela 2.** Padrões hemodinâmicos das alterações na pressão arterial relacionadas à idade.<sup>9</sup>

Idade (anos)	PA diastólica	PA sistólica	PA média	Pressão de pulso	Hemodinâmica
30 – 49	↑	↑	↑	→ ou ↑	RVP > RA
50 – 59	→	↑	→	↑↑	RVP = RA
≥ 60	↓	↑	→ ou ↑	↑↑↑↑	RA > RVP

Ao lado dessas alterações da camada média da parede arterial, o envelhecimento pode levar a modificações da função endotelial.<sup>14-16</sup> A disfunção endotelial é causada por excesso de radicais livres de oxigênio na parede arterial, por diminuição de produção e expressão de óxido nítrico pelas células endoteliais ou outras alterações locais que diminuem o fluxo de reserva vascular distal.<sup>14</sup> Em células endoteliais envelhecidas, a produção do óxido nítrico mediada pela eNOS (enzima óxido nítrico sintase) está reduzida,<sup>15</sup> e com o envelhecimento há demonstrações de um aumento na produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio,<sup>16</sup> o que diminui a biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, reduz seu efeito protetor sobre a homeostase vascular.<sup>18</sup> Além disso, as células endoteliais senescentes apresentam menor produção de prostaciclina e aumento da produção de tromboxano e endotelina,<sup>19</sup> provocando um desbalanço a favor de vasoconstrição. Deve ser ressaltado também que o sistema renina angiotensina aldosterona vascular encontra-se estimulado, e a expressão da angiotensina II no vaso aumenta com o envelhecimento,<sup>20</sup> potencializando a vasoconstrição e a proliferação vascular.

Recentemente, novos mecanismos moleculares têm sido identificados na hipertensão associada ao envelhecimento, como o encurtamento de telômeros, a disfunção das células endoteliais progenitoras e o aumento de micropartículas deletérias.<sup>10,21</sup> Essas alterações podem sofrer influência do meio ambiente sobre a programação da estrutura arterial geneticamente determinada, elucidando diferentes origens da hipertensão no idoso e assim promovendo o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos nessa população. Telômeros são estruturas proteicas de DNA localizadas no final de cromossomos lineares e que preservam a integridade genômica, mas progressivamente encurtam com a replicação celular.<sup>10</sup> Em células somáticas proliferativas, há evidências de um encurtamento de telômeros dependentes da idade;<sup>10</sup> outras observações sugerem que a extensão dos telômeros pode ser usada como um marcador de envelhecimento biológico do sistema cardiovascular e determinar um potencial risco de desenvolver hipertensão e eventos cardiovasculares.<sup>10,21</sup>

Em um estudo com cinco anos de seguimento, os autores demonstraram em uma população de pacientes hipertensos na China que a menor extensão de telômeros de leucócitos foi associada ao desenvolvimento de doença aterosclerótica arterial futura.<sup>22</sup> Por outro lado, alguns autores têm postulado que há uma reduzida capacidade de reparo endotelial das células endoteliais progenitoras em pacientes hipertensos, e esta é relacionada à senescência dessas células e a um prejuízo da função endotelial.<sup>10,21</sup> Provavelmente, essa alteração das células progenitoras endoteliais deve ser um evento precoce no desenvolvimento da hipertensão arterial no idoso, contribuindo

assim para as lesões de órgãos-alvo causadas pela elevação da pressão.<sup>23</sup> Por fim, as micropartículas circulantes, pequenas estruturas vesiculares associadas à trombose arterial e à disfunção endotelial, estão aumentadas em indivíduos com hipertensão arterial e podem participar do processo de hipertensão em indivíduos idosos.<sup>24</sup>

Considerando todos esses mecanismos descritos como os mais importantes, a consequência de uma combinação deles sobre a camada média das artérias centrais e da disfunção endotelial é um aumento da rigidez arterial, com alteração da propagação da onda de pulso e do fluxo sanguíneo pelo sistema arterial.<sup>25</sup>

A onda de pulso arterial é gerada pela sístole ventricular incidente e é transmitida livremente ao longo da aorta, artéria notadamente viscoelástica, até encontrar pontos de ramificação arterial e de maior resistência oferecidos pelas arteríolas, predominantemente musculares.<sup>25</sup> Neste ponto, uma onda refletida é gerada, retornando retrogradamente para o coração e assim aumentando a onda de frente que se aproxima. Em consequência, o resultado da forma da onda de pulso arterial central depende da velocidade com a qual essa onda se propaga pelo sistema arterial e de um equilíbrio entre os fatores vasoconstritores e vasodilatadores endógenos. Quando a distensibilidade arterial diminui, como ocorre no envelhecimento, a velocidade de propagação da onda de pulso aumenta e, conseqüentemente, a onda é refletida mais precocemente, atingindo a raiz da aorta ainda durante a ejeção ventricular, ocasionando aumento do componente sistólico da curva e também da pressão de pulso.<sup>25,26</sup> A onda de reflexão também pode ser acentuada quando há disfunção endotelial, pois a diminuição da vasodilatação mediada por óxido nítrico resulta em maior amplitude da onda e um retorno mais precoce.<sup>26</sup> Essas características são típicas da conformação da onda de pulso observada em pacientes idosos com HSI resistente ao tratamento.<sup>27</sup>

Portanto, a hipertensão sistólica isolada dos idosos ocorre em consequência de uma combinação da diminuição da elasticidade das grandes artérias, resultante da ruptura das fibras de elastina e acúmulo de cálcio e colágeno na parede arterial, com disfunção endotelial, resultante da diminuição de biodisponibilidade e da ação do óxido nítrico e também de excesso de angiotensina II vascular. Essas alterações decorrentes do envelhecimento podem ser acentuadas de forma significativa na presença de outros fatores, como diabetes, dislipidemia e a própria aterosclerose arterial, frequentemente presentes nos idosos.

Esse padrão hemodinâmico característico do indivíduo idoso está diretamente relacionado às complicações de órgãos-alvo da hipertensão nesses pacientes, como destacamos na Tabela 3. Em consequência desse padrão hemodinâmico, ocorre

**Tabela 3.** Principais alterações secundárias ao padrão hemodinâmico predominante em idosos (aumento de pressão de pulso e da rigidez arterial).

Aumento da pressão arterial no final da sístole
Diminuição da pressão de perfusão coronária e aumento da demanda de oxigênio com conseqüente isquemia subendocárdica
Desacoplamento ventrículo-vascular
Aumento da sobrecarga da parede do ventrículo esquerdo no final da sístole:
<ul style="list-style-type: none"> <li>hipertrofia e rigidez com diminuição do relaxamento ventricular;</li> <li>diminuição da reserva cardíaca, disfunção diastólica, insuficiência cardíaca congestiva</li> </ul>
Aumento da carga pulsátil, ruptura de placa, síndrome coronariana aguda
Aumento de turbulência de fluxo, disfunção endotelial, aterosclerose
Aumento de tensão e da pressão de pulso em artérias cerebrais com maior predisposição ao acidente vascular cerebral

aumento importante da pós-carga cardíaca, com aumento do estresse sistólico da parede ventricular,<sup>8</sup> levando a repercussões cardíacas importantes, por exemplo hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca.<sup>28</sup>

Como mencionado acima, apesar de as alterações vasculares serem o principal componente fisiopatológico da hipertensão arterial no idoso, sobretudo da pressão arterial sistólica, outros mecanismos também têm papel importante na hipertensão arterial de indivíduos idosos. Assim, entre os idosos existe maior sensibilidade ao sódio, definida como a intensidade de aumento da pressão arterial que ocorre com a maior ingestão de cloreto de sódio.<sup>29</sup> É bem evidente que a redução da ingestão de sódio na dieta e o uso de diuréticos apresentam maior eficácia no controle da hipertensão arterial em idosos do que nos jovens.<sup>30</sup> Alguns fatores são responsáveis por essa maior sensibilidade ao sódio dos idosos: (a) aumento da resposta da homeostase de volume para um determinado nível de ingestão de sal;<sup>29</sup> (b) diminuição da liberação de óxido nítrico vascular induzida pelo sódio;<sup>31</sup> (c) diminuição da capacidade de excretar sódio em razão do déficit de função renal;<sup>32</sup> (d) diminuição da produção de substâncias natriuréticas;<sup>32</sup> (e) menor atividade da Na/K-ATPase, com aumento do sódio intracelular e da resistência vascular.<sup>32</sup> Em consequência dessa maior sensibilidade ao sódio, o idoso pode apresentar hipervolemia, que pode contribuir para a HSI resistente, presente mais frequentemente nos idosos.

Em conclusão, é muito importante o reconhecimento dos principais mecanismos envolvidos na hipertensão arterial do indivíduo idoso, sobretudo no que se refere à hipertensão sistólica isolada. Esse melhor entendimento proporciona melhor abordagem terapêutica e sucesso maior na prevenção das complicações cardiovasculares desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
- Mackenzie J. Principles of Diagnosis and Treatment of Heart Affections. 3rd ed. London, UK: Oxford University Press; 1926.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1971;27(4):35-46.
- The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med*. 1980;140(10):1280-5.
- Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993;153(2):154-83.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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(19):2560-72.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):4-60.
- Stiefel P, García-Morillo SJ, Villar J. Características clínicas, bases celulares y moleculares de la hipertension arterial del anciano. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(1):387-95.
- Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens*. 2006;8(6):444-9.
- Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 1 of a 2-part review. *Circulation*. 2011;123(15):1650-60.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-46.
- Najjar SS, Lakatta EG. Vascular aging: from molecular to clinical cardiology. In: Principles of Molecular Cardiology. Patterson WC, Runge M (eds.). Totowa, NJ, USA: Humana Press; 2005. p. 517-47.
- Lakatta EG. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *JASH*. 2007;1(5):302-40.
- Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):562-71.
- Sato I, Morita I, Kaji K, Ikeda M, Nagao M, Murota S. Reduction of nitric oxide producing activity associated with in vitro aging in cultured human umbilical vein endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):1070-6.
- Unterluggauer H, Hampel B, Zwerschke W, Jansen-Durr P. Senescence associated cell death of human endothelial cells: the role of oxidative stress. *Exp Gerontol*. 2003;38(1):1149-60.
- Pannarale G. Optimal drug treatment of systolic hypertension in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(1):1-8.
- Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med*. 2000;192(12):1731-44.
- Sato I, Kaji K, Morita I, Nagao M, Murota S. Augmentation of endothelin-1, prostacyclin and thromboxane A2 secretion associated with in vitro ageing in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Mech Ageing Dev*. 1993;71(1-2):73-84.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005;46(3):454-62.
- Mateos-Cáceres PJ, Zamorano-León JJ, Rodríguez-Sierra P, Macaya C, López-Farré AJ. New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly. *Int J Hypertens*. 2012;2012:1501-07.
- Yang Z, Huang X, Jiang H, et al. Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population. *Hypertension*. 2009;53(4):639-45.
- Van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Endothelial progenitor cells: biology and therapeutic potential in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):167-72.
- Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension*. 2003;41(2):211-7.
- Vasan SV. Pathogenesis of elevated peripheral pulse pressure: some reflections and thinking forward. *Hypertension*. 2008;51(1):33-6.
- O'Rourke, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005;45(4):652-8.
- Stokes GS, Ryan M. Can extended-release isosorbide mononitrate be used as adjunctive therapy for systolic hypertension? An open study employing pulse-wave analysis to determine effects of antihypertensive therapy. *Am J Geriatr Cardiol*. 1997;6(4):11-9.
- Franklin SS. Hypertension in older people: part 2. *J Clin Hypertens*. 2006;8(7):521-5.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*. 1986;8(6):127-34.
- De Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(4):360-7.
- Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension*. 2004;44(1):22-4.
- Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol*. 1988;61(16):7H-12H.

# Epidemiologia e orientações para o tratamento não farmacológico e farmacológico da hipertensão arterial em idosos

*Epidemiology and guidelines for the non-pharmacological and pharmacological treatment of hypertension in the elderly*

Weimar Sebba Barroso Souza, Thiago Veiga Jardim, Sérgio Baiocchi Carneiro, Paulo César Brandão Veiga Jardim

## RESUMO

A prevalência de hipertensão arterial (HAS) na faixa etária acima dos 65 anos é maior que 60%. Estima-se que nos Estados Unidos 69% dos pacientes com antecedente de infarto agudo do miocárdio, 77% com antecedente de acidente vascular cerebral e 74% com histórico de insuficiência cardíaca tenham diagnóstico prévio de HAS. Existem evidências consistentes suportando a recomendação para o tratamento em pacientes com mais de 60 anos de idade, com redução na incidência de desfechos cardiovasculares; mas persistem dúvidas em relação aos que ultrapassam 80 anos. Recentemente, a publicação do *National Institute for Health and Clinical Excellence* para o tratamento da HAS em adultos recomendou a prescrição de drogas anti-hipertensivas em pacientes idosos com menos de 80 anos e hipertensão estágio 1 na presença de lesão em órgão-alvo, doença cardiovascular estabelecida, doença renal, diabetes ou risco cardiovascular em 10 anos  $\geq 20\%$ . Para quem tinha mais que 80 anos, a recomendação foi de tratamento medicamentoso a partir do estágio 2. A escolha da classe do anti-hipertensivo e a dose inicial devem levar em conta o risco de hipotensão postural bem como as comorbidades associadas. Idealmente devemos começar com doses mais baixas que as utilizadas para a população geral, aumentá-la de maneira gradual e em intervalos mais prolongados ou associar uma segunda classe também em doses inferiores, caso as metas não tenham sido atingidas. Apesar dos evidentes benefícios do tratamento, ainda há dúvidas em relação aos valores de pressão arterial que devem ser alcançados como meta.

## PALAVRAS-CHAVE

hipertensão; idoso; terapêutica.

## ABSTRACT

The preponderance of hypertension (HTN) in the age group over 65 is greater than 60%. The estimate is that, in the United States, 69% of patients with previous myocardial infarction, 77% with a history of stroke and 74% with a history of heart failure had a previous diagnosis of HTN. There is consistent evidence supporting the recommendation for treatment in patients aged more than 60 years old, with reduction in the incidence of cardiovascular outcomes, however, doubt remains regarding the ones over 80. Recently, the publication of the National Institute for Health and Clinical Excellence for the treatment of HTN in adults recommended the prescription of the antihypertensive drugs in elderly patients under 80 years old and stage 1 hypertension in the presence of target-organ damage, established cardiovascular disease, kidney disease, diabetes or cardiovascular risk in 10 years  $\geq 20\%$ . For those who were over 80, medical treatment from stage 2 was recommended. The choice of the class of antihypertensive and initial dose should take into account the risk of orthostatic hypotension and the associated comorbidities. Ideally we should start with lower doses than those used for the general population, increasing it gradually at longer intervals or associate a second class also at lower doses, if the goals have not been achieved. Despite the perceptible benefits of treatment, there are still questions regarding blood pressure that must be achieved as a goal.

