

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

ARTIGOS DE REVISÃO

Existem diferenças entre os diversos diuréticos?

Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão?

Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial

Qual(ais) o(s) antagonistas dos canais de cálcio mais indicado(s) no tratamento da hipertensão arterial?

LITERATURA ATUAL

Variabilidade da pressão arterial aferida em domicílio como fator de risco cardiovascular na população de Ohasama

Efeito da complementação de Vitamina D na pressão arterial da população negra

Insônia com Sono de Curta Duração e Incidência de Hipertensão. Penn State Coorte

Atividade aeróbica reduz a pressão arterial em hipertensão resistente

ARTIGOS ORIGINAIS

Questionário de Berlim é um bom instrumento diagnóstico para apneia obstrutiva do sono em indivíduos hipertensos?

Impacto da sensação de distensão vesical na medida da pressão arterial

EXFORGEHCT[®]
valsartana+anlodipino+hidroclorotiazida

PRIMEIRA E ÚNICA COMBINAÇÃO TRIPLA

EM COMPRIMIDO ÚNICO NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

até
50%
desconto

VS[™]
vale mais saúde



Diferentes opções de doses para melhor flexibilidade no tratamento:

160 mg / 25 mg / 5 mg

160 mg / 12,5 mg / 5 mg

320 mg / 25 mg / 10 mg

160 mg / 12,5 mg / 10 mg

160 mg / 25 mg / 10 mg

VALSARTANA

HIĐROCLOROTIAZIDA

ANLODIPINO

TRIPLA COMBINAÇÃO
SINÉRGICA!

• EFEITO COMPENSATÓRIO DO EDEMA PELO ANLODIPINO!

• COMPENSAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO SRA PELO HCT!

Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT[™] ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. **Interação medicamentosa:** O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno podem aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos.

EXFORGE HCT[™] valsartana + hidroclorotiazida + besilato de anlodipino

Forma Farmacéutica e apresentações: comprimidos revestidos de 160/12,5/5 mg, 160/12,5/10 mg, 160/25/5 mg, 160/25/10 mg ou 320/25/10 mg. Embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos. Indicação/posologia: tratamento da hipertensão essencial. A combinação fixa não é indicada como terapia inicial da hipertensão. Um comprimido de Exforge HCT[™] 160/12,5/5 mg ou Exforge HCT[™] 160/12,5/10 mg ou Exforge HCT[™] 160/25/5 mg ou Exforge HCT[™] 160/25/10 mg ou Exforge HCT[™] 320/25/10 mg ao dia. Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente do Exforge HCT[™] ou derivados de sulfonamida; gravidez; anúria; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. Advertência / Precauções: • Evitar o uso em mulheres que planejam engravidar e que estão amamentando. • Risco de hipotensão em pacientes com depleção de sódio e/ou volume. • Deve-se ter cautela quando administrar Exforge HCT[™] a pacientes com comprometimento renal ou lúpus eritematoso sistêmico. • Como com outros diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida pode causar hipocalcemia, a qual pode favorecer o desenvolvimento de arritmias cardíacas induzidas por digitais. • Deve-se ter cautela em pacientes com hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia ou hiperuricemia sintomática. • Não há dados disponíveis em pacientes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, estenose em rim único ou após transplante renal recente. • Alteração no balanço eletrolítico sérico (monitoramento recomendado), na tolerância à glicose e nas concentrações séricas de colesterol, triglicérides e ácido úrico. • Não recomendado em pacientes abaixo de 18 anos de idade. • Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência hepática ou distúrbios biliares obstructivos. • Cautela em pacientes que apresentaram agioidema com Exforge HCT[™] ou com histórico de angioedema com outros fármacos. Descontinuar imediatamente Exforge HCT[™] e não readministrá-lo. • Cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca crônica grave ou outras condições com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pode ocorrer comprometimento da função renal. • Cautela em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Agravamento da angina e infarto agudo do miocárdio podem ocorrer após o início ou aumento da dose de anlodipino, particularmente em pacientes com doença arterial coronariana obstructiva grave. • Assim como todos os outros vasodilatadores, cuidado especial em pacientes que sofrem de estenose mitral ou aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstructiva. • Glaucoma agudo de ângulo fechado. • Cautela em pacientes com alergia ou asma. • Evitar uso concomitante com alisquireno em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). • É necessário precaução na co-administração de Exforge HCT[™] com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno. Gravidez: contraindicado. Lactação: não recomendado. Interações: • O uso concomitante com outros agentes inibidores do SRA como IECAs ou alisquireno pode aumentar a incidência de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal. É recomendada a monitorização da pressão arterial, função renal e eletrólitos quando houver uso concomitante com estes medicamentos. • Monitoramento é necessário quando usado concomitantemente com lítio. • Cautela quando usado concomitantemente com medicamento fármacos que podem aumentar os níveis de potássio. Monitoramento das concentrações séricas de potássio é recomendado. • Monitoramento das concentrações séricas de potássio quando usado com relaxantes musculares (ex.: derivados cumarínicos). • Cautela se combinado com outros anti-hipertensivos. • Cautela com fármacos que causam hipocalcemia (ex.: corticosteroides, ACTH, anfotericina, penicilina G, carboxonolona, antiarrítmicos). • O tratamento concomitante com AINEs, incluindo inibidores da Cox-2, pode diminuir os efeitos anti-hipertensivos. Monitoramento da função renal com AINEs e inibidores da Cox-2. • A dose máxima de sinvastatina 20 mg quando co-administrada com anlodipino. • A dose limite de sinvastatina é de 20 mg quando co-administrada com anlodipino. • Cautela no uso concomitante de anlodipino com inibidores da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, itraconazol e ritonavir), pois pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de anlodipino. • Cautela no uso concomitante de anlodipino e indutores da CYP3A4. Monitoramento dos efeitos clínicos é recomendado. • A co-administração com inibidores do transportador de captação (rifampicina e ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica a valsartana. • Alteração do balanço eletrolítico com glicosídeos digitais. • Cautela com insulina e agentes antidiabéticos orais. • Cautela com resinas de troca aniônica, alopurinol, amantadina, diazóxido, medicamentos citotóxicos, agentes anticolinérgicos, vitamina D, sais de cálcio, ciclosporina, metildopa, aminas pressóricas (por ex.: noradrenalina), barbitúricos, narcóticos e álcool. Reações adversas comuns e raras: sonolência, cefaleias, tonturas, palpitações, rubor, dor abdominal, náuseas, edema, fadiga, insônia, alterações de humor incluindo ansiedade, tremor, hipostesia, disgeusia, parestesia, síncope, alteração visual, diplopia, zumbido, hipotensão, dispnéia, rinite, vômitos, dispepsia, boca seca, constipação, diarreia, alopecia, hipotireose, prurido, erupção cutânea, púrpura, descoloração da pele, fotossensibilidade, dor nas costas, espasmo muscular, mialgia, artralgia, distúrbios urinários, noctúria, polaciúria, ginecomastia, disfunção erétil, astenia, dor, mal-estar, dor no peito, perda de peso, aumento de peso. Reações adversas muito raras: hiperglicemia, hipertonia, taquicardia ventricular, gastrite, tosse, hiperplasia gengival, icterícia, urticária. Reações adversas muito raras, mas potencialmente grave: trombocitopenia, leucocitopenia, reações alérgicas, neuropatia periférica, arritmia, bradicardia, fibrilação atrial, infarto do miocárdio, vasculite, pancreatite, hepatite, angioedema, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase), valsartana: reações adversas raras: vertigem, tosse, dor abdominal, fadiga. Frequência desconhecida: erupção cutânea, prurido, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, hipercalemia, elevação dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica, mialgia, aumento da creatinina sérica. Frequência desconhecida, mas potencialmente grave: hipersensibilidade incluindo doença do sono, vasculite, angioedema, disfunção e insuficiência renal, trombotocitopenia, neutropenia. Reações também observadas durante os ensaios clínicos, independentemente da sua associação causal com medicamento ou medicamento em estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náuseas, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecções virais, hidroclorotiazida: reações adversas muito comuns e comuns: hipocalcemia e aumento de lipídios no sangue, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, urticária e outras formas de erupção cutânea, diminuição do apetite, náuseas leves e vômitos, hipotensão ortostática, impotência. Reações adversas raras e muito raras de, mas potencialmente grave: icterícia ou colestase, desconforto abdominal, reações de fotossensibilidade, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico do diabetes, distúrbios do sono, depressão, deficiência visual, piroxia, arritmias cardíacas, discrasias sanguíneas, vasculites, lúpus eritematoso, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, pancreatite, edema pulmonar, pneumonia, erupção cutânea com ou sem dificuldades de respirar (reações de hipersensibilidade), alcalose hipoclorêmica, hipercalemia, vômitos ou diarreia graves ou persistentes, trombocitopenia com ou sem púrpura, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea, anemia hemolítica ou aplásica, insuficiência renal ou alterações renais, glaucoma de ângulo fechado agudo. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1053. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. BSS 09.11.12

1. 1. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. JASH. 2010;4:42–50.

Destinado a profissionais habilitados a prescrever e dispensar medicamentos. Material destinado exclusivamente à classe médica. Material produzido em Abril/2013.

2013 - © - Direitos Reservados – Novartis Biociências S/A – Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular

As imagens dos comprimidos são meramente ilustrativas e não refletem a imagem real dos medicamentos.

6296583 DT ANUNCIO LANÇAMENTO EXFORGE 0,001 BR

NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04706-900
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

REVISTA BRASILEIRA DE

hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

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

Número 4 – Outubro / Dezembro

Resumos das Apresentações do IX Congresso do DHA**PUBLICAÇÕES DE 2013**

Número 1 – Janeiro / Março

Hipertensão arterial e apneia obstrutiva

Número 2 – Abril / Junho

Diferenças entre os anti-hipertensivos

EXPEDIENTE

Editor

Rui Póvoa

Editores-Assistentes

Luiz Aparecido Bortolotto

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)

Presidente	Jadelson Pinheiro De Andrade
Vice-Presidente	Dalton Bertolim Précoma
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)

Presidente	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

53 EDITORIAL

54 PALAVRA DO PRESIDENTE

ARTIGOS DE REVISÃO

55 Existem diferenças entre os diversos diuréticos?

Gisela Cipullo Moreira, José Paulo Cipullo, José Fernando Vilela-Martin

63 Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão?

Aline Moraes, Carolina Gonzaga, Oswaldo Passarelli Júnior

73 Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial

Eduardo Barbosa, Guido Rosito

78 Qual(ais) o(s) antagonistas dos canais de cálcio mais indicado(s) no tratamento da hipertensão arterial?

Paulo César B. Veiga Jardim, Thiago de Souza Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

LITERATURA ATUAL

83 Variabilidade da pressão arterial aferida em domicílio como fator de risco cardiovascular na população de Ohasama

Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai

Comentários: Miguel Gus, Lucas P.S. Ries

85 Efeito da complementação de Vitamina D na pressão arterial da população negra

John P. Forman, Jamil B. Scott, Kimmie Ng, Bettina F. Drake, Elizabeth Gonzalez Suarez, Douglas L. Hayden, Gary G. Bennett, Paulette D. Chandler, Bruce W. Hollis, Karen M. Emmons, Edward L. Giovannucci, Charles S. Fuchs, Andrew T. Chan

Comentários: Oswaldo Passarelli Júnior

87 Insônia com Sono de Curta Duração e Incidência de Hipertensão. Penn State Coorte.

Julio Fernandez-Mendoza, Alexandros N. Vgontzas, Duanping Liao, Michele L. Shaffer, Antonio Vela-Bueno, Maria Basta, Edward O. Bixler

Comentários: José Fernando Vilela-Martin

89 Atividade aeróbica reduz a pressão arterial em hipertensão resistente

Fernando Dimeo, Nikolaos Pagonas, Felix Seibert, Robert Arndt, Walter Zidek, Timm H. Westhoff

Comentários: Armando da Rocha Nogueira, Mônica Magnanini

ARTIGOS ORIGINAIS

91 Questionário de Berlim é um bom instrumento diagnóstico para apneia obstrutiva do sono em indivíduos hipertensos?

Débora Dada Martineli, José Fernando Vilela-Martin

95 Impacto da sensação de distensão vesical na medida da pressão arterial

Francisco de Assis Costa, Paula Burgos, Maria Teresa Nogueira Bombig, Fabiane Rezende Marui, William da Costa, Francisco Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar, Dilma de Souza, Valdir Lauro Schwerz, Yoná Afonso Francisco, Rui Póvoa

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



Carolina Ferraz



Lázaro Ramos



Samuel Rosa



Natália do Vale



Guilhermina Guinle



Natália Guimarães



Caio Castro



Ronaldo Nazário



Paloma Bernardi



Bel Marques



Vitor Belfort



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.

Realização



www.eusou12por8.com.br



Reg. MS: 1.0525.0004

Torlós H

losartana potássica
+ hidroclorotiazida

UMA COMBINAÇÃO QUE FUNCIONA.¹

CUSTO MAIS ACESSÍVEL DO MERCADO.²

COMODIDADE POSOLÓGICA³ DOSE INICIAL: 1 VEZ AO DIA.

APRESENTAÇÕES:
14 E 28 COMPRIMIDOS DE 50 mg + 12,5 mg.



TORLÓS-H (losartana potássica + hidroclorotiazida). Uso Adulto. **Reg. MS:** 1.0525.0004. **Composição, Forma farmacêutica e apresentação:** cada comprimido contém: losartana potássica 50 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg. Embalagens com 14 e 28 comprimidos. **Indicações:** Hipertensão arterial quando a terapia combinada for apropriada. Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à losartana e/ou à hidroclorotiazida ou aos demais componentes da fórmula. **Gravidez:** quando a gravidez for detectada, a medicação deve ser suspensa ou substituída de imediato. Em relação à lactação, deve-se optar pela interrupção do tratamento ou da amamentação quando a droga for vital para a mãe. Pacientes com anúria ou hipersensibilidade a outras drogas derivadas da sulfanilamida. **Advertências e Precauções:** Insuficiência renal ou hepática grave. Tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio, pois pode produzir um quadro de hipotensão severa. Pacientes com enfermidade cerebrovascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa. Pacientes com disfunção hepática importante ou doença hepática progressiva. Os tiazídicos podem exacerbar ou ativar o lúpus eritematoso sistêmico. Os pacientes recebendo tratamento com tiazídicos devem ser observados para os sinais de hiponatremia, alcalose, hipocloremia, hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipercalcemia. Em pacientes diabéticos pode requerer ajustes na dose de insulina ou hipoglicemiantes orais. Diabetes mellitus latente pode tornar-se manifesto durante a terapia com tiazídicos. **Interações medicamentosas:** pode haver toxicidade ao lítio. Pode ter interação medicamentosa com: álcool, barbitúricos, narcóticos, colestiramina, colestipol, ACTH, AINEs, corticosteroides, metotrexato e propranolol. **Reações adversas:** as mais frequentes foram: mal-estar epigástrico, diarreia, mialgia, câibras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema, náuseas, faringites, cefaleia, hipotensão ortostática. **Posologia:** Dose inicial é de 1 comprimido 1 x ao dia. Após cerca de 3 semanas, a dose pode ser aumentada para 2 comprimidos, 1 x ao dia. Insuficiência renal: o tratamento pode ser realizado enquanto o clearance de creatinina for superior a 30 ml/min. Insuficiência hepática: não é recomendado. (Jun 12). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** "A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

Contraindicação: hipersensibilidade à losartana e/ou à hidroclorotiazida. **Interação Medicamentosa:** lítio.

Referências: 1. Miyağawa S et al. "Long-Term Antihypertensive Efficacy of Losartan/Hydrochlorothiazide Combination Therapy on Pressure Control." *Clin Exp Hypertension, Early Online*. 2012; 1-8. 2. Revista ABCFARMA, novembro de 2012. 3. Bula do produto.



Prezado leitor,

No segundo volume deste ano, abordamos as principais classes de anti-hipertensivos mais utilizados na prática clínica, em uma análise crítica. Há alguns anos, tínhamos poucas armas farmacológicas no tratamento da hipertensão arterial, mas felizmente o desenvolvimento farmacológico nos presenteou com diversas classes de anti-hipertensivos eficazes, seguros, bem tolerados, de tal forma que fica até difícil qual escolher como passo inicial.

Reiniciamos o tópico “Literatura atual”, no qual renomados cardiologistas fazem uma análise crítica de algum trabalho de impacto na literatura mundial, discutindo desde os aspectos metodológicos ao impacto na prática clínica.

Boa leitura a todos.

Rui Póvoa
Editor



Neste número, o editor e os autores deste periódico nos brindam com revisões densas sobre aspectos relacionados à escolha das diferentes classes de anti-hipertensivos frente às situações clínicas em que pacientes hipertensos se encontram.

Nesse mesmo momento, o Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) está trabalhando na elaboração de dois posicionamentos, um sobre combinações medicamentosas, e outro referente ao diagnóstico e à conduta nos portadores de pré-hipertensão, hipertensão mascarada e do jaleco branco.

Também acabamos de publicar, nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o “Posicionamento em Hipertensão Arterial e Diabetes”, uma revisão profunda e atual sobre esta situação tão frequente nos nossos consultórios e ambulatórios. Nesse mesmo documento tivemos a honra de contar com um editorial escrito pelo Professor Antônio Coca da Universidade de Barcelona.

Por fim, a versão 2013 do curso on-line — Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial — acaba de ser atualizada no site da Sociedade Brasileira de Cardiologia (www.cardiol.br). Será oferecida futuramente aos nossos associados a cobertura on-line do Congresso Europeu de Hipertensão Arterial.

Desse modo, cumprimos a meta de oferecer instrumentos de atualização científica acessíveis e com qualidade.

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.

Existem diferenças entre os diversos diuréticos?

Are there differences among the several diuretics?

Gisela Cipullo Moreira¹, José Paulo Cipullo¹, José Fernando Vilela-Martin^{1,2}

RESUMO

Esse artigo faz uma breve revisão sobre as principais classes dos diuréticos e suas indicações. Aborda com detalhes os diuréticos tiazídicos, principal classe utilizada no tratamento da hipertensão arterial, abordando as diferenças entre eles em relação à estrutura, farmacodinâmica e farmacocinética. Posteriormente, avalia criteriosamente os principais trials clínicos, discutindo os efeitos dos tiazídicos na redução da pressão arterial, nos eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial coronariana; além de abordar os efeitos sobre a glicemia. Finalmente, compara os principais diuréticos tiazídicos em relação à potência e efetividade na redução da pressão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diuréticos; hidroclorotiazida; clortalidona; ensaios clínicos; metanálise.

ABSTRACT

This article is a brief review on the main classes of diuretics and indications. It discusses in detail the thiazide diuretics, the principal class used in the treatment of hypertension, addressing the differences between them in relation to structure, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Afterwards, carefully assesses the key clinical trials, discussing the effects of thiazides in reducing blood pressure, cardiovascular events, including stroke, heart failure and coronary artery disease; in addition to addressing the effects on blood glucose. Finally, it compares the main thiazide diuretics in relation to the potency and effectiveness in lowering blood pressure.

KEYWORDS

Hypertension; diuretics; hydrochlorothiazide; chlorthalidone; clinical trials; meta-analysis.

O estudo original de Framingham (1948–1952)¹ demonstrou que a pressão arterial (PA) representava um importante e consistente preditor para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que necessitava de redução com tratamento adequado. Entretanto, fármacos que efetivamente reduziam a PA com efeitos colaterais toleráveis não estavam disponíveis até a década de 1960.¹

O primeiro estudo randomizado, placebo controlado e duplo cego realizado, o *Veterans Administration Cooperative Study Group*, demonstrou que a combinação de hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina foram efetivas no tratamento e controle

da maioria dos hipertensos, com PA diastólica grave. O tratamento reduziu a incidência de AVE, ICC e lesão renal progressiva, apesar de não prevenir o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a parada cardiorrespiratória.²

Apesar das recomendações para o uso dos diuréticos pelos consensos, guidelines e trials, que demonstraram efeitos benéficos no controle da PA e nas complicações em hipertensos, a prescrição desses fármacos vem decrescendo com o passar dos anos, com o advento de novos fármacos. Uma avaliação criteriosa sobre os efeitos dos diuréticos impõe uma reavaliação dos principais trials e uma revisão dos aspectos farmacoterapêuticos dos diferentes grupos desses fármacos. Os diuréticos são agrupados em diferentes classes e, em uma

Recebido em: 29/03/2013. Aprovado em: 30/04/2013

¹Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

²Departamento de Medicina I e Clínica de Hipertensão da FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: José Fernando Vilela-Martin – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br
Conflito de interesse: nada a declarar.

mesma classe, observam-se diferenças entre eles em relação à estrutura, farmacodinâmica e farmacocinética. Os diuréticos são divididos em cinco classes (osmóticos, inibidores da anidrase carbônica, de alça, tiazídicos e poupadores de potássio).

CLASSES DE DIURÉTICOS

- Diuréticos osmóticos: São agentes livremente filtrados no glomérulo que sofrem reabsorção limitada pelo túbulo renal e são relativamente inertes do ponto de vista farmacológico. O principal local de ação é a alça de Henle. Aumentam a excreção urinária de quase todos os eletrólitos, como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e fosfato. Exemplo: Manitol.^{3,4}
- Inibidores da anidrase carbônica: Sítio de ação no túbulo contorcido proximal. Inibe a anidrase carbônica renal, diminuindo a reabsorção de bicarbonato de sódio. Exemplos: Acetazolamida, Etazolamida, Diclorfenamida. Principal Indicação: Glaucoma.^{3,4}
- Diuréticos de alça: Atuam no ramo ascendente da alça de Henle. Mecanismo de ação: Inibem o sistema co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$. São os diuréticos mais potentes. O grupo COOH (COO^-) compete com o Cl^- no sistema de transporte (Figura 1).
Os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada à doença renal crônica com taxa de filtração glomerular abaixo de $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e na ICC com retenção de volume. Outros diuréticos de alça: piretanida e ácido etacrínico.^{3,4}
- Tiazidas e derivados: Os diuréticos tiazídicos e similares (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida) são os diuréticos mais comumente utilizados na prática clínica em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensivos. Os tiazídicos reduzem de forma satisfatória a pressão arterial (PA), quando utilizados em baixas doses, e possuem excelente ação quando associados aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRAs) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).^{3,4} São diuréticos de potência intermediária. Apresentam ação prolongada e agem no túbulo distal determinando natriurese moderada, limitada a 5 – 10% do sódio filtrado. Os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos tiazídicos não comprometem os esperados benefícios na redução da PA e nos riscos de AVE e de mortalidade cardiovascular (CV). A Figura 2 mostra a fórmula química do diurético e as posições que interferem com sua ação.

Substituintes na posição 2: H ou CH_3 ; substituintes na posição 3: relacionada com duração e potência do fármaco;

hidrogenação da dupla $\text{C3}=\text{C4}$ e dióxido em 1: aumenta potência em 3 a 10 vezes; substituintes em 4, 5 e 6: diminuem a diurese; substituintes em 6 com grupo retirador de elétrons (Cl^- , Br^- , CF_3^- , NO_2^-): essencial para a atividade; grupo sulfonamida em 7: essencial para a atividade.

- Indicações: Hipertensão, ICC, diabetes insipidus nefrogênico, idosos, afrodescendentes, fator custo, elevada ingestão de sal; podem ser combinados com outros fármacos anti-hipertensivos.
- Contra-indicações relativas: hiperlipidemias, gota, clearance $< 30 \text{ mL/min}$.
- Toxicidade: Alcalose metabólica hipocalêmica, hiperuricemia, distúrbio na tolerância aos carboidratos, hiperlipidemia (aumento do colesterol sérico), hiponatremia (elevação do hormônio antidiurético – ADH – pela hipovolemia), hipersensibilidade à classe.
- Componentes do grupo: Hidroclorotiazida, Clortalidona, Clorotiazida, Metolazona, Indapamida, Quinetazona.
- Reações adversas: São bem tolerados em pequenas doses, mas podem cursar com hipocalemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, hiperlipidemia, disfunção erétil e alterações no metabolismo do cálcio e da glicose. Esses são seus efeitos colaterais mais citados, embora incomuns, quando utilizados em baixas doses. Muito raramente: rash cutâneo, leucopenia e trombocitopenia.
- Mecanismo de ação: São substâncias derivadas da benzotiazida que atuam inibindo a reabsorção de cloreto de sódio nos segmentos iniciais do túbulo distal e não interferem no mecanismo de concentração urinária. São bem absorvidos por via oral e bem tolerados. De modo geral, o mecanismo de ação anti-hipertensivo dos diuréticos se relaciona, inicialmente, aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Posteriormente, após cerca de quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e ocorre redução da resistência vascular periférica. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Apresentam ação prolongada, resultado de sua boa solubilidade em lipídios e, assim, maior distribuição pelo organismo. A excreção moderada de sódio deve-se a grande reabsorção desse íon nos segmentos anteriores ao sítio de ação dos tiazídicos. Cronicamente, devido à redução do volume do líquido extracelular, podem causar aumento da reabsorção proximal de água e solutos (cálcio, bicarbonato, ácido úrico, etc.). Promovem ainda aumento da reabsorção distal de cálcio.^{3,4}

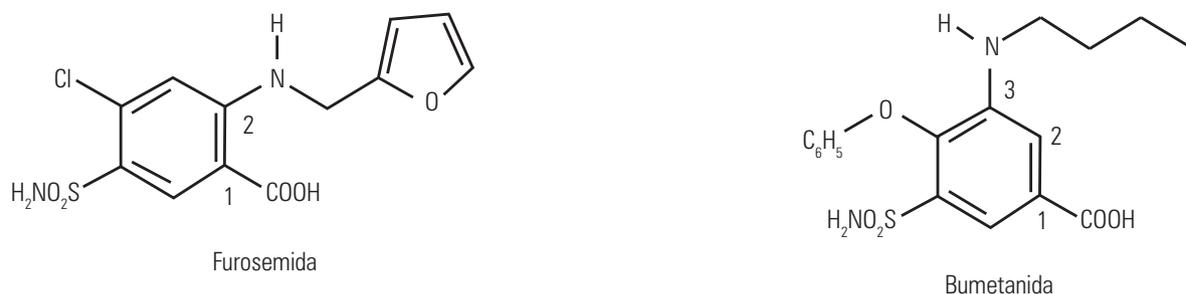


Figura 1. Fórmula química dos diuréticos de alça.



