

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

## ARTIGO ESPECIAL

Adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo: abordagem, métodos de aferição e programas de obtenção de bons resultados

## ARTIGOS DE REVISÃO

Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial

Manejo clínico da pré-hipertensão

Hipertensão arterial de baixo risco cardiovascular

## LITERATURA ATUAL

Comparação dos escores de risco ATRIA, CHADS2 e CHA2DS2-VASc na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico em uma coorte sueca de pacientes com fibrilação atrial



REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**PUBLICAÇÕES DE 2015**Número 1 – Janeiro / Março  
**Hipertensão Arterial em Situações Especiais**Número 2 – Abril / Junho  
**Hipertensão em Situações Especiais II**Número 3 – Julho / Setembro  
**Hipertensão em Situações Especiais III**Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Hipertensão em Situações Especiais IV****PUBLICAÇÕES DE 2016**Número 1 – Janeiro / Março  
**Trials clínicos de alto impacto na prática clínica I**Número 2 – Abril / Junho  
**Trials clínicos de alto impacto na prática clínica II**Número 3 – Julho / Setembro  
**Adesão medicamentosa ao tratamento anti-hipertensivo I**Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Adesão medicamentosa ao tratamento anti-hipertensivo II**

## EXPEDIENTE

**Editor**Juan Yugar Toledo  
José Fernando Vilela Martin**Editores-Setoriais**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)  
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)  
Dilma do Socorro Moraes de Souza (PA)  
Eduardo Barbosa (RS)  
Eduardo Barbosa Coelho (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)  
Maria Teresa Nogueira Bombig (SP)  
Maurício Wajngarten (SP)  
Michel Batlouni (SP)Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)  
Oswaldo Passarelli Jr. (SP)  
Paula Freitas Martins Burgos (SP)  
Paulo Toscano (PA)  
Rafael Leite Luna (RJ)  
Rogério Baumgratz de Paula (MG)  
Sérgio Henrique Ferreira (SP)  
Weimar Sebba (GO)  
William da Costa (SP)  
Wille Oigman (RJ)  
Yoná Afonso Francisco (SP)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



**Diretoria (Biênio 2016/2017)**

<b>Presidente</b>	Marcus Vinícius Bolívar Malachias
Vice-Presidente	Eduardo Nagib Gai
Diretor Científico	Raul Dias dos Santos Filho
Diretora Financeira	Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Diretor Administrativo	Denilson Campos de Albuquerque
Diretor de Relações Governamentais	Renault Mattos Ribeiro Júnior
Diretor de Tecnologia da Informação	Osni Moreira Filho
Diretor de Comunicação	Celso Amodeo
Diretor de Pesquisa	Leandro Ioschpe Zimmerman
Diretor de Qualidade Assistencial	Walter José Gomes
Diretor de Departamentos Especializados	João David de Souza Neto
Diretor de Relações com Estaduais e Regionais	José Luis Aziz
Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – Sbc/Funcor	Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza



**Diretoria (Biênio 2016/2017)**

<b>Presidente</b>	Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (RS)
Vice-Presidente	Dr. Audes Diógenes de Magalhães Feitosa (PE)
Diretora Administrativa	Dra. Lucelia Batista N. Cunha Magalhaes (BA)
Diretor Financeiro	Dr. Armando da Rocha Nogueira (RJ)
Diretor Científico	Dr. Rui Manuel dos Santos Póvoa (SP)
Diretor de Relações	Dr. Sergio Baiocchi Carneiro (GO)

**Sociedade Brasileira de Cardiologia / DHA**

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

**Produção Editorial – Zeppelini Publishers / Instituto Filantropia**

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

Tel.: 55 11 2978-6686 – [www.zeppelini.com.br](http://www.zeppelini.com.br)

REVISTA BRASILEIRA DE

# hipertensão

BRAZILIAN JOURNAL OF HYPERTENSION

**83 EDITORIAL**

**ARTIGO ESPECIAL**

**84 Adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo: abordagem, métodos de aferição e programas de obtenção de bons resultados**

*Patricia Cardoso Alarcon Hori, Giovanio Vieira da Silva*

**ARTIGOS DE REVISÃO**

**90 Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial**

*Vivian Franceschini dos Santos, Mariana Rodrigues Pioli, Rodrigo Modolo*

**99 Manejo clínico da pré-hipertensão**

*Eduardo Costa Duarte Barbosa, Weimar Kunz Sebba Barroso, Maria Emília Figueiredo Teixeira, Rayne Fagundes*

**103 Hipertensão arterial de baixo risco cardiovascular**

*Weimar Kunz Sebba Barroso, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Maicon Borges Euzébio, Wátila de Moura Souza, Ariel Bueno da Fonseca, Rayne Ramos Fagundes*

**LITERATURA ATUAL**

**108 Comparação dos escores de risco ATRIA, CHADS2 e CHA2DS2-VASc na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico em uma coorte sueca de pacientes com fibrilação atrial**

*Sara Aspberg, Yuchiao Chang, Adriano Atterman, Matteo Bottai, Alan S. Go, Daniel E. Singer*  
Comentário: *Manoel Ildefonso Paz Landim*





José Fernando Vilela Martin

Prezados colegas do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, dando sequência às publicações da *Revista Brasileira de Hipertensão*, gostaríamos de agradecer a colaboração dos autores que, com muito esmero e dedicação, contribuíram para a concretização do presente número.

O quarto número de 2016 traz um importante artigo especial intitulado: “Adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo: abordagem, métodos de aferição e programas de obtenção de bons resultados”. Manuscrito de alto impacto na nossa prática clínica e uma mensagem verdadeira e relevante.

Complementando os artigos desta edição, temos três trabalhos de revisão de evidente relevância clínica. Os autores do primeiro trabalho analisaram os efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial. No segundo trabalho, os autores avaliaram o manejo clínico da pré-hipertensão. Já os autores do terceiro trabalho se centraram na hipertensão arterial de baixo risco cardiovascular.