## KEYWORDS

hypertension; elderly; therapy.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a doença crônica não transmissível mais predominante entre os idosos.<sup>1</sup> Sua prevalência aumenta progressivamente com o envelhecimento, e é considerada o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares na população geriátrica.<sup>2</sup>

Existe uma relação direta e linear da pressão arterial (PA) com a idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60% na faixa etária acima de 65 anos.<sup>3</sup>

Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2004, a prevalência de HAS na população adulta (idade > 18 anos) foi avaliada em 27% em ambos os sexos. Uma vez que ela aumenta progressivamente ao longo do tempo, conclui-se que a maioria dos idosos é hipertensa.

O Estudo de Framingham aponta que 90% dos participantes com PA normal até os 55 anos desenvolveram hipertensão ao longo da vida.<sup>4</sup> Além disso, mostra que tanto a PA sistólica quanto a diastólica, em ambos os sexos, aumenta até os 60 anos, quando, então, a PA diastólica começa a declinar enquanto a sistólica registra crescimento linear.<sup>5</sup>

A alta prevalência de outros fatores de risco concomitantes nos idosos, com conseqüente incremento nas taxas de eventos cardiovasculares, bem como a presença de comorbidades, amplia a relevância da HAS com o envelhecimento.<sup>6</sup>

Nos idosos norte-americanos, a hipertensão é o fator de risco mais importante para as doenças cardiovasculares. Estima-se que 69% dos pacientes com antecedente de infarto agudo do miocárdio, 77% com antecedente de acidente vascular cerebral e 74% com histórico de insuficiência cardíaca tenham diagnóstico prévio de HAS.<sup>4</sup>

Apesar dos indivíduos nessa faixa etária serem mais conscientes de sua condição e estarem mais frequentemente sob tratamento do que os hipertensos de meia-idade, as taxas de controle da pressão arterial nos idosos são inferiores, especialmente após os 80 anos.<sup>4</sup>

O tratamento da HAS nesse grupo de pacientes traz benefícios inequívocos na redução de eventos cardiovasculares maiores (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca). Além disso, existem evidências sobre a possibilidade de prevenção de síndrome demencial, sendo este um benefício adicional que deve ser considerado na decisão terapêutica.<sup>7-9</sup>

Um estrato de grande importância, por sua alta prevalência de HAS, é o da população muito idosa (com mais de 80 anos). O estudo HYVET demonstra que o tratamento ativo reduz significativamente as taxas de insuficiência cardíaca e mortalidade global nesse grupo.<sup>10</sup>

O envelhecimento vascular é caracterizado por alterações na microarquitetura da parede dos vasos, com conseqüente

enrijecimento arterial. Grandes vasos, como a aorta, perdem sua distensibilidade e, apesar dos mecanismos precisos não estarem claros, envolvem primariamente mudanças estruturais na camada média dos vasos, como a fratura por fadiga da elastina, depósito de colágeno e calcificação, resultando no aumento do diâmetro dos vasos e da espessura média intimal. Clinicamente, a rigidez da parede das artérias se expressa como hipertensão sistólica isolada (HSI), condição com alta prevalência na população geriátrica.<sup>4</sup>

Outras conseqüências são o aumento da velocidade de onda de pulso e a elevação da pressão de pulso (PP).<sup>11</sup> Esta condição é considerada fator de risco independente e está relacionada ao crescimento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>12-14</sup>

Um aspecto que merece destaque é a possibilidade da hipertensão secundária no idoso. Nesse espectro, a estenose de artéria renal, apneia obstrutiva do sono e alterações de função tireoidiana são as condições mais relevantes, porém não deve ser minimizada outra importante causa de HA secundária no idoso: o uso de medicamentos que potencialmente podem elevar a PA.

A estenose de artéria renal deve ser lembrada para aqueles que necessitam de mais de três drogas para o controle da PA, aqueles em que o controle dos níveis tensionais foi perdido nos últimos quatro a seis meses e, particularmente, nos idosos em que houve diagnóstico de HA recentemente.

Na suspeita de estenose de artéria renal devemos considerar que algumas variáveis clínicas, como idade avançada, HA de início recente, doença arterial periférica sintomática, dislipidemia e presença de sopros abdominais têm valor preditivo positivo superior a 50%.

Em relação à apneia obstrutiva do sono, a sua prevalência mais do que dobra para cada dez anos de aumento na idade em ambos os sexos.<sup>15</sup> Um estudo de base populacional investigando o risco de acidente vascular cerebral (AVC) em indivíduos entre 70 e 100 anos demonstrou que a apneia obstrutiva do sono estava relacionada a um risco aumentado de AVC em um intervalo de seis anos.<sup>16</sup>

Com o envelhecimento, alterações da homeostasia tireoidiana interagem de forma variada com o sistema cardiovascular, modificando a relação entre a função tireoidiana e os níveis tensionais e facilitando alterações da PA. A avaliação da função tireoidiana deve ser realizada neste grupo específico de pacientes, e eventuais desvios precisam ser adequadamente corrigidos.<sup>17</sup>

Finalmente, nesta população, uso de medicamentos, sob receita médica ou por automedicação, também é causa frequente do aparecimento de HA, e deve haver uma investigação cuidadosa em relação a isso.

Alterações próprias do envelhecimento determinam aspectos diferenciais na PA dessa população, como maior frequência de hiato auscultatório, que consiste no desaparecimento dos

sons durante a deflação do manguito, geralmente entre o final da fase I e o início da fase II dos sons de Korotkoff, resultando em valores falsamente baixos para a PA sistólica ou falsamente altos para a PA diastólica.

A grande variação da PA nos idosos ao longo das 24 horas torna a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) útil. A pseudo-hipertensão, associada ao processo aterosclerótico, pode ser detectada pela manobra de Osler, ou seja, quando a artéria radial permanece ainda palpável, após a insuflação do manguito pelo menos 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial. A maior ocorrência do efeito do avental branco, hipotensão ortostática e pós-prandial e, finalmente, a presença de arritmias, como a fibrilação atrial, podem dificultar a medida da PA nesses indivíduos.<sup>3</sup>

Por esses motivos, a medida da pressão arterial em pacientes nesta faixa etária deve ser revestida de cuidado especial do ponto de vista técnico. Além de tudo, há sempre a necessidade da tomada da PA nas posições deitada, sentada e em pé, tanto no início quanto no decorrer do tratamento, pela possibilidade frequente da ocorrência de hipotensão ortostática, que pode ser prejudicial, ocasionando eventos indesejáveis e piora na qualidade de vida.

### TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento não farmacológico deve ser encorajado em todos os estágios da HAS e baseia-se na prática de um estilo de vida saudável. Apesar de serem simples e de aparente fácil adoção, encontram grande resistência, pois implicam mudanças de hábitos antigos. As principais orientações de mudanças de estilo de vida que comprovadamente reduzem a pressão arterial e minimizam o risco cardiovascular são: atividade física, abandono ao tabagismo, diminuição do peso quando elevado e dieta balanceada (hipossódica, rica em frutas e verduras).<sup>3</sup>

Este tipo de terapêutica é recomendado para os idosos, sendo a redução moderada de sal na dieta benéfica. Esta mudança de estilo de vida é uma das mais bem estudadas como intervenção para o controle da PA; verifica-se que a redução da pressão geralmente é mais significativa quando levamos em conta adultos mais velhos. O estudo TONE<sup>18</sup> fornece fortes evidências sobre os efeitos da redução do sódio da dieta dos pacientes idosos, com diminuição de 4,3 mmHg na PAS e 2 mmHg na pressão arterial diastólica em indivíduos entre 60 e 80 anos com PA < 145 x 85 mmHg com consumo de 80 mmol por dia de sódio.

Os benefícios da atividade física regular nos idosos extrapolam em muito a redução da pressão, pois propiciam melhor controle de outras comorbidades, reduzindo o risco cardiovascular global. Além disso, ela é capaz de diminuir o risco de quedas e depressão e promove a sensação de bem-estar geral, melhorando a autoconfiança e a qualidade de vida.<sup>19</sup>

Recomenda-se, preferencialmente, que os pacientes sejam acompanhados por equipe multidisciplinar, o que aumenta as taxas de adesão ao tratamento. Mais do que isso, é de grande importância que a família do indivíduo seja envolvida em todo o processo, não só para ampliar as chances de sucesso, mas pelo potencial preventivo que representa para aquele núcleo familiar.<sup>3</sup>

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Podemos dividir as orientações para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial (HA) em pacientes idosos em antes e depois dos resultados do estudo HYVET.<sup>20</sup> Antes dessa publicação, havia evidências consistentes suportando a recomendação para o tratamento em pacientes com mais de 60 anos com redução na incidência de desfechos cardiovasculares, principalmente de AVC,<sup>21,22</sup> mas persistiam dúvidas em relação aos com idade superior a 80 anos.

Os resultados do HYVET demonstram que em pessoas com mais de 80 anos, após dois anos de seguimento, houve significativa redução na incidência de AVC (-30%), insuficiência cardíaca (-64%) e morte por causas cardiovasculares (-23%).

Deve ser ressaltado que o critério de entrada no estudo foi o encontro de valores de PA sistólica > 160 mmHg e PA diastólica < 110 mmHg em várias medidas, e a meta de tratamento foi PA < 150 x 80 mmHg. Desta forma, persistem dúvidas com relação ao tratamento da HA nos muitos idosos, pois não foi analisado o estrato de hipertensos estágio 1 em maiores de 80 anos. Além disto, a grande maioria dos indivíduos randomizados tinha menos de 85 anos e não foi demonstrada melhora na função cognitiva desses pacientes, mesmo porque trata-se de um estudo com poucos anos de seguimento, e, ainda, excluíram-se os indivíduos com diversas comorbidades, criando um viés importante em relação ao perfil desses hipertensos no mundo real.

Recentemente a publicação do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para o tratamento da HA em adultos recomendou a prescrição de drogas anti-hipertensivas em pacientes idosos com menos de 80 anos e hipertensão estágio 1 nas seguintes situações: lesão em órgão-alvo, doença cardiovascular estabelecida, doença renal, diabetes ou risco cardiovascular em 10 anos maior ou igual a 20%. Para pessoas com mais de 80 anos, a recomendação foi de tratamento medicamentoso a partir do estágio 2.<sup>23</sup>

Ainda nesse documento, as metas propostas foram de PA < 140 x 90 mmHg entre os 60 e 80 anos, < 150 x 90 mmHg em pessoas com mais de 80 anos para a medida casual da PA e < 135 x 85 mmHg e 145 x 85 mmHg, respectivamente, com os métodos de monitorização.

Na Diretriz Latino-americana em Hipertensão, a meta proposta está abaixo de 140 x 90 mmHg para todas as faixas

etárias;<sup>24</sup> e na Diretriz Brasileira em Hipertensão, a recomendação é a meta < 140 x 90 mmHg, sendo tolerável valor < 160 x 90 mmHg. Recomenda-se o tratamento também em idosos que ultrapassam 80 anos, mas é preciso cuidado especial com as comorbidades associadas.<sup>3</sup>

Fica clara, portanto, a ausência de um consenso mundial sobre as metas e decisões terapêuticas nos pacientes idosos.

A escolha da classe do anti-hipertensivo e a dose inicial devem levar em conta o risco de hipotensão postural associado à idade, bem como as comorbidades mais frequentes nessa faixa etária.

Idealmente devemos começar com doses mais baixas que as utilizadas para a população geral, aumentá-la de maneira gradual e em intervalos mais prolongados ou associar uma segunda classe também em doses inferiores, caso as metas não tenham sido atingidas.

É sempre importante, principalmente nessa faixa etária, avaliar possíveis causas que levem a uma resposta inadequada ao anti-hipertensivo antes de considerar o aumento da dose ou associação. A polifarmácia e interação entre drogas são muito frequentes nos idosos, que em média usam mais de seis medicamentos. Uma das causas mais comuns no escape terapêutico é o uso de anti-inflamatórios não hormonais ou hormonais, mas a pesquisa sobre o uso de qualquer outro fármaco que porventura possa interferir na PA deve ser realizada.

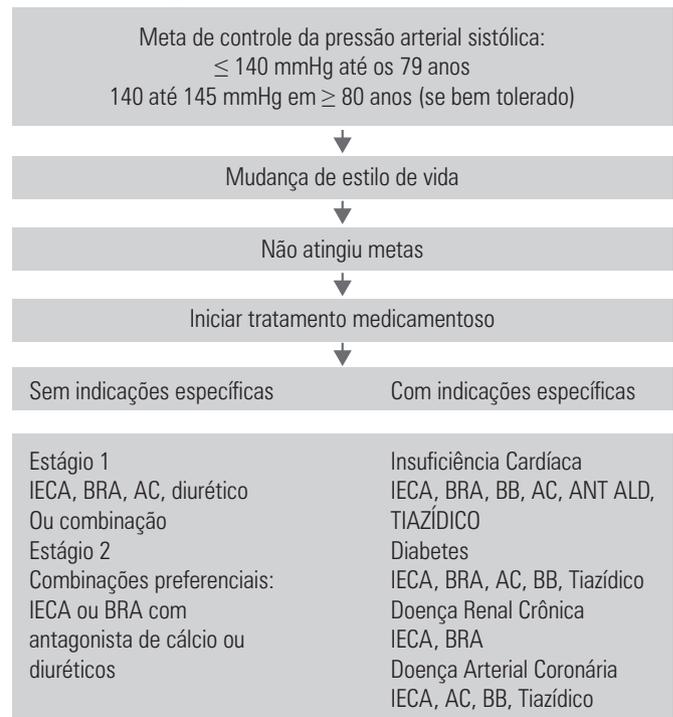
A falta de adesão pura e simplesmente, com o abandono do uso do medicamento ou a modificação por conta própria da dose recomendada, é também causa importante de controle inadequado da PA. Outra possibilidade a ser avaliada é a pseudo-resistência, que, em última análise, é um efeito do avental branco mesmo em hipertensos já estabelecidos. Nesses casos faz-se necessário monitorizar a pressão arterial com a monitorização ambulatorial, residencial (MRPA) ou com a automedida da pressão arterial (AMPA).<sup>25,26</sup>

Segundo a Diretriz Americana para o Tratamento da Hipertensão em Idosos, os diuréticos em baixas doses ainda permanecem como uma excelente opção, seja como primeira escolha, seja como associação com outras classes. Esse documento propõe o fluxograma apresentado no Quadro 1 para o tratamento.<sup>4</sup>

Outras diretrizes recomendam que todas as classes de anti-hipertensivos devem ser igualmente consideradas no tratamento da hipertensão arterial em idosos, idealmente devendo ser considerado caso a caso antes da escolha da terapia mais adequada.<sup>24,27</sup>

Sempre é interessante ressaltar que nessa população existe declínio na função renal e hepática, podendo haver redução do *clearance* e aumento da meia vida dos medicamentos, e, por esses motivos, devemos estar atentos à dose utilizada.