Figura 2. Fórmula química do tiazídico e as posições que interferem com sua ação.

g) Farmacocinética e Farmacodinâmica: Diferenças farmacocinéticas são frequentemente responsáveis por diferenças nos efeitos clínicos dentro de uma determinada classe de fármaco. Sabe-se que os parâmetros farmacocinéticos são diferentes no estado de equilíbrio, especialmente nos idosos, em doentes com insuficiência renal ou com interações fármaco-fármaco. Quando utilizado com outros agentes anti-hipertensivos sua resposta farmacodinâmica é geralmente muito maior do que a sua meia-vida poderia prever. Por essas razões, a maioria dos fármacos anti-hipertensivos pode ser administrada uma ou duas vezes por dia, apesar da sua meia-vida requerer doses mais frequentes.

Apesar de alguns autores sugerirem que a clortalidona e a hidroclorotiazida (HCTZ) sejam equivalentes, propriedades farmacológicas e alguns estudos mostraram que a clortalidona parece ser mais potente que a HCTZ. Após dose única, a HCTZ tem início de ação em duas horas, pico de ação em quatro e seis horas, meia-vida de seis a novr horas e duração média de 12 horas. Por sua vez, clortalidona tem início de ação em duas a três horas após dose única, pico de ação em duas a seis horas, meia-vida de 40 horas e duração média de 24 a 48 horas. Apesar da meia-vida da HCTZ sugerir que deva ser prescrita duas vezes ao dia, alguns estudos demonstraram que a sua resposta farmacodinâmica é maior do que a prevista pela meia-vida.^{3,4} A principal diferença entre esses dois fármacos ocorre, principalmente, em relação ao reduzido número de combinações fixas contendo clortalidona comparado com a grande disponibilidade

de combinações fixas contendo HCTZ. No entanto, o médico deve considerar as diferenças clínicas e farmacológicas ao escolher o diurético tiazídico mais apropriado.⁵ Existem diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas significantes entre esses diuréticos. Clortalidona é aproximadamente 1,5 a 2 vezes mais potente do que a HCTZ e tem um tempo de ação muito mais longo. Aparentemente, as diferenças parecem não ser decorrentes da duração da ação, porque a HCTZ parece efetivamente reduzir a PA por 24 horas.⁶ Atualmente, clortalidona é preferível à HCTZ no tratamento dos casos de hipertensão arterial resistente.

INDAPAMIDA

É um derivado sulfamídico não tiazídico. Todavia, apresenta ação semelhante à dos demais fármacos do grupo, com a característica diferencial de não possuir o efeito metabólico adverso em lípidos e na glicemia. Assim, pode ser considerado um tiazídico "like".

- Poupadores de potássio (Figura 3): Atuam no túbulo distal e ducto coletor. Esses locais sofrem influência da aldosterona (hormônio mineralocorticoide) e do ADH na recuperação de água. Espironolactona inibe a reabsorção de sódio e água e a eliminação de potássio, devido ao antagonismo competitivo com a aldosterona (geralmente é usada em associação a um diurético de alça). Assim, a espironolactona bloqueia os receptores mineralocorticoídes, inibindo a transcrição de proteínas que ativam canais de Na^+ , aumentando síntese de canais de K^+ , aumentando produção de Na^+/K^+ ATPase e de ATP e, também, aumentando síntese de antitransporte

Na^+/H^+ . Outros poupadores de potássio, triantereno e amilorida bloqueiam a recaptação de sódio pela membrana luminal e a excreção de potássio (mecanismo diferente da espironolactona), ao diminuírem a atividade de Na^+/K^+ ATPase, resultando em maior excreção de Na^+ e menor secreção de K^+ .^{3,4} As principais indicações são hipertensão e ICC. Os principais efeitos colaterais são hipercalemia devido ao efeito poupador de potássio e ginecomastia (espironolactona).^{3,4} A Tabela 1⁷ apresenta um resumo das classes de diuréticos utilizados na prática clínica.

O uso dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) deve ser avaliado em vários aspectos: efetividade no controle da PA, efeitos colaterais, diminuição dos riscos de DCV e doença renal, adesão ao tratamento e custos.

ESTUDOS REALIZADOS PARA CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

No passado, a classificação da gravidade da HAS era relacionada principalmente aos níveis de PA diastólica (PAD), cujo aumento era atribuído à redução do calibre das arteríolas, com o resultante aumento da resistência arterial periférica. Entretanto, estudos epidemiológicos mais recentes associaram as lesões em órgãos-alvo, que ocorrem nos hipertensos, às elevações da PA sistólica (PAS); assim, passaram a considerar a PAS um melhor parâmetro do que a PAD na avaliação do risco e da mortalidade cardiovascular.

Desde o primeiro *Joint National Committee* (1977) até o sétimo (2003), os denominados diuréticos "tiazídicos" são recomendados como hipotensores de primeira linha e dos três principais, hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona e indapamida, a HCTZ foi o diurético mais utilizado em estudos destinados a observar seus efeitos sobre os níveis pressóricos. O grau da resposta pressórica aos diuréticos depende da capacidade de ativação dos sistemas contra-regulatórios ativados com a diminuição da PA, principalmente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Os indivíduos hipertensos que apresentam menor atividade do SRAA, tais como, idosos, negros e hipertensos com menores

níveis de renina são considerados diurético-responsíveis. Por isso, ativação do SRAA com o uso dos tiazídicos justifica a associação com inibidores da aldosterona ou com IECA ou BRA.⁸

Estudos prévios em pacientes de meia idade com HAS sistólica e diastólica evidenciaram que reduções de 10 a 12 mmHg na PAS e de 5 a 6 mmHg na PAD conferiam uma redução relativa de 38 para AVE e de 16% para DAC, respectivamente. É importante salientar que houve maior redução de eventos com o melhor controle da PAS.⁹

Estudo clínico controlado para verificar a eficácia da monoterapia com 6 diferentes hipotensores (HCTZ 25 a 50 mg, atenolol, captopril, clonidina, diltiazem e prazosin) em 1.300 homens com PAD entre 95 e 109 mmHg (com a meta de atingir PAD < 95 mmHg), observou os seguintes resultados após um ano: melhor resposta pressórica em idosos da raça negra com diltiazem ou HCTZ, em jovens da raça negra (< 60 anos) houve melhor resposta com diltiazem, sendo que captopril foi menos efetivo nos dois grupos. Entre os não-negros se observou pouca diferença entre os fármacos, sendo a HCTZ menos efetiva em jovens de cor branca.¹⁰

O estudo Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension 2), realizado em idosos hipertensos (70 a 84 anos) com PAS > 180 mmHg e PAD > 105 mmHg, a associação de HCTZ 25 mg e amilorida 2,5 mg foi comparada ao uso de pindolol, atenolol, enalapril, lisinopril, felodipina e isradipina; após 4,5 anos de seguimento os valores pressóricos não diferiram entre os grupos.¹¹

No estudo ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), 33.357 hipertensos, com idade > 55 anos com um ou mais fatores de risco para DCV, foram comparados os seguintes fármacos: clortalidona (12,5 a 25 mg), amlodipina (2,5 a 10 mg) e lisinopril (10 a 40 mg). Após um período de acompanhamento de quatro a oito anos, foi verificada significativa maior redução na PAS com clortalidona e maior redução na PAD com amlodipina.¹²

Estudos com indapamida de liberação prolongada (1,5 mg) comparados à HCTZ (25 mg) e amlodipina (5 mg) verificaram reduções semelhantes na PAD. Em relação à PAS os resultados

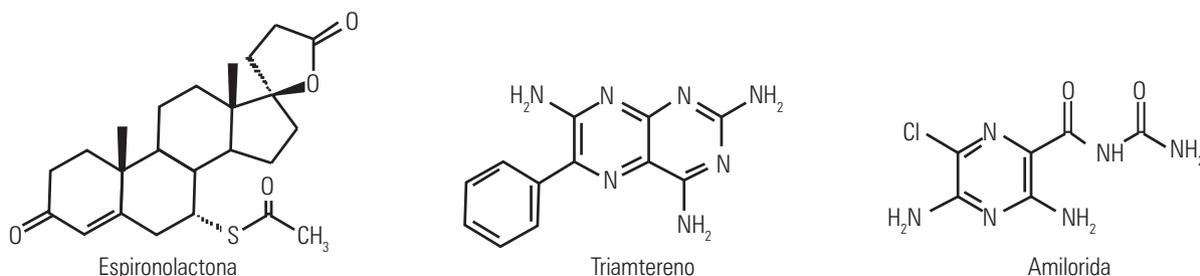


Figura 3. Fórmulas químicas dos poupadores de potássio.

Tabela 1. Características dos principais diuréticos existentes no Brasil.⁷

Medicamento	Dose	Ação (horas)			Nome comercial (Referência)	Apresentação
		Início	Pico	Duração		
Hidroclorotiazida	25 – 200	1 – 2	3 – 6	12 – 18	Clorana	25 e 50 mg
Clortalidona	12,5 – 100	2	6	24 – 36	Higroton	12,5, 25, 50 mg
Indapamida	2,5 – 5	1	2 – 3	18	Natrilix	2,5
Furosemida	20 – 500	30 min	1 – 2	6 – 8	Lasix	40, 60 mg
Espironolactona	25 – 400	2 – 3	6 – 8	12 – 18	Aldactone	25, 50, 100 mg
Amilorida	2,5 – 10	2	4 – 6	18 – 24	Moduretic (associação)	5 + 50 mg / 2,5 + 25 mg (amilorida + HCTZ)
Triantereno	50-300	2 – 4	6 – 8	9 – 12	Diurana (associação)	10 + 40 mg (triantereno + furosemida)

com indapamida, HCTZ e amlodipina foram semelhantes. Em idosos com HAS isolada, a redução da PAS foi mais efetiva com indapamida comparada à HCTZ (-25,7 *versus* -18,5 mmHg, respectivamente).¹³

Metanálise, que avaliou redução da PA com uso de HCTZ (12,5 a 25 mg), comparada cabeça a cabeça ao uso de IECA, BCC, BRA e beta-bloqueador (BB), não observou diferenças significantes entre os fármacos em relação às medidas de PA do consultório. Entretanto, durante a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) em 24 h, demonstrou-se um efeito anti-hipertensivo da HCTZ significativamente menor em relação ao dos demais fármacos.¹⁴ A HCTZ apresenta menor duração de ação em dose única, comparada aos outros diuréticos, como a clortalidona e indapamida, o que pode refletir em menor descenso noturno e maiores níveis de PA no período matutino, com consequente menor proteção nas 24 horas. Todavia, com dose de 50 mg de HCTZ, a redução da PA nas 24 horas foi semelhante à dos outros hipotensores testados.¹⁴

Outra metanálise com 108 trials em uso de HCTZ e 29 em uso de clortalidona, em doses semelhantes, evidenciou maiores reduções na PAS com clortalidona (-26 mmHg) comparadas à HCTZ (-17 mmHg). Estudos prévios demonstraram que a dose diária de 50 mg de clortalidona equivale a 50 mg de HCTZ 2 vezes ao dia.¹⁵

EFEITOS DOS DIURÉTICOS NOS EVENTOS CARDIOVASCULARES E NA GLICEMIA

A redução da PA resulta em diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade cardiovascular, principalmente dos casos de AVE e ICC. Na maior parte dos trials com redução desses eventos, a terapêutica anti-hipertensiva foi representada por diuréticos tiazídicos, isolados ou associados a outros fármacos.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Estudos demonstraram a superior eficácia dos diuréticos do grupo tiazídico na redução do risco de AVE. No estudo australiano *Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP2),

a incidência de AVE fatal foi duas vezes maior no grupo tratado com enalapril em relação aos pacientes em uso de HCTZ 25 mg.¹⁶ O ALLHAT demonstrou ser a clortalidona 25 mg/dia superior ao doxazosin na prevenção do AVE e superior ao lisinopril em negros.¹²

No estudo *Medical Research Council trial* (MRC) desenvolvido com objetivo de tratar hipertensos leves (PAD 90 – 109 mmHg) na faixa etária de 35 a 64 anos, a bendroflumetiazida demonstrou maior eficácia na prevenção do AVE em relação ao propranolol.¹⁷ No MRC, realizado em idosos na faixa etária de 65 – 74 anos, a HCTZ (25mg) associada à amilorida (2,5 mg) reduziu o risco de AVE comparada ao uso de atenolol (50 mg/dia), apesar de reduções semelhantes nos níveis pressóricos.¹⁸

No estudo *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT), HCTZ (25 mg) associada à amilorida (2,5 mg) demonstrou efetividade semelhante a 30 mg de Nifedipina na prevenção do AVE.¹⁹

Klungel et al. avaliaram o risco de AVE isquêmico em hipertensos (30 a 79 anos) sem história de DCV. Eles compararam tiazídico com IECA, BB, BCC, verificando um risco 2,03 a 2,79 maior entre os pacientes em monoterapia com estes hipotensores em relação ao tiazídico. O uso de outros fármacos (não-diuréticos) quando associados ao tiazídico apresentou resultado semelhante ao diurético isoladamente. O uso de dois hipotensores associados (não-diuréticos) provocou um aumento de 2,48 no risco de AVE isquêmico comparado à monoterapia com tiazídico.²⁰

O trial clínico *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) avaliou indapamida (1,5 mg de liberação prolongada) contra placebo em 3.845 idosos (\geq 80 anos), associada ao perindopril, se necessário, para se atingir a PA alvo de 158 x 80 mmHg. Após dois anos, verificou redução de 30% na taxa de AVE fatal e não fatal, apesar de não significativa, além de 39% na taxa de morte por AVE ($p = 0,05$).²¹

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os efeitos benéficos dos diuréticos na prevenção da ICC foram demonstrados desde o seu advento, principalmente em altas doses e comparados ao placebo.

Metanálise realizada em estudos placebo-controlados evidenciou que baixas doses de diuréticos reduziram o risco de ICC em 42%. Os tiazídicos também reduziram os riscos de AVE, DAC e mortalidade total, comparados a alfa-bloqueadores, BCC e IECA.²²

O HYVET mostrou uma redução na taxa de ICC de 64% em pacientes hipertensos muito idosos ($p < 0,001$), tratados com Indapamida.^{21,23}

No estudo ALLHAT, a clortalidona foi superior ao doxazosin, lisinopril e amlodipina na prevenção da ICC e uma sub-análise desse estudo mostrou efeitos protetores em diabéticos e portadores de síndrome metabólica. Alguns autores atribuíram esse efeito benéfico na ICC a maior redução da PA com a clortalidona em relação aos outros hipotensores.²³

No estudo ACCOMPLISH, a combinação de benazepril e HCTZ foi comparável à benazepril e amlodipina na prevenção da ICC.²⁴

DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A análise de 17 trials randomizados com o seguimento de 48.000 hipertensos (1960 a 1970) demonstrou uma redução na incidência de ICC (52%), AVE (38%), hipertrofia ventricular esquerda (36%), DCV (21%) e DAC (16%), quando comparou tratamento com diuréticos ou betabloqueadores ao placebo, um efeito mais evidente na ICC e AVE.⁹

Vários trials realizados em idosos (> 60 anos), comparando diuréticos tiazídicos com placebo, mostraram uma redução de 15 a 40% nos eventos cardiovasculares, os quais são especificados a seguir com os respectivos diuréticos associados: redução de 17% no MRC (HCTZ 25 a 50 mg + Amilorida 2,5 a 5 mg), 40% no *STOP-Hypertension* (HCTZ 25 mg + Amilorida 2,5 mg), 27% no *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* – EWPHE (HCTZ 25 mg + Triantereno 50mg) e 32% no *Systolic Hypertension in the Elderly Program* – SHEP (Clortalidona 12,5 a 25 mg x placebo).^{18,25-27}

Em idosos, estudos que compararam a redução do risco CV entre tiazídicos e outros hipotensores indicaram que os BB foram menos efetivos, os BCC apresentaram resultados semelhantes ao tiazídicos, apesar do risco maior de ICC com os BCC. Em relação aos IECA, os resultados foram conflitantes, alguns estudos mostraram resultados semelhantes, outros apresentaram melhor prevenção com diuréticos, enquanto outros resultados foram mais favoráveis aos IECA.²⁸

O ALLHAT, realizado em indivíduos > 55 anos, mostrou que amlodipina (BBC) e lisinopril (IECA) não foram superiores à clortalidona na prevenção dos grandes eventos coronarianos e no aumento da sobrevida. Apesar dos resultados semelhantes na prevenção do total de eventos CV, clortalidona se mostrou superior aos BCC na prevenção da ICC ($< 25\%$). A clortalidona promoveu maior redução da PA e preveniu alguns eventos cardiovasculares, entre eles AVE, ICC, angina e revascularização miocárdica.¹²

EFEITOS SOBRE A GLICEMIA

Estudos prévios evidenciaram o aparecimento de casos novos de diabetes em hipertensos tratados com tiazídicos ou betabloqueadores, fato que suscitou uma dúvida: seria a intolerância à glicose um efeito direto dos diuréticos ou da hipopotassemia resultante? Revisão de 50 trials comparando tiazídicos a outros fármacos ou placebo demonstrou uma relação inversa entre os níveis séricos de potássio e os níveis aumentados de glicose. Portanto, redução de 1 mEq de K^+ promovida pelos diuréticos corresponde aproximadamente a um aumento de 10 mg/dL na glicemia.²⁹ Peterzan e colaboradores compararam doses de 3 tiazídicos em relação à hipocalemia e mostraram que as doses necessárias para reduzir os níveis de K^+ em 0,4 mmol/L foram, respectivamente: bendroflumetiazida 4,2 mg, clortalidona 8,9 mg e HCTZ 40,5 mg.³⁰

Stears e colaboradores compararam os efeitos da HCTZ e da amilorida sobre a tolerância à glicose em indivíduos hipertensos. Após quatro semanas de tratamento, ocorreu uma correlação negativa entre a diminuição do K^+ e o aumento na glicemia de duas horas com HCTZ, situação que não ocorreu com amilorida. Admite-se que a hiperglicemia induzida pelos tiazídicos poderia resultar da diminuição na secreção da insulina; os canais ATP- K^+ sensíveis apresentam um papel essencial na secreção de insulina e, portanto, a hipocalemia diminuiria a secreção desse hormônio. Essa modificação é reversível com a supressão do diurético ou suplementação de K^+ , ao contrário do que ocorre com a persistência da resistência à insulina no diabetes tipo 2.³¹

A associação dos diuréticos com IECA ou BRA pode diminuir a perda urinária de K^+ por inibir indiretamente a ação da aldosterona; entretanto, mesmo com essa associação pode ocorrer hipocalemia. A redução do sódio na dieta também pode reduzir a hipocalemia provocada pelos tiazídicos.²⁹⁻³⁷

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Messerli realizou revisão sistemática comparando a HCTZ (12,5 a 25 mg) com outros hipotensores (IECA, BRA, BB e BCC) avaliando as reduções da PAS e PAD medidas em consultório ou em 24 horas pela MAPA. As médias de redução da PAS (12,4 mmHg) e PAD (6,5 mmHg) não foram significativamente diferentes das observadas com os outros hipotensores testados. Entretanto, as médias de redução da PA obtidas na MAPA com uso da HCTZ (queda da PAS em 6,5 e PAD em 4,5 mmHg) foram menores em comparação às médias promovidas pelos demais fármacos. A MAPA não revelou diferenças nas respostas entre as doses de HCTZ 12,5 e 25 mg; com 50 mg/dia as reduções de PA não diferiram dos outros hipotensores. As diferenças observadas foram provavelmente decorrentes de maior vida média e potência farmacológica da clortalidona.¹⁴

Recentemente, uma metanálise procurou caracterizar a relação dose-resposta para reduzir a PAS em 10 mmHg com 3 diuréticos tiazídicos comumente prescritos: bendroflumetiazida, clortalidona e HCTZ e as respectivas doses de 1,4; 8,6 e 26,4 mg. Metaregressão do efeito dos tiazídicos na PAS mostrou relação log-linear com potência de bendroflumetiazida > clortalidona > HCTZ. A potência entre os diuréticos na PAD, potássio sérico e ácido úrico foi similar para àquela observada para PAS. A afinidade in vitro pelo transportador Na-Cl com clortalidona e com bendroflumetiazida foi duas vezes e 20 vezes maior do que com HCTZ, respectivamente; além disso, a vida média da clortalidona foi consideravelmente maior comparada à da HCTZ. Essa metanálise concluiu que a diferença nos efeitos dos tiazídicos dependem mais da potência dos fármacos e que a dose de 25 mg de HCTZ não pode ser considerada equivalente à de 25 mg de clortalidona.³⁰

No estudo MRFIT, hipertensos de 9 clínicas usaram HCTZ 50 a 100 mg/dia e em 6 clínicas clortalidona 50 mg/dia. Após cinco anos, observou-se um número 58 e 41,5% menor de eventos CV e de óbitos no grupo com clortalidona, respectivamente. A partir desse momento, todos os pacientes receberam clortalidona 50 mg e ao final se observou redução de 28% nos eventos cardiovasculares e de 26% nos óbitos em relação ao controle.³²

Dorsch e colaboradores realizaram um estudo de coorte retrospectivo (após 10 anos de acompanhamento) do MRFIT para avaliar os efeitos da clortalidona comparada com HCTZ nas taxas de eventos cardiovasculares. Eles observaram maior redução da PAS com a clortalidona e uma taxa de mortalidade por DAC 44% maior nos pacientes em uso de HCTZ comparados àqueles em uso de clortalidona. Também avaliaram o perfil metabólico ao longo do tempo (em anos) e observaram menores níveis de colesterol total, LDL-colesterol, glicemia e potássio, além de maiores níveis de ácido úrico no grupo clortalidona.³³ Aparentemente, esses resultados não dependeram somente da redução na PAS, mas provavelmente do melhor controle da PA nas 24 horas e maior descenso noturno com a clortalidona.

Além disso, efeitos pleotrópicos da clortalidona, como diminuição da agregação plaquetária e da permeabilidade vascular, podem representar outros fatores de proteção vascular. Os autores sugerem novas associações da clortalidona com outros hipotensores em lugar da HCTZ e novos trials com a finalidade de avaliar, principalmente, a clortalidona associada ou em monoterapia.³⁴

Kaplan considera a clortalidona o diurético preferível para a terapia inicial, começando com doses de 12,5 até 25 mg/dia, de forma isolada ou em associação. A hipocalemia poderá ser prevenida associando-se clortalidona a um bloqueador da aldosterona (espironolactona ou eplerenona) ou um outro retentor de

potássio (amilorida ou triantereno), com a vantagem de aumentar a eficácia hipotensora.³⁵

Messerli e Bangalore em uma análise crítica sobre meio século do uso da HCTZ, baseada em vários estudos e em trials, concluíram que nas doses de 12,5 a 25 mg a HCTZ apresenta eficácia anti-hipertensiva desprezível, com baixa adesão ao tratamento; considerando-a inapropriada como fármaco de primeira linha no tratamento da HAS. Concluíram que se um diurético for indicado no terapêutica anti-hipertensiva, clortalidona ou indapamida deveriam ser escolhidos.³⁶ Análise semelhante, realizada por outros autores, avaliando os efeitos dos principais diuréticos tiazídicos concluiu que esses diuréticos não constituem a única indicação, mas sim um dos fármacos considerados de primeira linha no tratamento da HAS.³⁷

Grossman et al. compararam os prós e contras dos tiazídicos e consideraram a efetividade dos diuréticos semelhante aos BB, IECA e BCC na redução dos eventos cardiovasculares e, particularmente, efetivos na prevenção de AVE e ICC em hipertensos. Também reportaram que são muito eficientes em idosos e muito idosos, sendo conveniente o seu uso associado a bloqueadores da aldosterona. Concluíram afirmando que os diuréticos representam ainda um fármaco líder no tratamento da HAS; mas os diferentes estudos não permitem considerá-los superiores aos outros fármacos, em grande parte dos pacientes; particularmente, em hipertensos jovens e naqueles com fatores de risco para diabetes.²³

Estudo comparando os efeitos hipotensores do BRA (azilsartan) associado à HCTZ ou à clortalidona demonstrou maior redução da PAS e melhor controle da PA nas 24 horas com o uso do BRA associado à clortalidona.³⁸ A combinação de IECA ou BRA com diuréticos resulta em efeitos aditivos na redução da PA. Diuréticos, ao depletarem o volume intravascular, ativam o SRAA, o que leva à retenção de sal e água e vasoconstrição; a adição de IECA ou BRA atenua essa resposta contra-regulatória e, além disso, diminui a hipocalemia e a intolerância à glicose. Assim, clortalidona mostrou-se mais efetiva do que HCTZ na redução da PA e seria o diurético mais indicado, associado à IECA ou BRA, segundo esse estudo.