Na seção Artigos Comentados, temos outro assunto igualmente palpitante: “Comparação dos escores de risco ATRIA, CHADS2 e CHADS2-VASc na prevenção de acidente vascular isquêmico em uma coorte sueca de pacientes com fibrilação atrial”, que os autores discutiram sucintamente.

Agradecemos a colaboração de todos os colegas e o apoio incondicional da diretoria do departamento.

Abraços!

**José Fernando Vilela Martin**  
**Juan Carlos Yugar Toledo**  
Editores

# Adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo: abordagem, métodos de aferição e programas de obtenção de bons resultados

*Adherence to antihypertensive treatment: approach, measurement methods and strategies for good outcomes*

Patricia Cardoso Alarcon Hori<sup>1</sup>, Giovanio Vieira da Silva<sup>1</sup>

## RESUMO

Uma das principais causas para os baixos percentuais de controle da pressão arterial (PA) é a baixa de adesão ao tratamento medicamentoso. Apesar de ser comum em qualquer doença crônica, a falta de adesão se agrava ainda mais na hipertensão arterial (HA) pelo fato de esta ser assintomática na maioria dos casos. Apenas 50 a 75% da população hipertensa é aderente ao tratamento. As sérias consequências da baixa adesão estão relacionadas aos baixos resultados terapêuticos e custos preveníveis para o sistema de saúde. Existem diferentes métodos para se avaliar a adesão, entre eles os diretos e os indiretos; entretanto, não há uma unanimidade sobre o melhor método a ser adotado. Os métodos diretos são mais confiáveis e apresentam mais acurácia que os indiretos, porém também são mais onerosos e demandam mais recursos humanos. No aprimoramento da adesão, várias intervenções mostram-se promissoras; entretanto, esse campo ainda necessita de pesquisas referentes, principalmente, à capacidade de também detectar melhoria nos resultados clínicos e terapêuticos.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; adesão; intervenção.

## ABSTRACT

Low adherence to pharmacology therapy is one of the main causes for low rates of blood pressure control. Although it is common in any chronic disease, lack of compliance become worsen even more in hypertension, because it is asymptomatic in most cases. The range of 50 – 75% approximately of hypertensive population are adherent to treatment. The serious consequences of low adherence are related to low therapeutic outcomes and preventable costs for health system. There are distinct methods for assessing adherence, among them direct and indirect methods, but there is no agreement about the best method to use. Direct methods are more reliable and more accurate than indirect, but they are also more expensive and demand more human resources. Several interventions promises enhancement of adherence, however this field needs more research, mainly regarding the ability to detect improvement in clinical and therapeutic outcomes.

## KEYWORDS

Hypertension; compliance; intervention.

## ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ANTI-HIPERTENSIVO

Embora existam evidências da eficácia do tratamento anti-hipertensivo na diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular, os percentuais de controle de pressão arterial (PA) são muito baixos. Um dos motivos para tal constatação seria a baixa adesão ao tratamento medicamentoso prescrito.<sup>1</sup>

A adesão compreende “o grau em que o comportamento de uma pessoa representado pela ingestão de medicação, o seguimento da dieta e as mudanças no estilo de vida correspondem e concordam com as recomendações de um médico ou outro profissional de saúde”.<sup>2</sup>

Apesar de a falta de adesão ser comum em qualquer doença crônica, isso se agrava ainda mais na hipertensão arterial (HA), por ser assintomática na maioria dos casos. Outro agravante são os sintomas e efeitos adversos apresentados pelos anti-hipertensivos: um paciente hipertenso recém-diagnosticado pode questionar seu tratamento ao ter de enfrentar os efeitos indesejáveis dos medicamentos prescritos, visto que antes não apresentava nenhum sintoma.<sup>3</sup>

A adesão ao tratamento com foco na prevenção de eventos cardiovasculares, pesquisada em uma meta-análise com mais de 375 mil pacientes, foi considerada baixa, atingindo apenas

Recebido: 08/08/2017. Aceito: 01/09/2017.

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Patricia Cardoso Alarcon Hori – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255, sala 7114 – Cerqueira César – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: patriciacalarcon@usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

57% da população estudada, sendo significativamente maior na prevenção secundária do que na primária, respectivamente 66 e 50%.<sup>4</sup> Outros estudos encontraram valores entre 50 e 75% de adesão ao tratamento anti-hipertensivo.<sup>5,6</sup>

A adesão é um elemento multidimensional determinado pela interação de cinco fatores: o sistema e a equipe de saúde; os fatores socioeconômicos; os fatores relacionados ao tratamento; os relacionados ao paciente e os relacionados à doença.<sup>2</sup> Dessa forma, o conceito de que os pacientes são unicamente responsáveis por seguir seu tratamento é equivocado, já que outros fatores afetam o comportamento e a capacidade da pessoa de aderir à terapia medicamentosa.

O esquema terapêutico também é um fator relevante no processo de adesão, uma vez que o número de doses prescritas diariamente mostra-se inversamente proporcional ao nível de conformidade na adesão, ou seja, os pacientes aderem melhor ao tratamento quando prescrita uma dose em vez de duas ao dia, por exemplo.<sup>7,8</sup>

Estão associados à baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo os seguintes fatores: gênero masculino, cor da pele negra e idade inferior a 60 anos.<sup>9</sup> Na contramão em relação à idade, um estudo encontrou que menores de 18 anos atendiam mais suas receitas que os idosos.<sup>10</sup> Outras variáveis que também podem estar associadas à baixa adesão são: renda familiar, tempo de diagnóstico, frequência de tomada diária dos anti-hipertensivos e apoio social<sup>11</sup>, assim como o número de comorbidades, os custos envolvidos e a classe medicamentosa.<sup>6</sup>

As sérias consequências da não adesão estão relacionadas a baixos resultados terapêuticos e custos preveníveis para o sistema de saúde.<sup>12</sup> Acredita-se que a baixa adesão ao tratamento contribui para a falta do controle adequado da PA em mais de dois terços dos pacientes hipertensos.<sup>13</sup>

Embora o aumento da adesão aos medicamentos possa representar inicialmente a ampliação dos gastos com saúde, considerando a utilização de maior quantidade de medicamentos, a não adesão pode acarretar maior número de atendimentos de emergência, internações hospitalares, encaminhamentos para cuidados secundários e investigações por causas secundárias, além de custos atrelados ao gerenciamento de consequências como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e até morte.<sup>14-17</sup>