### Quadro 1. Fluxograma para tratamento da hipertensão no idoso



IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina; AC: Antagonista de Cálcio, BB: Beta Bloqueador; ANT ALD: Antagonista da Aldosterona.

Fonte: Adaptado do ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly.<sup>4</sup>

Com o conhecimento acumulado até o presente momento, são claros os benefícios do tratamento, entretanto, pelas dúvidas ainda existentes em relação aos valores de PA que devem ser alcançados como meta, deve prevalecer o bom senso, levando em consideração o balanço entre o custo e o benefício, sempre dando prioridade à necessidade da preservação da qualidade de vida.

### REFERÊNCIAS

1. Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(1):103-4.
2. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884-93.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH VI. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):1-64.
4. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506.
5. Kannel WB, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med*. 1978;54(6):573-91.
6. Zarke KB. Recent developments in the assessment and management of hypertension: chep, allhat and life. *Geriatrics & Aging*. 2003;6(2):14-20.
7. Forette F, Seux ML, Staessen JA, 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(18):2046-52.
8. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75.
9. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1052-9.

10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
11. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):975-84
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, 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
13. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999;281(7):634-9.
14. 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.
15. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
16. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37(9):2317-21.
17. Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension*. 1988;11(1):78-83.
18. Whelton PK, Apple LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA*. 1998;279(11):839-46.
19. Nelson EM, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American college of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105.
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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(19):2560-72.
22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
23. NICE Hypertension Guidelines 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56015/56015.pdf>
24. Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. On behalf of the Latin America Expert Group. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:905-22.
25. V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Rev Bras Hipertens*. 2001;18(1):7-17.
26. Souza WKS, Jardim PCBV, Porto LB, Araújo FA, Sousa ALL, Salgado CM. Comparação e correlação entre automedida, medida casual e monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):148-55.
27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.

# A curva J no idoso

*The J curve in the elderly*

Luiz César Nazário Scala<sup>1</sup>, Rui Póvoa<sup>2</sup>

## RESUMO

Existem evidências suficientes de que a hipertensão não controlada aumenta a morbidade cardiovascular e de que baixar a pressão arterial pode reduzir tal evento. O “quanto mais baixa melhor” tem sido um conceito para a maioria dos médicos nos últimos 30 anos. Este artigo abordou criticamente o “paradoxo da curva J”, indicando que a redução da pressão arterial sistólica abaixo de 120 ou 125 mmHg e a pressão arterial diastólica abaixo de 70 ou 75 mmHg são caracterizadas pelo aumento, ao invés de redução, de eventos coronários. Esses aspectos são relevantes em pacientes idosos, nos quais a presença de doença arterial coronária requer cuidados especiais em baixar a pressão arterial. Foram destacadas algumas questões: o contexto histórico do fenômeno da “curva J” e os ensaios clínicos a favor ou contra a existência da “curva J” em pacientes hipertensos.

## PALAVRAS-CHAVE

Curva J; hipertensão arterial; doença arterial coronária; idoso.

## ABSTRACT

There are enough evidences that uncontrolled hypertension increases cardiovascular morbidity and that lowering elevated blood pressures can reduce this event. “Lower the better” has been a concept most of the physicians over the last 30 years. This paper critically addressed the issue of the “J curve” paradox – the finding indicating that treatment-induced systolic blood pressure values below 120 or 125 mmHg and diastolic blood pressure values below 75 or 70 mmHg are characterized by an increase, rather than a reduction, in the incidence of coronary events. These aspects are relevant in elderly patients, in whom the presence of coronary artery disease requires special care in lower blood pressure. Some subjects were highlighted: the historical background of a “J-curve” and clinical trials for or against the existence of a “J-curve” in hypertensive patients.

## KEYWORDS

J-curve; hypertension treatment; coronary artery disease; aged.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), altamente prevalente em indivíduos idosos, permanece como um dos principais fatores de risco para a elevada morbidade e mortalidade nessa população.<sup>1</sup> No Brasil, o estudo epidemiológico multicêntrico de idosos (EMI) demonstrou prevalência de 65%, e entre as mulheres, após os 75 anos, pode atingir 80%.<sup>2</sup>

Com o envelhecimento, há um aumento progressivo da pressão arterial (PA), com predomínio da pressão arterial sistólica (PAS) em relação à pressão arterial diastólica (PAD). A prevalência de doença cardiovascular (DCV) triplica em hipertensos idosos quando comparada à ocorrência em normotensos da mesma idade.<sup>3</sup>

Os riscos estão relacionados tanto à hipertensão sistólica quanto à diastólica, porém a PAS, em idades mais avançadas,

passa a ter maior importância na incidência de doença isquêmica cardíaca (DIC), acidente vascular encefálico (AVE), hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e insuficiência cardíaca (IC).<sup>4</sup>

No Brasil, em 2007, ocorreram 308.466 óbitos por DCV, com predomínio de AVE (31,4%) e doença arterial coronária (DAC) (30%).<sup>5</sup> A terapêutica cardiovascular em idosos frequentemente é alvo de controvérsias em razão de aspectos específicos como o impacto da doença, o risco de mortalidade, a resposta peculiar em relação à população em geral e o fenômeno da curva J.

A curva J é uma situação clínica na qual se observa um aumento de complicações cardiovasculares quando a PAD é reduzida abaixo de certo limite, geralmente 70 a 80 mmHg. Questiona-se se seria um fenômeno biológico causado por uma excessiva

Recebido em: 03/12/2012. Aprovado em: 15/12/2012

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT); Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital Universitário Júlio Müller da UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

<sup>2</sup>Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Departamento de Hipertensão Arterial da SBC – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Luiz César Nazário Scala – Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital Universitário Júlio Müller (UFMT) – Avenida Rubens de Mendonça, 2.391, 18º andar – CEP: 78050-000 – Cuiabá (MT), Brasil – E-mail: luizscala@terra.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

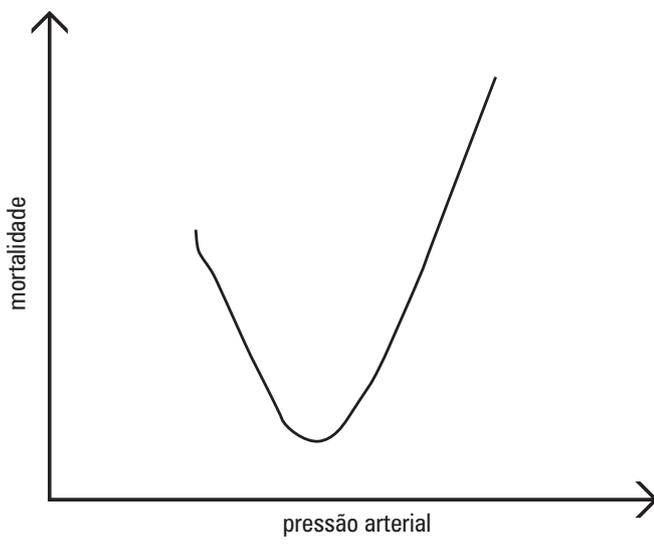
e progressiva redução da PA ou apenas um fenômeno biológico observado em alguns ensaios clínicos. A partir de um determinado valor de PA, que depende do grupo em estudo (coronariano, diabético, idoso), observa-se um aumento de mortalidade e morbidade principalmente de origem cardíaca. (Figura 1)

Considerando o grande impacto da hipertensão arterial em idosos, o objetivo desta revisão foi abordar algumas questões específicas como as metas pressóricas mais adequadas e o fenômeno da curva J neste grupo populacional.

## ASPECTOS HISTÓRICOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E CURVA J

A evolução natural da PA com a idade é caracterizada pelo aumento da sistólica e manutenção ou redução da diastólica, com mais evidência a partir dos 60 anos. O menor valor da PA que proporciona benefícios para o paciente idoso, principalmente os que utilizam anti-hipertensivos, sempre foi muito discutido. O motivo da discussão é a relação entre os níveis baixos da PAD e a morbidade e mortalidade cardiovascular, fenômeno conhecido como curva em J, isto é, o aumento paradoxal de complicações a partir de certo limite da diastólica.

Em 1911, Frank estabeleceu o conceito de “hipertensão essencial”, segundo o qual o aumento da PA era uma condição necessária para perfundir os órgãos em face da tonicidade aumentada das artérias (“hipertonia essencial”). Por muito tempo, os médicos tiveram receio em reduzir os níveis pressóricos para não expor o paciente a um prognóstico pior, conceito que prevaleceu durante décadas.<sup>6</sup> A hipertensão arterial representava um fator de risco cardiovascular, com impacto na morbidade e mortalidade. Nas décadas de 1950 e 1960, a redução



**Figura 1.** Apresentação esquemática do fenômeno da curva J que ocorre em alguns subgrupos de hipertensos quando há redução intensa da pressão em especial o componente diastólico.

progressiva e constante da PA de pacientes classificados como hipertensos (atualmente, seriam considerados hipertensos estágio 2 ou 3) proporcionou uma redução expressiva dos casos de hipertensão maligna, hemorragias cerebrais parenquimatosas e insuficiência ventricular esquerda. Até a década de 1970, permaneceu a tendência baseada no estudo de Framingham de considerar como lema do tratamento anti-hipertensivo o “quanto menor a pressão arterial, melhor”. Contudo, esses estudos excluíram portadores de DAC.<sup>7</sup>

Observou-se que a redução abrupta e intempestiva da PA com reserpina, diazóxido e nitroprussiato de sódio em momentos de alto risco demonstrou benefícios, mas também riscos pela precipitação de episódios isquêmicos coronários ou cerebrais. Novos conceitos delinearam outros rumos, e a ideia de “quanto menor a pressão arterial, melhor” tornou-se suspeita. Após essa fase de abordagem mais agressiva da PA, diversas diretrizes passaram a recomendar valores de normalidade e metas progressivamente mais baixas condicionadas, em geral, à estratificação de risco dos pacientes. No entanto, segundo a revisão de Messerli, aos poucos, o pêndulo começou a oscilar para o outro extremo, e o lema do “quanto mais baixa a pressão arterial, melhor” tornou-se referência para a maioria dos médicos no tratamento da HAS.<sup>6</sup> Em 2002, a grande meta-análise de Lewington et al. corroborou esse conceito ao afirmar que a PA mesmo em níveis normais está diretamente relacionada à mortalidade vascular, sem qualquer evidência de um limiar abaixo de 115/75 mmHg.<sup>8</sup> Estabelece-se, assim, um ponto final à “essencialidade” da hipertensão essencial.<sup>6</sup>

Em 2009, Messerli et al. divulgaram uma ampla e excelente análise crítica sobre o controverso conceito da curva J entre PA e DAC, abordando os principais tópicos favoráveis e contrários à existência desse fenômeno biológico.<sup>6</sup> Um aspecto fundamental é saber qual o limite para a redução da PA, pois, se a reduzirmos a zero, evidentemente a mortalidade será 100%. Então, deve haver um nadir abaixo do qual a redução pressórica torna-se contraproducente, configurando uma curva de mortalidade tipo J. A base do raciocínio é fundamentada no fato de que as artérias coronárias são perfundidas na diástole.

A curva J foi inicialmente descrita por Stewart em 1979, que observou incidência de infarto do miocárdio (IM) cinco vezes maior em uma análise retrospectiva de 169 pacientes hipertensos com PAD < 90 mmHg em comparação àqueles com PAD entre 100 e 109 mmHg.<sup>9</sup> Em 1987, Cruickshank et al., em uma análise retrospectiva de 939 hipertensos tratados, observaram aumento da mortalidade por infarto do miocárdio fatal, com o nadir desta curva J de PAD no intervalo de 85 – 90 mmHg, fato que ocorreu exclusivamente nos coronariopatas.<sup>10</sup> Esse trabalho teve uma expressiva repercussão, e a literatura passou a se interessar pelo tema. Em 1989, Alderman et al. analisaram

retrospectivamente um grande número de hipertensos tratados por quatro anos, cujos resultados corroboraram os estudos anteriores.<sup>11</sup> Observaram a ocorrência de 39 infartos do miocárdio fatais e não fatais significativamente mais frequentes em pacientes que apresentaram pequena queda ( $\geq 6$  mmHg) ou grande queda ( $\geq 18$  mmHg) da PAD em relação àqueles cujas PADs reduziram na faixa intermediária entre 7 e 17 mmHg, e estes com risco significativamente menor.<sup>11</sup> Estudo similar de Samuelsson et al. reforçou a existência da curva J.<sup>12</sup> Farnett et al., em análise crítica de 13 estudos ( $n = 48.000$ ), descreveram uma curva J entre a PAD e eventos cardíacos para um nadir de PAD de 85 mmHg, mas não para AVE.<sup>13</sup>

A presença da curva J foi identificada em grandes ensaios clínicos: INVEST, VALUE, TNT, ONTARGET, Syst-Eur, INSIGHT, HOT, ACTION, PROVE-IT; e os eventos coronarianos desencadeados pela redução da PAD estiveram mais pronunciados em pacientes com DAC manifesta.<sup>14</sup>

### **CURVA J: QUESTÕES CLÍNICAS ATUAIS**

A análise dos estudos revela delineamento observacional, retrospectivo, frequentemente aberto e, geralmente, com inclusão de poucos eventos que permitissem conclusões significativas. Além disso, a curva J foi descrita em pacientes não tratados, ou tratados com placebo, sugerindo que taxas maiores de eventos cardiovasculares (CV) possam ter ocorrido por condições precárias de saúde, particularmente em idosos.