CONCLUSÃO

Individualizar mais do que generalizar é um ato necessário quando se escolhe anti-hipertensivos e doses. Parece claro que nem todos os tiazídicos e tiazídicos "like" são equivalentes na potência anti-hipertensiva, fato que deve ser considerado quando se escolher um diurético. Todavia, não há diferença na eficácia ao longo prazo quando se usam doses equivalentes. Além disso, monoterapia não consegue controlar os níveis de PA na grande maioria dos hipertensos; assim, não é apenas uma questão de qual seria o melhor diurético, mas sim qual

diurético e dose usar em combinação com outros anti-hipertensivos para controlar bem a PA. A tradicional dose de 12,5 a 25 mg/dia de HCTZ com outro anti-hipertensivo, geralmente um inibidor do SRAA, é uma estratégia anti-hipertensiva comprovadamente efetiva. Contudo, maiores doses de HCTZ podem ser necessárias se maior redução da PA for necessária ou o uso de um tiazídico mais potente, como a clortalidona associada a um poupador de potássio.

REFERÊNCIAS

- Kannel WB. Fifty years of Framingham Study Contributions to Understanding Hypertension. *J Human Hypertens*. 2000;14: 83-90.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. [No authors listed] *JAMA*. 1967;202:1028-34
- Goodman & Gilman. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Diuréticos (Capítulo 28). Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2010.
- Milagres RC. Diuréticos (Capítulo 49). In: Rocha MOC, Pedroso ERP, Fonseca JGM, da Silva AO (eds). *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998; p. 479-84.
- Pimenta E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? *Rev Bras Hipertens*. 2008;15:166-167.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting their Interchangeability. *Hypertension*. 2004;43:4-9.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95 (1 Suppl 1):1-51.
- Kaplan NM. Treatment of Hypertension: Drug Therapy. In: Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension 9th ed*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2006; p. 217-310.
- Moser M. Update on the Management of Hypertension: Recent Clinical Trials and the JNC 7. *J Clin Hypertens*. 2004;6(10 suppl 2):4-13.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug Therapy for Hypertension in Men. A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993;328:914-21.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet*. 1999; 354:1751-56.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- London GM. Efficacy of Indapamide 1,5 mg, Sustained Release, in the Lowering of Systolic Blood Pressure. *J Hum Hypertens*. 2004;18(Suppl 2):S9-S14.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 590-600.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of Dose-Response Characteristics of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone: Effects on Systolic Blood Pressure and Potassium. *Am J Hypertens*. 2010;23:440-46.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
- MRC Trial of Treatment of Mild Hypertension: Principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6488): 97-104.
- Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults: Principal Results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304:405-12.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in Patients Randomised to Double-Blind Treatment with a Long-Acting Calcium-Channel Blocker or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356:366-72.
- Klunge OH, Heckbert SR, Longstreth WT Jr, et al. Antihypertensive Drug Therapies and the Risk of Ischemic Stroke. *Arch Intern Med*. 2001;161:37-43.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18): 1887-98.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic Treatment of Hypertension. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S313-19.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-risk Patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
- Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin Exp Hypertens*. 1993;15:925-39.
- Amery A, Birkenhager W, Brixio P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985;1:1349-54.
- 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;265:3255-64.
- Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Rigaud AS, Girard X, Forette F. Diuretics for Cardiovascular Prevention in the Elderly. *J Hum Hypertens*. 2004;18(Suppl 2): S15-22.
- Palmer BF. Metabolic Complications Associated with Use of Diuretics. *Semin Nephrol*. 2011;31:542-52.
- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59: 1104-09.
- Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Comparing the Effects of Amlodipine and Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension*. 2012;59:934-42.
- Ernst ME, Mann SJ. Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Semin Nephrol*. 2011;31:495-502.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone Reduces Cardiovascular Events Compared with Hydrochlorothiazide: A Retrospective Cohort Analysis. *Hypertension*. 2011;57:689-94.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone Compared with Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59:1110-17.
- Kaplan NM. The Choice of Thiazide Diuretics: Why Chlorthalidone May Replace Hydrochlorothiazide. *Hypertension*. 2009;54:951-53.
- Messerli FH, Bangalore S. Half a Century of Hydrochlorothiazide: Facts, Fads, Fiction and Follies. *Am J Med*. 2011;124:896-99.
- Salveti A, Ghiadoni L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 Suppl 2):S25-29.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide vs Chlorthalidone Combined with Azilsartan Medoxomil. *Am J Med*. 2012; 125(12):1229.e1-1229.e10.

Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão?

Renin-angiotensin aldosterone system: what is the best blockade?

Aline Moraes, Carolina Gonzaga, Oswaldo Passarelli Júnior

RESUMO

Os fármacos que inibem a hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) estão entre os mais importantes agentes anti-hipertensivos devido à sua eficácia sobre o controle dos níveis tensionais e redução de eventos cardiovasculares. Três são as classes de anti-hipertensivos com ação primariamente inibitória do SRAA: os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os inibidores diretos da renina (IDR). Apesar da eficácia anti-hipertensiva destas três classes ser relativamente semelhante, as evidências diferem quanto à capacidade sobre a redução dos eventos cardiovasculares que cada uma proporciona. A proposta deste artigo é comparar as evidências quanto à eficácia e segurança das três classes de fármacos inibidores do SRAA, buscando possibilitar uma escolha consciente e crítica na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; inibidores da enzima conversora da angiotensina; bloqueadores do receptor tipo I de angiotensina II; renina.

ABSTRACT

Drugs that inhibit the hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are among the most important antihypertensive agents due to their effectiveness on the control of blood pressure and reducing cardiovascular events. There are three classes of antihypertensive which primarily action is RAAS inhibition: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB) and direct renin inhibitors (IDR). Although the antihypertensive efficacy of these three classes is relatively similar, evidence differ in their ability on reduction of cardiovascular events. The purpose of this article is to compare the evidence regarding the efficacy and safety of the three classes of drugs that inhibit the RAAS, seeking to enable a conscious and critical choice in clinical practice.

KEYWORDS

Hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin II type I receptor blockers; renin.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial (HA) acomete ao redor de um bilhão de pessoas no mundo e determina aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC) e renal, doença vascular em aorta e vasos periféricos, culminando em maior mortalidade cardiovascular.¹ A introdução dos fármacos anti-hipertensivos mudou a história natural da HA ao promover não apenas a redução dos níveis tensionais, como também a redução de eventos cardiovasculares. Dentre as medicações anti-hipertensivas disponíveis, destaca-se em eficácia as que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A hiperatividade do SRAA é um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes da HA. A ativação sistêmica do SRAA promove retenção de sódio e água e vasoconstrição arterial, culminando em aumento dos níveis tensionais. A ação lesiva do SRAA sobre o coração, o cérebro, os rins e os vasos não se dá apenas como consequência do aumento dos níveis tensionais; a ativação tissular do SRAA tem efeito proliferativo e inflamatório que também corrobora para as alterações estruturais e funcionais dos órgãos.

A utilização de fármacos que bloqueiem o SRAA na população hipertensa, em monoterapia ou em combinação medicamentosa, é uma estratégia recomendada pelas diferentes diretrizes internacionais, apoiada pelas evidências dos estudos

Recebido em: 15/03/2013. Aprovado em: 11/06/2013.

Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Oswaldo Passarelli Júnior – Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – CEP: 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: passarelljr@superig.com.br

Conflito de interesse: Oswaldo Passarelli Júnior é palestrante da Novartis e da Biolab.

clínicos, com redução de eventos cardiovasculares. Três são as classes de fármacos que inibem o SRAA: os fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e os inibidores diretos da renina (IDR).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

O INÍCIO DO BLOQUEIO

Em 1965, a descoberta de um fator potencializador da bradicinina presente no veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*) representou o início do desenvolvimento dos IECA.² Posteriormente, observou-se que essa substância inibia também a conversão da angiotensina I em angiotensina II.³ Os estudos progrediram e, em 1977, foi descoberto o primeiro IECA efetivo via oral, o captopril.⁴

Nas últimas décadas, a importância do SRAA tem sido evidenciada não somente pelo benefício que seu bloqueio proporciona no controle da HA, mas também na diminuição do risco e evolução de lesões em órgãos-alvo e diminuição do risco cardiovascular.⁵

FARMACOCINÉTICA

A maioria dos IECAs é considerada pró-droga, éster de componentes ativos que são mais lipossolúveis, portanto, que são absorvidos mais rapidamente e de forma mais completa.⁶ Embora existam grandes diferenças entre os IECAs em relação à biodisponibilidade, parece não ser significativa a diversidade de efeitos clínicos.⁶

Os IECAs são em sua maioria eliminados por excreção renal, exceção feita ao spirapril e ao fosinopril, sendo que esse último tem o aumento da excreção hepática à medida que a função renal diminui⁷ (Tabela 1).

FARMACODINÂMICA

O principal mecanismo de ação dos IECAs relacionado ao controle da pressão arterial é a redução dos níveis circulantes de angiotensina II, assim removendo a vasoconstrição direta que este peptídeo ocasiona.⁶ Entretanto, com as doses usuais de IECA, a angiotensina II começa a “escapar” após algumas horas, em parte pela secreção de mais renina estimulada pela própria supressão de seu *feedback*.⁶

ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DOS INIBIDORES

DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA NO CONTROLE DOS NÍVEIS TENSIONAIS E NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
Os primeiros estudos randomizados, prospectivos, a analisar o uso do IECA comparado a outra classe de fármaco foram o *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) Trial*,⁸ *Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET)*⁹ e *UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)*.¹⁰

Publicado em 2000, o estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE)* mostrou que após avaliar 9.297 pacientes acima de 55 anos com evidência de doença aterosclerótica, o ramipril diminuiu em 22% ($p < 0,001$) o risco relativo combinado de IAM, AVE, ou óbito por causa cardiovascular, comparado ao placebo, adicionado à terapia padrão.¹¹ No grupo em uso de ramipril, houve ainda diminuição do risco relativo de AVE em 32%, de IAM em 20%, de IC em 23%, de incidência de novos casos de diabetes em 34%, de óbito por causa cardiovascular em 25% e por qualquer causa em 16%.

O maior estudo já realizado para avaliar desfechos comparando-se fármacos anti-hipertensivos, foi o *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*,¹² no qual se avaliou mais de 42.000 indivíduos acima de 55 anos, 35% afrodescendentes, por um período médio de

Tabela 1. Fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina disponíveis no Brasil.

Fármaco	Grupo de ligação	Pró-droga	Eliminação	Tempo de ação (h)	Dose (mg)	Tomadas
Benazepril	Carboxil	Sim	Renal	24	5 – 20	1
Captopril	Sulfidril	Não	Renal	6 – 10	25 – 150	2 – 3
Cilazapril	Carboxil	Sim	Renal	24	2,5 – 5,0	1
Delapril	Carboxil	Sim	Renal	12	15 – 30	1 – 2
Enalapril	Carboxil	Sim	Renal	18 – 24	5 – 40	1 – 2
Fosinopril	Fosforil	Sim	Renal-hepática	24	10 – 20	1
Lisinopril	Carboxil	Não	Renal	18 – 24	5 – 20	1
Perindopril	Carboxil	Sim	Renal	24	4 – 8	1
Quinapril	Carboxil	Sim	Renal	24	10 – 20	1
Ramipril	Carboxil	Sim	Renal	24	2,5 – 10	1
Trandolapril	Carboxil	Sim	Renal	16 – 24	2 – 4	1

4,9 anos de seguimento.¹² Foi demonstrado que o tratamento iniciado com IECA (lisinopril), alfa-bloqueador (doxazosina), ou antagonista dos canais de cálcio (anlodipina) não foi superior ao iniciado com diurético (clortalidona) em prevenir doença arterial coronariana ou outro desfecho cardiovascular. Além disso, o uso de diurético foi superior ao de antagonista de canal de cálcio em prevenir IC, superior ao dos IECAs em prevenir IC e AVE (principalmente em negros) e melhor que o alfa-bloqueador em prevenir IC, AVE (em todos os grupos), doença arterial coronariana e doença cardiovascular. Atenção deve ser dada ao grupo em uso de doxazosina que foi interrompido precocemente por apresentar o dobro de IC comparado aos outros três grupos.

Atualmente, os IECA apresentam-se entre os fármacos de primeira escolha no tratamento anti-hipertensivo.¹ Estão especialmente indicados em pacientes com alto risco de doença coronariana, diabéticos com insuficiência renal e/ou proteinúria, na IC e ainda na prevenção secundária após IAM.¹²⁻¹⁴

A EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA SOBRE A REDUÇÃO DO RISCO DE DESFECHOS MENORES E EM SUBGRUPOS

Além de desfechos maiores, os IECAs diminuem também o risco de desenvolvimento e/ou progressão de outras comorbidades, muitas delas relacionadas ao maior risco cardiovascular. Entre estes benefícios, encontra-se a regressão da hipertrofia ventricular esquerda.¹⁵

Na síndrome metabólica, os IECA também constituem ótima opção, conforme demonstrou o estudo HOPE.¹¹ Nesses pacientes, foi observada redução em 34% do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* com o uso de ramipril em comparação ao placebo. Embora a redução do risco relativo seja elevada (RR 0,66, IC95% 0,51 – 0,85, $p < 0,01$), vale ressaltar que a redução do risco absoluto foi de apenas 1,8% (5,4 *versus* 3,6%).¹¹ Achados semelhantes foram encontrados pelo estudo *The Captopril Prevention Project* (CAPPP), no qual o uso do captopril associou-se com menor risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus*,¹⁶ e no estudo ALLHAT¹² com lisinopril comparado a outras classes de fármacos.

Entre os pacientes com doença cerebrovascular, os IECAs preservam a autorregulação cerebral enquanto diminuem a pressão arterial, o que pode ser observado com maior relevância em indivíduos idosos hipertensos.¹⁷

Nos pacientes com doença arterial periférica, os IECA podem ser usados com segurança por serem capazes de dilatar tanto pequenas quanto grandes artérias,⁵ sendo que o estudo HOPE mostrou que o ramipril proporcionou melhora da claudicação intermitente.¹⁸

Em relação aos idosos, o estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) avaliou 3.845 pacientes acima de 80 anos com pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg,

randomizados para indapamida ou placebo.¹⁹ Caso a meta de 150/80 mmHg não fosse atingida, eram randomizados novamente para perindopril ou placebo. Após dois anos de seguimento, o tratamento ativo associou-se com a redução significativa de AVE fatal (6,5 *versus* 10,7%), e uma redução expressiva de IC com IECA, de 64% em relação ao grupo placebo.

DIFERENÇAS DA EFICÁCIA ENTRE OS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

A dimensão que o bloqueio que a enzima conversora da angiotensina promove nos tecidos depende de dois fatores: da afinidade intrínseca de ligação do inibidor e da concentração livre do inibidor encontrada naquele tecido.⁵ A concentração tecidual livre do IECA apresenta-se em um estado de contínua mudança, sendo que a cada momento é determinada pela soma do IECA que chega aos tecidos e o residual liberado pelos tecidos para reentrar nos vasos sanguíneos. A quantidade de IECA transportada aos tecidos é determinada por diversos fatores, incluindo-se a penetração tissular.⁵

Alguns estudos sugerem que a alta afinidade tissular de alguns IECAs poderiam promover maior redução da pressão arterial, sendo representantes deste grupo o ramipril, o perindopril e o quinapril.⁵ Entretanto, estudos robustos, desenhados para avaliar esta questão, comparando-os com outros fármacos anti-hipertensivos necessitam ser realizados para que tal hipótese seja convincentemente confirmada.

Os possíveis preditores do efeito vasodepressor dos IECA são poucos, sendo que a genotipagem ainda apresenta-se como ferramenta de pouco uso e consistência insuficiente a garantir sucesso.⁵ Outro marcador que não obteve êxito foi a atividade da renina plasmática, exceção feita a pacientes com significativa elevação e doença renovascular associada, nos quais seu uso geralmente é seguido de boa resposta anti-hipertensiva.⁵

Entretanto, sugere-se que, em alguns grupos de pacientes, a resposta ao uso dos IECAs em monoterapia não seja tão eficaz, como nos indivíduos com renina baixa, com maior "sensibilidade à ingesta de sal", e indivíduos com expansão volêmica, como os diabéticos e americanos afrodescendentes.⁵ Ressalta-se, porém, que a prática indica que a heterogeneidade na resposta pressórica é grande, e que mesmo esses grupos beneficiam-se do uso dos IECAs.

A SEGURANÇA DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Os IECAs são em geral bem tolerados, sendo a tosse seca o principal efeito colateral encontrado, o que pode gerar a necessidade da troca por um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA).^{20,21}

A piora da função renal pode ocorrer principalmente em pacientes com desidratação, IC, em uso de anti-inflamatórios e com doença micro e/ou macrovascular renal.^{5,22}

A diminuição do fluxo aferente da artéria renal leva a uma redução temporária na filtração glomerular, aumentando a produção local de angiotensina II e assim podendo piorar a função renal. Em resposta, ocorre constrição da arteríola eferente, restabelecendo a pressão hidrostática no leito capilar glomerular mais proximal.

Em 2 a 3% dos casos, podem ocorrer erupções cutâneas e pruridos.²⁰ Esses efeitos desaparecem após interrupção do tratamento com o IECA ou, em casos leves, espontaneamente. Efeito mais raro (0,1 a 0,2%),^{5,20,23} porém potencialmente grave, é o edema angioneurótico. Outros efeitos colaterais menos comuns incluem redução discreta da hemoglobina,²⁰ alterações no paladar, leucopenia e angioedema intestinal.

Bloqueando-se a formação de angiotensina II, os IECAs reduzem a secreção de aldosterona.²⁰ Dessa forma, na presença de fator de risco para hipercalemia, como desidratação, insuficiência renal crônica, diabetes, administração concomitante de poupadores de potássio e/ou anti-inflamatórios e idade avançada, atenção especial deve ser dada à dieta, quando o consumo de potássio deve ser reduzido.

A associação com alopurinol aos IECAs pode aumentar a frequência de reações de hipersensibilidade, como a síndrome de Stevens-Johnson, artralgia, febre, anafilaxia.²³ Há maior risco de intoxicação digitalica pela ação do IECA em potencializar o efeito da digoxina.²⁰

Tem sido observada possível redução dos efeitos dos IECAs quando usados em associação com o ácido acetilsalicílico, em decorrência de o bloqueio da ciclo-oxigenase endotelial reduzir a produção de prostaglandinas, bem como a síntese de prostaglandinas renais.²⁰ Apesar dos dados serem contraditórios, recomenda-se administração do ácido acetilsalicílico em baixas doses quando possível, minimizando também o risco de efeitos colaterais.

Os IECAs podem elevar a concentração plasmática de lítio, a qual deve ser monitorizada mais estreitamente quando ambos são usados concomitantemente.⁶

Mais importante, os IECAs podem associar-se a efeitos teratogênicos graves, sendo proscrito seu uso na gravidez, e devendo ser evitado em adolescentes e mulheres em idade fértil.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA EM COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A administração simultânea de um diurético e um IECA promove efeito anti-hipertensivo sinérgico, mais intenso, particularmente em indivíduos com maior sensibilidade ao sal.⁵ A depleção de sódio causada pelo diurético ao ativar o SRAA causaria uma mudança na pressão arterial que passaria a depender mais da angiotensina II, situação em que os IECAs têm maior poder anti-hipertensivo.

O uso concomitante de IECA e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) também apresenta ação sinérgica na diminuição da pressão arterial e ainda é útil em reduzir o edema causado pelos ACC.⁵

Na tentativa de avaliar qual seria a melhor combinação ao IECA benazepril, o mesmo foi comparado, no estudo *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)*, à anlodipina e à hidroclorotiazida em mais de 11.000 pacientes hipertensos com alto risco cardiovascular.²⁴ Apesar das duas associações diminuírem a pressão arterial de forma semelhante, houve diminuição de 19,6% em morte de causa cardiovascular e de tempo do primeiro evento (IAM não fatal, AVE isquêmico não fatal, hospitalização por angina, recuperados após morte súbita e revascularização miocárdica) no grupo que utilizou a combinação benazepril mais anlodipina quando comparado à benazepril mais hidroclorotiazida.

Os betabloqueadores também têm sido administrados conjuntamente aos IECAs, sendo que o aumento da atividade da renina plasmática que geralmente ocorre na administração dos IECAs pode ser diminuído com o uso de betabloqueadores.⁵

Apesar do benefício bem demonstrado por diversos estudos do uso isolado de IECA ou BRA no controle da HA, a associação de ambos os fármacos ainda necessita de maiores evidências científicas que sustentem seu uso para hipertensos sem doença renal proteinúrica associada.

BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

As tentativas de bloqueio da ação da angiotensina II iniciaram na década de 1970 com a elaboração de fármacos análogos da angiotensina II, e tendo a saralasin como medicação pioneira. Esses fármacos não tiveram aceitação clínica devido à necessidade de aplicação endovenosa e à atividade agonista parcial da angiotensina II.²⁵ O primeiro fármaco bloqueador do receptor AT1 foi a losartana, desenvolvida a partir de modificações na estrutura molecular de seus precursores para aumentar a afinidade pelo receptor AT1.²⁶ Seguiram-se à losartana a valsartana, a candesartana, a eprosartana (não disponível no Brasil), a irbesartana, a telmisartana, a olmesartana e, mais recentemente, a azilsartana (não disponível no Brasil).

FARMACOCINÉTICA

Diferentemente dos IECAs, a maioria dos BRAs não são pró-drogas, ainda que seus metabólitos possam ter atividade, sendo apenas a losartana, a candesartana e a olmesartana pró-drogas.²⁷ A metabolização das duas últimas se dá durante a fase de absorção no tubo digestivo, enquanto a losartana é transformada em seu principal composto ativo (EXP-3174) pelo fígado, via isoenzima 2C9 do citocromo P450.²⁷

A via de excreção dos BRAs é predominantemente hepática e a losartana utiliza a isoenzima 2C9 do citocromo P450 para metabolização. A necessidade do uso desta enzima para excreção do fármaco torna a losartana mais suscetível à interação medicamentosa. A rifampicina, por exemplo, reduz a concentração da medicação e de seu metabólito ativo.²⁸

A meia vida dos BRAs é dependente da taxa de excreção do fármaco e de sua afinidade pelos receptores AT1. A candesartana é o fármaco com maior afinidade e ação inibidora do SRAA mais prolongada, seguindo-se a olmesartana, a telmisartana, a valsartana, a irbesartana e a losartana.²⁷

A meia vida curta associada à menor afinidade pelo receptor AT1 da losartana torna necessária a dose de 100 mg ou a associação do fármaco a outros anti-hipertensivos para garantir a eficácia da dose única diária.²⁹

Os demais BRAs possuem meia vida mais longa, permitindo dose única diária. A meia vida mais prolongada é a da telmisartana, 24 horas. As meias-vidas e doses dos seis BRAs comercializados no Brasil encontram-se resumidas na Tabela 2.²⁷

FARMACODINÂMICA

Os fármacos bloqueadores do receptor da angiotensina disponíveis para uso clínico atuam impedindo a ação da angiotensina II sobre o receptor AT1. Este receptor é responsável pela vasoconstrição, pela produção de aldosterona, pela potencialização da ação simpática e pelos efeitos tróficos exercidos pela angiotensina II.³⁰

O bloqueio do receptor AT1 é o principal mecanismo pelo qual os BRAs inibem o SRAA, porém não é o único. O bloqueio dos receptores AT1 resulta em aumento da atividade de renina e dos níveis de angiotensina I e II no sangue e nos tecidos, o que resulta em estímulo do receptor AT2. O efeito da ativação deste receptor da angiotensina II ainda não é completamente conhecido, mas difere do efeito da estimulação do receptor AT1. A ativação do receptor AT2 promove a vasodilatação (via aumento da bradicinina e óxido nítrico), natriurese e inibe o crescimento celular.³⁰

Há, ainda, um terceiro mecanismo de ação dos BRAs. Ao aumentar os níveis de angiotensina I e II, os BRAs promovem aumento da angiotensina 1-7. Este peptídeo estimula os receptores MAS, que promovem efeitos semelhantes aos exibidos pela ativação do receptor AT2 da angiotensina.³⁰

Em suma, os BRAs promovem vasodilatação arterial, natriurese e possuem efeitos antitróficos devido ao bloqueio da ação da angiotensina II no receptor AT1 e à intensificação da ação da angiotensina II sobre o receptor AT2 e MAS. Estes efeitos culminam, primariamente, em ação anti-hipertensiva.

Assim como na farmacocinética, também as ações farmacológicas diferem entre os BRAs. A telmisartana parece

apresentar maior atividade antiproliferativa, enquanto a losartana é capaz de reduzir os níveis séricos de ácido úrico que, por sua vez, também é implicado em aumento do risco cardiovascular. A telmisartana e a losartana possuem atividade antiagregante plaquetária, ausente na candesartana e valsartana.²⁸

ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A eficácia dos BRAs na redução dos níveis tensionais, na prevenção de eventos cardiovasculares e na diminuição do risco de desfechos menores será explorada abaixo.

EFICÁCIA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA NO CONTROLE DOS NÍVEIS TENSIONAIS E NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

A eficácia anti-hipertensiva dos BRAs foi demonstrada tanto em estudos que compararam estes fármacos ao placebo quanto naqueles em que a comparação se deu com medicações de outras classes (Tabela 3).

O estudo que demonstrou maior benefício dos BRAs no tratamento da HA foi o *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE).³¹ Os autores compararam a losartana ao atenolol e demonstraram que, para uma redução semelhante dos níveis tensionais, o BRA reduziu o risco cardiovascular em 13% (Tabela 3), com número mínimo para tratar (NNT) de 50.³¹ O principal evento prevenido foi o AVE, tendo sido sua incidência reduzida em 25% (RR 0,75, IC95% 0,63 – 0,89; p = 0,001).³¹

O estudo *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR)³² corroborou com os achados de prevenção do *diabetes mellitus*. Em uma população de pacientes com intolerância à glicose (não necessariamente hipertensos), a valsartana reduziu em 14% (RR 0,86, IC 95% 0,80 – 0,92; p < 0,001) o risco de evolução para *diabetes mellitus* em comparação ao placebo.³²

A comparação dos BRAs com o placebo se deu em dois grandes estudos: o *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE)³³ e o *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*

Tabela 2. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina disponíveis no Brasil.