A Figura 1, modificada<sup>18</sup> e apresentada a seguir, ilustra o impacto da adesão medicamentosa sobre o manejo clínico de pacientes hipertensos. Por exemplo, um paciente aderente que apresenta valores controlados de PA não exige qualquer intervenção, enquanto esses mesmos valores em um indivíduo não aderente leva ao questionamento do tratamento prescrito. Da mesma forma, se a PA não está controlada, a conduta será diferente, dependendo da presença ou não de adesão. Adicionar um novo

medicamento ao tratamento de um paciente que já não toma os que foram prescritos promoveria ainda mais a não adesão. Para o autor, a associação dessas duas informações — valores da PA e de adesão — permite ao médico tomar a conduta mais racional, baseada na real necessidade do paciente.<sup>18</sup>

Apesar de os dados sobre a adesão muitas vezes serem descritos como variáveis dicotômicas — adesão *versus* não adesão —, a adesão pode variar de 0% a mais de 100%, já que há casos em que os pacientes tomam mais do que a quantidade prescrita de medicamentos.<sup>19,20</sup>

Essas taxas de adesão são geralmente expressas como a porcentagem de doses efetivamente tomadas pelo paciente, em relação às prescritas, durante um período específico, sendo muito comum os estudos considerarem aceitáveis as taxas acima de 80%.<sup>19,21</sup>

Embora a ingestão de 80% das doses prescritas possa não ser suficiente para o benefício terapêutico total<sup>22</sup>, considerando a característica farmacológica de cada medicamento, um estudo mostrou que os benefícios do tratamento anti-hipertensivo estão predominantemente presentes em pacientes com consumo superior a 80%, tanto em termos de controle da PA como na regressão da lesão de órgãos-alvo.<sup>23</sup>

Medidas inadequadas ou inexistentes de adesão podem trazer várias consequências negativas em ensaios clínicos, como a falha no tratamento, o escalonamento inapropriado de dose, as doses superestimadas, o diagnóstico errôneo, a subestimação da eficácia e dos efeitos adversos e os dose-dependentes, além das análises farmacoeconômicas distorcidas.<sup>24</sup>

Os pacientes geralmente querem agradar ao seu médico e, muitas vezes, planejam dizer o que acham que ele gostaria de ouvir. Alguns autores acreditam que possa ser tranquilizador para o paciente ouvir o médico dizer: “Eu sei que deve ser difícil tomar todos os seus medicamentos regularmente. Quantas vezes você se esquece de tomá-los?”. Essa abordagem poderia deixar a maioria dos pacientes confortável em dizer a verdade, o que facilitaria a identificação da baixa adesão. Outra estratégia para identificar essa baixa adesão é verificar marcadores como o não comparecimento às consultas médicas.<sup>19</sup>

		Metas terapêuticas	
		Alcance	Não alcance
Adesão ao tratamento	Adequada	Sem necessidade de intervenção	Alterar o tratamento e/ou realizar investigação
	Baixa	Reduzir o tratamento ou verificar o diagnóstico	Suporte à adesão Não alterar o tratamento

**Figura 1.** Impacto da adesão medicamentosa sobre o manejo clínico.

## MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO

A avaliação da adesão pode ocorrer em diferentes etapas do caminho da utilização do medicamento, de acordo com o método empregado: desde o consultório médico, passando pela aquisição na farmácia, até o domicílio do paciente. Essas diferentes abordagens na avaliação da adesão compreendem duas categorias: os métodos diretos e os indiretos.<sup>25</sup>

Nos métodos indiretos não há a confirmação de que o paciente tenha, de fato, tomado o medicamento; entre esses métodos estão: o autorrelato do paciente (questionários e entrevistas), o julgamento médico ou de outro profissional da saúde, a contagem de comprimidos, o reabastecimento de receitas, a resposta clínica e os dispositivos eletrônicos que monitorizam a tomada.<sup>25-30</sup>

Já os métodos diretos procuram confirmar se realmente houve a ingestão do medicamento pelo paciente; entre esses métodos, temos a análise de fluídos biológicos, a tomada supervisionada e a adição de marcadores ao medicamento.<sup>31,32</sup>

As medidas de adesão devem ser avaliadas com base na sua validade — sensibilidade e especificidade ou correlação estatística — e no padrão de referência.<sup>32</sup> A precisão da maioria dos métodos de avaliação é determinada pelo cálculo da sensibilidade e especificidade do método proposto com um padrão.<sup>33</sup>

Autorrelato, questionários e entrevistas são métodos simples e fáceis de serem obtidos. Entretanto, existe grande possibilidade de o paciente superestimar sua adesão aos medicamentos.<sup>31,34</sup> Alguns questionários validados podem ser utilizados, porém sua acurácia e confiabilidade são limitadas e dependerão do contexto de utilização.<sup>34</sup>

O julgamento médico apresenta alta especificidade e, aliado aos dados de resposta clínica, é um método simples de aplicação; contudo, a tradução do não controle pressórico como falta de adesão pode ser equivocada, pois outras causas não consideradas durante a consulta podem ser responsáveis pela falta de controle da PA.<sup>31</sup>

Considerada por alguns autores como padrão-ouro, a contagem de comprimidos é um método sujeito à manipulação pelo paciente e trabalhoso visto que ele deve retornar todas as embalagens originais dos medicamentos fornecidos anteriormente. O fato de o paciente ser considerado “aderente” não significa necessariamente que ele fez uso dos comprimidos fornecidos, pois há casos em que o indivíduo retira os medicamentos da embalagem e os oferece a outro hipertenso, guarda-os, ou até mesmo descarta-os. Estudos mostram que nesse método existe grande possibilidade de superestimação da adesão.<sup>20,29,31,34</sup>