Esses conceitos começaram a trazer algum desconforto ao clínico, pois a redução da PAS diminuía o AVE, mas a queda simultânea mais acentuada da PAD podia aumentar a incidência de eventos cardíacos.<sup>6</sup> As duas últimas décadas foram marcadas por uma intensa discussão entre pesquisadores favoráveis e contrários ao fenômeno da curva J. O foco dessa discussão não é questionar se a relação entre PA e risco cardiovascular é em forma de “J” (como deve ser), mas se existem benefícios ou riscos adicionais ao atingir metas da PA entre 70 e 85 mmHg, isto é, se a curva J ocorre em uma faixa fisiológica da PA e até quanto se pode baixá-la.<sup>6</sup> Qual amplitude da variação da PA é segura e em quais pacientes, idosos ou não, podemos baixá-la sem prejuízo? A curva J é mais significativa para a PAS ou PAD, para quais desfechos e quais comorbidades são mais relevantes?<sup>15</sup> Algumas questões permanecem sem resposta até os dias atuais.

### **FISIOPATOLOGIA DA CURVA J**

As considerações fisiopatológicas desse fenômeno envolvem as artérias coronárias, perfundidas na diástole, o gradiente de pressão entre a coronária e o átrio direito, e a PAD no final da diástole. Dessa forma, o chamado “fluxo zero”, no qual a perfusão da coronária cessa, estaria por volta de 40 – 50 mmHg.

Segundo Messerli et al., as artérias coronárias epicárdicas são vasos de condutância e não oferecem resistência ao fluxo, mesmo em presença de níveis pressóricos muito elevados.<sup>6</sup> A perfusão fisiológica do miócito ocorre em uma faixa de pressão de 45 – 125 mmHg. Assim, a autorregulação mantém uma perfusão constante, compensando os vários graus de obstrução coronária epicárdica proximal, com a finalidade de normalizar o fluxo. Entretanto, nos pacientes com doença arterial coronária, a autorregulação pode estar prejudicada. A queda da PA pode reduzir a perfusão na coronária comprometida, intensificando a isquemia. Em situações especiais, como HAS de longa duração ou na hipertrofia ventricular esquerda, a faixa da autorregulação do fluxo se estreita, especialmente no subendocárdio.<sup>6</sup>

Três mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a curva J:<sup>6</sup>

1. A PAD baixa pode ser considerada um epifenômeno coexistente com uma saúde debilitada ou doença crônica, as quais seriam as verdadeiras causas do aumento da morbidade e mortalidade (causalidade reversa).
2. A PAD baixa pode ser causada por uma pressão de pulso (PP) aumentada, refletindo doença vascular avançada e enrijecimento das grandes artérias.
3. A terapêutica anti-hipertensiva agressiva, com importante redução da PAD e conseqüente hipoperfusão coronária justificaria o aumento dos eventos coronarianos.<sup>6</sup>

### **CAUSALIDADE REVERSA**

De acordo com esta teoria, especialmente nos idosos, as doenças crônicas como neoplasias, infecção crônica, desnutrição, disfunção ventricular isquêmica e não isquêmica podem causar redução expressiva da PA.<sup>16</sup> Dois estudos corroboram esse conceito. O primeiro denominado EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*), com mais de 10.000 idosos seguidos por cinco anos, descreveu uma curva J em pacientes que apresentavam comorbidades como neoplasias, baixo peso e hipotensão, fatores de confusão que obscureciam a verdadeira relação entre pressão arterial, morbidade e mortalidade.<sup>17</sup>

O segundo estudo favorável à causalidade reversa é a meta-análise de Boutitie et al., que avaliou sete ensaios clínicos randomizados, descrevendo curva J entre PAD (e também PAS) e mortalidade não cardiovascular e cardiovascular fatal.<sup>18</sup> Atribuiu-se a curva J à saúde debilitada, porque foi independente do tratamento ou tipo de evento.

De forma similar, em estudo com população idosa ( $> 70$  anos) de North Karelia, a curva J entre PAD e mortalidade foi considerada um efeito direto da insuficiência cardíaca, com influência da idade sobre a associação entre PAD baixa e mortalidade.<sup>19</sup> Ademais, o estudo NHANES mostrou curva J entre a PAD e a mortalidade cardiovascular nos pacientes com

idade > 55 anos, mesmo após corrigir a regressão e remover os fatores de confusão naqueles com doença grave.<sup>20</sup>

Análise *post hoc* do estudo INVEST permitiu avaliar a relação entre PA e a curva J já que todos os hipertensos apresentavam DAC. Não se observou um benefício nítido no desfecho primário com o controle mais intenso da PA<sup>15</sup> (Tabela 1).

A comparação de dois esquemas anti-hipertensivos neste estudo que avaliou 22.576 hipertensos com DAC mostrou prejuízo quando a PAD era reduzida excessivamente. Entretanto, em relação à causalidade reversa, o estudo INVEST não encontrou relação entre índice de massa corpórea ou presença de neoplasias, PAD baixa e eventos primários.<sup>15</sup> Nesse estudo, as complicações CV surgiram com PAS ≤ 130 mmHg e PAD ≤ 80 mmHg, sem aumento de AVE. É importante notar que o desfecho primário duplicou quando a PAD ficou abaixo de 70 mmHg e quadruplicou quando a PAD estava abaixo de 60 mmHg. A PA limiar foi de 84 mmHg. Foi significativo o fato de o risco aumentado para IM não ser o mesmo para AVE (Figura 2), fato que ocorreu, mais recentemente, no estudo ONTARGET.

Além disso, os pacientes que foram revascularizados toleraram uma menor PA comparados aos não revascularizados (Figura 3). Em contraste, o nadir para PAD foi de 119 mmHg e a curva entre PAS foi mais em *plateau* do que a PAD.<sup>15</sup>

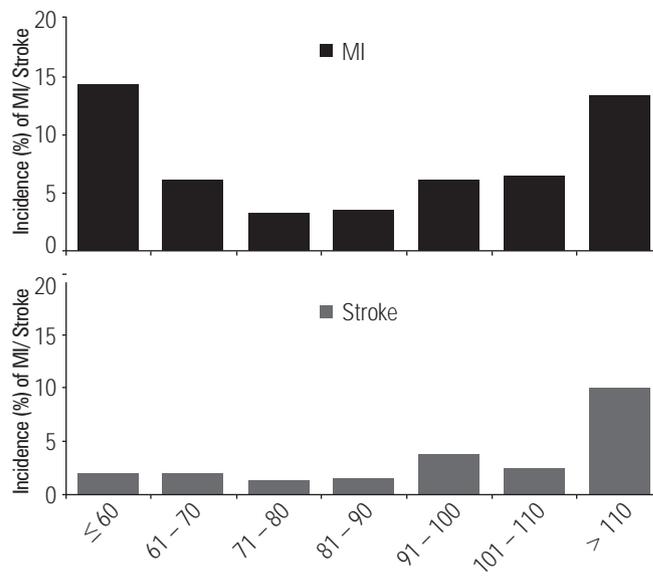
**AUMENTO DA PRESSÃO DE PULSO**

O segundo mecanismo fisiopatológico da curva J é o aumento na PP. Diversos estudos nos quais a PP está aumentada mostram a presença de curva J para a PAD, podendo refletir doença vascular avançada e maior rigidez arterial dos grandes vasos. Nota-se que a curva J causa mais eventos cardíacos quando comparada ao discreto aumento de AVE e não causa aumento de eventos renais.<sup>6</sup> A rigidez arterial é um conhecido marcador independente de doença vascular, com aumento da PP, redução da PAD e aumento da mortalidade.<sup>21</sup> A velocidade de onda de pulso aumentada é um poderoso preditor independente de eventos cardiovasculares, especialmente de DAC. Estudo com 2.000 idosos acompanhados por 10 anos observou que um aumento da PP de 10 mmHg foi associado a um aumento de 12% de risco de DAC.<sup>22</sup> Da mesma forma, em um grande estudo

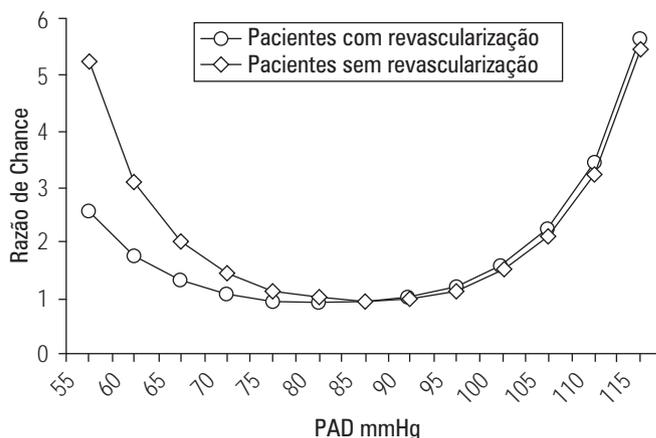
populacional (n = 9.431) de idosos, organizado pelo *National Institute of Aging* dos EUA, Glynn et al. observaram que a PP é o melhor preditor isolado de mortalidade cardiovascular.<sup>23</sup>

**TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA AGRESSIVA**

Apesar de existirem evidências substanciais entre a terapia anti-hipertensiva e a curva J, uma relação causal ainda não foi estabelecida. Entretanto, os estudos não mostraram que os



**Figura 2.** Redução da pressão arterial diastólica (PAD) e incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE). Redução mais acentuada da PAD conduz à maior incidência de IAM fatal e não fatal. Curva em J. Isso não ocorre com a incidência de acidente vascular encefálico (AVC). Fonte: Messerli et al.<sup>6</sup>



**Figura 3.** Curva J entre pressão arterial diastólica (PAD) e razão de chance (*Odds ratio* (OR)) para complicações cardiovasculares em pacientes com e sem revascularização miocárdica. Os pacientes revascularizados apresentaram OR mais baixos para complicações cardiovasculares. Fonte: Messerli et al.<sup>6</sup>

**Tabela 1.** Estudo INVEST: resultados do controle rigoroso, usual e sem controle da pressão arterial.

Desfecho	Controle rigoroso (%)	Controle usual (%)	Não controlado (%)
Morte, IAM, AVC (primário)	12,7	12,6	19,8
Todas as causas de mortalidade	11,0	10,2	15,4

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

eventos adversos decorrentes de uma terapêutica anti-hipertensiva agressiva, com redução mais acentuada da PAD, sejam significantes em relação aos benefícios da redução da PAS.<sup>6</sup>

Grassi et al. consideram que, apesar dos ajustes em relação às diferenças demográficas e clínicas entre os grupos, os ensaios clínicos *post hoc* não podem escapar do fato de que os pacientes com níveis mais baixos de PA com o tratamento poderiam desde o início apresentar risco cardiovascular mais elevado.<sup>24</sup> Esse fato pode justificar tanto a excessiva redução da PA quanto o aumento de incidência de DCV. Na verdade, essa ideia é apoiada na evidência de que diversos estudos apresentaram curva J também no grupo placebo.<sup>18</sup> As análises *post hoc* mostram, consistentemente, que o nadir das curvas J está compreendido numa ampla faixa de valores de PAS entre 120 e 140 mmHg e PAD entre 70 e 80 mmHg, sugerindo que nesses intervalos as diferenças quanto à proteção cardiovascular são pequenas.<sup>25</sup> Isso corrobora os resultados de estudos observacionais que mostram que a relação entre PA e eventos cardiovasculares é linear quando os eventos são quantificados numa escala logarítmica, o que implica menores diferenças absolutas nos valores da PA.<sup>8</sup>

## CURVA J E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM IDOSOS

Apesar de os ensaios clínicos em idosos mostrarem redução de eventos cardiovasculares em pacientes tratados ativamente, em muitos estudos, a PAS permanece  $> 140$  mmHg.<sup>26</sup> Considerando as evidências de que em idosos relativamente saudáveis as metas de PA abaixo de 140 mmHg são factíveis, diversos estudos descreveram a curva J neste grupo populacional.<sup>27</sup> O estudo Syst-Eur em idosos com hipertensão sistólica isolada (HSI) mostrou curva J entre PAD e eventos cardiovasculares apenas em pacientes que apresentavam DAC, desde a fase de inclusão, sem viés de confundimento com a PAS atingida.<sup>28</sup> Os resultados do estudo SHEP mostraram que para o grupo tratado ativamente ocorreu redução de 5 mmHg na PAD, com aumento do risco de AVE, DAC e DCV.<sup>29</sup> Níveis mais baixos de PAD associaram-se ao aumento da incidência de DCV com significativos efeitos quando a PA estava abaixo de 70 mmHg e mais acentuados com PA menor que 60 mmHg. De fato, valores de PAD abaixo de 55 mmHg aumentaram o risco relativo de eventos CV em duas vezes. O estudo ZODIAC não mostrou curva J, mas para cada redução de 10 mmHg na PAS e PAD o risco de mortalidade aumentou 20 e 26%, respectivamente, em diabéticos idosos.<sup>30</sup>

Em idosos, a HAS apresenta-se frequentemente sob a forma de hipertensão sistólica isolada.<sup>31</sup> No estudo de Framingham, essa prevalência foi estimada em 65% dos idosos, e nestes o risco CV cresceu com o aumento da pressão de

pulso. Inicialmente, a elevação da PAS era considerada como um fenômeno natural do envelhecimento, mas, posteriormente, passou a ser reconhecida como um importante fator de risco cardiovascular.