Medicamento	Eliminação Hepática:Renal	Meia-vida	Dose (mg)	Número de tomadas
Losartana	65:35	2 (6 – 9)	25 – 100	1 – 2
Candesartana	60:40	5 – 9	8 – 32	1
Irbesartana	80:20	11 – 15	25 – 100	1
Olmesartana	60:40	12 – 15	20 – 40	1
Telmisartana	98:2	24	40 – 160	1
Valsartana	69:31	6 – 9	80 – 320	1

Adaptado de Kaplan⁶, VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹ e Meredith²⁷

Tabela 3. Resultados dos principais estudos envolvendo desfechos cardiovasculares com Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina.

Estudo	BRA (dose média)	Comparação (dose média)	Redução média da PA com o BRA	Desfecho primário	Resultado RR (IC95%) Valor p
LIFE	Losartana (82 mg)	Atenolol (79 mg)	1,1/-0,2 mmHg	Óbito cardiovascular, IAM ou AVE.	0,87 (0,77 – 0,98) p = 0,021
SCOPE	Candesartana (11,6 mg)	Placebo (HCTZ*)	3,2/1,6 mmHg	Composto de óbito cardiovascular, AVE, IAM.	0,89 (0,75 – 6,0) p = 0,19
VALUE	Valsartana (151,7 mg)	Anlodipino (8,5 mg)	-2,1/-1,6 mmHg	Evento cardíaco (óbito cardíaco, hospitalização por IC, IAM)	1,04 (0,94 – 1,15) p = 0,49
TRANSCEND	Telmisartana	Placebo (BCC*)	4/2 mmHg	Óbito cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por IC	0,92 (0,81 – 1,05) p = 0,216

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; PA: pressão arterial; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; HCTZ: hidroclorotiazida; IC: insuficiência cardíaca; BCC: bloqueador de canal de cálcio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

*fármaco predominantemente utilizado no grupo placebo. Adaptado de: Dahlöf et al.³¹; Lithell et al.³²; Julius et al.³⁵; Yusuf et al.³⁴

(TRANSCEND).³⁴ Em ambos os estudos, os pacientes não receberam apenas o placebo, uma vez que manter um paciente hipertenso sem tratamento poderia incorrer em aumento do risco cardiovascular. Pela mesma razão, os pacientes randomizados para o tratamento com BRA também poderiam ter outras medicações anti-hipertensivas associadas, caso fosse necessário para atingir os alvos tensionais. Considerando que as diferentes classes de fármacos anti-hipertensivos foram utilizadas em proporções diferentes entre os grupos placebo e BRA, a comparação nestes estudos não se deu apenas entre os BRAs e o placebo, mas também entre os BRAs e outros fármacos anti-hipertensivos.^{33,34}

O estudo SCOPE³³ comparou os efeitos da candesartana ao placebo na população hipertensa idosa (idade maior do que 70 anos de idade), porém seu grupo placebo utilizou diversos fármacos anti-hipertensivos. O fármaco mais utilizado foi a hidroclorotiazida, com uma diferença de 11% a mais de utilização no grupo placebo em comparação ao grupo tratado com BRA.³³ O grupo placebo também utilizou mais betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, tendo sido a diferença entre os grupos de 9 e 10%, respectivamente. Vale ressaltar que apenas 4% da população tratada com placebo recebeu BRAs.³³ A redução dos níveis tensionais no grupo tratado com candesartana foi 3,2/1,6 mmHg maior do que o grupo placebo, porém o benefício não se traduziu em redução de eventos cardiovasculares³³ (Tabela 3).

No estudo TRANSCEND³⁴ a telmisartana foi comparada ao placebo para o tratamento de indivíduos hipertensos e com alto risco cardiovascular. O alto risco cardiovascular foi definido pela presença de evento coronariano ou cerebrovascular prévio, ou pela presença de doença arterial periférica ou de *diabetes mellitus* prévios.³⁴ Os betabloqueadores (BB) foram os fármacos mais utilizados pelo grupo placebo, com 59% dos indivíduos tendo recebido alguma medicação dessa classe.³⁴ No entanto,

a diferença de uso dos betabloqueadores entre o grupo placebo e o grupo tratado com telmisartana foi pequena (apenas 2,4%).³⁴ A diferença entre os grupos foi maior para os ACC e os diuréticos, que foram 7,9 e 6,3% mais prescritos no grupo placebo, respectivamente.³⁴ O grupo tratado com telmisartana apresentou redução da pressão arterial em 4 (DP 19,8)/ 2 (DP 12) mmHg maior do que o grupo placebo. Mesmo assim, o benefício não se reverteu em redução do risco cardiovascular.³⁴ Os autores advogam que o uso concomitante de outros fármacos capazes de reduzir o risco cardiovascular tenha atenuado o benefício do uso da telmisartana e que um acompanhamento mais prolongado poderia demonstrar o benefício do BRA.³⁴

Os BRAs foram comparados aos ACC no estudo *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE)³⁵, no qual indivíduos hipertensos e com alto risco cardiovascular foram randomizados para o uso de valsartana ou de anlodipina. Houve diferença de controle tensional entre os grupos, tendo sido a redução da pressão arterial 2,1/1,7 mmHg maior no grupo tratado com anlodipina.³⁵ A diferença muito provavelmente foi motivada pela discrepância entre as doses utilizadas. Na época do estudo, a dose máxima diária de valsartana autorizada em vários países para o tratamento da HA era de 160 mg, e não de 320 mg.³⁵ A dose média de valsartana utilizada no estudo foi de 151,2 mg diários, o que equivale a aproximadamente metade da dose máxima preconizada atualmente.³⁵ A dose média de anlodipina utilizada foi de 8,5 mg, o que equivale a 85% da dose máxima da medicação.³⁵ Mesmo com o pior controle pressórico, o grupo tratado com o BRA não apresentou maior incidência de eventos cardíacos (o desfecho primário do estudo), tampouco houve aumento do AVE (avaliado como desfecho secundário).³⁵

Em suma, com exceção do estudo LIFE³¹, os demais estudos envolvendo os BRAs corroboram com as conclusões da metanálise de Law *et al.*³⁶: a prevenção cardiovascular durante

o tratamento anti-hipertensivo é decorrente da redução dos níveis tensionais, e não de efeitos pleiotrópicos promovidos pelas diferentes classes de fármacos.

A EFICÁCIA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA SOBRE A REDUÇÃO DO RISCO DE DESFECHOS MENORES

A proteinúria, a hipertrofia ventricular e o diabetes mellitus são fatores de risco cardiovascular bem conhecidos. Quando estes desfechos menores são avaliados, alguma vantagem em favor dos BRAs fica evidente.²⁸

A losartana e a irbesartana se mostraram mais eficazes do que a terapia convencional sem BRA ou o uso da anlodipina na prevenção do evento composto de aumento ao dobro da creatinina sérica, evolução para doença renal crônica terminal ou óbito.²⁸

No estudo LIFE³¹, para uma mesma redução dos níveis tensionais, a losartana promoveu maior redução da hipertrofia ventricular avaliada por eletrocardiograma do que o atenolol. Os pacientes tratados com losartana tiveram um risco 25% menor de desenvolver *diabetes mellitus* do que aqueles tratados com atenolol.³¹

DIFERENÇAS DA EFICÁCIA ENTRE OS DIFERENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

Considerando as diferenças de farmacocinética e de ação farmacológica entre as moléculas dos BRAs, poder-se-ia esperar diferenças de efeito anti-hipertensivo entre os fármacos desta classe. O uso dos BRAs com meia-vida mais prolongada, por exemplo, resulta em efeito anti-hipertensivo mais estável e traz vantagens para indivíduos com falha na adesão terapêutica. No entanto, embora alguns estudos tenham demonstrado maior eficácia anti-hipertensiva da candesartana e da olmesartana em comparação com a losartana,^{37,38} uma revisão da Cochrane³⁹ envolvendo 46 estudos randomizados, totalizando 13.451 indivíduos hipertensos, com uma média de pressão de 156/101 mmHg, não demonstrou diferença significativa entre os 9 BRAs avaliados. Os BRAs reduziram a pressão arterial sistólica e a diastólica médias em 8 e 5 mmHg, respectivamente, sem haver diferença significativa entre os fármacos.³⁹ A mesma revisão demonstrou que 80% do efeito anti-hipertensivo era atingido utilizando metade da dose máxima das medicações.³⁹

Recentemente, o FDA aprovou a alisartana 80 mg ao dia como apresentando efeito anti-hipertensivo superior ao da olmesartana 40 mg e da valsartana 320 mg.²⁸ A aprovação baseou-se em um estudo que demonstrou redução da pressão arterial sistólica média das 24 h aferida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante o tratamento com alisartana 2,6 e 4,3 mmHg maior em comparação com a olmesartana e a valsartana, respectivamente.²⁸

A SEGURANÇA DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

O maior benefício dos BRAs no tratamento anti-hipertensivo é o perfil de segurança desta classe de fármacos. Os BRAs são bem tolerados, habitualmente não causando mais efeitos colaterais do que o placebo.²⁸ De fato, a incidência de tosse é semelhante à do placebo e o risco de angioedema é muito baixo (0,1 a 0,2%).²⁸ Apesar do baixo risco de angioedema, recomenda-se que pacientes que desenvolveram a complicação com o uso de IECA utilizem outros fármacos para controle tensional.²⁸ Assim como os IECAs, os BRAs são contraindicados na gestação²⁸ e podem resultar em piora da função renal e hipercalemia.²⁸

Os BRAs não apenas apresentam excelente perfil de segurança na monoterapia, como também reduzem os efeitos colaterais promovidos por outros fármacos na associação medicamentosa. Os BRAs reduzem o risco de hipocalcemia induzida pelos diuréticos tiazídicos e o edema maleolar causado pelos bloqueadores de canais de cálcio.²⁸

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A principal diferença farmacológica entre os BRAs e os IECAs é que, apesar de ambos bloquearem o SRAA, os IECAs ainda reduzem a degradação da bradicinina, resultando em liberação do óxido nítrico e prostaglandinas com consequente maior efeito vasodilatador.⁴⁰ A maior vasodilatação promovida pelos IECAs poderia, por sua vez, resultar em maior prevenção de eventos cardiovasculares e tem sido alvo de discussões.

Os BRAs foram comparados aos IECAs no estudo *Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events* (ONTARGET)⁴¹, que avaliou a não inferioridade da telmisartana na dose de 80 mg perante a ramiprila na dose de 10 mg para o tratamento de indivíduos de alto risco cardiovascular. Os critérios de inclusão e a definição de desfecho foram os mesmos do estudo HOPE.⁴¹ A diferença de pressão entre os grupos foi muito discreta, com o grupo tratado com telmisartana apresentando respectivamente pressão arterial sistólica e diastólica 0,9 e 0,6 mmHg menor do que o grupo que recebeu ramiprila.⁴¹ A margem de não inferioridade foi definida em 50% do efeito que a ramiprila teve sobre o placebo no estudo HOPE.⁴¹ A telmisartana atingiu o critério de não inferioridade mantendo 95% (IC95% 83,2 – 106,3) do efeito da ramiprila sobre o placebo sem contudo atingir a margem de superioridade.⁴¹ No grupo tratado com telmisartana o risco relativo para óbito cardiovascular, IAM, AVE ou hospitalização por IC foi de 1,01 (IC95% 0,94 – 1,09; $p = 0,004$).⁴¹

O mesmo estudo avaliou o duplo bloqueio do SRAA utilizando ramiprila e telmisartana com a monoterapia com ramiprila.⁴¹ O efeito aditivo da terapia combinada sobre a pressão arterial foi pequeno, com redução adicional de apenas 2 a

3 mmHg da pressão arterial sistólica; e essa redução não apenas não se traduziu em redução do risco cardiovascular como resultou em aumento de eventos adversos, incluindo disfunção renal e hipercalemia.⁴¹ Por esta razão, o duplo bloqueio do SRAA com IECA e BRA para o tratamento da HA não é rotineiramente indicado.⁴¹

Mais recentemente, uma metanálise⁴⁰ avaliou 20 estudos envolvendo o tratamento com IECA ou BRA em pacientes hipertensos. Dos 158.998 pacientes avaliados, 76.615 receberam IECA e 82.383 receberam BRA, tendo os demais indivíduos recebido o tratamento controle (placebo ou outras medicações anti-hipertensivas).⁴⁰ O IECA mais utilizado foi o perindopril, uma vez que os estudos *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *HYVET* contemplaram o maior número de pacientes da análise. Enquanto o tratamento com IECA resultou em redução da mortalidade total em 10% (RR 0,90, IC95% 0,84 – 0,97, $p = 0,004$), o efeito dos BRAs foi neutro (RR 0,96, IC95% 0,90 – 1,01, $p = 0,143$).⁴⁰ O benefício dos IECAs sobre a mortalidade cardiovascular foi menos evidente (RR 0,88, IC95% 0,77 – 1,0, $p = 0,051$) e não atingiu significância estatística quando comparado aos BRAs, que mantiveram sua neutralidade (RR 0,96, IC95% 0,90 – 1,01, $p = 0,143$).⁴⁰

Os resultados da metanálise de van Vark et al.⁴⁰ devem ser interpretados cautelosamente, uma vez que os resultados dos estudos *ONTARGET* e *Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL), dois importantes estudos que não demonstraram superioridade dos IECAs em comparação direta com os BRAs, não foram incluídos na análise. Dessa forma, as informações de literatura ainda são insuficientes para alterar as indicações das diretrizes.⁴⁰

INIBIDOR DIRETO DA RENINA

Conforme anteriormente disposto, a supressão do SRAA com a administração de IECA ou BRA resulta em aumento da atividade plasmática da renina devido à redução do *feedback* negativo da angiotensina II. Sob essa premissa foi elaborado o alisquireno, o único representante da mais nova classe de medicações anti-hipertensivas: os IDR.

FARMACOCINÉTICA

A biodisponibilidade do alisquireno é baixa (entre 2,6 e 5%), o que é compensado pela sua elevada potência na inibição da renina e longa meia-vida.⁴² A meia-vida de 24 – 40 h é garantida pela lenta taxa de excreção do alisquireno e possibilita a administração em dose única diária.⁴³

A principal via de eliminação da medicação é biliar⁴³ e a dose recomendada é de 150 a 300 mg em dose única diária.¹

FARMACODINÂMICA

O alisquireno se diferencia dos IECAs e BRAs pelo bloqueio mais completo do SRAA. Os IECAs e BRAs elevam os níveis de angiotensina I e II, a renina e a atividade plasmática da renina. A angiotensina II tem sido implicada não apenas na vasoconstrição e retenção salina, como também em vasotoxicidade. O dano vascular parece consequente à hipertrofia da camada muscular dos vasos e a reações oxidativas mediadas pela angiotensina II. Mais recentemente, a identificação de receptores de renina tem sugerido papel mais ativo deste peptídeo no dano cardiovascular.⁴⁴

Ao inibir a renina, o alisquireno reduz os níveis de angiotensina I e II. A redução do *feedback* negativo aumenta os níveis de renina, porém sem aumentar a atividade da renina, presumivelmente pela ação inibitória do alisquireno sobre o sítio ativo da enzima.⁴⁵ Dessa forma, seria esperado que a inibição mais completa do SRAA garantida pelo alisquireno promovesse maior proteção cardiovascular.

A EFICÁCIA DO ALISQUIRENO

O alisquireno é tão eficaz sobre o controle pressórico quanto os diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio.⁴² A dose de 150 mg reduz os níveis tensionais em uma média de 5,5 mmHg (IC95% 4,4 – 6,5)/ 3,0 mmHg (IC95% 2,3 – 3,7) para as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. A dose de 300 mg reduz a pressão arterial sistólica em 8,7 mmHg (IC95% 7,6 – 9,7) e a diastólica em 5,0 mmHg (IC95% 4,3 – 5,6).⁴⁶

A combinação do alisquireno com outros agentes anti-hipertensivos garante maior eficácia no controle pressórico. Há evidências de que a associação entre alisquireno e anlodipino seja mais eficaz do que a combinação de alisquireno e hidroclorotiazida.⁴⁷

Ainda faltam evidências definitivas de que o alisquireno seja capaz de reduzir eventos cardiovasculares maiores,¹ porém a eficácia sobre a redução da proteinúria e de NT-próBNP já foi demonstrada. O estudo *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes* (AVOID)⁴⁸ demonstrou redução de 20% da proteinúria com o uso da associação entre alisquireno e losartana em relação à monoterapia com losartana. No estudo *Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment* (ALOFT),⁴⁹ a associação entre alisquireno e IECA foi mais eficaz em reduzir os níveis de NT-próBNP do que a terapia com IECA isolada.

Apesar dos resultados do AVOID⁴⁸ apontarem para um efeito renoprotetor, o estudo *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints* (ALTITUDE), demonstrou aumento do risco de AVE com a terapia combinada entre alisquireno e IECA ou BRA.⁴⁹ E o efeito neuro-humoral demonstrado no estudo ALOFT⁴⁹ não se traduziu em redução de eventos clínicos, conforme demonstrado pelo estudo *Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling* (ASPIRE).⁵⁰

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA *VERSUS* INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Um estudo que envolveu 901 idosos demonstrou maior eficácia anti-hipertensiva com o uso do IDR comparação a um IECA, com redução da pressão arterial sistólica de 14 *versus* 11,6 mmHg da pressão diastólica em 5,1 *versus* 3,6 mmHg, respectivamente para o alisquireno e a ramiprila.⁵¹ O estudo ainda demonstrou menor necessidade de associação entre fármacos anti-hipertensivos para atingir a meta pressórica com o uso da monoterapia com alisquireno.⁵¹

A maioria dos estudos demonstrou uma resposta anti-hipertensiva dose dependente, com uma menor eficácia com a posologia de 150 mg e maior eficácia com a posologia 300 mg, tanto da pressão arterial sistólica (PAS) como da diastólica (PAD), sendo necessária a titulação a partir da segunda semana de utilização do fármaco. Em estudos realizados com pacientes portadores de HA estágio III, por exemplo, não se demonstrou diferença entre o tratamento anti-hipertensivo com IDR e IECA (lisinopril ou ramipril).⁵²

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA *VERSUS* BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A meia-vida bastante longa do alisquireno pode favorecer o tratamento de pacientes nos quais a adesão não seja confiável. O estudo *Aliskiren Study of Profound Antihypertensive Efficacy in Hypertensive Patients* (ASSERTIVE),⁵³ por exemplo, comparou o alisquireno à telmisartana em posologias equivalentes e demonstrou que, embora a redução da pressão arterial (PA) tenha sido semelhante no período de tratamento ativo, a pressão arterial após 7 dias da suspensão do medicamento se manteve menor no grupo tratado com alisquireno.

Uma metanálise⁵⁴ reuniu 7 estudos clínicos para comparar a eficácia anti-hipertensiva do IDR à dos BRAs. Na análise do efeito anti-hipertensivo tanto das meias doses quanto das doses máximas dos fármacos, não houve diferença significativa entre as classes. O perfil de segurança e a tolerabilidade foram semelhantes, com poucos efeitos adversos em ambas as classes.⁵⁴

Em suma, os estudos que compararam a eficácia anti-hipertensiva do alisquireno com a dos IECAs e BRAs sugerem que o fármaco apresente potência semelhante e que possa ser utilizado com uma opção ao bloqueio do SRAA em monoterapia.¹

SEGURANÇA

Em monoterapia, o perfil de segurança do alisquireno é outra característica marcante desta medicação. Sua tolerabilidade se assemelha à do placebo. O único sintoma que pareceu mais frequente do que com o placebo foi a diarreia, que é dose-dependente.⁴³

Outros possíveis efeitos colaterais são o "rash cutâneo", a tosse e o aumento da creatinofosfoquinase (CPK). Somados à

diarreia, a incidência geral de efeitos colaterais com o alisquireno é inferior a 1%.¹ O fármaco é contraindicado na gravidez.¹

A associação de alisquireno com anlodipino ou diurético tiazídico é eficaz e segura, no entanto o duplo bloqueio do SRAA com IDR e IECA ou BRA em pacientes diabéticos foi contraindicado após a publicação dos resultados do estudo ALTITUDE.⁵⁵ Esse estudo demonstrou não apenas não haver maior eficácia anti-hipertensiva da combinação do IDR com IECA ou BRA, como também haver aumento do risco de AVE com a terapia combinada.⁵⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia anti-hipertensiva dos IECAs, BRA e IDR é semelhante, porém o perfil de tolerabilidade dos BRAs e do alisquireno é aparentemente superior. As evidências de redução de mortalidade total e cardiovascular sugerem ser mais favoráveis aos IECAs.⁴⁰ Essas evidências não são, no entanto, definitivas, uma vez que existem limitações nos estudos que envolveram os BRAs e o alisquireno e que alguns resultados sugerem que a proteção cardiovascular promovida pelos fármacos anti-hipertensivos se dá principalmente pela redução dos níveis tensionais e não por efeitos pleotrópicos.³⁶

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl):1-51.
2. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. Br J Pharmacol Chemother. 1965;24:163-7.
3. Ferreira SH, Greene LJ. Activity of various fractions of bradykinin potentiating factor against angiotensin I convertin enzyme. Nature. 1970;225(5230):379-83.
4. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science. 1977;196(4288):441-4.
5. Sica DM, Gehr TWB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Oparil S, Weber MA (editores) Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. 2a. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 669-682.
6. Kaplan NM, Flynn JT. Treatment of hypertension: drug therapy In: Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. 9a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkin; 2006. p. 217-310.
7. Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ, et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. Clin Pharmacol Ther. 1991;49(4):457-67.
8. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998;338(10):645-52.
9. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998;21(4):597-603.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ. 1998;317(7160):713-20.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342(3):145-53.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329(20):1456-62.

14. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(7):583-92.
15. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: Comparison of six antihypertensive agents. *Circulation.* 1997;95(8):2007-14.
16. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9153):611-6.
17. Walters MR, Bolster A, Dyker AG, Lees KR. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke.* 2001;32(2):473-8.
18. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25(1):17-24.
19. 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.
20. Batlouni M, Ramires JAF, Mello EP. Inibidores da enzima conversora da angiotensina. In: Batlouni M, Ramires JAF (editores). *Farmacologia e terapêutica cardiovascular.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 259-76.
21. Israïli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):234-42.
22. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol.* 1997;17(1):67-76.
23. Gibbs CR, Lip GYH, Beevers DG. Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(6):861-5.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
25. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, Sealey JE, Laragh JH. Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angioten II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am J Med.* 1976;60(6):824-36.
26. Timmerman PB, Wong PC, Chio AT, et al Angiotensin II receptors and angitensin antagonists. *Pharmacol Ver.* 1993;45:205-51.
27. Meredith P. Comparative ARB pharmacology. *Br J Cardiol.* 2010;17(Suppl 2):s3-s5.
28. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy and Safety. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(9):677-86.
29. Weber MA, Byyny RL, Pratt H, et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):405-11.
30. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(1):3-14.
31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised Trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003.
32. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1477-90.
33. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875-86.
34. TRANSCEND Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9644):1174-83.
35. 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(9426):2022-31.
36. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338:b1665.
37. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3(5):283- 91, 318.
38. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press.* 2002;11(5):293-301.
39. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003822.
40. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088-97.
41. Yusuf S, Teo KK, ONTARGET Investigators, et al. Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
42. Wuerzner G, Azizi M. Renin inhibition with aliskiren. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(4):426-30.
43. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation.* 2008;118:773-784.
44. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):453-63.
45. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation.* 2008;117(25):3199-205.
46. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):495-502.
47. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation.* 2009;119(3):417-25.
48. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008. 5; 358(23):2433-46.
49. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):17-24.
50. Solomon SD, Shin SH, Shah H, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1227-34.
51. Duprez DA, Munger MA, Botha J, Keefe DL, Charney AN. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens.* 2010;24(9):600-8.
52. Goessler KF, Polito MD. Inibidor Direto da Renina e Hipertensão Arterial: uma revisão. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):241-55.
53. Düsing R, Brunel P, Baek IY, Baschiera F. Sustained decrease in blood pressure following missed doses of aliskiren or telmisartan: the ASSERTIVE double-blind, randomized study. *J Hypertens.* 2012;30(5):1029-40.
54. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2010;12(2):102-12.
55. McMurray JJV, Abraham WT, Dickstein K, et al Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(4):341-3.

Diferenças dos betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial

Beta-blockers differences in the treatment of hypertension

Eduardo Barbosa, Guido Rosito

RESUMO

Os betabloqueadores vêm sendo usados a um longo tempo no tratamento da hipertensão arterial. Os estudos comparativos recentes têm demonstrado uma menor eficácia de alguns deles, como o Atenolol, na prevenção de eventos em pacientes hipertensos. Os betabloqueadores apresentam diferenças farmacológicas que podem se traduzir em diferenças em efeitos e eficácia clínica. Este artigo revisa a farmacologia clínica comparativa dos betabloqueadores, ensaios clínicos e metanálises na tentativa de fornecer uma base racional no tratamento da hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Betabloqueadores; beta-antagonistas; farmacologia clínica; ensaios clínicos; meta-análise.

ABSTRACT

Beta-blockers have been used for a long time in the treatment of arterial hypertension. Recent controlled trials have shown a reduced efficacy in events prevention of some of them, like Atenolol. Beta-blockers have pharmacologic characteristics that can lead to differences in effects and probably in efficacy. This article compares the clinical pharmacology of beta-blocker agents, clinical trials and meta-analysis to support their judicious use in hypertension treatment.

KEYWORDS

Beta-blockers; beta-antagonists; clinical pharmacology; clinical trials; meta-analysis.