O reabastecimento de receitas é um método que demanda um programa de computador, no qual as informações coletadas

devem apresentar credibilidade, estando sujeitas a vícios de amostragem.<sup>31</sup> Apesar de esse método depender da suposição de que o paciente está realmente ingerindo o medicamento, para alguns autores ele permite cegueira mais adequada aos avaliadores e resultados confiáveis, aliados a uma execução barata e acessível.<sup>34</sup>

Os dispositivos eletrônicos que monitorizam o número de tomada do medicamento, embora forneçam uma descrição de padrões de tomada ao longo do tempo,<sup>35</sup> são um método oneroso e, de maneira análoga à contagem de comprimidos, podem fornecer resultados equivocados caso a abertura dos frascos não reflita a real tomada do medicamento.<sup>31,34</sup> O paciente pode abrir o dispositivo e não tomar o medicamento, invalidar os dados tomando quantidade errada ou excessiva, ou até colocando o medicamento em outro frasco.<sup>19</sup> Por outro lado, além do emprego como uma ferramenta de medição da adesão, esses dispositivos parecem ter potencial como ferramenta de intervenção para melhorar a adesão<sup>36</sup> e o controle da PA.<sup>28</sup>

Entre os métodos diretos, a análise biológica ainda não está amplamente disponível<sup>14</sup> e, embora seja considerado um método padrão-ouro, demanda metodologia sofisticada e onerosa.<sup>31</sup> Sua confiabilidade pode ser afetada pela adesão do avental branco — fenômeno em que os pacientes usualmente melhoram seu comportamento de tomada do medicamento nos cinco dias antes e depois de uma consulta —, ao supor que a boa adesão medida se mantém por um longo período de tempo.<sup>37,38</sup> Seus resultados também podem ser comprometidos com a possibilidade de alterações em razão de fatores biológicos próprios do paciente — absorção, distribuição, metabolismo, excreção, função hepática e renal alteradas, ligação às proteínas, uso de medicamento que interfiram no metabolismo do medicamento etc.<sup>24,25,31</sup>

Um dilema ético comum enfrentado, particularmente nos métodos diretos, ao se avaliar a adesão é informar ou não o paciente sobre o teste, uma vez que seu comportamento pode mudar e sua adesão aumentar, caracterizando o fenômeno, já mencionado, da adesão do avental branco.<sup>18</sup>

Um trabalho que estudou o emprego de métodos para avaliar a adesão nos últimos 20 anos apontou que menos de 50% dos ensaios clínicos realizaram a avaliação da adesão ao tratamento. Os métodos mais utilizados foram contagem de comprimidos (33%) e autorrelato (25%), enquanto análise biológica de medicamentos (14%) e dispositivos eletrônicos (5%) foram menos recorrentes. Em 16% dos casos foi utilizada a combinação de métodos.<sup>39</sup>

Outro estudo que comparou a adesão ao tratamento utilizando diferentes métodos indiretos e diretos apontou que os dispositivos eletrônicos e a análise biológica sanguínea apresentaram resultados comparáveis; entretanto, a adesão foi ligeiramente mais

alta utilizando a contagem de comprimidos. A análise biológica consistiu na adição de brometo de potássio ao anti-hipertensivo para monitoramento da adesão, o que, apesar da objetividade, mostrou-se um método oneroso e trabalhoso.<sup>40</sup>

O Quadro 1, modificado<sup>25</sup> e apresentado a seguir, relaciona as vantagens e desvantagens dos métodos diretos e indiretos de avaliação da adesão.

Os métodos diretos são mais confiáveis e apresentam mais acurácia que os indiretos, porém também são mais onerosos e demandam mais recursos humanos.<sup>25,41,42</sup>

Não existe uma unanimidade sobre o melhor método para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso. Uma das principais razões para que a prática dessa avaliação seja ignorada em consultas ambulatoriais de rotina se deve à falta de métodos confiáveis, econômicos e de fácil utilização.<sup>34,35</sup>

O método de escolha deve permitir que a coleta, o armazenamento e a análise dos dados de adesão sejam obtidos de maneira confiável, tornando difícil, ou até mesmo impossível, a sua manipulação pelos pacientes ou funcionários envolvidos. Também deve considerar que a adesão medicamentosa é um processo dinâmico caracterizado por períodos de boa e má adesão, dependendo das circunstâncias ambientais. Para alguns autores, os métodos que atendem a esses critérios são: reabastecimento de receitas, adição de marcadores, análise biológica e dispositivos eletrônicos.<sup>18,35</sup>

A fim de melhorar o controle da PA e dos resultados clínicos dos pacientes hipertensos, são necessários métodos mais objetivos para avaliar a adesão ao tratamento.<sup>40</sup>

Inúmeros trabalhos recomendam a combinação de mais de um método de adesão,<sup>19,32,35,43,44</sup> sendo esse, talvez, o caminho para o alcance de uma análise mais fidedigna e precisa.

Mais esforços devem ser feitos para o desenvolvimento de novas ferramentas, baratas, confiáveis e de fácil utilização, que possam ser implementadas na prática clínica. Com isso, o monitoramento da adesão medicamentosa poderá encontrar o seu lugar no manejo de pacientes hipertensos.<sup>18</sup>

## PROGRAMAS DE OBTENÇÃO DE BONS RESULTADOS

Apesar de alguns autores considerarem a não adesão uma condição clínica diagnosticável e tratável,<sup>45</sup> encontrar a cura definitiva para essa condição não é uma tarefa tão simples. O Quadro 2, modificado<sup>46</sup> e apresentado a seguir, sugere possíveis intervenções para modificar os cinco fatores influenciadores de adesão, relacionados à doença, ao paciente, ao tratamento, a fatores socioeconômicos e ao sistema e equipe de saúde.