A HSI é predominantemente observada em idosos por causa do aumento da rigidez arterial. O tratamento agressivo, com redução excessiva da PAD, favorece a expressão da curva J. Protogerou et al. investigaram se nos idosos essa associação correspondia a um simples epifenômeno de aumento da rigidez arterial e/ou por causa do comprometimento da função cardíaca.<sup>21</sup> Em uma coorte de 331 pacientes hospitalizados com mais de 70 anos ( $85 \pm 7$  anos), foram avaliadas a velocidade da onda de pulso (VOP), a PP e a função cardíaca pela ultrassonografia. Em seguimento de dois anos, 110 indivíduos morreram. Não foram observadas associações entre prognóstico com PAS, PP ou VOP. No entanto, foi descrita curva J entre PAD e mortalidade global e cardiovascular. A análise de regressão de Cox mostrou que os pacientes do primeiro tercil da PAD ( $\leq 60$  mmHg) tiveram maior mortalidade, configurando esse nível pressórico como preditor de mortalidade independente de outros fatores de risco CV. A análise de regressão multivariada mostrou que o aumento da idade e os baixos níveis de resistência periférica total, e não a função ventricular, foram os principais determinantes da PAD baixa. Foi observado um nível "ótimo" de PAD de 70 mmHg em indivíduos com HSI. Demonstrou-se que no idoso frágil, PAD  $\leq 60$  mmHg é associada com a menor sobrevivência independentemente da rigidez das grandes artérias e da função ventricular esquerda, sugerindo a importância e necessidade de uma terapêutica anti-hipertensiva mais racional, baseada não apenas nos níveis e metas da PAS.<sup>21</sup>

Fagard et al. realizaram um estudo clínico duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, com 2.358 idosos portadores de HSI, no qual os pacientes receberam placebo e droga ativa.<sup>28</sup> As taxas de mortalidade não cardiovascular, mortalidade cardiovascular e de eventos cardiovasculares foram, respectivamente de 11,1; 12,0 e 29,4 por 1.000 doentes/ano com tratamento ativo ( $n = 2.358$ ) e respectivamente de 11,9; 12,6 e 39,0 com placebo ( $n = 2.225$ ). A mortalidade não cardiovascular foi maior com níveis baixos de PAD com o tratamento ativo ( $p < 0,005$ ) e também com placebo ( $p < 0,05$ ). Foram observadas taxas de risco menores com PAD na faixa de 60–65 mmHg, com risco relativo de 1,15 (IC95% 1,00–1,31) versus 1,28 (IC95% 1,03–1,59), com placebo. Valores baixos de PAD com o tratamento ativo associaram-se com aumento de risco de eventos CV, mas apenas em pacientes que apresentavam DAC desde o início do estudo.<sup>28</sup> Em conclusão, esses resultados suportam a hipótese de que o tratamento anti-hipertensivo pode ser intensificado para prevenir eventos cardiovasculares, quando a PAS não está

sob controle em pacientes idosos com HSI, pelo menos até a PAD atingir 55 mmHg. No entanto, uma abordagem prudente se justifica em pacientes com DAC associada, quando a PAD não deve ser reduzida a valores abaixo de 70 mmHg. A Tabela 2 mostra os resultados dos ensaios clínicos acima descritos sobre curva J e infarto do miocárdio, mas não para AVE, em idosos hipertensos.

### ESTUDOS SEM CLARA EVIDÊNCIA ENTRE CURVA J E PAD

Embora diversos estudos tenham descrito curva J entre PAD e complicações cardiovasculares, em outros tal fenômeno não foi claramente demonstrado (Tabela 3).

Coope et al. não observaram aumento de complicações cardiovasculares com a redução da PAS ou PAD.<sup>32</sup> Em contraste, os AVEs foram reduzidos em 58%. Achados semelhantes também foram relatados por outros investigadores.<sup>33,34</sup> No entanto, a maioria desses estudos não foi delineada primariamente com o objetivo de demonstrar curva J entre PAD ou PAS e complicações cardiovasculares.

### METAS DA PRESSÃO ARTERIAL EM IDOSOS

A intensa redução da PA pode ser mais prejudicial em pacientes idosos com HSI em razão da ocorrência da curva J. No estudo SHEP, uma redução de 5 mmHg na PAD aumentou significativamente o risco de AVE em 14%, de DAC em 8%, e de DCV em 11%.<sup>29</sup> Como referido anteriormente, a análise secundária dos dados do INVEST (n = 22.576), que analisou pacientes com hipertensão e DAC randomizados para verapamil SR ou atenolol, mostrou que a redução intensa da PAD causou aumento de risco para morte por todas as causas e infarto do miocárdio, mas não para AVE.<sup>35</sup> No estudo HYVET, pacientes com PAS < 140 mmHg foram excluídos, e a meta da PA foi de

150/80 mmHg.<sup>36</sup> O estudo japonês JATOS, realizado com o objetivo de avaliar a PAS ideal em idosos hipertensos, comparou a terapêutica de intensidade moderada com a menos intensa. Não foram observadas diferenças na incidência de eventos entre os pacientes com PAS < 140 mmHg comparados àqueles com PAS > 140 mmHg, sugerindo que em idosos não há razão para reduzir a PAS < 140 mmHg.<sup>37</sup> Em relação às metas pressóricas, Zanchetti et al. destacam a incerteza da recomendação de baixar a PA < 140 mmHg em todos os pacientes hipertensos, incluindo os idosos, e < 130 mmHg em diabéticos e pacientes de alto risco, baseados na insuficiência de evidências quanto aos benefícios da intensa redução da PA.<sup>25</sup> Estudos posteriores sugerem que o controle rígido da PAS em diabéticos não se acompanha de reais benefícios quanto aos desfechos cardiovasculares comparados a controles normais.<sup>38,39</sup>

Bryan Williams alerta quanto à necessidade de cautela na aceitação de tais fatos, pois existem fatores confundidores nos estudos sobre curva J os quais precisam ser avaliados sob a ótica de regressão multivariada. Destaca que é necessário reconhecer que os dados mostram associação entre baixa PAD e risco cardiovascular, mas não provam que a PAD causa esse risco. Ao contrário, admite que é mais provável que os pacientes com PAD baixa tinham níveis basais baixos de PAD desde a inclusão no estudo.<sup>40</sup>

Níveis basais baixos de PAD identificariam automaticamente uma coorte de pacientes de alto risco cardiovascular. Assim, Williams reafirma que o risco de eventos não seria, necessariamente, causado pelos níveis baixos de PAD, mas, sobretudo, pelo fato de esses níveis reduzidos serem preditores de eventos, considerando que a PAD coexiste paralelamente a múltiplos fatores confundidores. Enfatiza que os dados desses estudos parecem consistentes e persuasivos, mas questiona

**Tabela 2.** Ensaios clínicos com evidência de curva J para infarto do miocárdio, mas não para acidente vascular encefálico em hipertensos idosos.

Estudo	Pacientes	Idade	Seguimento (anos)	PAD basal	DAC	Efeito da curva J		
						IM	AVE	PAD mmHg
Messerli et al. <sup>15</sup>	22.756	66	2,7	86	Sim	Sim	Não	76 – 86
Protogerou et al. <sup>21</sup>	331	85	3 – 4	–	Sim	Sim	Não	< 70
Fagard et al. <sup>28</sup>	4.695	70	1 – 8	85	Sim	Sim	Não	70 – 75

PAD: pressão arterial diastólica; IM: infarto do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; AVE: acidente vascular encefálico. Fonte: Chrysant e Chrysant<sup>35</sup>

**Tabela 3.** Ensaios clínicos sem evidência de curva J em hipertensos idosos.

Estudo	Pacientes	Idade	Seguimento (anos)	PAD basal	DAC	Efeito da curva J		
						IM	AVE	PAD mmHg
Coope et al. <sup>32</sup>	884	60 – 79	4,4	98	Sim	Sim	Não	80 – 89
Lubsen et al. <sup>33</sup>	7.661	63	4,9	85	Sim	Sim*	Não	85
Psaty et al. <sup>34</sup>	4.702	72,6	6,7	71	Não	Não	Não	62

PAD: pressão arterial diastólica; IM: infarto do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; AVE: acidente vascular encefálico. \*Apresentou tendência. Fonte: Chrysant e Chrysant<sup>35</sup>

se seriam corretos. Especificamente sobre a hipertensão em idosos, esclarece que a partir dos 40–50 anos, a PAD tende a diminuir e a PAS a aumentar, com o aumento da pressão de pulso, fato mais acentuado em diabéticos.<sup>40</sup>

Assim, haveria uma sequência com um somatório de fatores: PAD mais baixa, mais idade, mais diabetes, pressão de pulso maior e conseqüente aumento de risco. Ao questionar se deve baixar a PA de um idoso com 180/70 mmHg, afirma que as diretrizes dizem que sim, mas, se o paciente for portador de DAC, a única forma de discutir a questão da curva J é definir se é seguro tratar pacientes com baixa PAD por meio de estudos com adequado delineamento.

Reafirma que o perigo de assumir a curva J para PAD com base em estudos com fatores confundidores é minar o tratamento daqueles com HSI, com maior risco absoluto de eventos e com maior benefício de tratamento.<sup>40</sup> Considerando que existe um ponto de PAD/PAS muito baixo para manter a vida, observa que o desafio é definir melhor os limites da intervenção e os grupos mais suscetíveis à redução da PA de forma mais agressiva. Conclui ainda que estudos de associação não podem ser usados para estabelecer recomendações de tratamento ou, pior, alarmar os médicos para “subtratar” pacientes com hipertensão sistólica isolada.

## CONCLUSÕES

Os dados apresentados permitem afirmar que: (1) a curva J existe para PAD em pacientes com DAC; (2) não há evidências de que a curva J exista em condutas terapêuticas de baixar PA para prevenir AVC; (3) não existem dados para afirmar que durante o tratamento anti-hipertensivo, após se alcançar a PA de 140x90 mmHg, quanto menor a pressão, melhor o prognóstico cardiovascular em relação à PAD.<sup>6</sup>

Existem evidências suficientes para recomendar que a PAS deva ser reduzida para valores inferiores a 140 mmHg e a PAD abaixo de 90 mmHg em todos os hipertensos, sejam de baixo a moderado risco ou de alto risco cardiovascular. A recomendação das diretrizes anteriores para metas abaixo de 130 mmHg em diabéticos e pacientes com muito alto risco cardiovascular não está suficientemente apoiada em evidências clínicas.<sup>24</sup>

Ainda não temos dados para afirmar que durante o tratamento anti-hipertensivo, após atingirmos os valores de 140/90 mmHg, quanto menor a pressão, melhor para o prognóstico cardiovascular, principalmente quando se trata da PAD. O paciente deve ser abordado considerando as suas características individuais, desde gênero, raça, idade, comorbidades até os aspectos socioculturais. A redução para limites inferiores a 140/90 mmHg já representa uma vitória

no tratamento da hipertensão arterial, visto que menos de 1/3 atingem essa meta.<sup>41</sup>

O surgimento da curva J com níveis baixos de PA não é um fenômeno uniforme em todos os pacientes. Os idosos de elevado risco cardiovascular, diabéticos, portadores de DAC ou hipertrofia ventricular esquerda são mais suscetíveis a desenvolver a curva J quando a PA é reduzida abaixo de um nível crítico. Por outro lado, os jovens saudáveis com hipertensão não complicada podem tolerar níveis mais baixos de PA sem apresentar o efeito da curva J. No entanto, quando os médicos estão lidando com pacientes idosos e de alto risco devem abster-se de tratar a PA agressivamente, a fim de não reduzir os níveis pressóricos abaixo de 130/80 mmHg até que novas evidências estejam disponíveis.<sup>42</sup>

## REFERÊNCIAS

- Freitas EV, Brandão AA, Campana EM. Hipertensão arterial no idoso. In: Freitas EV, Py L, Cançado FAX, Doll J, Gorzoni ML. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 436-54.
- Taddei CFG, Ramos LR, de Moraes JC, et al. Estudo multicêntrico de idosos atendidos em ambulatórios de Cardiologia e Geriatria de instituições brasileiras. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(5):327-33.
- Kannel WB, Gordon I. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med.* 1978;54(6):573-91.
- Fodor JG. Hypertension in the elderly. *Geriatrics & Aging.* 2002;5(9):50-4.
- SBC, SBH, SBN - Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;1(Supl.1):1-51.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144(12):884-93.
- Kannel WB, Gordon T, Schwaartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1971;27(4):335-46.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins 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.
- Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet.* 1979;1(8121):861-5.
- Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias EJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet.* 1987;1(8533):581-4.
- Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H. Treatment induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1989;262(7):920-4.
- Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *JAMA.* 1987;258(13):1768-76.
- Farnett L, Muldrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA.* 1991;265:489-95.
- Rosendorff C. The J-curve revisited. *Hypertension.* 2008;51:e34.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144:884-93
- Hakala SM, Tilvis RS. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study. *Eur Heart J.* 1998;19:1872-8.
- Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM, Taylor JO, Wallace RB, Blazer D, Berkman LF, Evans DA, Kohout FJ, Lemke JH, Scherr PA, et al. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology. *Aging (Milano).* 1993;5(1):27-37.
- Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med.* 2002;136:438-48.
- Tuomilehto J, Ryyänänen OP, Koistinen A, Rastenyte D, Nissinen A, Puska P. Low diastolic blood pressure and mortality in a population-based cohort of 16913 hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hypertens.* 1998;16:1235-42

20. Greenberg JA. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure. *J Hypertens*. 2003;21:49-56.
21. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Ledwala K, Filipovsky J, Henry O, Ducimetiere P, Blacher J. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension*. 2007;50:172-80.
22. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:130-8.
23. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med*. 2000;160:2765-72.
24. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G. The "J Curve" Problem Revisited: Old and New Findings. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(4):290-6.
25. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
26. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. Antihypertensive treatment and blood pressure in diabetic and nondiabetic patients: the lower, the better? *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S304-7.
27. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
28. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2007;167:1884-91.
29. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9.
30. Van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing*. 2010;39:603-9.
31. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132:233-7.
32. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1145-51.
33. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005;23:641-8.
34. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, O'Leary DH, Bryan RN, Anderson M, Lumley T. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2001;161:1183-92.
35. Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of Lowering Blood Pressure to Prevent Stroke versus to Prevent Coronary Events. *Am J Cardiol*. 2010;106:825-9.
36. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
37. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.
38. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
39. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*
40. Williams B. Hypertension and the J-Curve. *JACC*. 2009;54(20):1835-6.
41. Póvoa R, Souza D. Ainda o conceito da curva J entre a pressão arterial e a doença arterial coronária. *Revista Factores de Risco*. 2010;17:72-5.
42. Chrysant SG. Current status of aggressive blood pressure control *World J Cardiol*. 2011;3(3):65-71.