Os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos ou betabloqueadores têm uma longa tradição no tratamento da hipertensão arterial. No entanto, estudos comparativos colocaram em dúvida a eficácia de pelo menos alguns deles em prevenção primária. Na verdade, os betabloqueadores têm diferenças farmacológicas que se traduzem em diferenças clínicas em efeitos positivos e adversos. Há uma controvérsia e muitos são da opinião de que os betabloqueadores devem ser anti-hipertensivos de quarta linha ou somente usados quando houver indicações específicas. Os betabloqueadores são cardioprotetores quando administrados a pacientes com um infarto do miocárdio recente e reduzem mortalidade subsequente. Certos tipos de betabloqueadores melhoram a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, os benefícios na proteção secundária não podem ser convertidos automaticamente para prevenção primária de eventos cardiovasculares nos pacientes hipertensos. Além disso, a redução da pressão arterial não se reflete igualmente na morbidade e mortalidade cardiovascular independentemente do anti-hipertensivo utilizado.

Esta revisão retoma os ensaios clínicos clássicos e os mais recentes, complementados por metanálises, e também aborda a diferença no perfil farmacológico dos betabloqueadores, na tentativa de embasar o seu uso racional no tratamento da hipertensão arterial.

EFICÁCIA EM PREVENÇÃO DE EVENTOS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, realizados nas décadas de 1980 e 1990, os betabloqueadores se mostraram eficazes. Estudos comparativos têm mostrado que essa eficácia é moderada em relação a outros grupos de anti-hipertensivos.¹ Na maior parte dos estudos mais antigos, eles foram utilizados em conjunto com diuréticos. As dúvidas sobre a eficácia dos bloqueadores beta como monoterapia no tratamento da hipertensão foram ressaltadas por Messerli e colaboradores em 1998.²

Os resultados de dois grandes ensaios em hipertensão, (estudos *Losartan Intervention For Endpoint reduction*

in hypertension study (LIFE) e Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)), demonstraram a superioridade de outros anti-hipertensivos comparados ao atenolol, combinado ou não à hidroclorotiazida.^{3,4} Esses ensaios clínicos foram realizados principalmente em pessoas idosas e as diferenças foram marcantes em relação a uma menor prevenção de acidente vascular cerebral.

Em hipertensos mais jovens, Khan et al. mostraram em uma metanálise que os bloqueadores beta não parecem ter benefício na redução da mortalidade, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.⁵

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS BETABLOQUEADORES

As diferenças em relação à seletividade aos receptores, absorção e eliminação, penetração no sistema nervoso central (lipossolubilidade) e redução na pressão arterial são clinicamente relevantes e estão resumidas na tabela 1, abaixo, adaptadas de Bortoloto com Consolim-Colombo e Rosito e colaboradores.^{6,7}

TRADUÇÃO DAS DIFERENÇAS FARMACOLÓGICAS NA EFICÁCIA CLÍNICA

Os betabloqueadores não seletivos, cujo protótipo é o Propranolol, têm maior chance de causar broncoespasmo. Devido à alta penetração no sistema nervoso central, pode ser usado na prevenção da enxaqueca e ansiedade. No entanto, pode causar mais depressão e secura nas mucosas.

O Pindolol possui adicionalmente atividade agonista parcial com receptor B1. Essa aparente vantagem farmacodinâmica não se traduz em redução de morbimortalidade devido a um aparente aumento na incidência de arritmias.

O Carvedilol é um potente redutor da pressão arterial devido a seu efeito vasodilatador por antagonismo alfa-adrenérgico. Extensamente testado em ensaios clínicos em insuficiência cardíaca com demonstrada redução em morbimortalidade.

O Labetalol está disponível em poucos hospitais no território nacional e é utilizado de forma endovenosa em emergências e urgências hipertensivas.

Entre os betabloqueadores com maior seletividade estão o Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol e Nebivolol, o mais cardioseletivo.

O Atenolol é o betabloqueador mais estudado em hipertensão. Os resultados nos estudos clínicos não apresentaram desfechos apropriados, provavelmente devido à condição específica dessa droga, e não da classe. Os resultados negativos podem estar relacionados às características intrínsecas: efeito limitado na pressão central, menor redução da pressão arterial, inadequado efeito na estrutura e função vascular, limitada capacidade na redução da hipertrofia ventricular e efeito metabólico negativo em relação ao diabetes e ganho de peso.⁸

Enquanto isso, baixas doses de Bisoprolol combinadas com baixas doses de diurético já demonstraram ter um efeito metabólico neutro.⁹ Esses efeitos devem ser levados em conta quando analisamos os efeitos do Atenolol em relação a outros betabloqueadores ou drogas de outras classes.

A farmacocinética do Atenolol parece ser um ponto lógico da ineficácia na redução de eventos quando comparado a outras drogas. O Atenolol é um moderado beta 1-seletivo e 100 mg bloqueiam 80% dos receptores B1 e 25% dos receptores beta 2. O Atenolol apresenta uma meia-vida curta e sua administração apenas em uma tomada diária não mantém seu efeito anti-hipertensivo contínuo. O Atenolol é menos efetivo que o Nebivolol em relação à redução da pressão central.¹⁰

O grupo betabloqueador não é homogêneo como classe; nem mesmo os cardioseletivos. O Nebivolol tem como característica uma redução da resistência vascular mediada pelo óxido nítrico.¹¹ Dois estudos^{10,12} mostraram que, enquanto apresentam redução na pressão braquial semelhantes, os efeitos hemodinâmicos periféricos (pressão sistólica e diastólica braquial, pressão média e pressão de pulso) não diferem entre Atenolol e Nebivolol na hipertensão sistólica isolada. O Nebivolol apresenta maior redução da pressão aórtica de pulso e da onda de reflexão, assim como um aumento da amplificação da pressão de pulso. Em ambos os estudos foram comparados Atenolol e Nebivolol com

Tabela 1. Farmacologia dos principais betabloqueadores usados na hipertensão.

Fármaco	Dose/vezes ao dia	Lipossolubilidade	T 1/2 (horas)	Cardioseletivo	Vasodilatador
Atenolol	50 – 100 mg/ 2x	Baixa	6 – 9	sim	não
Bisoprolol	5 – 20 mg/ 1x	Moderada	9 – 12	sim	não
Carvedilol	12.5 – 50 mg/ 2x	Alta	7 – 10	não	sim*
Labetalol	200 – 1200 mg/ 2x	Alta	3 – 6	não	sim*
Metoprolol	50 – 400 mg/ 1-2x	Moderada	3 – 7	sim	não
Nadolol	20 – 240 mg/ 1x	Baixa	10 – 20	não	não
Nebivolol	2.5 – 10 mg/ 1 x	Moderada	10	sim	sim**
Pindolol	10 – 60 mg/ 2 x	Moderada	3 – 4	não***	não
Propranolol	40 – 80 mg/ 2-3 x	Alta	3 – 4	não	não

*antagonista receptor alfa-adrenérgico; **liberação de óxido nítrico; ***ação agonista parcial.

análise do *augmentation index* (AIx) e velocidade de onda de pulso (VOP).

A diferença de pressão central desse estudo é semelhante à diferença encontrada entre Anlodipina e Atenolol no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation* (ASCOT-CAFE), 4 mmHg. Se essas diferenças podem ser traduzidas em diferenças nos desfechos clínicos, ainda dependemos de estudos clínicos para averiguar. Talvez o Nebivolol tenha um papel importante na hipertensão de afrodescendentes devido à sua ação vasodilatadora e ação no óxido nítrico.

Apesar de a classe dos betabloqueadores ser usada há anos, hoje temos cautela de seu uso principalmente nos idosos; e outros autores chegam a recomendar a retirada da classe no tratamento da hipertensão.^{2,13-15}

PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL

Vamos apresentar os estudos clínicos e seus resultados com o uso de betabloqueador para prevenção primária. Não serão abordados os estudos de prevenção secundária.

O primeiro estudo do *Medical Research Council* (MRC) incluiu pacientes com hipertensão leve e moderada (classificação segundo JNC vigente na época) com pressão arterial (PA) < 200/90 – 109 mmHg. Esses pacientes eram randomizados para dose máxima de Propranolol 240 mg/dia, Bendrofluazida 10 mg/dia ou placebo com acompanhamento de 5 anos.¹⁶ O tratamento ativo mostrou redução de eventos cardiovascular e cerebrovascular ($p < 0,05$). Nesse estudo, o diurético foi superior ao betabloqueador na prevenção de AVC somente nos fumantes, enquanto o betabloqueador foi superior ao diurético na prevenção de doença arterial coronariana somente em não fumantes. Entretanto, o betabloqueador foi superior ao diurético na redução de morte súbita ($p < 0,05$) e infarto silencioso ($p < 0,001$) conforme uma análise retrospectiva que tentava mostrar efeitos benéficos desse grupo.¹⁷

O segundo MRC foi realizado com idosos (65 – 74 anos) com pressão arterial sistólica (PAS) 160 – 209 mmHg. Esses pacientes foram randomizados para Atenolol 100 mg, Amilorida/Hidroclorotiazida 5/50 mg ou placebo com acompanhamento de 5,8 anos.¹⁸ O tratamento ativo resultou na redução de 25% de AVC, quando comparado ao tratamento por placebo ($p < 0,04$), 19% de doença arterial coronariana (DAC) e 17% de complicações cardiovasculares ($p < 0,03$). Nesse estudo, os diuréticos foram superiores aos betabloqueadores. Entretanto, temos que considerar alguns aspectos na interpretação destes resultados: 38% dos pacientes do grupo diurético receberam betabloqueadores e 52% dos pacientes do grupo betabloqueador receberam diuréticos; além da perda de

follow up de 53% no grupo diurético, 48% no betabloqueador e 63% no grupo placebo.

O *International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension* (IPPPSH) incluiu 6.357 pacientes de 40 – 64 anos com pressão arterial diastólica (PAD) 100 – 125 mmHg. Esses pacientes foram randomizados para Oxprenalol 60 mg ou placebo com acompanhamento de 3 – 5 anos.¹⁹ Durante o estudo, foi acrescentado diurético para 67% do grupo betabloqueador e 82% do grupo placebo para atingir a meta PAD < 95 mmHg. No final do estudo, a PAD estava menor no grupo betabloqueador (88,9 *versus* 90,1 mmHg) e não havia diferença significativa na redução de morte súbita. Entretanto, como no primeiro MRC, o grupo betabloqueador apresentou redução de AVC nos não fumantes, quando comparados ao placebo ($p < 0,007$).

O *Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension* (MAPHY),²⁰ um subgrupo do estudo *Heart Attack Primary Prevention in Hypertension* (HAPPHY),²¹ incluiu 3.224 pacientes de 40 – 64 anos com PAD 100 – 130 mmHg randomizados para Metoprolol 200 mg, Hidroclorotiazida 50 mg ou Bendrofluazida 5 mg com seguimento de 4 – 10 anos. O grupo Metoprolol apresentou redução de mortalidade total ($p < 0,028$), mortalidade cardiovascular ($p < 0,048$) e morte súbita (0,017) em relação ao grupo diurético, embora tenha havido redução similar da PAD entre os grupos. Nesse estudo os benefícios ocorreram para fumantes e não fumantes. Esses resultados foram diferentes em relação ao estudo HAPPHY, com seguimento de 2 anos, que não mostrou diferença entre os grupos.

O estudo *Hypertension in Elderly Patients* (HEP)²² incluiu 884 pacientes de 60 – 79 anos com PAS > 170 mmHg e/ou PAD > 105 mmHg. Esse foi um estudo prospectivo aberto que comparava um grupo controle contra um grupo Atenolol 100 mg. Bendrofluazida seguida de Metildopa poderiam ser adicionadas para melhor controle pressórico. O tratamento ativo resultou em 70% da redução de AVC fatal e 42% de AVC total ($p < 0,03$); mortalidade cardiovascular, insuficiência cardíaca e infarto não apresentaram diferença entre os grupos.

O LIFE²³ incluiu 9.193 pacientes hipertensos de alto risco de 55 – 80 anos com PAS 160 – 200 mmHg e PAD 95 – 115 mmHg. Esses pacientes eram randomizados para Losartan 100 mg ou Atenolol 100 mg com seguimento de 4,5 anos. Diurético e outras drogas poderiam ser associadas para atingir PA < 140/90 mmHg. Ambos os regimes tiveram redução pressórica semelhante, assim como mortalidade total. A diferença foi uma redução de AVC fatal e não fatal, assim como novos casos de diabetes, no grupo Losartan.

O *Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints* (CONVINCE)²⁴ incluiu 16.602 pacientes 65,6 + 7,4 anos randomizados para Verapamil 180 mg,

Atenolol 50 mg ou Hidroclorotiazida 12,5 mg. A dose poderia ser dobrada e outras drogas adicionadas para atingir a meta de PA < 140/90 mmHg. O estudo foi interrompido no seguimento de 3 anos. A redução pressórica foi semelhante entre os grupos sem diferença na mortalidade total. A ocorrência de AVC fatal e não fatal reduziu em 15% no grupo Atenolol, mas sem significado estatístico.

O estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA)⁴ incluiu 19.257 pacientes hipertensos de alto risco, de 40 – 79 anos, randomizados para Amlodipina/Perindopril *versus* Atenolol/Bendroflumetiazida com seguimento de 5,5 anos. Embora não tenha ocorrido diferença significativa em infarto fatal e não fatal entre os grupos, ocorreu redução de 23% no AVC fatal e não fatal ($p = 0,003$); 16% de eventos cardiovasculares e procedimentos ($p < 0,001$); 24% de mortalidade cardiovascular ($p = 0,025$); e 40% de novos casos de diabetes ($p < 0,001$) no grupo Amlodipina/Perindopril. Foram discutidas algumas razões para esses resultados, como a persistente redução pressórica sistólica e diastólica no grupo Anlodipina/Perindopril durante o estudo em uma análise de Staessen e Birkenhäger.²⁵ Essa publicação aumentou a discussão a respeito de novos e velhos anti-hipertensivos. Outro possível fator para esses resultados é a curta duração do Atenolol demonstrada na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA),²⁶ levando a menor proteção nas primeiras horas da manhã.

O *African American Study Kidney Disease and Hypertension* (AASK) incluiu 1.094 pacientes afrodescendentes americanos de 18 – 70 anos PAS 149 – 152 mmHg e PAD 95 – 96 mmHg e redução da função renal (taxa de filtração glomerular 20 – 65 mL/min/1,73 m²). Estes pacientes foram randomizados para Metoprolol até 200 mg/dia, Ramipril até 10 mg/dia ou Anlodipina até 10 mg/dia; outras drogas poderiam ser adicionadas ao esquema proposto, com seguimento de 4 anos. Todos os grupos apresentaram semelhante redução pressórica e não tiveram diferenças nos desfechos clínicos. Entretanto, o grupo Metoprolol foi melhor que o Anlodipina e pior que o Ramipril na prevenção da doença renal terminal.

RACIONAL PARA O USO DE BETABLOQUEADORES COM AÇÃO VASODILATADORA NA HIPERTENSÃO

FENÓTIPOS DE HIPERTENSÃO E RISCO CARDIOVASCULAR

Fenótipos diferentes implicam em entendimento e manejo diferente do ponto de vista clínico. Em jovens, a hipertensão pode se manifestar com hipertensão diastólica isolada ou sitodias-tólica. A característica é um aumento da resistência vascular periférica e redução do óxido nítrico.²⁷ Esse fenótipo é considerado de fácil manejo, pois várias drogas atingem o alvo hemodinâmico. Afrodescendentes podem ser menos responsivos aos

betabloqueadores convencionais devido à presença de baixos níveis de renina.²⁸ É possível que uma hiperatividade do sistema simpático possa contribuir com a hipertensão sistólica isolada no adolescente e adulto jovem. Possivelmente fatores que regulam a função endotelial estão envolvidos nesse processo. Entretanto, o grande significado clínico é que esses pacientes estão sob maior risco em relação aos que apresentam hipertensão essencial.²⁹

IMPACTO BENÉFICO DOS BETABLOQUEADORES COM AÇÃO VASODILATADORA NA PRESSÃO CENTRAL

Vimos anteriormente que os betabloqueadores com ação vasodilatadora reduzem a pressão central e a complacência arterial quando comparados com os betabloqueadores convencionais na hipertensão essencial¹² e na hipertensão sistólica isolada¹⁰; independente do efeito na redução da pressão periférica.

CONCLUSÃO

Desde o aparecimento dos betabloqueadores, o seu uso tem sido preconizado na hipertensão. Atualmente passamos por um período de discussão, com o surgimento de betabloqueadores que apresentam ações vasodilatadoras. Aspectos fisiológicos da hipertensão e a propriedade vasodilatadora podem mudar a percepção atual dos betabloqueadores na hipertensão e dar a essa classe uma nova perspectiva no futuro. Vamos aguardar os estudos clínicos para comprovação.

REFERÊNCIAS

1. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002003.
2. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998;279(23):1903-7.
3. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Effects of Losartan on Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) Substudy. *JAMA*. 2002;288(12):1491-8.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
5. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174(12):1737-42.
6. Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(4):215-20.
7. Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. *Terapêutica Cardiovascular: Das evidências para a prática clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
8. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7):563-72.
9. Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens*. 1988; 1(1):91-6.
10. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(2):351-6.
11. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21):2747-52.

12. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduced aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens.* 2008;21(6):663-7.
13. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-Blockers in hypertension – The emperor has no clothes: An open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16(10):870-3.
14. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004; 364(9446):1684-9.
15. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366(9496):1545-53.
16. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J.* 1985; 291(6488):97-104.
17. Green KG. British MRC trial of treatment for mild hypertension – a more favorable interpretation. *Am J Hypertens* 1991; 4(8):723-4.
18. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ.* 1992; 304(6824):405-12.
19. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol. The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens.* 1985; 3(4):379-92.
20. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA.* 1988; 259(13):1976-82.
21. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens.* 1987; 5(5):561-72.
22. Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of Hypertension in Elderly Patients in primary care. *Br Med J.* 1986; 293(6555):1145-51.
23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359(9311):995-1003.
24. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003; 289(16):2073-82.
25. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet.* 2005; 366(9489):869-71.
26. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, Graettinger WF, Weber MA. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J.* 1990; 120(1):166-71.
27. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension.* 2005; 46(1):221-6.
28. Ergul A. Hypertension in black patients: an emerging role of the endothelin system in salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 2000; 36(1):62-7.
29. Cheng LT, Chen HM, Tang LJ, et al. The study of aortic stiffness in different hypertension subtypes in dialysis patients. *Hypertens Res.* 2008; 31(4):593-9.

Qual(ais) o(s) antagonistas dos canais de cálcio mais indicado(s) no tratamento da hipertensão arterial?

Which are the most indicated calcium channel antagonists for the treatment of arterial hypertension?

Paulo César Brandão Veiga Jardim, Thiago de Souza Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

RESUMO

O tratamento farmacológico da hipertensão arterial pode ser iniciado com qualquer um dos cinco principais grupos de fármacos anti-hipertensivos (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores). Entre estes, os antagonistas dos canais de cálcio promovem redução da pressão arterial, em última análise, pela diminuição da resistência vascular periférica. São divididos em dois subgrupos, os não diidropiridínicos (benzotiazepinas e fenilalquilaminas) e os diidropiridínicos. No primeiro, temos o Verapamil e o Diltiazem, respectivamente; e, no segundo, a Nifedipina, Felodipina, Isradipina, Nitrendipina, Anlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina e Levanlodipina. Na HA devem ser usados apenas fármacos de ação prolongada. Os medicamentos do primeiro subgrupo apresentam ações adicionais sobre o miocárdio e devem ser usados com cautela. Os efeitos adversos mais frequentes dos antagonistas do cálcio estão relacionados à vasodilatação periférica (cefaleia, rubor facial e tontura), e um efeito que aparece com certa frequência é o edema maleolar que pode ser limitante no uso e não tem relação com retenção hídrica. Há inúmeras evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, dos efeitos benéficos destes fármacos no controle da PA e na redução de eventos cardiocirculatórios, tanto em monoterapia quanto em associação com outros anti-hipertensivos. A escolha de qual antagonista de cálcio será prescrito deve ser baseada na característica do paciente, na eficácia terapêutica, na duração da ação, na tolerabilidade e na experiência clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Tratamento da hipertensão; tratamento farmacológico; antagonistas de cálcio.

ABSTRACT

Pharmacological treatment of high blood pressure can begin with any of the five main group of antihypertensive drugs (diuretics, ace inhibitors, angiotensin receptors blockers, calcium channel blockers and betablockers). Among these, calcium channel blockers reduce blood pressure mainly by decreasing periphereal vascular resistance. They are divided in two subgroups: non dihydropyridines (benzothiazepines and fenilalquilaminas) and dihydropyridines. In the first subgroup are included Verapamil and Diltiazem respectively, and in the second Nifedipine, Felodipine, Isradipine, Nitrendipine, Anlodipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine e Levanlodipine. In high blood pressure treatment only those with long term action should be used. The drugs from the first subgroup have additional action at the miocardium and should be used with caution. The most usuals side effects of the calcium channel blockers are due to periphereal vasodilation (headache, flushing and dizziness) and other side effect often seen is malleolar edema wich can limit its use and is not caused by fluid retention. There are several evidences from randomized clinical trials, meta-analysis e sistematic reviews, of the benefits that these drugs lead in reducing blood pressure and cardiovascular events both in monotherapy or in association with other antihypertensive drug. The choice between wich calcium channel blocker to be used should be made considering the patient characteristics, therapeutic efficacy, action duration, tolerability and clinical experience.

KEYWORDS

Hypertension treatment; pharmacological treatment; calcium channel blockers.

Recebido em: 10/05/2013. Aprovado em: 15/05/2013

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência para: Paulo César B. Veiga Jardim – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – Rua 115-F, 135 – Setor Sul – CEP: 74085-300 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: fvjardim@terra.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Antes da escolha de uma determinada classe de fármaco para tratar os pacientes hipertensos, o primeiro ponto a ser considerado é quando iniciar o tratamento da hipertensão arterial (HA), com o uso de fármacos anti-hipertensivos.

Nesta sequência de raciocínio, diante de um paciente com o diagnóstico confirmado de HA, há a necessidade imperiosa de se realizar a estratificação do risco cardiovascular, mediante os níveis de pressão arterial (PA) (estágios I, II ou III), dos fatores de risco cardiovascular adicionais, de eventuais lesões em órgãos-alvo e da presença de doença cardiovascular.¹

A partir desta classificação em pacientes sem risco adicional, com baixo risco, médio, alto ou muito alto risco cardiovascular, será montada a estratégia terapêutica mais adequada.

Para os indivíduos sem risco cardiovascular adicional, o tratamento deve ser baseado, exclusivamente, em medidas não farmacológicas, melhor explicitadas como mudanças no estilo de vida. Com esta abordagem, existe a possibilidade de manter o paciente sem alteração de órgão-alvo e protegido de eventos cardiovasculares por esta causa.

Para indivíduos com baixo risco cardiovascular, com valores de PA entre 130 e 139 mmHg de sistólica e 85 e 89 mmHg de diastólica, ainda não existem evidências científicas que apoiem o uso de fármacos, apesar de haver alguma indicação de benefícios, e estudos em andamento buscam resposta para esta hipótese.^{2,3}

Para indivíduos com HA e risco cardiovascular adicional baixo, a conduta terapêutica será a de manter o tratamento não medicamentoso por um período de até seis meses, e só então iniciar o tratamento com medicamentos nos casos em que não houve resposta adequada com o controle da PA.

Finalmente, o grupo de pacientes que apresente risco cardiovascular médio, alto ou muito alto, receberá orientação para o uso de medicamentos desde o princípio do tratamento sem, logicamente, haver descuido quanto aos cuidados com o estilo de vida.

Desta forma, deve ser ressaltado que, para uma terapêutica correta do portador de HA, a indicação sempre será a adoção de hábitos de vida saudáveis, que precedem o uso de drogas e tornam seus efeitos muito mais eficazes.

Para o tratamento farmacológico, quando indicado, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, poderá ser utilizada qualquer uma das classes de medicamentos anti-hipertensivos, exceto os vasodilatadores diretos. Podem, assim, ser prescritos os diuréticos, os betabloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II.¹

Com este preâmbulo, podemos discorrer com objetividade sobre o tema proposto.

Os antagonistas dos canais de cálcio são uma das opções terapêuticas para o tratamento inicial do hipertenso, mesmo em monoterapia. A decisão é médica.

Como já visto, a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹ indica-os como medicamentos de primeira escolha, e a mesma indicação é feita pela diretriz da Sociedade Europeia de Hipertensão.⁴ A diretriz americana (VII JNC)⁵ recomenda seu uso como segunda linha, quando os diuréticos não forem mais indicados. A diretriz da Sociedade Britânica de Hipertensão (NICE)⁶ faz sua indicação como primeira escolha para os indivíduos com mais de 55 anos.

MECANISMO DE AÇÃO E DROGAS DISPONÍVEIS

Todos os antagonistas dos canais de cálcio promovem diminuição da resistência vascular periférica, com consequente redução na PA, além da diminuição da concentração de cálcio nas células da musculatura lisa vascular.

O mecanismo de ação final é o mesmo para todos, mas o grupo pode ser dividido em dois subgrupos, que são os não diidropiridínicos (benzotiazepinas e fenilalquilaminas) e os diidropiridínicos.

Entre os não diidropiridínicos, temos o Verapamil como representante das fenilalquilaminas e o Diltiazem que representa as benzotiazepinas. Estes, além de sua ação vasodilatadora periférica, que provoca diminuição da PA, agem na musculatura cardíaca, também por redução da concentração intracelular do cálcio, e podem promover depressão na contratilidade miocárdica. Por este motivo, devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca.