Os métodos empregados para melhorar a adesão podem ser agrupados em quatro categorias principais: educar o paciente; otimizar o esquema terapêutico de doses; aumentar a disponibilidade dos serviços assistenciais, diminuindo o tempo de espera pelas consultas; e melhorar a comunicação entre médicos e pacientes.<sup>19</sup>

Para alguns autores, o caminho para alcançar uma melhor adesão envolve, principalmente, o acompanhamento intenso dos pacientes que faltam às consultas, o aumento da supervisão dos não aderentes por meio de agendamentos mais frequentes e o recrutamento de familiares do paciente e de outros profissionais da área da saúde.<sup>47</sup>

Encorajar o paciente a ter uma postura mais ativa em seu tratamento, por exemplo, realizando o monitoramento da PA em domicílio, quando possível, também pode contribuir com a adesão.<sup>47,48</sup>

**Quadro 1.** Métodos diretos e indiretos de avaliação da adesão e suas vantagens e desvantagens.

Vantagens e desvantagens	Métodos indiretos				Métodos diretos		
	Julgamento clínico	Questionários	Contagem de comprimidos	Reabastecimento de receita	Dispositivos eletrônicos	Tomada supervisionada	Análise biológica de fluidos
<b>Vantagens</b>							
Objetividade	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
Acurácia	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
Viabilidade	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↓↓↓	↓
Valor educacional	↓↓↓	↑↑	↑	-	↑↑↑↑	↑	↑↑
<b>Desvantagens</b>							
Custos/trabalhoso	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
Efeito do avental branco	-	-	↑↑↑	-	↓↓↓	-	↑↑↑
Viés de sociabilidade*	↓↓↓↓	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	-	↓↓
Manipulação	↓↓↓↓	↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↓↓↓↓	↓↓↓

\*Viés de sociabilidade: o paciente responde ao questionamento para agradar o profissional da saúde.

Abordagens complexas e multidimensionais que envolvam educação, monitoramento do histórico de dosagem, aconselhamento, embalagens facilitadoras e lembretes também parecem ajudar na melhoria da adesão.<sup>24</sup>

Um trabalho de revisão concluiu que simplificar o esquema terapêutico anti-hipertensivo, reduzindo o número de doses tomadas diariamente, aparenta ser uma medida efetiva no aprimoramento da adesão, apesar de não haver evidências de redução simultânea dos valores de PA.<sup>49</sup>

Quando as estratégias intervencionais não alcançarem os valores pressóricos ideais, selecionar anti-hipertensivos que tenham tempo de meia-vida mais longo, cuja eficácia não será tão afetada pelo atraso ou esquecimento da dose, provavelmente ajudará na manutenção do controle da PA.<sup>19,50,51</sup> Para alguns autores, no caso de medicamentos como os tiazídicos, cujo efeito não está relacionado com a concentração plasmática ou o tempo de meia-vida, pequenas falhas na adesão são clinicamente irrelevantes.<sup>19</sup>

No contexto da participação da equipe multidisciplinar, a atuação farmacêutica e da equipe de enfermagem parece melhorar o gerenciamento dos fatores de risco para doenças cardiovasculares.<sup>52,53</sup>

Uma revisão sistemática encontrou que as intervenções mais promissoras para o melhoramento da adesão em pacientes hipertensos foram aquelas ligadas aos seus comportamentos e hábitos, como o automonitoramento da pressão e a utilização de caixas armazenadoras de medicamentos ou outras embalagens especiais, além da abordagem motivacional nas consultas.<sup>54</sup>

Por outro lado, outra revisão abordando doenças crônicas constatou que apenas uma minoria dos estudos apresentou baixo risco de viés no alcance de melhora tanto da adesão quanto dos desfechos clínicos, mostrando que os métodos de intervenção atuais são, em sua maioria, complexos e nem sempre muito eficazes.<sup>34</sup>

É notável que não apenas o paciente mas também o médico e todo o sistema de saúde têm papéis importantes no alcance e na manutenção da boa adesão.

As pesquisas nesse campo precisam de avanços, incluindo a melhoria na concepção das intervenções viáveis a longo prazo, da capacidade em detectar a melhoria nos resultados clínicos e dos métodos objetivos de avaliar a adesão.<sup>34</sup>

**Quadro 2.** Intervenções modificadoras e os cinco fatores influenciadores de adesão.

Intervenção	Fatores influenciadores de adesão e exemplos	
Educar, de forma não ameaçadora, os pacientes sobre os benefícios ao controlar a pressão arterial elevada e, quando viável, envolvê-los nas decisões do tratamento.	Relacionados à doença	A hipertensão é uma condição crônica e, na maioria dos casos, assintomática. Os pacientes têm que pesar os futuros benefícios com os esforços requeridos pelo tratamento.
Aconselhar o uso de recipientes ou caixas armazenadoras de medicamentos, preenchidas pelos cuidadores. Educar sobre os danos associados à hipertensão e os benefícios do tratamento, abordar os possíveis efeitos adversos e como lidar com eles. Orientar sobre a possibilidade de substituição do medicamento, se necessário. Educar também os familiares envolvidos no cuidado.	Relacionados ao paciente	Fatores físicos: danos visuais, auditivos e cognitivos e imobilidade. Fatores psicossociais: baixo entendimento sobre a doença e o tratamento, crenças e medo de efeitos adversos.
Simplificar o regime, usando medicamentos de longa duração e evitando várias tomadas diárias. Educar sobre a necessidade da continuidade do tratamento anti-hipertenso. Educar sobre os potenciais efeitos adversos e criar um plano de ação para evitar mudanças indevidas na terapia.	Relacionados ao tratamento	Complexidade do regime terapêutico. Duração do tratamento. Falta de benefícios imediatos da terapia. Presença de efeitos adversos. Mudanças frequentes no tratamento.
Ajustar o tratamento medicamentoso com o perfil socioeconômico do paciente, assim como instruir sobre a possibilidade de descontos com laboratórios fabricantes.	Relacionados a fatores socioeconômicos	Custo do tratamento, falta de plano de saúde, falta ou acesso limitado a cuidadores e à farmácia, assim como condições de vida instáveis.
Incentivar e melhorar a habilidade de comunicação com o paciente. Aprender a ouvir, encorajar a confiança, demonstrar empatia e elogiar quando o paciente alcançar os objetivos do tratamento. Aprender a identificar a falta de adesão e ter conhecimento sobre as principais coberturas dos planos de saúde.	Relacionados à equipe e ao sistema de saúde	Relação paciente-médico, habilidade de comunicação do médico, falta de reforço positivo do médico e de conhecimento na abordagem da falta de adesão, burocracia nas prescrições de medicamentos controlados e falta de acesso aos serviços e às consultas.