# Avaliação da segurança e eficácia da combinação ramipril/anlodipino *versus* anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial: estudo ATAR-MAPA

*Evaluation of security and efficiency of the combination ramipril/amlopidine versus amlopidine in monotherapy for the treatment of arterial hypertension by the outpatient monitoring of blood pressure: study ATAR-ABPM*

Fernando Nobre<sup>1</sup>, Roberto D Miranda<sup>2</sup>, Décio Mion Junior<sup>3</sup>, João C. Rocha<sup>4</sup>, Oswaldo Kohlmann Junior<sup>2</sup>, Marco A. M. Gomes<sup>5</sup>, José F. K. Saraiva<sup>6</sup>, Celso Amodeo<sup>7</sup>, Bráulio Luna Filho<sup>2</sup>

## RESUMO

O objetivo do estudo é comparar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa ramipril/anlodipino e do anlodipino em monoterapia para o tratamento de hipertensão arterial. Após um período de duas semanas de retirada de anti-hipertensivos e uso de placebo (*washout*), 265 pacientes hipertensos com idades entre 40 e 79 anos foram randomizados para iniciar tratamento com 2,5/2,5 mg de ramipril/anlodipino em combinação fixa ou 2,5 mg de anlodipino, que foram titulados para 5/5 mg e 10/10 mg de ramipril/anlodipino, ou 5 e 10 mg de anlodipino, se necessário. No total, 131 pacientes foram randomizados para terapia combinada e 134 para monoterapia sem diferenças significativas entre os grupos nas características basais e nos níveis de pressão arterial (PA) inicial. A redução média da PA sistólica nos períodos do dia ( $20,36 \pm 13,42$  *versus*  $15,86 \pm 12,71$  mmHg;  $p = 0,003$ ) e da noite ( $17,6 \pm 17,61$  *versus*  $14,09 \pm 14,32$  mmHg;  $p = 0,051$ ), avaliada pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), foi significativamente maior no grupo tratamento com combinação fixa. A redução média da PA diastólica durante o dia à MAPA ( $11,28 \pm 8,29$  *versus*  $8,96 \pm 8,16$  *versus* mmHg;  $p = 0,009$ ) foi maior no grupo terapia combinada, mas não durante a noite ( $8,42 \pm 11,16$  mmHg *versus*  $7,70 \pm 8,63$ ;  $p = 0,567$ ). A redução média da PA sistólica e diastólica em 24 horas à MAPA

## ABSTRACT

This study aims to compare the efficacy and tolerability of a fixed-dose ramipril/amlopidine combination and amlodipine monotherapy for the treatment of hypertension. After a 2-week placebo washout, 265 hypertensive patients aged 40 to 79 years were randomized for 2.5/2.5 mg ramipril/amlopidine or 2.5 mg amlodipine, titrated to ramipril/amlopidine 5/5 mg and 10/10 mg, or amlodipine 5 and 10 mg, if necessary. A total of 131 patients were assigned to combination therapy, and 134 to monotherapy with no significant differences among them in basal characteristics and blood pressure (BP) levels at the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Mean reduction in daytime ( $20.36 \pm 13.42$  *versus*  $15.86 \pm 12.71$  mmHg;  $p = 0.003$ ) and night-time systolic BP on ABPM ( $17.6 \pm 17.61$  *versus*  $14.09 \pm 14.32$  mmHg;  $p = 0.051$ ) were significantly higher in the combination therapy. Mean daytime diastolic BP reduction on ABPM ( $11.28 \pm 8.29$  *versus*  $8.96 \pm 8.16$  *versus* mmHg;  $p = 0.009$ ) was greater in the combination group, but not at night-time ( $8.42 \pm 11.16$  mmHg *versus*  $7.70 \pm 8.63$ ;  $p = 0.567$ ). Mean change in 24-h systolic and diastolic BP on ABPM were also greater in the combination treatment. Both treatments promoted a marked reduction in systolic and

Recebido em: 28/09/2012. Aprovado em: 09/10/2012

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Fundação Centro Médico de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas – Maceió (AL), Brasil.

<sup>6</sup>Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>7</sup>Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Fernando Nobre – Avenida Independência, 3.767 – CEP: 14026-150 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – E-mail: fernando.nobre@uol.com.br

Conflito de interesse: Este estudo foi patrocinado pela Libbs Farmacêutica Ltda. e todos os autores receberam bolsas de pesquisa pela participação. O Dr. Fernando Nobre foi reembolsado com participação em congresso, patrocinada pela Novartis, e recebeu incentivos para participar da pesquisa e para atuar como consultor, redator, ou orador da LIBBS, EMS, Novartis, Astra-Zeneca, Servier, Aché, Bayer e Sandoz.

também foi maior no grupo tratamento combinado. Ambas as opções terapêuticas promoveram redução significativa da PA sistólica e diastólica; porém, os resultados observados foram melhores no grupo de combinação fixa ramipril/anlodipino.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; hipertensão arterial; pressão arterial elevada; associação de medicamentos; anlodipino; ramipril.

diastolic BP, and the results observed were better in the ramipril/amlodipine combination group.

#### **KEYWORDS**

Ambulatory Blood Pressure Monitoring; hypertension; high blood pressure; combination therapy; amlodipine; ramipril.

## **INTRODUÇÃO**

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (CV) e acomete 25% da população adulta em todo o mundo,<sup>1</sup> e, no Brasil, a prevalência é de 32,5%.<sup>2</sup> Em razão de seu alto impacto sobre o risco de CV e sua maior prevalência em relação a outros fatores de risco, o controle rápido e efetivo da HA se faz necessário para reduzir a morbidade e a mortalidade das CV.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é o método mais adequado para a avaliação da pressão arterial (PA), porque permite a obtenção de medidas de PA ao longo de 24 horas durante atividades comuns do dia a dia e inclui informações relativas à vigília e ao sono. A MAPA obtém valores de PA mais reproduzíveis que os observados pela avaliação da PA no consultório, e proporciona uma avaliação mais abrangente da carga vascular da HA que a medida da PA de consultório.<sup>3,4</sup> A MAPA tem sido considerada como um método melhor para avaliar o efeito terapêutico dos agentes anti-hipertensivos<sup>5</sup> em relação à medida de consultório. Recentemente, a diretriz inglesa NICE 127 sobre HA<sup>6</sup> propôs uma maior utilização da MAPA em pacientes com PA de consultório em torno de 140/90 mmHg. Por este motivo, escolhemos a MAPA para comparar os efeitos anti-hipertensivos das opções de tratamento avaliadas neste estudo.

O presente estudo comparou a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa ramipril/anlodipino (grupo A) *versus* anlodipino em monoterapia (grupo B) no tratamento de hipertensão, avaliada por meio da MAPA.

## **MÉTODOS**

### **DESENHO DO ESTUDO**

O Estudo ATAR original (*The Assessment of combination Therapy of Amlodipine/Ramipril study*) foi randomizado, multicêntrico, duplo-cego, teve duração de 18 semanas e avaliou a eficácia da combinação ramipril/anlodipino em comparação com o anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial.<sup>5</sup>

### **POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Pacientes hipertensos em Estágio 1 ou 2, com idades entre 40 e 79 anos, participaram por duas semanas de uma fase de observação (*run-in*) na qual utilizaram placebo e com o tratamento anti-hipertensivo descontinuado. Após este período, pacientes com PA sistólica (PAS) em repouso  $\geq 160$  e  $\leq 199$  mmHg e/ou PA diastólica (PAD)  $\geq 95$  e  $\leq 114$  mmHg foram randomizados para uma das duas opções de tratamento da HA. Foram excluídos pacientes com: HA secundária; infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 12 meses; edema periférico significativo; valvopatia; insuficiência cardíaca sistólica; insuficiência renal ou hepática; índice de massa corpórea (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>; casos de intolerância conhecida aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC); e outras condições médicas que limitassem a capacidade de participação no estudo.

O fluxograma do estudo pode ser observado na publicação original do ATAR.<sup>5</sup> O estudo foi desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas Clínicas, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada instituição envolvida. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido no momento da triagem de todos os pacientes.

### **PROCEDIMENTOS**

Após o período de placebo de duas semanas (*run-in*), os pacientes foram randomizados para utilizar 2,5/2,5 mg/dia da combinação fixa ramipril/anlodipino ou 2,5 mg/dia de anlodipino em monoterapia, entre 8h e 11h da manhã. Pacientes com PA não controlada ( $\geq 140/\geq 90$  mmHg ou  $\geq 130/\geq 85$  mmHg, se diabético) nas semanas 4-12, independentemente da modalidade de tratamento selecionada, tiveram a dose titulada para 5/5 e 10/10 mg (anlodipino/ramipril), ou 5 e 10 mg (anlodipino), quando necessário, para o alcance desses alvos terapêuticos de controle da PA. A duração total do estudo foi de 18 semanas. Pacientes com PAS  $\geq 200$  mmHg ou PAD  $\geq 115$  mmHg em qualquer momento da análise foram retirados do estudo.

A MAPA foi realizada na fase de randomização e no final do estudo, sendo a braçadeira colocada no braço não-dominante (monitor oscilométrico Spacelabs 90207 – SpaceLabs, Redmond, WA, EUA) após validação de leitura pela comparação com a medida da PA obtida por esfigmomanômetro de mercúrio. A PA foi medida três vezes com cada dispositivo; a MAPA foi realizada apenas quando a diferença entre a PAD média obtida pelas duas técnicas era  $\leq 5$  mmHg.

O exame de MAPA foi feito em dia útil, com início entre às 8h e às 10h, e teve duração de  $24 \pm 2$  horas após a administração dos medicamentos em estudo. O monitor foi ajustado para obter leituras em intervalos de 15 minutos durante o dia e à noite. Valores atípicos (PAS < 70 ou > 250 mmHg; PAD < 40 ou > 140 mmHg; e pressão de pulso < 20 mmHg) foram eliminados da análise pelo sistema de registro da MAPA; nenhum dos valores foi excluído manualmente. Exames de MAPA com menos de 67 leituras foram repetidos. Os diâmetros das braçadeiras utilizadas foram selecionados de acordo com a circunferência do braço do paciente.

A escolha de doses iniciais menores da combinação ramipril/anlodipino (2,5/2,5 mg) e do anlodipino (2,5 mg) foi justificada pelo fato de que pacientes idosos ou com PA pouco aumentada podem controlar a HA com doses baixas de anti-hipertensivos, o que proporciona a vantagem do menor risco de efeitos adversos. Por outro lado, a maior parte dos pacientes do estudo necessitou de doses mais elevadas dos anti-hipertensivos avaliados para alcançar o alvo de controle da PA preconizado.

Neste estudo, 131 pacientes foram randomizados para terapia combinada (grupo A) e 134 para monoterapia (grupo B). Os dois grupos foram comparáveis em relação às características basais dos pacientes (Tabela 1). Nesta análise posterior (*post hoc*) do estudo ATAR original, 222 pacientes que foram submetidos à MAPA no início e no final do estudo foram incluídos (105 pacientes no grupo A e 117 no grupo B). Os exames de MAPA foram analisados detalhadamente, hora a hora e período a período.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Algumas variáveis foram avaliadas para verificar a homogeneidade dos grupos A e B; outras, para testar os efeitos de ambas as opções de tratamento e todas foram analisadas em relação à distribuição e à homocidasticidade a fim de permitir a escolha do teste estatístico mais adequado a ser aplicado. Todas as variáveis foram enviadas para análise por testes paramétricos.

#### RESULTADOS

Ambas as opções terapêuticas promoveram redução significativa da PA média de 24 horas, de acordo com a avaliação

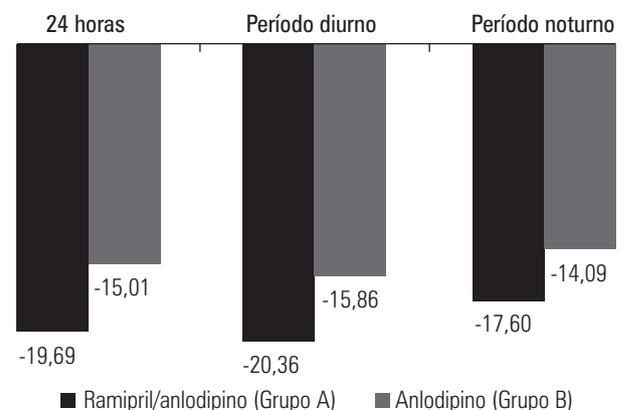
da MAPA. A redução da PA sistólica no final do estudo em relação ao período basal foi de  $19,69 \pm 13,03$  mmHg no grupo A, e  $15,01 \pm 12,34$  mmHg no grupo B ( $p = 0,005$ ). A redução da PA diastólica, foi de  $11,02 \pm 7,99$  mmHg no grupo A e  $8,56 \pm 7,76$  mmHg no grupo B ( $p = 0,019$ ). Os principais resultados da MAPA para PAS (média de 24 horas, período diurno e período noturno) podem ser observados na Figura 1.

No momento da conclusão do estudo, a proporção de pacientes em uso de diferentes doses dos anti-hipertensivos em avaliação foi similar nos dois grupos. No grupo A, as doses baixas, médias e altas foram utilizadas por 15,6, 24,8 e 59,6%

**Tabela 1.** Características basais da população do estudo.

	Ramipril/Anlodipino (Grupo A) (n=131)	Anlodipino (Grupo B) (n=134)
Idade (anos)	58,2 $\pm$ 8,9	59,0 $\pm$ 8,5
Sexo		
Homem, n (%)	57 (43,5)	50 (37,3)
Mulher, n (%)	74 (56,5)	84 (62,7)
Etnia, n (%)		
Branco	78 (59,5)	91 (67,9)
Negro	23 (17,6)	21 (15,7)
Asiático	3 (2,3)	3 (2,2)
Outros*	27 (20,6)	19 (14,2)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,7 $\pm$ 4,7	28,9 $\pm$ 4,0
MAPA		
Média (DP)		
PAS, mmHg	146,88 $\pm$ 15,09	144,87 $\pm$ 14,59
PAD, mmHg	90,60 $\pm$ 10,31	88,60 $\pm$ 10,13

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; \*incluindo miscigenados.



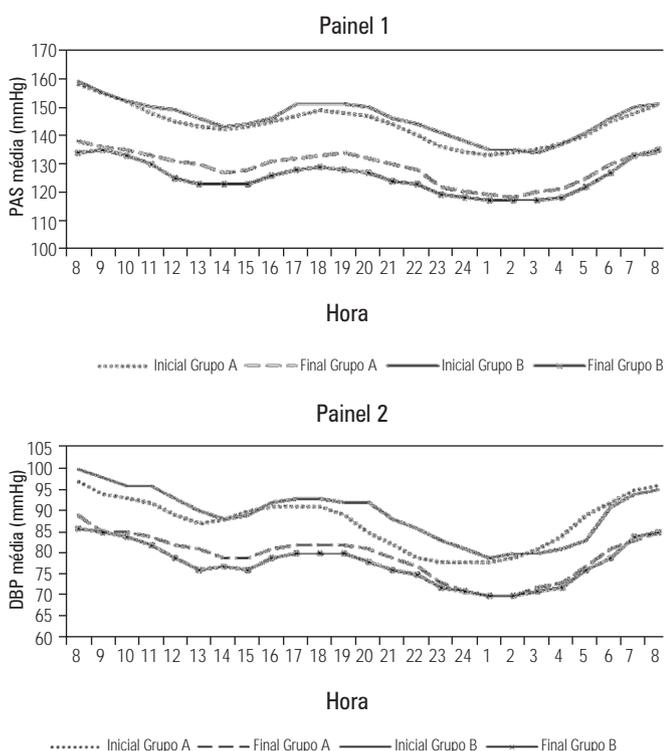
	24 horas	Período diurno	Período noturno
Valor p	0,005	0,003	0,051
IC95% Grupo A	$\pm 13,03$	$\pm 13,03$	$\pm 17,61$
IC95% Grupo B	$\pm 12,34$	$\pm 12,34$	$\pm 14,32$

**Figura 1.** Redução média da PA Sistólica após o tratamento – MAPA.

dos pacientes, enquanto que no grupo B por 11,3, 23,7 e 65%, respectivamente.