O Verapamil e o Diltiazem promovem, ainda, depressão na condução sinoatrial (cronotropismo negativo) e na condução atrioventricular (dromotropismo negativo). Ambos são usados em formulações de liberação prolongada e em duas tomadas por dia.

Os diidropiridínicos têm maior potência vasodilatadora periférica que os não diidropiridínicos, e este efeito promove certo aumento no tônus simpático, que se contrapõe ao efeito inotrópico negativo. Fármacos deste subgrupo não causam alterações na condução atrioventricular, e os de curta ação podem, inclusive, elevar a frequência cardíaca pela estimulação simpática, como consequência de sua ação vasodilatadora periférica. Os diidropiridínicos de curta ação, por este motivo, não estão indicados para o tratamento dos hipertensos.^{1,7}

No subgrupo dos diidropiridínicos temos disponíveis no Brasil: a Nifedipina, que só deve ser usada nas formulações retard (2 doses dia) e oros (1 dose dia), que tornam lenta sua liberação na circulação. Estão disponíveis ainda a Felodipina, Isradipina e Nitrendipina, que devem ser prescritas em duas tomadas por dia. E entre os de ação mais prolongada, temos

a Anlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina e, mais recentemente, a Levanlodipina, que são usadas em uma dose única diária.^{1,7}

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA

Há um grande número de evidências científicas que mostram os benefícios do uso deste grupo de medicamentos no controle da PA, na proteção dos órgãos-alvo e, finalmente, na diminuição dos desfechos cardiocirculatórios. As evidências são consistentes, tanto para os fármacos utilizados isoladamente quanto para o seu uso em associação com outros anti-hipertensivos.⁸⁻²⁵

O estudo TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), por exemplo, que testou a monoterapia com cinco fármacos anti-hipertensivos (Acebutolol, Anlodipina, Clortalidona, Doxazosin, Enalapril), associada à mudança no estilo de vida, e comparada a placebo, constatou que, aos 48 meses, os pacientes em uso de Anlodipina foram os que mais se mantiveram em monoterapia (82,5%), quando comparado a outras drogas ($p < 0,01$), ou seja, este grupo foi o que mais obteve sucesso em atingindo as metas de PA.²⁶

Entre outros, um importante estudo (ALLHAT), que avaliou mais de 42 mil pacientes acima de 55 anos, com pelo menos um fator de risco adicional para doença arterial coronária, demonstrou, ao final de aproximadamente cinco anos, que a Clortalidona e a Anlodipina foram igualmente eficientes no controle da PA, e não foram observadas diferenças significativas nos desfechos primários (morte por doença arterial ou infarto não fatal). Os pacientes que usaram Anlodipina, entretanto, tiveram maior incidência de ICC quando comparados aos que usaram Clortalidona ($p < 0,001$).^{10,27}

META-ANÁLISES E REVISÕES SISTEMÁTICAS

Algumas meta-análises e revisões sistemáticas avaliaram comparativamente os efeitos dos antagonistas de cálcio em relação a outros anti-hipertensivos. A análise de Pahor et al.²⁸, que avaliou resultados de nove estudos clínicos, comparou estes anti-hipertensivos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA e Clonidina. Para uma mesma redução da PA, não houve diferenças no aparecimento de AVC e mortalidade por todas as causas. Entretanto, o uso dos antagonistas de cálcio esteve mais associado a infarto de miocárdio, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares maiores. Outro estudo, no qual foram analisados resultados de seis ensaios clínicos, comparando os antagonistas de cálcio com betabloqueadores ou diuréticos, acabou por não mostrar diferenças significativas entre os grupos.²⁹

A meta-análise de Staessen, Wang e Thijs,³⁰ que interpretou conjuntamente 15 estudos clínicos, não mostrou diferenças na

mortalidade total, na mortalidade cardiovascular e no aparecimento de infarto agudo do miocárdio não fatal ou fatal. Foi, entretanto, encontrado aumento significativo no risco de insuficiência cardíaca.

Turnbull et al. avaliaram os efeitos de diferentes terapias anti-hipertensivas em desfechos cardiovasculares. Quando comparados os estudos de antagonistas de cálcio com placebo, foi possível observar redução no risco de AVC em 38%, de doença coronariana, em 22%, e no risco de eventos cardiovasculares maiores (AVC, doença coronariana, ICC e morte cardiovascular), em 18%. Na comparação com outros tratamentos ativos, não foram observadas diferenças em relação à doença coronariana, eventos CV maiores, mortalidade CV e mortalidade total. Com relação ao AVC, houve tendência a redução quando comparado com diuréticos, betabloqueadores e IECA. Para a ICC, o efeito se mostrou inverso, com maior proteção oferecida pelos diuréticos, betabloqueadores e IECA.³¹

Psaty et al.³² compararam, em oito estudos, os antagonistas de cálcio com baixas doses de diuréticos, e só não verificaram equivalência para ICC onde os diuréticos se mostraram superiores. Em revisão sistemática publicada em 2010, resultados semelhantes foram encontrados por Chen et al.³³

A importante meta-análise de Law, Morris e Wald, estudou 147 ensaios clínicos randomizados e acabou por indicar, de maneira clara, que o efetivo controle da pressão arterial promove os maiores benefícios em termos de desfechos, sendo, portanto, o alcance das metas de PA mais importante que o grupo de fármacos utilizados.³⁴

Finalmente, meta-análise divulgada em 2013 de Chen e Yang avaliou resultados de 31 ensaios clínicos randomizados, e demonstrou que os antagonistas de cálcio reduziram AVCs em relação a placebo e aos betabloqueadores, e mostrou resultados semelhantes aos IECA e diuréticos com relação a este desfecho.³⁵

Outro aspecto que merece atenção é que, do ponto de vista metabólico, este grupo se comporta de maneira neutra³⁶ e pode ser utilizado sem restrições em pacientes diabéticos, com dislipidemia ou hiperuricemia.

A IMPORTÂNCIA DAS ASSOCIAÇÕES

Deve ser destacado que, na maioria dos ensaios clínicos, foi utilizado mais de um agente anti-hipertensivo em associação, para que fossem atingidas as metas de pressão preconizadas. Isto ocorreu porque, em aproximadamente 2/3 dos indivíduos, estes valores não foram alcançados com monoterapia.¹

Assim, o que temos, na realidade, é um grande número de informações de estudos em que mais de um fármaco foi utilizado e, de uma maneira geral, a redução da pressão arterial

até valores considerados adequados é o que de melhor se observa para a redução da morbimortalidade CV.

O número de estudos nos quais se utilizou a associação de antagonistas de cálcio com outros fármacos é bastante significativo, e mostra resultados muito positivos em relação aos eventos CV de uma maneira geral.^{21,37-41}

Em estudo recente se observou, inclusive, que para um valor de PA praticamente equivalente, houve alguma vantagem na associação de antagonista do cálcio com IECA, quando comparado com a associação de IECA com diurético.⁴¹

Nesta linha de raciocínio, deve-se buscar o emprego de associações que tenham mecanismos de ação complementares e, assim, efeitos sinérgicos em relação à redução da PA. Os antagonistas de cálcio podem ser utilizados de maneira vantajosa em associação inicial com IECAs, BRAs, diuréticos e betabloqueadores.^{1,4-7}

Há, inclusive, a descrição de alguma vantagem na associação dos antagonistas de cálcio com as drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona, no sentido de menor aparecimento do edema maleolar, efeito adverso que aparece com alguma frequência pelo uso destes medicamentos.⁴²

Em algumas situações especiais, doença arterial coronária, diabetes, doença vascular periférica, ou alguns tipos de pacientes (idosos, negros), o uso destes fármacos pode promover efeitos benéficos adicionais.^{1,4-7}

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos adversos, quando presentes, são dependentes principalmente de sua ação vasodilatadora. A cefaleia, rubor facial e tontura podem aparecer com qualquer um deles, mas estes efeitos costumam ser mais notados nos diidropiridínicos de mais curta ação, que praticamente estão proscritos para o tratamento da HA.^{1,4-7,43}

Um efeito que aparece com certa frequência é o edema de extremidades, principalmente maleolar. É importante lembrar que não há qualquer relação do edema com retenção hídrica e, logo, não se altera com o uso de diuréticos. Esses efeitos são, em geral, dose dependente.^{1,4-7,43}

Nos casos do aparecimento de edema maleolar, há a possibilidade da troca por outro fármaco do mesmo grupo que, eventualmente, pode deixar de provocar este efeito adverso. Há descrições comparativas de que a Manidipina⁴⁴ e a Lercanidipina⁴⁵ apresentam menor incidência de edema e, mais recentemente, alguns estudos indicam significativa diminuição da incidência de edema em relação aos outros fármacos do grupo e a manutenção da eficácia anti-hipertensiva com o uso da Levanlodipina.⁴⁶

Um efeito que, mais raramente, pode ocorrer, é o aparecimento de hipertrofia gengival.^{1,4-7,43}

Por suas ações sobre o sistema de condução, o Verapamil e o Diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular.

O Verapamil com mais frequência, e também o Diltiazem, podem desencadear obstipação intestinal.^{1,4-7,43}

A ESCOLHA DO ANTAGONISTA DOS CANAIS DE CÁLCIO

A nova publicação do National Clinical Guideline Centre (NICE) – *The clinical management of primary hypertension in adults*, em agosto de 2011,⁶ conclui que, para a maioria dos indivíduos, os antagonistas dos canais de cálcio representam o tratamento para a hipertensão primária com melhor custo efetividade.

A escolha terapêutica deve ser baseada na soma das evidências existentes, tanto no uso isolado quanto em associação. O maior número de evidências existentes é com a Anlodipina, tanto de forma isolada quanto em associação.

Deve ser levada em conta a duração do efeito. Quanto mais longo, maior comodidade trará em termos de facilidade posológica e, conseqüentemente, de adesão.

A possibilidade de associações sinérgicas com maior eficiência no controle da PA e proteção aos órgãos-alvo é, também, ponto a ser considerado.

A tolerabilidade ao fármaco utilizado representa, igualmente, importante fator na escolha da droga, já que este aspecto será determinante na continuidade de seu uso.

Por último, porém não menos importante, diante do conjunto de evidências favoráveis à utilização dos antagonistas de cálcio, deve ser observada a experiência clínica que irá nortear a escolha de qual deles será utilizado, de acordo com o perfil do paciente.

Pessoalmente, com base nas informações disponíveis e na vivência clínica, quando indicamos um antagonista dos canais de cálcio de maneira isolada, temos a tendência a prescrever Anlodipina (pela eficácia, tempo de ação, tolerabilidade, custo) na dose inicial de 2,5 a 5 mg/dia, na dependência do nível da pressão e da idade do paciente. Mais recentemente, temos prescrito Levanlodipina na dose inicial de 2,5 mg/dia, como alternativa para os indivíduos que desenvolveram edema com Anlodipina. Nos casos em que não são atingidas as metas da PA, a tendência é de associar um segundo fármaco (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador dos receptores da angiotensina II), em vez de aumentar a dose do primeiro fármaco.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
2. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. NEJM. 2006;354(16):1685-97.

3. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER – prevention trial. *Trials*. 2011;12:65.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC 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) *Journal of Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357
5. 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.
6. NICE clinical guideline 34 – Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>
7. Basile J. The Role of Existing and Newer Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2004;6:621-31.
8. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al., for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*. 1993;328:914-21.
9. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597-603
10. Furberg CD, Wright Jr JT, Davis BR, et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97
11. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Trialist's Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
12. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;34: 1129-33.
13. Stassen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet*. 1997;350:757-64.
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
15. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and alpha-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
16. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366: 895-906.
17. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al., for the STOP Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-56.
18. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a longacting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
19. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Principal results from the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *European Heart Journal Supplements*. 2001;3(B):B20-6.
20. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:785-91.
21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al., for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
22. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al., for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
23. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Nifedipine retard was as effective in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) subgroup analysis. *Hypertension Research Clinical & Experimental*. 2004;27(7):449-56.
24. Liu L, Wang JG, Gong L, et al., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;18:1823-29.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
26. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al., for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. *JAMA*. 1993;270:713-24.
27. Weir MR. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting-enzyme inhibitor or CCB vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Current Hypertension Reports*. 2003;5(5):405-7.
28. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-54.
29. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:315-22. [Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1409-10].
30. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
31. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
32. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
33. Chen N, Zhou M, Yang M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(8):CD003654.
34. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations From Prospective Epidemiological Studies. *BMJ*. 2009;338(7705):1245.
35. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57854.
36. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2004;27:247-55.
37. 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(9426):2022-31.
38. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. (2005) ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366:895-906.
39. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
40. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al., on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of b-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:469-80.
41. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al., for the ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *JACC*. 2010;56:77-85.
42. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin-system blockade on calcium channel blockers associated peripheral edema. *Am J Med*. 2011;124:128-35.
43. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2001;21:940-53.
44. Richey FF, Laurents S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: A meta-analysis of head-to-head trials. *Blood Pressure*. 2011;20:54-9.
45. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A Review of its Efficacy in the Management of Hypertension. *Drugs*. 2003;63(22):2449-72.
46. Oh GC, Lee HY, Kang HJ, et al. Quantification of pedal edema during treatment with S(-)-amlodipine nicotinate versus amlodipine besylate in female Korean patients with mild to moderate hypertension: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, phase IC clinical trial. *Clin Ther*. 2012;34(9): 1940-7.

Variabilidade da pressão arterial aferida em domicílio como fator de risco cardiovascular na população de Ohasama

Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama

Kei Asayama, Masahiro Kikuya, Rudolph Schutte, Lutgarde Thijs, Miki Hosaka, Michihiro Satoh, Azusa Hara, Taku Obara, Ryusuke Inoue, Hirohito Metoki, Takuo Hirose, Takayoshi Ohkubo, Jan A. Staessen, Yutaka Imai

Comentário: Miguel Gus¹, Lucas Pires Stocker Ries¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Variabilidade pressórica tem sido associada a dano cardiovascular. Medidas de variabilidade originada de medidas de pressão arterial (PA) repetidas têm sido estudadas em diferentes contextos. No presente estudo de coorte, uma amostra da comunidade de Ohasama, Japão, foi acompanhada para estimar o quanto variáveis de variabilidade avaliadas por Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA), independente de valores pressóricos, agregariam na predição de risco de morte total, morte cardiovascular e acidente vascular cerebral (AVC). As variáveis de variabilidade analisadas foram o "variability independent of the mean" (VIM – uma ferramenta estatística que analisa a variação da PA independentemente da média), o "average real variability" (ARV) e a "difference between maximum minus minimum blood pressure" (MMD).

Os 2.421 participantes eram solicitados a aferir a PA por quatro semanas pela manhã, após acordar, antes do uso de anti-hipertensivos, e antes de deitar (aparelho oscilométrico OMRON). A idade média era de 58,6 anos, 60,9% eram do sexo feminino, 27,1% usavam anti-hipertensivos, 19,6% eram fumantes, 9,1% possuíam diabetes mellitus (DM) e 26,2% tinham hipercolesterolemia. O período médio de acompanhamento foi de 12 anos.

Modelos de regressão de Cox analisaram a associação entre variáveis de variabilidade e desfechos cardiovasculares, independente de variáveis de confusão, incluindo as médias sistólicas e diastólicas. Para estimar o quanto as variáveis de variabilidade agregariam poder de estimar risco além dos fatores de risco tradicionais foi utilizado o modelo estatístico R^2 .

Após o período de seguimento houve 412 mortes (139 de causa cardiovascular) e 223 acidentes vasculares cerebrais. Houve uma mediana de 26 aferições da PA. Como

esperado, a média da PA associou-se com mortalidade total, mortalidade cardiovascular e AVC ($p \leq 0,0004$). As variáveis de variabilidade VIM e ARV associaram-se, independentemente de outros fatores de risco, com eventos. A VIM associou-se com risco de mortalidade total no grupo dos pacientes sem uso de medicações (RR 1,17; IC95% 1,03 – 1,33) e, naqueles em tratamento anti-hipertensivo, com o risco de mortalidade total (RR 1,34; IC95% 1,06 – 1,39). A variável ARV igualmente se associou significativamente com mortalidade total e cardiovascular, quando analisada a amostra total. Nenhuma das variáveis de variabilidade pressórica se associou com a ocorrência de AVC. A avaliação dos valores nos modelos R^2 demonstrou que a capacidade das variáveis de variabilidade agregarem predição de risco aos modelos que incluem PA sistólica é muito limitada, variando de 0,08 a 0,88%.

REFERÊNCIA

Asayama K, Kikuya M, Schutte R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension*. 2013;61(1):61-9.

COMENTÁRIO

A variabilidade pressórica obtida, batimento a batimento, por pressão arterial invasiva tem sido relacionada a risco cardiovascular, independentemente de médias pressóricas. Estudos observacionais que avaliaram a associação de diferentes parâmetros de variabilidade derivados da aferição intermitente da pressão por métodos oscilométricos, seja por MRPA ou monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h), igualmente mostraram tal associação.^{1,2} No presente estudo, novas variáveis de variabilidade, incluindo-se a VIM, a qual, segundo os autores, seria calculada independentemente da

média pressórica, correlacionaram-se, independentemente de fatores de confusão, a eventos cardiovasculares. Não houve associação com a ocorrência de AVC. Por outro lado, o resultado do modelo R^2 demonstrou que a inclusão de variáveis de variabilidade além das médias pressóricas não modifica a capacidade de prever risco. Sendo assim, as novas variáveis não alcançaram seu objetivo, que era aumentar a capacidade de estratificação em uma amostra de pacientes de baixo risco. Salienta-se que os índices de variabilidade estudados foram derivados de MRPA. A MAPA-24h seria um método com maior número de aferições, e variáveis de variabilidade derivadas a partir desse

método poderiam apresentar resultados diversos dos encontrados no presente estudo.

No momento, permanece o conceito que, na prática clínica, a estratificação de risco deve basear-se na análise de médias pressóricas, as quais podem ser abordadas a partir de intervenções terapêuticas.

LEITURAS RECOMENDADAS

Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-12.

Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895-905.

Efeito da complementação de Vitamina D na pressão arterial da população negra

Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks

John P. Forman, Jamil B. Scott, Kimmie Ng, Bettina F. Drake, Elizabeth Gonzalez Suarez, Douglas L. Hayden, Gary G. Bennett, Paulette D. Chandler, Bruce W. Hollis, Karen M. Emmons, Edward L. Giovannucci, Charles S. Fuchs, Andrew T. Chan

Comentários: Oswaldo Passarelli Júnior¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Diante de um racional de que a população de etnia negra apresenta uma maior prevalência de hipertensão arterial (HA) e níveis circulantes plasmáticos mais baixos de vitamina D em relação à população de etnia caucasiana, a estratégia de uma complementação por via oral da vitamina D poderia ter um impacto na redução da pressão arterial (PA), com potencialidade também de reduzir eventos cardiovasculares em médio prazo. A literatura é pobre em relação a esta evidência científica e poucos estudos foram realizados na população negra. Estudos prospectivos prévios demonstraram que ambos os fatores se associam a um maior risco cardiovascular de maneira independente.

Foi idealizado um estudo randomizado duplo-cego *versus* placebo, com duração de 3 meses, em uma população de etnia negra saudável, com idade média de 51 anos (30 a 80 anos), um IMC médio de 31 kg/m² e uma PA média de 122/78 mmHg, sendo que 41,7% dos participantes faziam uso de fármacos anti-hipertensivos. Foram excluídos indivíduos que tivessem doenças preexistentes do metabolismo do cálcio, disfunção paratireoideana, diabetes tipo 1, sarcoidose, doença tireoideana ativa ou doença maligna. Também foram excluídos indivíduos com *déficit* cognitivo ou que tivessem viagens planejadas durante a fase de suplementação da vitamina. Caso algum paciente fizesse uso regular de vitamina D, o mesmo foi orientado a suspender sua utilização por seis meses antes de ser randomizado e incluído no estudo.

Um total de 328 indivíduos foram triados durante 3 anos, sendo que o seguimento completo envolveu 250 pacientes (88%) que completaram o estudo. Os participantes do estudo foram randomizados em um desenho de 1 : 1 : 1 : 1 envolvendo uma das 3 doses da vitamina D ou placebo, foi utilizada uma

posologia de 1.000, 2.000 e 4.000 unidades internacionais por dia de vitamina D, todas as cápsulas continham 200 mg de cálcio e eram indistinguíveis entre si, sendo que ambos, pacientes e investigadores, eram cegos a qual grupo pertenciam os participantes do estudo.

O objetivo primário do estudo foi verificar o impacto na pressão arterial sistólica e diastólica, do período basal ao período de três meses após seguimento do tratamento. Foram realizadas três medidas da PA em cada visita, na posição sentada com cinco minutos de intervalo entre elas, tendo sido utilizado um aparelho OMROM 907, e considerada a média das duas últimas medidas.

Foram realizadas no estudo três visitas, uma visita no período basal, outra após três meses de randomização e uma terceira após três meses da descontinuação do estudo. Em cada visita foi realizado um questionário para se verificar a situação socioeconômica, fator demográfico, informação médica a respeito de medicações fora do estudo, ingestão diária de alimentos contendo vitamina D, atividade física e tabagismo, e realizada uma coleta sanguínea.

A adesão foi monitorizada através de ligações semanais, visitas mensais, um sistema eletrônico de liberação das pílulas e contagem das cápsulas. Todos foram orientados quanto à existência de qualquer efeito adverso e dever de comunicação do mesmo.

A diferença da PA no grupo que recebeu vitamina D em relação ao grupo placebo foi de: -1,7 mmHg (sistólica) e -0,66 mmHg (diastólica), para os que fizeram uso de 1.000 U/d, de -3,4 mmHg (sistólica) no grupo que recebeu 2.000 U/d e de -4,0 mmHg (sistólica) no grupo que recebeu 4.000 U/d. Excluindo os 118 indivíduos que fizeram uso de fármacos anti-hipertensivos, os 132 remanescentes tiveram

para cada aumento suplementar de 1.000 u/d de vitamina D, uma redução da pressão arterial sistólica similar ao grupo total (1,2 mmHg), entretanto sem significância estatística ($p = 0,24$). Foi também examinado o efeito anti-hipertensivo de qualquer dose de vitamina D (todos os grupos combinados) em relação ao grupo placebo após o período de três meses, tendo sido encontrado uma redução sistólica pressórica de 4,4 mmHg, com significância estatística ($p = 0,07$). Uma análise *post hoc* foi realizada, separando os indivíduos que possuíam ao nível basal uma PA sistólica < 120 mmHg ou ≥ 120 mmHg, e um valor basal de vitamina D < 20 ng/mL ou ≥ 20 ng/mL. O efeito da administração de vitamina D na PA foi idêntico nos dois grupos, independente do valor pressórico basal. Porém, o efeito na PA para cada aumento adicional de 1.000 U/d de vitamina D foi maior nos que apresentavam um valor basal < 20 ng/mL (redução de 2,2 mmHg e $p = 0,03$), em relação aos que tinham um valor ≥ 20 ng/mL (redução de 0,4 mmHg e $p = 0,66$).

Após 3 meses, o nível plasmático de vitamina D foi de 29,7, 34,8 e 45,9 ng/mL respectivamente, em participantes que fizeram uso de 1.000, 2.000 e 4.000 U/d. Para cada 1 ng/mL de aumento plasmático da vitamina D, houve uma redução pequena, porém estatisticamente significativa, de 0,2 mmHg da pressão arterial sistólica ($p = 0,02$). Não houve efeito na redução da pressão arterial diastólica ($p = 0,37$).

REFERÊNCIA

Forman JP, Scott JB, Ng K, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure in Blacks. *Hypertension*. 2013;61(4):779-85.

COMENTÁRIO

Este estudo tem alguns pontos fortes, como ser um estudo duplo cego com uma posologia adequada de vitamina D, já que estudos anteriores utilizavam uma posologia baixa, os participantes participarem do estudo no inverno, se excluindo variações climáticas potenciais, e a adesão ter sido monitorizada, atingindo mais de 95% dos participantes. Algumas limitações também merecem ser mencionadas, como, apesar da randomização, ter havido um desequilíbrio em relação a PA sistólica basal, a possibilidade de o resultado ter sido devido ao fenômeno de uma regressão a média, a possibilidade do período de duração do estudo ter sido insuficiente com necessidade de um período mais prolongado como ideal, a possibilidade de interferência na ação da PA dos fármacos anti-hipertensivos e, finalmente, o estudo não avaliar o mecanismo pelo qual a suplementação de vitamina D interfira na PA.

Este estudo é pioneiro e promissor em demonstrar que, diante de uma população não selecionada de etnia negra, a suplementação de vitamina D possa reduzir a pressão arterial sistólica. Embora não tenha havido redução pressórica diastólica, houve, com a suplementação por via oral de vitamina D e sua elevação plasmática, uma redução da pressão arterial sistólica, sugerindo que a vitamina D possa ter um papel relevante na fisiopatologia da pressão arterial da população de etnia negra.

Novos estudos são necessários com uma população maior para confirmar esta tendência, e revelar o impacto da suplementação diária de vitamina D em diferentes posologias na população hipertensa de etnia negra, tanto para a redução da PA como para a redução de eventos cardiovasculares.