## REFERÊNCIAS

- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1):1-51.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Benseñor IM, Lotufo PA. A hipertensão arterial no contexto nacional e internacional. In: Pierin AMG, editor. Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar. São Paulo: Manole; 2004. p. 22.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 Patients. Am J Med. 2012;125(9):882-7.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):Issue 1.
- Karakaya G, Van Tielen R, Umbach I. Risk factors associated with medication non-compliance in arterial hypertension. J Hypertens. 2016 Sept;34(Suppl 2):e72.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.
- Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. Swiss Med Wkly. 2002 Jul 13;132(27-28):379-85.
- Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Mar;9(3):179-86.
- Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. J Gen Intern Med. 2010 Apr;25(4):284-90.
- Ma C. A cross-sectional survey of medication adherence and associated factors for rural patients with hypertension. Applied Nursing Research. 2016 Aug;31:94-9.
- Hill MN, Miller NH, DeGeest S. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. J Am Soc Hypertens. 2011;5(1):56-63.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
- Bunker J, Callister W, Chang CL, Sever PS. How common is the true resistant hypertension? J Hum Hypertens. 2011;25(2):137-40.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care. 2005 Jun;43(6):521-30.
- Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. Health Aff (Millwood). 2011 Jan;30(1):91-9.
- Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med Care. 2010;48(5):418-25.
- Burnier M. Managing "resistance": is adherence a target for treatment? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 Sept;23(5):439-43.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.
- Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? Clin Pharmacol Ther. 1989 Aug;46(2):163-8.
- Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. Lancet. 1975 May 31;1(7918):1205-7.
- Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. J Hypertens. 2001;19(2):335-41.
- Beaussier H, Boutouyrie P, Bobrie G, Frank M, Laurent S, Coudoré F, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. J Hypertens. 2015;33:2526-33.
- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:275-301.
- Berra E, Azzi M, Capron A, Hoegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. Hypertension. 2016;68(2):297-306.
- Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. J Clin Epidemiol. 1997;50(1):105-16.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
- Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. J Hypertens. 2009 Aug;27(8):1540-51.
- Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. Am J Hypertens. 1988 Jul;1(3 Pt 1):309-12.
- Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? J Gen Intern Med. 2002;17:1-11.
- Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Rev Bras Hipertens. 2006;13(1):30-4.
- Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Therapeutic. 1999 Jun;21(6):1074-90.
- Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. Clinical evaluation of diagnostic tests. Am J Roentgenol. 2005 Jan;184(1):14-9.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 20;(11):CD000011.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boundier H, Urquhart J. Measuring, analyzing and managing drug adherence in resistant hypertension. Hypertension. 2013;62:218-25.
- Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. Am J Hypertens. 2007;20(2):119-25.
- Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. Arch Intern Med. 1990;150(7):1509-10.
- Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. Arch Intern Med. 1990;150(7):1377-8.
- Jayaraman S, Rieder MJ, Matsui DM. Compliance assessment in drug trials: has there been improvement in two decades? Can J Clin Pharmacol. 2005;12(3):e251-3.
- Braam RL, van Uum SHM, Lenders JWM, Thien T. Bromide as a marker for drug adherence in hypertensive patients. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(5):733-6.
- Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca, N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to Antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61.
- Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. Bull World Health Organ. 2007;85(5):407-9.
- Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. J Clin Pharmacol. 1994 Sept;34(9):944-9.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. Biomed Res Int. 2015;2015.
- Marcum ZA, Seveck MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. JAMA. 2013;309(20):2105-6.
- Gosmanova EO, Kovesdy CP. Adherence to antihypertensive medications: is prescribing the right pill enough? Nephrol Dial Transplant. 2015 Oct;30(10):1649-56.
- Sackett DL, Haynes RB, Taylor DW. The Problem of Compliance with Antihypertensive Regimens. Drugs. 1983;25:12.
- Feldman R, Bacher M, Campbell N, Drover A, Chockalingam A. Adherence to pharmacologic management of hypertension. Can J Public Health. 1998 Sept-Oct;89(5):116-8.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to bloodpressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2004 Apr 12;164(7):722-32.
- Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of alicisren, irbesartan and ramipril. Int J Clin Pract. 2011 Feb;65(2):127-33.
- Urquhart J. The electronic medication event monitor. Lessons for pharmacotherapy. Clin Pharmacokinet. 1997 May;32(5):345-56.
- Santschi V, Chiolerio A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2011 Sept 12;171(16):1441-53.
- Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. Value Health. 2010;13(6):685-94.
- Morrissey EC, Durand H, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes RB, Walsh JC, et al. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence in hypertension: a systematic review and meta-analysis protocol. Syst Rev. 2016 Jun 7;5:96.

# Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial

*Effects of oral antidiabetics on blood pressure*

Vívian Franceschini dos Santos<sup>1</sup>, Mariana Rodrigues Pioli<sup>1</sup>, Rodrigo Modolo<sup>1,2</sup>

## RESUMO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença multifatorial que vem crescendo em todo o mundo e está fortemente associada a comorbidades como a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esse sinergismo aumenta o risco cardiovascular e a mortalidade. Devido à prevalência de diabéticos entre os pacientes hipertensos, o conhecimento de potenciais efeitos pressóricos e cardioprotetores de medicações disponíveis para o tratamento do DM2 é de grande interesse e importância na prática clínica, além de ser ideal para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, com menor intervenção de polifarmácia. Neste trabalho reunimos evidências atuais dos efeitos cardíacos dos hipoglicemiantes orais — especialmente sobre a pressão arterial (PA) —, enfatizando suas classes mais recentes, como os inibidores do Dipeptidil-peptidase-IV (DPP-IV) e dos inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (iSGLT2).

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial; diabetes mellitus; hipoglicemiantes.

## ABSTRACT

Hypertension is a multifactorial disease that is growing worldwide and has strong association with comorbidities such as obesity and type 2 diabetes (T2DM), which increase cardiovascular risk and mortality. Due to the great prevalence of T2DM in hypertensive subjects, the knowledge of potential effects in blood pressure and for cardiovascular protection of available T2DM oral medications is of great interest and importance in clinical practice, improving patients' quality of life and minimizing polypharmacy. In this review we collected current evidence of the cardiac effects of oral hypoglycemic drugs — especially on blood pressure —, with emphasis on the newer classes such as Dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2).