O perfil de variação da PA média de 24 horas analisado hora a hora está demonstrado na Figura 2. A proporção de pacientes com redução adequada dos níveis tensionais durante o sono (*dippers*) em relação à média do dia (> 10 e ≤ 20%) após o tratamento foi, no grupo A: 45,29% para PAS e 49,57% para PAD; e no grupo B: 41,02% para a PAS e 52,99% para a PAD.

A redução da PA demonstrada por ambas as opções de tratamento foi significativa. No entanto, os resultados do grupo combinação foram superiores aos da monoterapia. As duas modalidades de tratamento foram bem toleradas.



**Figura 2.** Variação da pressão arterial sistólica (painel 1) e Diastólica (painel 2) nos Grupos A e B antes e após o tratamento – MAPA de 24 horas.

## DISCUSSÃO

Este estudo, ATAR-MAPA, e uma análise do estudo original ATAR, demonstrou que a combinação fixa ramipril/anlodipino produziu uma redução mais significativa da PA do que o anlodipino em monoterapia, tanto na média de 24 horas como nos períodos diurno e noturno. Além disso, a incidência de reações adversas foi baixa em ambas as opções de tratamento, exceto pelo edema de membros inferiores (MMII), que foi mais frequente no grupo que utilizou anlodipino isoladamente. Estes achados foram possíveis pela análise mais detalhada dos dados observados nos exames de MAPA, realizados durante o estudo ATAR original. A PA foi avaliada ao longo das 24 horas e foram consideradas as particularidades dos períodos diurno e noturno, bem como as relacionadas às atividades dos pacientes durante o exame (Tabela 2).

O estudo ATAR original investigou os efeitos da combinação fixa ramipril/anlodipino em comparação com o anlodipino em monoterapia no controle da HA, e confirmou a ampla literatura sobre combinação de bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA): demonstrou melhor controle da PA, em comparação com o BCC isolado, com menor incidência de edema do tornozelo mesmo quando a dose mais alta de anlodipino (10 mg) foi utilizada nesta combinação fixa de anti-hipertensivos.

Estudos recentes enfatizaram a importância da obtenção do rápido controle da HA e reafirmaram a importância da combinação inicial de anti-hipertensivos visando a esse fim, à redução do risco CV e de ocorrência de lesão aos órgãos-alvo da HA.<sup>7</sup> A combinação fixa de anti-hipertensivos tem sido recomendada pelas diretrizes atuais sobre hipertensão para permitir o controle mais rápido e efetivo da HA.<sup>8</sup>

As vantagens do tratamento da hipertensão com combinação fixa de anti-hipertensivos que apresentam mecanismos de ação complementares incluem: necessidade de menor dose de ambos os componentes da formulação, menos reações adversas ao tratamento, aumento da eficácia terapêutica anti-hipertensiva, aumento da duração da ação terapêutica, mais rapidez para obtenção do controle da HA, menor custo proporcional do tratamento, manutenção da flexibilidade posológica e maior adesão ao tratamento.

**Tabela 2.** Comportamento da variação da PA entre os períodos diurno e noturno após o tratamento (proporção de *dippers*).

Período diurno x Período noturno (%)	Ramipril/Anlodipino Grupo A		Anlodipino Grupo B	
	Sistólica n (%)	Diastólica n (%)	Sistólica n (%)	Diastólica n (%)
0 – 10	50 (42,71)	39 (33,33)	52 (44,44)	37 (31,62)
> 10 – 20	53 (45,29)	58 (49,57)	48 (41,02)	62 (52,99)
> 20	3 (2,56)	17 (14,52)	1 (0,85)	9 (7,69)
< 0	11 (9,40)	3 (2,56)	16 (13,67)	9 (7,69)

Devido aos efeitos vasodilatador e diurético dos BCC, como o anlodipino, ocorre aumento da produção de renina endógena. Além disso, como os BCC promovem dilatação arteriolar específica, sem venodilatação pós-capilar compensatória, costuma ocorrer edema perimaleolar de intensidade proporcional à dose de BCC utilizada. Em contrapartida, os antagonistas do SRAA, como o ramipril, tendem a neutralizar essas ações negativas do BCC, uma vez que dilatam simultaneamente tanto as artérias pré-capilares como as vênulas pós-capilares, contribuindo assim para reduzir o risco de edema de MMII provocado pelos BCC. Por seu mecanismo intrínseco, ao contrário dos BCC, os antagonistas do SRAA reduzem a produção e/ou os efeitos da renina.

Diversos estudos avaliaram as combinações entre antagonistas do SRAA e anlodipino, em comparação com a monoterapia à base de anlodipino, e foram uniformes em demonstrar melhor controle da PA e redução da incidência de edema de MMII pela combinação desses agentes. Em nosso estudo ATAR-MAPA, a incidência de eventos adversos foi baixa nos dois subgrupos do estudo, exceto pelo edema de tornozelo que, conforme já era esperado, foi bem mais pronunciado no grupo que utilizou anlodipino em monoterapia do que na combinação.

Estudo recente avaliou o tratamento com anlodipino (10 mg/dia) e/ou olmesartana (20 ou 40 mg/dia), e mostrou que a combinação reduziu de forma mais eficaz os níveis de PA que o anlodipino isoladamente. Ainda, a incidência de edema de MMII foi de quase 37% no grupo anlodipino isolado, e caiu para 24% no braço combinação.<sup>9</sup>

No mesmo sentido, outros estudos que avaliaram a combinação de alisquireno (300 mg/dia) e anlodipino (10 mg/dia)<sup>10</sup>, e de benazepril com anlodipino<sup>11</sup>, também mostraram melhor controle da PA no grupo de associação. Além disso, edema de tornozelo clinicamente evidente foi mais incidente nos pacientes tomando apenas anlodipino quando comparado com os dos braços de associação.

Em um estudo maior (n = 2.500), valsartana (40, 80, 160 ou 320 mg/dia) e anlodipino (2,5 ou 5 mg/dia) foram comparados isoladamente e em suas possíveis combinações de dose. A associação desses agentes, mesmo em doses mais elevadas, foi mais eficaz no controle da PA e demonstrou menor incidência de edema de MMII que o anlodipino isoladamente.<sup>12</sup>

Mesmo em populações específicas, como a afroamericana, a combinação de valsartana (160 ou 320 mg/dia) com anlodipino (5 ou 10 mg/dia) foi superior ao anlodipino em monoterapia nessas mesmas doses no controle de PA em pacientes com hipertensão estágio 2.<sup>13</sup> Em populações orientais, o anlodipino (5 ou 10 mg/dia) associado à losartana (50 mg/dia) demonstrou maior eficácia no controle de hipertensão após oito semanas de tratamento do que o anlodipino ou a losartana em monoterapia.<sup>14</sup>

Também demonstramos neste estudo que o perfil circadiano natural da PA de ambos os subgrupos foi mantido, com um nível excelente de redução da PA noturna proporcionado pelo tratamento.

Neste contexto, O'Brien et al.<sup>15</sup> relataram em 1998, pela primeira vez, que um perfil circadiano de PA anormal com menor redução dos níveis tensionais noturnos (padrão não-*dipper*) aumentou o risco de AVC. Estudos mais recentes demonstraram a correlação entre a não redução adequada da PA noturna e o pior prognóstico da hipertensão.<sup>16</sup> De modo específico, foi observado melhor prognóstico quando o padrão circadiano natural de redução noturna da PA foi mantido (status *dipper*), com uma redução de pelo menos 10 – 20% nos níveis da PA no período noturno em relação ao diurno, principalmente em pacientes hipertensos.

As principais limitações deste estudo foram o pequeno tamanho da amostra, a taxa de retirada do estudo (16,3%) e a faixa etária relativamente jovem da população avaliada (58,6 ± 8,7 anos).

Em adição aos benefícios já amplamente demonstrados pela literatura, os resultados deste estudo fornecem uma base forte para a indicação desta combinação fixa de ramipril com anlodipino como boa opção para o tratamento de hipertensão arterial.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao laboratório LIBBS farmacêutica pelo patrocínio deste projeto e às seguintes pessoas por sua contribuição a este trabalho: Uilho A. Gomes, pelas análises estatísticas; Jairo Borges e David Brasil, por suas sugestões em relação ao desenho e execução do estudo; Debora G. Rodrigues, por sua ajuda intelectual com este manuscrito; e aos médicos participantes: Roberto D. Miranda, Décio Mion Jr, João Carlos Rocha, Oswaldo Kohlmann Jr, Marco A. M. Gomes, José F. K. Saraiva, Celso Amodeo e Bráulio Luna Filho.

## REFERÊNCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:553.
3. Nobre F, Coelho EB. 3 decades of AMBP--24-hour ambulatory monitoring of blood pressure. Paradigm changes in the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:428-34.
4. White WB. Expanding the use of ambulatory blood pressure monitoring for the diagnosis and management of patients with hypertension. *Hypertension*. 2006;47:14-5.
5. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther*. 2008;30(9):1618-28.
6. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
7. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.

8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
9. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30:587-604.
10. Fogari R, Mugellini A, Preti P, Malamani G, Perrone T, Derosa G. Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hypertension*. 2010;28:102.
11. Kuschnir E, Acuña E, Sevilla D, et al. Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther*. 1996;18:1213-24.
12. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:563-80.
13. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21:220-4.
14. Kim SH, Ryu KH, Lee NH, et al. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. *BMC Res Notes*. 2011;4:461.
15. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988;13:397.
16. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47:149-54.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (RevBrasHipertens) é uma publicação trimestral do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados Bireme-Lilacs. Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão arterial, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como contribuições originais, desde que tenham sido analisados pelo Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, os quais assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. Entretanto, após a publicação, os direitos de reimpressão passam a ser de propriedade da revista. Os textos devem ser inéditos, terem sido objeto de análise dos autores, não podendo ser reproduzidos sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como contribuições originais devem ser encaminhados por meio eletrônico para o e-mail: rbh@zeppelini.com.br.

Serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial somente os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas a seguir especificadas e que se coadunam com a quinta edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15. O respeito a essas normas é uma condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos como mostra a seguir:

- digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
- escrito em português, de acordo com a ortografia vigente – somente os artigos destinados à seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
- conter nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência e uma declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos coautores;
- digitados em Microsoft Word for Windows (inclusive tabelas e textos das figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados.
- conter declaração de conflito de interesses e fonte de financiamento.

A **Rev Bras Hipertens** é constituída dos seguintes tipos de publicações: Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Cartas ao Editor, Casos Clínicos, Editoriais e artigos de interesse sobre temas específicos e relevantes solicitados por seu Editor ou pelo Conselho Editorial e seção Pós-Graduação.

Cada uma dessas diferentes formas de publicação é regida por normas estabelecidas, as quais serão logo apresentadas.

- Seção 'Como eu faço': são aceitos artigos originais descrevendo a experiência dos autores na abordagem de diferentes situações clínicas relacionadas à hipertensão, desde metodologias aplicadas até a avaliação clínica e a terapêutica. Em linguagem objetiva e prática, os artigos devem ter quatro páginas digitadas, com caracteres Arial 12 e, no máximo, cinco referências.
- Seção 'Pós-Graduação': são publicados resumos de tese de diferentes universidades brasileiras relacionadas ao tema hipertensão, servindo como uma fonte de divulgação dos trabalhos desenvolvidos na área de hipertensão arterial no Brasil. Os autores deverão enviar o resumo da tese em português com no máximo 250 palavras, informando o nome do autor, do orientador e da Instituição em que a tese foi realizada. Os resumos serão considerados para publicação quando ocorrerem até um ano antes do envio.
- Seção 'Artigo original': textos inéditos espontaneamente enviados por seus autores envolvendo os tipos de pesquisa direta ou indiretamente relacionada à hipertensão arterial, incluindo seres humanos e experimental, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – N Engl J Med. 1997;336:309-15 e as disposições expressas nos itens abaixo.

Para a publicação, os manuscritos deverão obedecer às seguintes normas: no máximo dez autores; o título deverá ter no máximo 250 caracteres (incluindo espaços); devem ser enviados Resumo e *Abstract*, mantendo-se a fidelidade entre ambos, sendo que o resumo terá 300 palavras; o texto completo deverá ter no máximo 7.000 palavras (incluindo referências); as referências deverão ter no máximo 40 e são permitidas apenas oito tabelas e figuras no total de ambas.

O manuscrito submetido para publicação deverá também obedecer aos próximos quesitos.

## PÁGINA DE ROSTO

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; título resumido com até 50 caracteres; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Devem ser estruturados em: Fundamentos, Objetivo, Materiais e Métodos, Resultados e Conclusões. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

## TEXTO

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

## ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

## REFERÊNCIAS

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

- Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

## CRITÉRIOS EDITORIAIS

### ARTIGOS DE REVISÃO

Devem ser enviados somente quando solicitados pelo Editor Convidado, versando sobre o tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- número de autores – no máximo dez;
- título – no máximo até 300 caracteres (incluindo espaços);
- título resumido – no máximo até 50 caracteres (incluindo espaços);
- Resumo/*Abstract* (português e inglês);
- número máximo de palavras no resumo – 300;
- texto completo – no máximo 7.000 palavras (incluindo bibliografia);
- referências – número máximo permitido 40;
- tabelas e figuras – no máximo oito no total de ambas.

### ARTIGOS ORIGINAIS

Também deverão ser apresentados em conformidade com as características estabelecidas a seguir.

#### *Página de rosto*

Deverá ser composta por título em português e inglês, os quais devem ser concisos e informativos; nomes completos de todos os autores e nome da instituição a que eles estão afiliados.

Em seguida, devem aparecer Resumo e *Abstract*, com limite de 300 palavras, obedecendo explicitamente ao conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive das palavras abreviadas. Inserir pelo menos três e, no máximo, cinco palavras-chave, em português, e *keywords*, em inglês, utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*.

#### *Texto*

Deverá ser escrito em português em conformidade com as normas gramaticais vigentes. As contribuições internacionais deverão ser submetidas em língua inglesa. Em ambas as condições, o número de palavras não poderá ultrapassar 7.000, incluindo as referências.

#### *Ilustrações, quadros e tabelas*

As ilustrações, os quadros e as tabelas devem ser citados no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-los ao indispensável para a melhor comunicação.