Insônia com Sono de Curta Duração e Incidência de Hipertensão. Penn State Coorte

Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension. The Penn State cohort

Julio Fernandez-Mendoza, Alexandros N. Vgontzas, Duanping Liao, Michele L. Shaffer, Antonio Vela-Bueno, Maria Basta, Edward O. Bixler

Comentários: José Fernando Vilela-Martin¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A insônia, que é o distúrbio do sono mais prevalente, associa-se ao elevado absenteísmo e ao desempenho prejudicado no trabalho, além de gerar maiores gastos com saúde e pior qualidade de vida; mas as evidências, até então, não a associavam ao maior risco de hipertensão. No entanto, estudos transversais têm mostrado que a insônia associada ao sono de curta duração cursa com morbidade significativa, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), déficit neurocognitivo e mortalidade, sugerindo que a duração do sono pode ser um marcador da gravidade biológica. Contudo, nenhum estudo longitudinal havia examinado se a duração do sono associada à insônia elevava o risco de desenvolvimento de hipertensão. Para testar esta hipótese, os autores examinaram o efeito conjunto das queixas de insônia crônica, da qualidade e da duração do sono sobre a incidência de HAS em amostra da população geral. Assim, 1.395 adultos de um estudo de coorte foram avaliados no laboratório do sono, sendo acompanhados por 7,5 anos. Destes, 786 não tinham HAS no início do estudo e foram selecionados para avaliação com polissonografia.

O desenvolvimento de HAS foi definido por auto-relato de tratamento para HAS. A presença de dificuldade para dormir foi estabelecida em três níveis de gravidade. Primeiramente, "insônia crônica" foi definida como uma queixa de insônia persistente ≥ 1 ano, "sono de má qualidade" foi definido como uma queixa de moderada a grave dificuldade em adormecer, dificuldade em manter o sono, despertar final precoce ou sono não reparador. Finalmente, "sono normal" foi definido como a ausência de qualquer uma destas duas categorias. Para criar três categorias mutuamente exclusivas, nenhum indivíduo no grupo "sono de má qualidade" relatou ter "insônia crônica", e nenhum no "grupo de sono normal" reportou "insônia crônica".

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO SONO E DA PRESSÃO ARTERIAL

Todos os indivíduos foram avaliados por uma noite no laboratório do sono em salas com som atenuado, com luz e temperatura controladas. Durante esta avaliação, cada indivíduo foi monitorado continuamente por 8 horas (período de tempo fixo), utilizando 16 canais de polissonografia (PSG), incluindo eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma. A hora de dormir foi ajustada para a hora habitual de cada participante, no período compreendido entre 22 – 23 h e 6 – 7 h. A partir dos dados de tempo de sono objetivamente registrados, a população estudada foi dividida em grupo com sono de curta duração (dormia < 6 horas) e o grupo de maior duração do sono (aqueles que dormiam ≥ 6 horas). A respiração e saturação de oxigênio foram monitoradas durante toda a noite, a fim de caracterizar distúrbios respiratórios do sono (DRS), que foram definidos como alterados na presença de ≥ 5 eventos de apnéia/hipopnéia obstrutiva/h. Também registrou-se a média de três leituras consecutivas da PA após 10 minutos de repouso na posição supina, aproximadamente 2 horas antes do início da gravação do sono. Com base nessas medidas basais da PA, um status de PA normal foi definida como pressão arterial sistólica (PAS) < 120 mm Hg e diastólica (PAD) < 80 mmHg e de HAS como PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Medidas da PA não foram realizadas no *follow-up*. O diagnóstico de HAS no *follow-up* foi realizado por meio de autorrelato de tratamento para HAS em contato telefônico.

O estudo foi controlado por sexo, raça, idade, uso de caféina, cigarros, consumo de álcool, depressão, DRS, diabetes *mellitus*, obesidade e pressão arterial. Comparado com o grupo de sono normal, que dormia ≥ 6 horas, o maior risco para hipertensão ocorreu em insones crônicos com sono de curta

duração (odds ratio = 3,8; IC95% 1,6 – 9,0). O risco de HAS no “sono de má qualidade” associado ao sono de curta duração também foi aumentado significativamente, mas tornou-se não significativo após controle para obesidade (odds ratio = 1,6; IC95% 0,9 – 2,8). Em insônes crônicos ou naqueles com sono de má qualidade, que dormiam mais de 6 h/noite, não houve aumento de risco para HAS. Portanto, este estudo mostrou que insônia crônica com sono de curta duração se associou a risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão em um grau comparável aos distúrbios respiratórios do sono. Duração do sono na insônia pode servir como um bom preditor da gravidade biológica da doença.

REFERÊNCIA

Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia With Objective Short Sleep Duration and Incident Hypertension. The Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60:929-35.

COMENTÁRIO

Este é o primeiro estudo prospectivo a demonstrar que “insônia crônica” com sono de curta duração objetivamente medido é fator de risco significativo para o desenvolvimento de HAS. Este risco aumentado foi independente de fatores demográficos ou condições de comorbidades associadas à insônia ou hipertensão, tais como raça, obesidade, idade, DM, tabagismo, consumo de café e álcool, DRS e depressão.

Anteriormente, poucos estudos avaliaram associação de insônia com HAS e os resultados foram inconsistentes. No entanto, nenhum deles utilizou polissonografia para efetivamente medir duração do sono, como o presente estudo utilizou. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da HAS em indivíduos com insônia e sono de curta duração parecem ser hipercortisolemia e atividade simpática aumentada. Nestes indivíduos, também se encontra maior PAS durante o sono e descenso noturno atenuado. Assim, como insônia se associa a um estado de hiperexcitação fisiológica, pode-se especular que ela conduza à HAS. Baseando-se nestas alterações, pode-se

imaginar dois fenótipos distintos. Um fenótipo, o tipo biologicamente mais grave de insônia, associa-se a um estado de hiperexcitação, que se manifesta com sono de curta duração, ativação do sistema adrenérgico e complicações importantes, tais como HAS, DM, distúrbios neurocognitivos. O outro fenótipo, uma forma menos grave de insônia, não se associa à hiperexcitação, isto é, o sono tem duração normal, atividade do sistema adrenérgico é normal e não apresenta complicações significantes.

Recentemente, pesquisadores da *Wageningen University* do *National Institute for Public Health and the Environment* estudaram a relação entre a duração e a qualidade do sono e a incidência de doenças cardiovasculares em mais de 20.000 indivíduos de cidades holandesas de Amsterdam, Doetinchem e Maastricht, e concluíram que aqueles que dormiam menos de 6 horas com má qualidade do sono, apresentaram risco 65% maior de DCV em comparação aos que dormiam profundamente durante 7 a 8 horas. Indivíduos que dormiam pouco, mas acordavam sentindo-se em forma e descansados apresentaram menor risco de eventos cardiovasculares comparável aos que dormiam mais. Assim, estes resultados implicam que o sono pode ser adicionado à lista dos tradicionais fatores de risco cardiovascular relacionados ao estilo de vida (hábitos alimentares, tabagismo e atividade física). Portanto, estilo de vida saudável combinado com uma boa noite de sono pareceu reduzir o risco de DCV em até 65% e o risco de mortalidade cardiovascular em 83%.

Concluindo, insônia com sono de curta duração se associa a alto risco para o desenvolvimento de HAS. Devido à alta prevalência de insônia na população, seu diagnóstico precoce e tratamento apropriado deveria se tornar alvo da política de saúde pública na prevenção da hipertensão arterial.

LEITURA RECOMENDADA

Hovenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34(11):1487-92.

Atividade aeróbica reduz a pressão arterial em hipertensão resistente

Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension

Fernando Dimeo, Nikolaos Pagonas, Felix Seibert, Robert Arndt, Walter Zidek, Timm H. Westhoff

Comentário: Armando da Rocha Nogueira¹, Mônica Magnanini²

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado não cego testando a eficácia do exercício em reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial resistente. Os pacientes foram recrutados em um ambulatório de um serviço de hipertensão. O critério de inclusão era ter hipertensão arterial resistente, definida como PA $\geq 140 \times 90$, em uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses e combinações adequadas, ou PA controlada, em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos. Os critérios de exclusão eram estar em treinamento físico nas últimas quatro semanas, doença arterial periférica sintomática, insuficiência aórtica ou estenose $>$ estágio 1, cardiomiopatia hipertrófica, ICC NYHA $>$ 2, arritmia cardíaca não controlada com repercussão hemodinâmica, PAS ≥ 180 mmHg, sinais de isquemia ao teste ergométrico e mudanças no esquema terapêutico nas quatro semanas antes do início do estudo ou durante o período de seguimento. Cinquenta pacientes, 29 mulheres e 21 homens, com estes critérios de elegibilidade foram então randomizados para o grupo exercício ou grupo controle. Destes, 14 estavam em uso de três anti-hipertensivos sem controle da PA, e 36 em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos com controle da PA. Os anti-hipertensivos em uso foram mantidos durante todo o período de estudo, nos dois grupos. MAPA, teste ergométrico, complacência vascular e índice cardíaco foram avaliados no início e ao final do acompanhamento, nos dois grupos. A intervenção consistia em caminhar em esteira, de acordo com um protocolo de treino intervalado 3 x por semana, de 8 a 12 semanas. O cálculo amostral foi baseado em uma redução da PAS de vigília, medida na MAPA ≥ 6 mmHg no grupo experimental versus nenhuma alteração no grupo controle. A análise estatística foi feita entre os parâmetros basais e do final do acompanhamento por um modelo ANCOVA. Os resultados demonstram que, na randomização, o grupo controle era significativamente mais velho que o grupo do exercício, sendo os demais parâmetros equivalentes. Em relação à intervenção, o estudo demonstra que o grupo

exercício teve uma queda na PAS e na PAD na PA de vigília da MAPA de $5,9 \pm 11,6$ e $3,3 \pm 6,5$ mmHg ($p = 0,03$) respectivamente, enquanto no grupo controle não houve diferença. Os autores concluem que o exercício é capaz de reduzir a PA, mesmo em indivíduos com baixa resposta a fármacos, e que esta intervenção deve ser incluída no esquema terapêutico da hipertensão arterial resistente.

REFERÊNCIA

Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.

COMENTÁRIO

O estudo é muito relevante, pois apesar de existir o conhecimento que o exercício é eficaz em reduzir a pressão arterial isto nunca fora testado de forma mensurável em hipertensão arterial resistente. A lógica biológica de o exercício ser eficaz na hipertensão arterial resistente existe e está muito bem fundamentada na discussão que os autores apresentam.

Porém, o estudo tem alguns problemas importantes que devem ser analisados. A randomização gerou dois grupos com idades estatisticamente diferentes, o que já causa estranheza em um processo de randomização bem conduzido. Além disso, o grupo exercício tem uma média de idade menor que o grupo controle. Isso tem uma grande importância, pois o exercício é mais eficaz em pacientes mais jovens e pode ter tido uma grande influência nos resultados.

Quando se avalia os resultados, o grupo exercício apresenta uma média da PAS e PAD na PA de vigília da MAPA bem mais elevada que a do grupo controle. A PAS dos dois grupos na PA de consultório é igual, o que pode significar que o grupo controle tinha um efeito jaleco branco maior que o grupo exercício, o que é bem plausível já que também tinha uma média de idade superior.

Os autores tentam mitigar este problema fazendo uma análise estatística com um modelo de análise de

Recebido em: 06/05/2013. Aprovado em: 12/05/2013

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para: Armando da Rocha Nogueira – Rua Visconde de Silva 52/602 – Botafogo – CEP: 22271-090 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: armando.nogueira@terra.com.br

covariância e colocando como covariáveis os parâmetros basais, idade e diabetes mellitus. Porém isto não é correto, pois um pressuposto da análise de covariância é de que a covariável, no caso idade, seja independente do tratamento. Quando isto não ocorre, o resultado da regressão ajustada pode ser espúrio.

Concordamos com o estudo em relação à importância do exercício como medida terapêutica na hipertensão arterial

resistente, porém os seus resultados não são confiáveis, pelo desequilíbrio na randomização e análise estatística inadequada.

A grande contribuição deste artigo é abrir um novo campo que deverá ser mais bem explorado. Hipertensão arterial resistente e exercício. O papel da modulação adrenérgica no seu controle.

LEITURA RECOMENDADA

Miller GA, Chapman JP. Misunderstanding analysis of covariance. *J Abnorm Psychol.* 2001;110 (1):40-8.

Questionário de Berlim é um bom instrumento diagnóstico para apneia obstrutiva do sono em indivíduos hipertensos?

Berlin questionnaire is a good diagnostic tool for obstructive sleep apnea in hypertensive individuals?

Débora Dada Martineli¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Esta revisão aborda a definição, a prevalência e o diagnóstico clínico e complementar da apneia obstrutiva do sono (AOS). Discute as complicações geradas pela AOS, que se caracteriza como um fator de risco independente para desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, incluindo o processo aterosclerótico; além de avaliar o questionário de Berlim, um importante instrumento de *screening* validado para detectar pacientes de risco para AOS. Os autores também mostram a relação existente entre AOS e hipertensão, uma vez que a AOS pode ser um das causas de hipertensão arterial secundária, bem como de hipertensão resistente, situações nas quais o uso do questionário torna-se útil para pesquisar essa associação. Discutem-se os mecanismos fisiopatogênicos que associam a AOS à hipertensão arterial sistêmica (HAS). Por fim, revisa aspectos básicos da abordagem terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE

Apneia do sono tipo obstrutiva; Berlim; questionários; diagnóstico; terapêutica.

ABSTRACT

This review covers the definition, the prevalence, and clinical and complementary diagnosis of the obstructive sleepapnea (OSA). Discusses the complications caused by OSA, which is characterized as an independent risk factor for development of lesions in target-organs, including the atherosclerotic process; in addition to evaluating the Berlin Questionnaire, an important validated screening tool to detect patients at risk for OSA. The authors also show the relationship between OSA and hypertension, since OSA can be a cause of secondary hypertension and resistant hypertension, situations in which the use of the questionnaire is useful to investigate this association. We discuss the pathophysiological mechanisms linking OSA to hypertension. Finally, we review basic aspects of the therapeutic approach.

KEYWORDS

Sleep apnea, obstructive; Berlin; questionnaires; diagnosis; therapeutics.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Os distúrbios respiratórios do sono se constituem em um grupo de doenças caracterizadas por alterações na frequência e/ou profundidade da respiração durante o sono.¹ Entre eles, a AOS é um dos mais importantes distúrbios respiratórios do sono caracterizado por sonolência diurna e ronco perturbador durante o sono.^{1,2} Durante a apneia, ocorre o colapso repetitivo das vias aéreas superiores e a cessação quase completa do fluxo aéreo associado à dessaturação de oxigênio por mais de dez segundos,^{1,3,4} o que leva ao despertar do sono; enquanto na hipopneia ocorre o colapso parcial das vias aéreas superiores.³ Para definir a AOS, utiliza-se o índice de apneia-hipopneia, que quantifica a frequência da redução de fluxo

aéreo relacionada ao colapso das vias aéreas superiores ou redução que ocorre durante o sono.³ No entanto, este índice não mede o grau de dessaturação de oxigênio que seria importante em termos de sequelas cardiovasculares.³ A AOS é classificada de acordo com o índice de apneia-hipopneia (número de eventos de apneia e hipopneia por hora de sono) em: leve, de 5 a 14,9 eventos; moderada, de 15 a 29 eventos e grave, quando ≥ 30 eventos.⁴

A prevalência da AOS nos Estados Unidos é 9% entre as mulheres e 24% nos homens.⁵ Um estudo realizado entre uma população adulta em São Paulo, para estimar a prevalência da síndrome da AOS, observou que os homens têm maior prevalência do que as mulheres e os obesos do que indivíduos de peso normal.⁶

Homens apresentam um risco maior de desenvolver AOS do que as mulheres;³ no entanto, mulheres no período da fase pós-menopausa têm um risco maior do que as da pré-menopausa, fato que evidencia a influência hormonal.³ A AOS é comumente não diagnosticada em muitos indivíduos, estimando-se que o diagnóstico correto seja feito em apenas 10% da população portadora do problema.⁷ Associa-se ao aumento do risco para HAS, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, intolerância à glicose e disfunção sexual.⁷ Portanto, indivíduos com AOS cursam com maior morbidade e mortalidade cardiovascular.⁸

Um instrumento para a seleção de indivíduos com alto e baixo risco para desenvolver AOS é o questionário de Berlim.⁷ O “padrão ouro” para o diagnóstico é a polissonografia noturna,⁹ que representa a monitorização simultânea do eletroencefalograma, eletromiograma, eletrooculograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca.⁴

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A prevalência de hipertensão arterial no Brasil varia de 22,3% a 43,9%.¹⁰ A elevação da pressão arterial (PA) caracteriza-se como um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular e é responsável por 40% das mortes devido ao acidente vascular cerebral e por 25% por DAC. A AOS se relaciona ao desenvolvimento de HAS, que pode ser passível ou não de correção. Estudos mostram que a prevalência de AOS em hipertensos é de 35%, chegando a 70% em casos de hipertensão arterial refratária.⁴

Adultos portadores de hipertensão resistente submetidos ao exame de polissonografia mostraram prevalência de AOS de 83%, definida com um índice de apneia-hipopneia ≥ 10 eventos obstrutivos por hora.¹¹ Nesse estudo, mulheres com AOS eram significativamente mais velhas, tinham PA sistólica mais elevada e diastólica mais baixa do que mulheres sem AOS.¹¹

Entre as causas secundárias de hipertensão resistente, a mais comum é a AOS (64%), seguida pelo hiperaldosteronismo primário (5,6%), estenose de artéria renal (2,4%), doença parenquimatosa renal (1,6%), uso de contraceptivos orais (1,6%) e desordens da tireoide (0,8%).¹²

A relação entre AOS e hipertensão arterial pode ser explicada pela hipoxemia gerada pelos episódios de apneia/hipopneia, que contribuem para o aumento da atividade simpática, alteram o sistema renina-angiotensina, impedem a produção de óxido nítrico e causam disfunção endotelial.¹³

De forma geral, os distúrbios do sono têm uma forte relação com o aumento da atividade simpática.¹⁴ Na AOS, o aumento do tônus simpático está aparentemente associado à ativação do quimiorreflexo, que é o mecanismo responsável pela regulação

da resposta circulatória e ventilatória às mudanças do conteúdo arterial de gás carbônico e oxigênio.¹⁴ A ativação desse mecanismo leva ao aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volumeminuto.¹⁴ Na AOS há níveis aumentados de angiotensina II e aldosterona, os pacientes apresentam baixa atividade plasmática de renina e relação aldosterona/renina elevada, levando a falso diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.¹⁴ Esse fato é importante para o tratamento porque sugere um efeito adicional dos antagonistas da aldosterona no controle da PA nesses pacientes com AOS.¹⁴

A disfunção endotelial é responsável por uma cascata de eventos que levam ao desenvolvimento da hipertensão e da aterosclerose.¹³ Sabe-se que nesse processo, há a participação de espécies reativas de oxigênio e de inflamação, que promovem menor biodisponibilidade de óxido nítrico e maior produção de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina.¹⁴

A AOS se caracteriza como um fator de risco independente para desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, incluindo o processo aterosclerótico. Pacientes não fumantes e não diabéticos portadores de AOS e hipertensos com AOS apresentaram maior espessura íntima-média carotídea quando comparados ao grupo controle.¹⁵ Neste estudo, a espessura íntima-média se correlacionou diretamente à pressão arterial sistólica e o índice de apneia-hipopneia.¹⁵

Hipertensão arterial e AOS também estão independentemente associadas ao aumento da rigidez arterial, que pode contribuir para o remodelamento do ventrículo esquerdo.¹⁶ Pacientes normotensos com AOS comparados a hipertensos sem AOS apresentam aumentos semelhantes na velocidade de onda de pulso, no diâmetro do átrio esquerdo, no índice de massa do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, na hipertrofia ventricular esquerda, assim como hipertensos portadores de AOS.¹⁶

Recentes ensaios clínicos controlados têm mostrado a eliminação de eventos apneicos pelo uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*) em pacientes com AOS e a redução da pressão arterial.⁸ O CPAP é conhecido como um aparelho que fornece fluxo de ar por meio de uma máscara facial nasal ou orofacial atuando como uma prótese pneumática a fim de preservar aberta a via aérea durante o período de inspiração e expiração.⁴

Em pacientes com AOS e HAS resistente às medicações anti-hipertensivas ocorre significativa redução da PA após um ano de terapia com CPAP.¹³ O tratamento melhora a função endotelial, reduz os níveis aumentados de células endoteliais apoptóticas na circulação, diminui a produção de radicais livres, reduz os níveis de proteína C-reativa (PCR), aumenta os níveis de vasodilatadores e reduz os de vasoconstritores.¹³ Bayram et al. mostraram em homens normotensos com

AOS que a terapia com CPAP durante seis meses melhorou a função endotelial.⁸

Os fatores clínicos típicos que caracterizam a AOS incluem ronco e sonolência diurna excessiva, mas a presença da síndrome metabólica tem se mostrado um importante marcador de AOS entre pacientes com HAS.¹⁷ O *Wisconsin Sleep Cohort Study* avaliou a associação entre distúrbios respiratórios do sono e HAS.⁵ Em 709 participantes, submetidos à polissonografia durante os 4 anos de acompanhamento, observou-se que indivíduos com distúrbio respiratório do sono de grau leve a moderado tinham risco dobrado ou triplicado de desenvolver hipertensão durante o seguimento.⁵ O questionário de Berlim foi útil para rastreamento de AOS em indivíduos com hipertensão resistente e distúrbios do sono, mostrando sensibilidade de 85,5% e especificidade de 65%, considerando-se um ponto de corte igual ou superior a 10 para o índice de apneia e hipopneia.¹⁸

QUESTIONÁRIO DE BERLIM

O questionário de Berlim foi elaborado em 1996 durante a *Conference on Sleep in Primary Care* realizada em Berlim (Alemanha) e, em 1999, foi validado para a população geral.² O questionário contém 3 categorias: categoria 1 – que aborda perguntas sobre ronco e apneia presenciada (1 questão inicial e 4 questões seguintes sobre frequência e intensidade do ruído), categoria 2 – que faz perguntas sobre sonolência e fadiga (3 questões e uma subquestão relacionada à sonolência ao dirigir) e a categoria 3 – que avalia a presença ou não de obesidade por meio do índice de massa corpórea e história de HAS.⁹ Também se leva em consideração para pontuação nesse modelo de rastreamento: a idade, sexo, peso, altura, circunferência do pescoço e etnia.^{2,9} Os indivíduos são considerados de alto risco para AOS quando preenchem os critérios de duas das três categorias avaliadas.⁹

O questionário de Berlim tem correlação com o diagnóstico final de AOS (correlações *Cronback* de 0,86 para 0,92) e tem sido validado em um ambiente de atendimento primário.⁹ Em um estudo com 744 entrevistados, 37,5% foram identificados como sendo de alto risco por meio da aplicação do questionário de Berlim.² Dos 744 entrevistados, 100 indivíduos foram submetidos a estudos do sono e foram identificados como pertencendo ao grupo de alto risco, com índice de distúrbio respiratório maior que 5. Assim, o questionário apresentou sensibilidade de 86%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 0,89 e uma taxa de probabilidade de 3,79.²

Em um estudo americano do *National Sleep Foundation* com 1.506 entrevistados, 26% se enquadraram nos critérios do questionário de Berlim para a categoria de alto risco de AOS.⁷

Esse estudo mostrou que de cada quatro indivíduos adultos americanos um era de alto risco para AOS.⁷

Um estudo realizado em 99 hipertensos submetidos à polissonografia com o objetivo de avaliar preditores clínicos de AOS mostrou prevalência de 56% de AOS e 70% dos hipertensos com risco elevado de AOS como avaliado pelo questionário de Berlim.¹⁷ As principais características dos pacientes que apresentaram AOS foram idade mais avançada, presença de obesidade, maiores níveis de PA, presença de diabetes, dislipidemia, hipertensão resistente e síndrome metabólica comparados aos pacientes sem AOS, sendo a faixa etária de 40 a 70 anos e a síndrome metabólica variáveis independentes associadas à AOS.¹⁷ O uso do questionário para identificação de alto risco para AOS e idade do paciente apresentaram alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de AOS.¹⁷ No entanto, a presença de obesidade e hipertensão resistente cursaram com baixa sensibilidade e maior especificidade para a presença de AOS.¹⁷

Como visto, AOS é uma das causas de hipertensão arterial secundária e está independentemente associada à lesão de órgãos-alvo em hipertensos.¹⁷ O reconhecimento e tratamento adequado dessas causas entre os hipertensos resistentes pode ser importante para controlar a pressão arterial e reduzir o risco cardiovascular.¹⁴ Neste contexto, Pedrosa et al mostraram a AOS como a causa mais comum de hipertensão resistente (64%).¹⁴ Medida elevada da circunferência do pescoço, idade > 50 anos e presença de roncos representaram bons indicadores de AOS nesta população.¹⁴

Portanto, estudos mostram que o questionário de Berlim é um importante instrumento validado para detectar pacientes de risco para AOS.^{2,6} Devido à grande prevalência de HAS, o questionário torna-se útil para pesquisar essa associação entre AOS e HAS resistente.

REFERÊNCIAS

- Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med.* 2010;5(1):10-7.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
- Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):187-97.
- Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. *Rev Med (São Paulo).* 2008;87(2):121-7.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
- Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest.* 2006;130(3):780-6.
- Bayram NA, Ciftci B, Keles T, et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep.* 2009;32(10):1257-63.
- Auckley D, Moallem M, Shaman Z, Mustafa M. Findings of a Berlin Questionnaire survey: comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Med.* 2008;9(5):494-9.

10. Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, et al. Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):519-26.
11. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
13. Budhiraja R, Quan SF. When is CPAP an Antihypertensive in Sleep Apnea Patients? *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):108-9.
14. Pedrosa RP, Cabral MM, Pedrosa LC, Sobral Filho DC, Lorenzi-Filho G. Apneia do sono e hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(3):174-7.
15. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension.* 2009;53(1):64-9.
16. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131(5):1379-86.
17. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-9.
18. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens.* 2008;21(7):832-5.