## KEYWORDS

Hypertension, diabetes mellitus, hypoglycemic agents.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA), além de ser um importante modificador do curso natural do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) — afetando mais de 60% dos diabéticos —, é o principal responsável pela crescente morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>1,2</sup>

A HA é uma doença multifatorial e as causas que levam a um aumento de sua incidência na população diabética são complexas. Idosos têm maior propensão em desenvolver a associação dessas doenças.<sup>1,3</sup> Outros fatores como ganho de peso<sup>4</sup> e possível retenção de sódio provocada pela insulina em períodos de hiperglicemia<sup>5,6</sup> podem contribuir para uma maior incidência

de hipertensão em diabéticos. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos hipertensos pode resultar em um aumento da resistência à insulina<sup>7-9</sup>, o que talvez desencadeie diabetes nesses indivíduos.

O número de hipertensos diabéticos vem crescendo em todo o mundo, estatística essa que tende a continuar, já que a população idosa só aumenta.<sup>3</sup> Além dessa associação, também é importante o controle pressórico, que deve ser mais intenso e precoce nesse grupo de hipertensos. Segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial<sup>10</sup>, o tratamento anti-hipertensivo deve ter início quando a pressão arterial sistólica (PAS) for

Recebido: 08/08/2017. Aceito: 01/09/2017.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica Médica, FCM, UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para: Rodrigo Modolo – Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz – Barão Geraldo – CEP: 13083-971 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: rodrigo\_modolo@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Este estudo teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflito de interesses: nada a declarar.

$\geq 140$  mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. Já pacientes diabéticos ou com doença renal crônica iniciam o tratamento quando a PAS for  $\geq 130$  mmHg e a PAD  $\geq 85$  mmHg.

Devido à grande prevalência de hipertensão nos pacientes diabéticos e à importância prognóstica da associação dessas patologias, o estudo e a constatação de efeitos anti-hipertensivos dos antidiabéticos orais são de extrema importância para o manejo com uma melhor posologia e consequente aderência desses indivíduos. Dessa maneira, este trabalho abordará o que se sabe, de acordo com as evidências atuais, sobre o efeito hemodinâmico — especialmente sobre a pressão arterial (PA) — dos hipoglicemiantes orais, com particular ênfase nas classes mais recentes.

### SULFONILUREIAS

A classe das sulfonilureias surgiu como o primeiro tratamento para hiperglicemia, tendo como principais representantes a glibenclamida, a glicemipirida e a gliclazida. Atuam nas células  $\beta$  estimulando a secreção e liberação de insulina pelo pâncreas. Seu desempenho ocorre por meio do bloqueio dos canais de potássio dependentes de adenosina trifosfato ( $K^+ \backslash ATP$ ) da subunidade 1 do receptor de sulfonilureia (SUR1), causando despolarização da membrana, influxo do íon cálcio ( $Ca^{++}$ ) e secreção de insulina.<sup>11</sup> Geralmente são fármacos seguros, baratos e bem tolerados, que podem provocar a hipoglicemia — seu principal efeito adverso — causada pela liberação excessiva de insulina e também o ganho ponderal.<sup>12</sup>

Um estudo recente, publicado em 2015, com pacientes diabéticos tipo 2 com controle inadequado de glicemia e em uso de metformina, mostra que as sulfonilureias não são eficazes na redução da PA em comparação aos agonistas do peptídeo glucagon-símile-1 (GLP-1). Os resultados obtidos em 36 semanas demonstraram que a PAS aumentou no grupo tratado com glicemipirida em comparação ao grupo que recebeu exenatide. Em relação à necessidade de adição de mais um anti-hipertensivo no tratamento, 26,4% dos pacientes do grupo que usou glicemipirida fizeram uso desse tipo de medicamento, situação também encontrada em 20,4% dos pacientes do grupo tratado com GLP-1<sup>13</sup>

### BIGUANIDAS

Atualmente a metformina é o único representante dessa classe na prática clínica. É considerado um fármaco de primeira escolha para tratamento de pacientes com DM2<sup>14</sup> devido à sua segurança e aos seus poucos efeitos colaterais, além de apresentar bons resultados em associação com outras classes de hipoglicemiantes.

O mecanismo de ação consiste em ativar a proteína quinase dependente de adenosina monofosfato (AMPK) nos hepatócitos, bloqueando a degradação dos ácidos graxos e inibindo

a gliconeogênese e a glicogenólise hepática. Como resultado, obtém-se a redução da resistência à insulina, o aumento da oxidação de ácidos graxos e a redução da absorção de carboidratos e dos níveis circulantes de *low density lipoprotein* (LDL) e *very low density lipoprotein* (VLDL).<sup>15</sup> Como não afeta diretamente a secreção de insulina, não está associada a quadros de hipoglicemia. Essa classe também é utilizada para o tratamento de outras patologias associadas à resistência à insulina e à hiperinsulinemia, como por exemplo a síndrome dos ovários policísticos (SOP).<sup>16</sup>

Ao longo dos últimos 25 anos, experimentos em ratos com várias patologias associadas (como hipertensão, obesidade, hiperinsulinemia, diabetes e intolerância ao sal) demonstraram melhor efeito da metformina sobre a PA do que testes realizados com humanos.