As figuras devem ser enviadas como fotografias em arquivo eletrônico, com características que permitam reprodução gráfica de boa qualidade, devendo trazer a identificação do programa utilizado para sua produção, por exemplo, PowerPoint, Photoshop etc. A publicação das figuras e das tabelas coloridas é restrita a situações em que as cores são indispensáveis, sendo os custos de produção de responsabilidade do autor, quando assim desejar.

As tabelas e os quadros devem ser elaborados de maneira autoexplicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos.

A legenda deve estar na parte inferior tanto das tabelas quanto das figuras e dos quadros.

#### Referências

Referências citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação (supraescritas) e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Os autores devem ser citados em números com até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se houver sete ou mais. De acordo com a fonte consultada, o autor deverá valer-se das orientações apresentadas aqui.

- Artigo de revistas – sobrenomes e iniciais dos autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de et al.), título do artigo, nome da revista abreviada, ano, volume, primeira e última páginas, conforme exemplo:

Nobre F, Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr R. Antihypertensive agents have differentiability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*. 2006;19:1079-83.

Para citação de outras fontes de referências, consultar os *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e deve ser apenas aludida no texto, entre parênteses. O texto poderá sofrer revisão por parte do Conselho Editorial, sem

interferências no seu significado e conteúdo para concisão, clareza e compreensão.

#### 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.

#### CARTAS AO EDITOR

Breves comunicações contendo, no máximo, duas laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial, tamanho 12, que reflitam opinião do autor ou de seus autores de assuntos relevantes.

#### CASOS CLÍNICOS

Apresentação de Casos Clínicos reais que possam contribuir para o aprendizado e a difusão de conhecimentos afeitos à hipertensão arterial ou assuntos afins.

Os casos deverão ter documentação e, preferencialmente, deverão ser ilustrados por figuras, imagens e/ou tabelas para melhor compreensão das mensagens neles contidas. Não poderão ultrapassar cinco laudas, com espaçamento de 1,5, letras tipo Arial e tamanho 12.

#### EDITORIAIS E ARTIGOS DE INTERESSE

Serão publicados apenas quando solicitados pelo Editor ou Conselho Editorial.

Os textos poderão sofrer revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo.

Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão ajuizadas pelo Editor e pelo Conselho Editorial.

# rosucor

## rosuvastatina cálcica

**A ESTATINA DE ÚLTIMA GERAÇÃO QUE COMBATE O MAU COLESTEROL<sup>(1)</sup>**

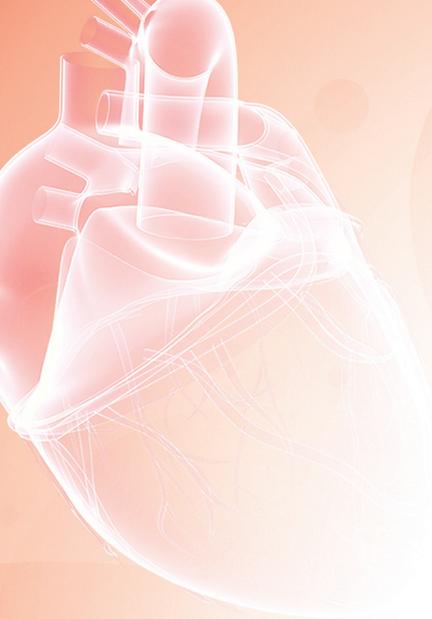


Deve ser administrado 1 comprimido ao dia, sempre no mesmo horário, independente da hora das refeições.



**Contraindicações:** hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos demais componentes da fórmula.  
**Interações medicamentosas:** antagonistas da vitamina k, ciclosporina, genfibrozila, antiácidos.

**ROSUCOR (rosuvastatina cálcica), Registro MS nº 1.0525.0043 USO ADULTO. Composição, Forma farmacêutica e Apresentações:** Rosucor 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de rosuvastatina; embalagem com 10 ou 30 comprimidos revestidos e sulcados. Rosucor 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de rosuvastatina; embalagem com 30 comprimidos revestidos. **Indicações:** como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios for inadequada. Em pacientes com hipercolesterolemia é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). ROSUCOR também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/ HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV). Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes. Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose. **Contraindicações:** para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula; com doença hepática ativa ou renal; durante a gravidez e a lactação e a mulheres com potencial de engravidar, que não estão usando métodos contraceptivos. **Gravidez:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **Precauções e advertências:** usar com cautela em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool, com história de doença hepática, com mialgia e rabdomiólise, que estejam recebendo ciclosporina, genfibrozila, ácido nicotínico, antifúngicos (do grupo azóis) e macrolídeos, em pacientes com insuficiência renal, com hipotireoidismo e em idosos. **Interações medicamentosas:** varfarina, inibidores da protease, antagonistas da vitamina K, ciclosporina, genfibrozila, antiácidos. **Reações Adversas:** geralmente é bem tolerado e as reações geralmente são leves e transitórias. As mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. **Posologia:** Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. A faixa de dose recomendada é de 10 mg a 40 mg, administrados por via oral em dose única diária. A dose máxima diária é de 40 mg. A dose deve ser individualizada de acordo com a meta da terapia e a resposta do paciente. A maioria dos pacientes é controlada na dose inicial. Entretanto, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. Pode ser administrado a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. - Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose: a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. Para pacientes com hipercolesterolemia grave (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), pode-se considerar uma dose inicial de 20 mg. - Hipercolesterolemia familiar homozigótica: recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Populações Especiais:** - Crianças: não é indicado o uso em crianças, pois não foi estabelecida a segurança e eficácia nessa população. A experiência em crianças é limitada a um pequeno número de crianças (a partir de 8 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Idosos: utilize-se a faixa de doses habitual. - Pacientes com insuficiência renal: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 10 mg uma vez ao dia. - Pacientes com insuficiência hepática: a faixa de doses habitual se aplica a pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Foi observado aumento da exposição sistêmica à rosuvastatina em pacientes com insuficiência hepática grave; portanto, o uso de doses superiores a 10 mg deve ser cuidadosamente considerado. Raça: tem sido observada uma concentração plasmática aumentada de rosuvastatina em asiáticos. O aumento da exposição sistêmica deve ser levado em consideração no tratamento de pacientes asiáticos cuja hipercolesterolemia não é adequadamente controlada com doses diárias de até 20 mg. **Terapia concomitante:** A rosuvastatina mostrou apresentar eficácia adicional quando usado em associação com fenofibrato e ácido nicotínico. Também pode ser usado em associação com ezetimiba ou com sequestrantes de ácidos biliares. (Jun 12) **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". Referências Bibliográficas:** (1) Chagas ACP et al. "Novas evidências no tratamento das dislipidemias. Há justificativas para uma nova estatina?" RBM 2011:676-681.



# Brasart valsartana

Controle moderno e eficaz  
da Pressão Arterial<sup>1,2</sup>

Maior adesão entre as opções  
de anti-hipertensivos<sup>1</sup>

Eficaz e melhor tolerada  
do que losartana<sup>2</sup>

Valsartana aprovada para uso  
pós-infarto de miocárdio<sup>3</sup>

Efeito nefroprotetor para os pacientes,  
principalmente em pacientes diabéticos<sup>4</sup>



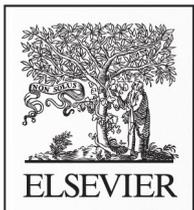
telepesquisa  
0800 194 194



**EMS** sigma pharma

Andréa A. Brandão  
Celso Amodeo  
Fernando Nobre

# HIPERTENSÃO



2ª EDIÇÃO



**DEPARTAMENTO DE  
HIPERTENSÃO ARTERIAL**  
DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Neste ano Belo Horizonte foi a cidade escolhida para sediar, entre os dias 31 de outubro e 02 de novembro, o Congresso Brasileiro de Hipertensão Arterial do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC.

Em sua décima edição, esperamos que o CBHA 2013 seja um evento no qual todos nós poderemos desfrutar de contatos profissionais, apresentação de novas evidências e novos conhecimentos.

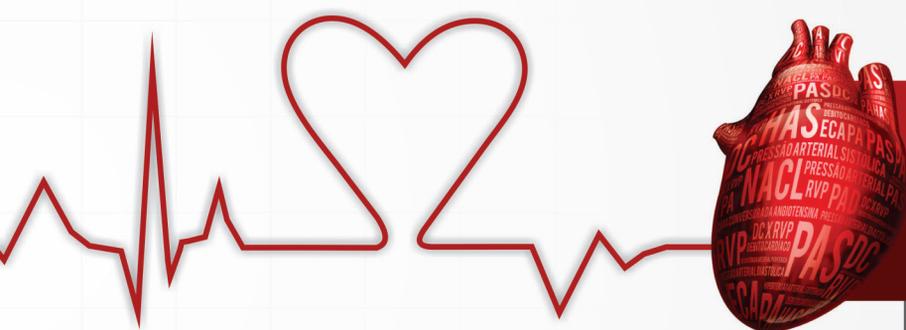
Marque na sua agenda e participe, estamos aguardando sua presença em BH.



Realização:



**DEPARTAMENTO DE  
HIPERTENSÃO ARTERIAL**  
DA SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE CARDIOLOGIA



**X Congresso do Departamento  
de Hipertensão Arterial/SBC**

**III Simpósio Luso Brasileiro  
de Hipertensão**

31 de outubro a 02 de novembro de 2013  
Ouro Minas Palace Hotel - Belo Horizonte/MG - Brasil

### **TEMAS PRELIMINARES**

- Epidemiologia da Hipertensão • Pré-hipertensão • Hipertensão do Jaleco Branco • Hipertensão mascarada • Hipertensão secundária • Hipertensão e comorbidades • Prevenindo a Hipertensão • Hipertensão e a Saúde Pública • Novas terapias • Tratamento invasivo • Hipertensão e envelhecimento.

### **ACESSE E PARTICIPE**

[congresso.cardiol.br/dha13](http://congresso.cardiol.br/dha13)

# Brator<sup>H</sup>

## valsartana + hidroclorotiazida

Ação combinada no tratamento da hipertensão

80 mmHg

120 mmHg

2/3 dos pacientes precisam usar combinações para atingir a meta da PA<sup>1</sup>

Uma das associações recomendadas e preferidas pela *American Society of Hypertension* (indicado a todos com hipertensão estágio II e III)<sup>2</sup>

Eficaz no tratamento de pacientes hipertensos que não responderam à monoterapia<sup>3,4</sup>

Excelente tolerabilidade mantida ao longo do tempo<sup>5,6</sup>



### APRESENTAÇÕES

80 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

160 mg + 25 mg

30 comprimidos

320 mg + 12,5 mg

30 comprimidos

320 mg + 25 mg

30 comprimidos

**Contraindicações:** gravidez e hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

**Interações medicamentosas:** diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio podem elevar os níveis de potássio.

**BRATOR H** (valsartana + hidroclorotiazida). Registro MS: 1.0525.0050. **USO ORAL.USO ADULTO. Composição, Formas farmacêuticas e Apresentações:** BRATOR H (80 mg + 12,5 mg); BRATOR H (160 mg + 12,5 mg); BRATOR H (160 mg + 25 mg); BRATOR H (320 mg + 12,5 mg); BRATOR H (320 mg + 25 mg). Embalagens com 30 comprimidos. **Indicações:** Tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Contraindicações:** pacientes que possuem hipersensibilidade conhecida à valsartana, hidroclorotiazida, outras sulfonamidas ou a qualquer um dos componentes da formulação. É contraindicado durante a gravidez e a pacientes que apresentam insuficiência hepática grave, cirrose biliar, colestase, anúria, insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), hipocalemia refratária, hiponatremia, hipercalemia e hiperuricemia sintomática. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças. **Principais advertências e precauções:** Alterações dos eletrólitos séricos: com o uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio. Hipocalemia em pacientes sob terapia com diuréticos tiazídicos. Aconselha-se monitorização frequente do potássio sérico. A hidroclorotiazida, tem Depleção de sódio e de volume: antes do início do tratamento com valsartana + hidroclorotiazida, a depleção de sódio e/ou a hipovolemia devem ser tratadas. Insuficiência renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min). Insuficiência hepática: Não é necessário ajuste de dose, em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, sem colestase. Lúpus eritematoso sistêmico: pode ser acentuado ou ativado pelo uso de diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida. **Interações medicamentosas:** Tem interação com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio ou outros medicamentos que possam alterar os níveis de potássio. Há relatos de aumento reversível dos níveis séricos de lítio e toxicidade durante a administração de inibidores da ECA e de diuréticos tiazídicos. Em função do componente tiazídico, pode haver interação com derivados do curare, anti-inflamatórios não-esteróides, corticosteróides, ACTH, anfetocina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico, insulina e/ou antidiabéticos orais, alopurinol, agentes anticolinérgicos, metildopa, colestiramina e carbamazepina. **Reações adversas:** As reações adversas são, em geral, de intensidade leve e passageira. A valsartana + hidroclorotiazida apresentou incidência total de reações adversas ocorridas semelhante ao do placebo. As mais frequentes foram: diarreia, cefaleias, lombalgia, fadiga, artralgia, tonturas e tosse. **Posologia:** a dose indicada de BRATOR H é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser administrado 80 mg + 12,5 mg ou 160 mg + 12,5 mg ou 320 mg + 12,5 mg. Se necessário, pode ser utilizado 160 mg + 25 mg ou 320 mg + 25 mg. O efeito anti-hipertensivo máximo é obtido entre 2 e 4 semanas. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina > 30 mL/min). Para pacientes com insuficiência hepática de origem não biliar leve a moderada e sem colestase não há necessidade de ajuste de dose. Não foram determinadas a segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida em crianças. Pacientes idosos: não há necessidade de ajuste de dose. (Set 2011). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** AO PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Vi Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Revista Brasileira de Hipertensão, 2010; 17 (1): 1-64. 2. Grandman AH., et al. "Combination therapy in hypertension" *J Am Hypertens* 2010; 4 (2): 90-98. 3. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, Handrock R. "Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension". *Blood Press* 2001; 10: 230-237. 4. Benz JR, Black HR, Graff A., et al. "Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy". *J Hum Hypertens* 1998; 12: 861-866. 5. Hall J, Marbury T, Gray J., et al. "Long term safety, tolerability and efficacy of valsartan: results from one and two year trials". *J Clin Res* 1998; 1: 147-159. 6. Chrysant SG, Wombolt DA, Feliciano N, Zheng H. "Long-term efficacy, safety and tolerability of valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension". *Curr Ther Res Clin E* 1998; 59: 762-772.