Impacto da sensação de distensão vesical na medida da pressão arterial

Impact of the sensation of urinary bladder distension on blood pressure measurement

Francisco de Assis Costa¹, Paula Burgos², Maria Teresa Nogueira Bombig², Fabiane Rezende Marui², William da Costa³, Francisco Helfenstein Fonseca², Maria Cristina de Oliveira Izar², Dilma de Souza⁴, Valdir Lauro Schwerz², Yoná Afonso Francisco², Rui Póvoa²

RESUMO

Sabe-se que alguns fatores podem interferir na medida correta da pressão arterial, sendo a distensão vesical uma delas. O objetivo foi avaliar o comportamento da pressão arterial de acordo com a sensação de distensão vesical, expressa por vontade discreta, moderada e intensa de urinar, e após micção, comparando-se os resultados com os níveis basais em três grupos de pacientes: normotensos (grupo 1), hipertensos não controlados (grupo 2) e hipertensos controlados (grupo 3). Foram avaliados 149 pacientes, com idade média de 42,5 anos \pm 19,3 anos. Era verificada a pressão arterial em condições basais. Após ingestão de 1000 mL de água mineral em até 30 minutos aferia-se novamente a pressão arterial, quando, a partir de uma escala de pontos, os pacientes referiam vontade discreta, moderada e intensa de urinar, e cinco minutos após micção. Comparando-se as condições basais *versus* vontade discreta, moderada, intensa e pós-micção para pressões sistólica e diastólica, os valores de p mostraram-se significantes apenas entre condições basais *versus* vontade discreta no grupo 3; condições basais *versus* vontade moderada nos grupos 1 e 3; condições basais *versus* vontade intensa nos grupos 1 e 3; e nas condições basais *versus* pós-micção para pressão diastólica do grupo 3. Portanto, há correlação entre distensão vesical, avaliada subjetivamente, pelo menos a partir da vontade moderada de urinar nos grupos 1 e 3. No grupo 2 não houve associação.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; sistema nervoso simpático; bexiga urinária.

ABSTRACT

Some factors are known to interfere with the correct measurement of blood pressure, bladder distension being one of them. The objective was to evaluate blood pressure variation according to the sensation of bladder distension, rated as a mild, moderate or strong desire to urinate, and after micturition, by comparing the results with baseline levels in three groups of patients: normotensive (group 1), non-controlled hypertensive (group 2), and controlled hypertensive individuals (group 3). 149 patients with a mean age of 42.5 \pm 19.3 years were evaluated. Blood pressure was measured at baseline, after the intake of 1000 mL of mineral water in up to 30 minutes, when, using a point score, the patients reported mild, moderate, or strong wish to urinate; then, again, five minutes after micturition. Comparing systolic and diastolic blood pressure measurements at baseline and at mild, moderate, and strong desire, as well as post-micturition, the p values were significant only between baseline and mild desire in group 3; between baseline and moderate desire in groups 1 and 3; between baseline and strong desire in groups 1 and 3; and between baseline and post-micturition for diastolic pressure in group 3. Therefore there is a correlation between bladder distension, as assessed subjectively, and blood pressure measurement, at least as from a moderate wish to urinate in groups 1 and 3. No association was observed in group 2.

KEYWORDS

Hypertension; sympathetic nervous system; urinary bladder.

Recebido em: 20/02/2013. Aprovado em: 15/03/2013

¹Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) – Maceió (AL), Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

³Fundação Lusíadas (UNILUS) – Santos (SP), Brasil.

⁴Universidade Federal do Pará (UFPA) – Belém (PA), Brasil.

Correspondência para: Francisco de Assis Costa – UNCISAL – Rua Hamilton de Barros Soutinho, 307 – CEP: 57035-690 – Maceió (AL), Brasil – fcostahemo@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que alguns fatores podem interferir na medida correta da pressão arterial (PA), tais como: exercícios físicos, ingestão de bebidas alcoólicas, café, alimentos, posição dos membros inferiores (que não devem estar cruzados), uso de cigarro até 30 minutos antes da aferição e a bexiga cheia.^{1,2} Algumas situações estão relacionadas com a ativação dos receptores sensitivos aferentes vesicais que provocam estimulação generalizada do sistema nervoso simpático, induzindo aumento dos níveis pressóricos e taquicardia.³⁻⁶

Apesar de todas as diretrizes alertarem sobre os possíveis efeitos da distensão vesical, interferindo na correta medida da PA, os trabalhos na literatura são escassos e, na sua maioria, envolvem animais de experimentação. Há, portanto, carência de estudos clínicos nos quais os seres humanos figurem como alvo de avaliação.⁷

O objetivo do presente estudo foi avaliar o comportamento da PA sistólica (PAS) e da PA diastólica (PAD), de acordo com o grau de sensação de distensão vesical (discreto, moderado e intenso), e após a micção, em três grupos de indivíduos: 1) voluntários normotensos saudáveis, sem outras doenças e que não faziam uso de quaisquer medicamentos (N); 2) hipertensos em uso de medicamentos e não controlados (HNC); e 3) hipertensos controlados com a medicação (HC), comparando-se os resultados obtidos com aqueles verificados em condições basais (CB) em cada um dos grupos.

MÉTODOS

No período de janeiro a dezembro de 2008 foram avaliados 149 pacientes no Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Os pacientes foram divididos em três grupos: 1) N (n = 91); 2) HNC (n = 19); 3) HC (n = 39). Cada um dos grupos foi também separado por sexo. O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP-EPM aprovou o protocolo de estudo e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme os princípios da Declaração de Helsinki. Em todos os casos utilizou-se o medidor automático de tensão arterial Microlife BP 3AC1-1® (Brasil).

PACIENTES

O paciente, previamente conhecedor dos objetivos do estudo, e de maneira voluntária, tinha, então, sua PA verificada em CB, de acordo com as recomendações atuais.¹ Em seguida, o paciente ingeria cerca de 1000 ml de água mineral num intervalo de até 30 minutos e sua PA era novamente aferida, quando, subjetivamente, referia discreta, moderada ou intensa vontade de urinar, e cinco minutos após a micção. Essa sensação subjetiva foi quantificada a partir de uma escala numérica que

variava de um a nove. Assim, convencionou-se a seguinte classificação: de um a três, vontade discreta (VD); de quatro a seis, vontade moderada (VM); e de sete a nove, vontade intensa (VI). Há de se ressaltar que em cada um dos quatro momentos, eram tomadas quatro medidas, excluindo-se a primeira e considerando-se a média das outras três. Foram comparadas as variáveis estudadas em CB com aquelas quando era discreta, moderada e intensa a vontade de urinar, assim como no estado pós-micção (PM), de acordo com a escala adotada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram expressas em média e desvio-padrão. As médias das variáveis contínuas foram comparadas ao longo do tempo utilizando-se modelos de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas de um único fator, seguindo-se de comparações múltiplas, segundo o método de Bonferroni. Utilizou-se, também, modelos ANOVA para medidas repetidas e o método de Tukey-Kramer. O teste de normalidade de Anderson-Darling e o teste de esfericidade de Mauchly foram aplicados para verificar suposições do método ANOVA. Quando a suposição de esfericidade não foi satisfeita determinou-se o valor de p conforme a correção de Huynh-Feldt nas análises ANOVA. Todas as probabilidades são do tipo bicaudal e foram considerados intervalos de confiança de 95% e valores de $p < 0,05$ para fins de significância estatística.

RESULTADOS

Dos 149 pacientes estudados 43 eram do sexo masculino (28,8%) e 106 do sexo feminino (71,2%), com idade média de $42,5 \pm 19,3$ anos (variação de 18 a 81 anos, mediana de 38,0 anos).

A Tabela 1 mostra os dados demográficos e a evolução da PAS, e da PAD, em CB, VD, VM, VI e PM nos três grupos avaliados.

A Tabela 2 demonstra o comportamento da PAS e PAD, comparando-se o estado do paciente em relação ao grau de sua sensação de distensão vesical: CB *versus* VD, VM, VI e PM nos três grupos estudados.

A Tabela 3 mostra a variação percentual da PAS e PAD, comparando-se CB com os demais estados, separando-se por sexo em cada um dos grupos avaliados.

DISCUSSÃO

Entre os fatores funcionais, a atividade simpática, modulada por diferentes substâncias e influxos aferentes, parece ter peso importante, não apenas na gênese como também na manutenção da hipertensão arterial (HA). A teoria da origem

Tabela 1. Dados demográficos e evolução da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica de acordo com o estado do paciente.

Grupo 1 – Normotensos (n = 91)					
Variável					
Sexo M/F					29/62
Idade (anos)					32,3 ± 15,7
Peso (kg)					63,2 ± 11,1
IMC					22,9 ± 3,4
	CB	VD	VM	VI	PM
PAS	114,2 ± 11,5	115,4 ± 12,7	117,7 ± 13,2	119,5 ± 15,8	115,9 ± 14,3
PAD	70,2 ± 9,3	71,4 ± 9,1	72,7 ± 8,8	73,0 ± 9,3	70,8 ± 8,4
Grupo 2 – Hipertensos não controlados (n = 19)					
Sexo M/F					7/12
Idade (anos)					59,5 ± 14,7
Peso (kg)					73,6 ± 18,4
IMC					28,8 ± 5,3
	CB	VD	VM	VI	PM
PAS	152,2 ± 17,8	149,8 ± 19,5	150,2 ± 19,8	162,3 ± 23,6	152,2 ± 23,0
PAD	87,6 ± 8,6	86,3 ± 8,6	85,6 ± 9,0	92,6 ± 11,2	86,5 ± 8,9
Grupo 3 – Hipertensos controlados (n = 39)					
Sexo M/F					7/32
Idade (anos)					58,0 ± 11,1
Peso (kg)					72,5 ± 10,5
IMC					28,0 ± 4,4
	CB	VD	VM	VI	PM
PAS	120,5 ± 11,0	126,5 ± 14,4	127,6 ± 15,2	129,1 ± 14,3	127,6 ± 13,5
PAD	71,9 ± 7,4	74,3 ± 8,9	77,0 ± 11,4	76,5 ± 9,2	77,2 ± 10,3

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CB: condições basais; VD: vontade discreta; VM: vontade moderada; VI: vontade intensa; PM: pós-micção; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2. Análise estatística dos três grupos, comparando-se os valores das condições basais em relação aos outros estados.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
CB X VD	1,0000	0,4542	1,0000	1,0000	< 0,0008	0,0216
CB X VM	0,0021	0,0006	1,0000	1,0000	0,0022	0,0023
CB X VI	< 0,0003	< 0,0006	0,0671	0,3106	0,0002	0,0002
CB X PM	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0053	0,0014

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CB: condições basais; VD: vontade discreta; VM: vontade moderada; VI: vontade intensa; PM: pós-micção.

neurogênica da HA já foi amplamente difundida e vem sendo alvo de novos estudos.⁸⁻¹⁰ Um distúrbio no componente simpático do sistema nervoso autônomo, isto é, o aumento da atividade simpática seria a possível alteração inicial no desenvolvimento da HA.

No presente estudo, eminentemente clínico, foram avaliados os efeitos da distensão vesical sobre variáveis que reconhecidamente podem sofrer sua influência em três diferentes grupos, como antes descrito. Um grupo de normotensos, saudáveis, na média jovens cuja média de IMC era normal. O segundo grupo era composto por HNC, na média indivíduos de meia-idade, cujo IMC apontava sobrepeso. O terceiro grupo era formado por HC, também indivíduos de meia-idade e com sobrepeso, na média.

Vários trabalhos na literatura demonstram claramente correlação direta entre atividade simpática periférica, avaliada por meio de técnica de microneurografia, e aumento da PA.^{7,11,12}

No presente estudo observa-se nitidamente associação estatisticamente significativa quando se comparam os valores de PAS e PAD nas CB já a partir da VM de urinar no grupo de normotensos, reflexo da estimulação generalizada da distensão vesical sobre o SNC.^{3,4,13-15} Não houve tal associação com a VD de urinar e com o estado de pós-micção, quando o estímulo sobre o SNC provavelmente se encontra atenuado ou ausente.

No grupo 2, de HNC, não houve associação estatisticamente significativa entre as três variáveis estudadas em nenhum dos quatro estados comparados com as CB. Em que pese o

Tabela 3. Variação percentual da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e valores de p, comparando-se condições basais com os demais estados de sensação de distensão vesical, separando a população por sexo nos três grupos estudados.

Grupo 1 – Pacientes normotensos (n = 91)						
	PAS			PAD		
	M	F	Valor p	M	F	Valor p
CB X VD	0,3	1,8	0,2017	0,8	2,3	0,3396
CB X VM	1,6	3,8	0,2241	2,5	4,2	0,4128
CB X VI	3,3	5,3	0,4122	1,0	5,4	0,0435
CB X PM	-0,1	2,2	0,2088	1,0	0,7	0,8576
Grupo 2 – Pacientes hipertensos não controlados (n = 19)						
	PAS			PAD		
	M	F	Valor p	M	F	Valor p
CB X VD	-3,0	1,3	0,4110	-4,4	0,2	0,2113
CB X VM	-2,9	-0,4	0,3159	-4,1	1,1	0,4371
CB X VI	6,1	6,8	0,9380	5,4	5,9	0,9754
CB X PM	-1,8	1,1	0,4162	-4,1	0,4	0,3312
Grupo 3 – Pacientes hipertensos controlados (n = 39)						
	PAS			PAD		
	M	F	Valor p	M	F	Valor p
CB X VD	6,8	4,6	0,5168	0,7	3,8	0,2078
CB X VM	5,0	6,1	0,6850	3,7	7,7	0,3899
CB X VI	3,1	8,1	0,1740	-0,1	7,7	0,0172
CB X PM	4,0	6,3	0,5775	3,4	8,1	0,2555

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CB: condições basais; VD: vontade discreta; VM: vontade moderada; VI: vontade intensa; PM: pós-micção; M: masculino; F: feminino.

pequeno tamanho do grupo, de apenas 19 pacientes, trata-se de um resultado paradoxal, já que em decorrência das alterações estruturais vasculares crônicas (remodelamento), relacionadas à hipertensão arterial, era de se esperar, neste grupo, uma resposta mais exacerbada aos estímulos simpáticos ocasionados pela distensão vesical.

Embora ainda seja assunto controverso existem hipóteses para explicar eventuais causas de aumento da atividade simpática em indivíduos hipertensos. Uma possível diminuição da atividade do barorreflexo e a consequente redução de seu mecanismo de freio sobre a região rostroventrolateral do bulbo, liberando o sistema simpático, foi sugerida como um dos estímulos para a geração de HA.¹⁶ Por outro lado, Mancía et al.¹⁷ contrariam tal hipótese, ao afirmarem que as respostas de barorreceptores em hipertensos e normotensos são iguais e que a adaptação desses receptores aos novos níveis de PA colaborariam para a manutenção da HA, mas não para a sua geração, o que pode explicar o comportamento pressórico observado nos pacientes do grupo 2 deste estudo.

Durante elevações da PA há grande deformação das paredes arteriais e ativação de pressorreceptores que geram potenciais de ação. Os sinais são conduzidos ao SNC, especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS), via fibras carótídeas do nervo glossofaríngeo e fibras aórticas do nervo vago.

Neurônios secundários do NTS excitam neurônios pré-ganglionares do parassimpático localizados no núcleo ambíguo que, por sua vez, se projetam aos neurônios pós-ganglionares intramurais cardíacos, determinando aumento da atividade vagal e queda da frequência cardíaca.

Já no grupo 3, de HC, houve associação significativa entre a PAS e PAD nos quatro estados avaliados em relação às CB, num comportamento mais parecido com o grupo de normotensos e totalmente diferente do grupo 2, com quem devia assemelhar-se, já que são portadores da mesma doença.

Matsumoto et al.³ observaram correlação positiva entre PA média e frequência cardíaca, em ratos, quando havia aumento da pressão intravesical aferida por cateter. Por outro lado, Fagius et al.⁷ estudando humanos, também relataram associação entre aumento da PAS, PAD e frequência cardíaca em situações de urgência miccional. No mesmo estudo, em que os autores utilizaram eletroneuromiografia, constatou-se correlação estatisticamente significativa entre aumento do influxo simpático e aumento da PAS e PAD quando a bexiga encontrava-se distendida, corroborando os achados do presente estudo nos grupos de normotensos e de hipertensos controlados.

Como se pode observar há clara associação dos níveis de PAS e PAD, já a partir da sensação de VM de urinar, quando comparados às CB. Tal fato é relevante, pois uma medida de PA

erroneamente aferida, com o paciente apenas com VM de urinar, por exemplo, pode levar o médico a interpretações equivocadas, como aumentar a dose de um anti-hipertensivo ou fazer associações desnecessárias, com reflexos diretos nos custos e com consequências potencialmente danosas à saúde dos pacientes. Por outro lado, estes desdobramentos podem ser até piores se o paciente apresentar sensação de VI de urinar no momento da medida da PA, já que, como se viu, os níveis pressóricos tendem a estar ainda mais elevados, acarretando equívocos e prejuízos ainda maiores.

Quando se separa a população estudada por sexo e se compara a variação percentual das pressões sistólica e diastólica entre os níveis basais, e os outros quatro estados de sensação de distensão vesical, nota-se que existe correlação estatisticamente significativa apenas no cotejo de CB X VI nos grupos 1 e 3 para a variável PAD, achado que, por si só, não permite conclusões consistentes.

A distensão vesical gera estresse emocional e o papel deste na origem da elevação pressórica é alvo de grande interesse na literatura médica. Há evidências de que a adrenalina liberada de forma intermitente poderia provocar vasoconstrição neurogênica sustentada e consequente HA, pela ação em receptores pré-sinápticos, facilitando, também, a liberação de noradrenalina.¹⁸

Concluindo, há patente correlação entre distensão vesical, neste estudo avaliada pela sensação subjetiva de urinar, as variáveis PAS e PAD, pelo menos já a partir da VM de urinar, nos grupos 1 (normotensos) e 3 (hipertensos controlados). No grupo 2, de hipertensos não controlados, o comportamento foi errático e não se observou qualquer associação que pudesse conduzir a alguma conclusão.

REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;342(6):1206-52.
2. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):e-24-79.
3. Matsumoto M, Matsukawa K, Murata J, et al. Cardiovascular and intravesical pressure responses during natural micturition in conscious rats. *Jpn J Physiol*. 2004;54:567-74.
4. Daly MB, Wood LM, Ward J. Cardiovascular responses to carotid chemoreceptor stimulation in the dog: their modulation by urinary bladder distension. *J Physiol*. 2000;524(3):903-17.
5. Mukherjee SR. Effect on bladder distension on arterial blood pressure and renal circulation. Role of splanchnic and buffer nerves. *J Physiol*. 1957;138:307-25.
6. Sands JP, Constantinou CE, Govan DE. Bladder pressure and its effect on mean arterial blood pressure. *Invest Urol*. 1972;10:14-18.
7. Fagius J, Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension*. 1989;14:511-17.
8. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, et al. Somatosensory proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev*. 1979;59:919-57.
9. Esler MD, Hasking GJ, Willett IR, et al. Estimation of 'total' renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenaline release. *J Hypertens*. 1985; 3:117-29.
10. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:S159-65.
11. Hagbarth KE, Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand*. 1968;74:96-198.
12. Wallin BG, Fagius J. Peripheral sympathetic neural activity in conscious humans. *Annu Ver Physiol*. 1988;50:565-76.
13. Weaver LC. Organization of sympathetic responses to distention of urinary bladder. *Am J Physiol*. 1985;248:R236-40.
14. Drinkhill MJ, Mary DA, Ramadan MR, et al. The effect of distension of the urinary bladder on activity in efferent renal fibres in anaesthetized dogs. *J Physiol*. 1989;409:357-69.
15. Medda BK, Koley J, Koley B. Sympathoadrenal activity in the visceral (viscerovascular) reflexes to distension of the urinary bladder. *Jpn J Physiol*. 1996;46:83-92.
16. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension*. 1997;29:802-7.
17. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34:24-728.
18. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension*. 1992;19:1-18.

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.

COVERSYL PLUS™

perindopril 4mg + indapamida 1,25mg



Potência anti-hipertensiva **24h** ^{1,2}



Proteção cardiovascular ³



Redução da mortalidade total ^{3,4}



Neutralidade metabólica ^{5,6}

**HIPERTENSO
DIABÉTICO** ³

DESDE O DIAGNÓSTICO⁷



NÃO CONTROLADO
EM MONOTERAPIA⁷



+ OUTROS
AGENTES
ANTI-HIPERTENSIVOS⁷



**comprimido
ao dia** ⁸

1. Mourad JJ et al. J Hypertens. 2004;22:2379-2386. 2. Baguet JP, et al. Clin Drug Invest. 2007;27(11):735-753 3. ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007; 370:829-40. 4. Van Vark LC et al. Inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem a mortalidade na hipertensão: meta-análise de estudos clínicos randomizados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona envolvendo 158.998 pacientes. Europ Heart J (2012) 33, 2088–2097 5. Ambrosioni E, Safar M, Degautec JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies J Hypertens. 1998;16:1677-1684. 6. Akram J, et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study Cur Med Res Opin.2007;23:2929-2936 7. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51. 8. Coversyl Plus (perindopril + indapamida) – Vide bula do medicamento

Contraindicação: Insuficiência renal grave. **Interação Medicamentosa:** Não utilizar em associação com lítio.

Registrado no MS sob no 1.1278.0056

Coversyl Plus (perindopril 4mg + indapamida 1,25mg). **Indicação:** hipertensão arterial. Uso adulto. **Contraindicações:** gravidez e amamentação, hipersensibilidade ao perindopril, à indapamida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula; insuficiência cardíaca descompensada não tratada, insuficiências hepática ou renal graves; encefalopatia hepática; hipocalemia; angiodema hereditário; hipercalemia e pacientes dialisados. **Interações medicamentosas não recomendadas:** lítio, diuréticos poupadores de potássio e sais de potássio. **Interações que exigem precaução de uso:** antidiabéticos, baclofeno, AINEs. **Precauções:** gravidez e lactação. É aconselhável monitorar o equilíbrio hidroeletrólítico do paciente tratado, principalmente em indivíduos predispostos à hipocalemia, diabetes e indivíduos com gota. **Reações adversas:** astenia, afecções cutâneas, hipotensão ortostática, dor de cabeça, manifestações alérgicas, dores estomacais, falta de apetite e de paladar, tosse seca, xerostomia. **Posologia:** Um comprimido ao dia, de preferência pela manhã, antes do café da manhã. **Superdosagem:** O tratamento de urgência consiste na eliminação rápida dos produtos ingeridos através de lavagem gástrica seguida da normalização do equilíbrio hidroeletrólítico e/ou administração de carvão ativo. **Venda sob prescrição médica.**

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá - RJ CEP 22775-113 Tel.: (21) 2142-1414 FAX: (21)2142-1415. Escritório: Av. Paulista, 1439/conj. 144 - CEP 01311-200 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 3141-2841.

SAC 0800 7033431

MATERIAL DE DIVULGAÇÃO EXCLUSIVO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTO.



Indapen SR

indapamida

Diurese com Controle Adequado

Eficácia e segurança
que o paciente precisa⁽¹⁻⁷⁾

-  Reduz a microalbuminúria em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2⁽¹⁾
-  Não altera os perfis lipídico e glicídico^(2,3,4)
-  Benefício também para pacientes idosos e muito idosos:^(5,6)
 - Redução nas taxas de AVC e IC no idoso⁽⁵⁾ (Estudo HYVET)
 - Diminui a PA sistólica no idoso mais do que a HCTZ⁽⁶⁾
-  Eficaz na Hipertensão Essencial e na Hipertensão Arterial Sistólica Isolada⁽⁷⁾



Apresentação:
30 comprimidos revestidos
de liberação controlada 1,5 mg.



Contraindicação: hipersensibilidade às sulfonamidas. Interação Medicamentosa: lítio.

INDAPEN SR (indapamida). **Registro MS n.º 1.0525.0017. Uso adulto. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** cada comprimido contém 1,5 mg de indapamida. Embalagem com 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. **Indicações:** hipertensão arterial essencial. **Contraindicações:** hipersensibilidade às sulfonamidas; insuficiência hepática ou renal grave; encefalopatia hepática; hipocalcemia. **Precauções:** no caso de insuficiência hepática, o diurético deve ser suspenso imediatamente. O risco de hipocalcemia deve ser previsto em idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos portadores de edemas e de ascite, coronarianos e portadores de insuficiência cardíaca. Os diuréticos tiazídicos podem causar hipercalcemia transitória. Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência do ocorrer crises de gota pode aumentar. **Gravidez e Lactação:** a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e nunca ser utilizado para o tratamento de edemas fisiológicos da gravidez. O aleitamento é desaconselhado. **Interações medicamentosas:** lítio e medicamentos não antiarrítmicos causadores de "torsades de pointes" (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamida, sultoprida, terfenadina, vincamina), AINEs e salicilatos, anfotericina B (via IV), glicó e mineralocorticóides, tetracosactídeo, laxativos. **Reações adversas:** hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglicemia e hipotensão ortostática; muito raramente pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, aplasia de medula e anemia hemolítica. **Posologia:** 1 comprimido ao dia. **(Fev 12) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** "AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

Referências: **1)** Marre M, et al. "Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study". *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622. **2)** Kuo SW, et al. "Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes". *Am J Hypertens* 2003 Aug;16(8):623-8. **3)** Ambrosini E, et al. "Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained release indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. European study group". *J Hypertens* 1998; 16(11): 1677-84. **4)** Weidmann P. "Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies". *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65. **5)** Beckett NS, et al. "Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older". Hyvet Group Study". *N Engl J Med* 2008; 358:1-12. **6)** Emeric JP, et al. "A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study". *J Hypertens* 2001; 19:343-350. **7)** Robinson DM, et al. "Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension". *Drugs* 2006; 66(2): 257-71. **8)** Revista ABC Farma, Novembro de 2012.