Em estudos com dosagens mais baixas da medicação, entre 100 e 300 mg/kg/dia, foram obtidas reduções da PA nos seguintes perfis de animais:

1. obesos, nos quais essa diminuição foi associada à perda de peso corporal;<sup>17</sup>
2. hipertensos diabéticos não dependentes de insulina, devido à inibição dos agonistas estimulantes da concentração de cálcio citosólico nas células do músculo liso vascular;<sup>18</sup> e
3. com diabetes induzida por estreptozotocina.<sup>19</sup>

Com doses de 500 mg/kg/dia os resultados se mostraram superiores na redução de PAS em ratos com hipertensão e hiperinsulinemia induzidos por uma dieta rica em frutose<sup>20</sup> e com hipertensão exacerbada pela alta de sódio na alimentação, supondo que alguns aspectos da hipertensão induzida pelo sal, como o aumento da atividade nervosa simpática ou a expansão de volume, são reduzidos no tratamento com metformina.<sup>21</sup>

Uma publicação recente de Tsai et al.<sup>22</sup> sobre experiência com ratos espontaneamente hipertensos recebendo metformina 500 mg/kg/dia por 12 semanas concluiu que a terapia impediu o aumento de PA entre a 4ª e 12ª semanas. Além disso, aponta o estudo que vários mecanismos importantes estão envolvidos nas ações protetoras dessa biguanida sobre a via *asymmetric dimethylarginine-nitric oxide* (ADMA-NO) para bloquear o desenvolvimento de hipertensão nesse grupo de animais, incluindo uma redução na ADMA no plasma e um aumento no nível renal. O estudo propõe que a restauração do equilíbrio da ADMA-NO pode ser um alvo terapêutico para a pré-hipertensão e considerou o uso de metformina como um agente anti-hipertensivo para pacientes diabéticos com pré-hipertensão.<sup>22</sup>

Em relação aos humanos, os testes foram realizados com diferentes grupos. Mulheres normotensas com SOP tiveram uma pequena melhora — de 119 para 109 mmHg —, porém significativa ( $p=0,04$ ) na PAS sem causar hipotensão.<sup>16</sup>

Em um grupo de pacientes hipertensos não diabéticos, demonstrou-se que a queda da PA com uso de metformina não foi significativamente diferente do grupo que recebeu placebo — 5 mmHg *versus* 3 mmHg, respectivamente —, sendo possível concluir que o efeito hipotensor da metformina é pequeno e de importância clínica limitada nesse perfil de pacientes — sem DM.<sup>23</sup> Em pacientes com hipertensão do jaleco branco, o uso da metformina foi considerado uma opção terapêutica eficaz, devido à sua ação inibitória sobre o apetite, já que a maioria dos pacientes do estudo realizado por Helvacı et al.,<sup>24</sup> eram obesos ou estavam fora do peso ideal e, como consequência, perderam peso e tiveram uma melhora discreta na PA. Já o tratamento de 12 semanas com 850mg de metformina em normotensos, diabéticos e pacientes com nefropatia alcançou reduções na PAS (-5,3 mmHg), na PAD (-3,93 mmHg) e na taxa de excreção de albumina urinária.<sup>25</sup>

Uehara et al.<sup>26</sup> administraram metformina 1g/dia em pacientes DM2 hipertensos e não encontraram reduções favoráveis nos níveis de PA. A hipótese para esse resultado foi que os pacientes mantiveram seu peso estável durante o estudo. Não foi descartado um efeito suave da metformina no controle da PA, uma vez que o pequeno tamanho da amostra e a duração do estudo pode ter limitado a constatação de diferenças significativas.<sup>26</sup>

### INIBIDORES DA $\alpha$ -GLICOSIDASE

Os fármacos inibidores da  $\alpha$ -glicosidase foram introduzidos no mercado no final dos anos 1990. Seus representantes acarbose, voglibose e miglitol inibem as enzimas  $\alpha$ -glicosidases por estarem ligados a essas na borda em escova intestinal, o que aumenta a superfície absorptiva em toda a extensão do intestino, retardando, assim, a absorção dos carboidratos. Possuem ainda efeito poupador de insulina quando ingeridos pouco antes das refeições, pois aumentam a secreção do GLP-1, que, por sua vez, inibe a liberação do peptídeo insulino-trópico glucagon-símile ou polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), sendo efetivos na redução do pico de glicemia pós-prandial e do peso corporal. Apresentam como principais efeitos adversos a flatulência, a diarreia e as dores abdominais.<sup>27</sup>

Em 2002, Rosenbaum et al.<sup>28</sup> submetem 44 pacientes hipertensos com DM2 ao tratamento com acarbose 100-300 mg/dia, associado ou não à sulfonilureia durante 22 semanas, demonstrando que a melhora do controle metabólico e a diminuição da resistência à insulina contribuíram para redução da PA. Apenas os pacientes tratados com acarbose que apresentaram melhora do controle glicêmico alcançaram reduções significativas nos valores diurnos das pressões pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). As reduções dos valores diurnos de PAS (de  $138 \pm 6,7$  para  $133,7 \pm 7,2$  mmHg), PAD (de  $83 \pm 7,6$  para  $80 \pm 7,2$  mmHg) e PA média (de  $102,3 \pm 6,0$  para  $99,0 \pm 6,6$  mmHg) foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Em 2003, o STOP-NIDDM Trial<sup>29</sup> foi o primeiro estudo de intervenção prospectivo que mostrou que o tratamento com acarbose está associado à redução de doença cardiovascular e de hipertensão em pacientes com tolerância à glicose reduzida. Durante um período médio de 3 anos, foi feito o acompanhamento de 1.368 pacientes, revelando que 11% do grupo acarbose desenvolveu hipertensão comparado aos 17% do grupo placebo. O efeito da acarbose foi superior sobre a PAS, que foi reduzida em 0,97 mmHg comparado a 0,05 mmHg no grupo placebo ( $p < 0,001$ ) e a PAD reduziu 2,8 mmHg em comparação à 1,4 mmHg no grupo placebo ( $p = 0,008$ ).

Porém, um estudo experimental com 12 ratos espontaneamente hipertensos mostrou que o tratamento com acarbose durante 6 semanas não foi efetivo na redução da PA. Uma explicação dada pelos autores quanto à incapacidade desse fármaco em reduzir a PA poderia ser a necessidade de um tratamento mais longo para evidenciar esse efeito.<sup>30</sup>

### TIAZOLIDINEDIONAS OU GLITAZONAS

Essa classe de antidiabéticos foi aprovada no final dos anos 1990, surgindo como promissora para potencial prevenção de doença cardiovascular e preservação da função das células  $\beta$  pancreáticas.<sup>31</sup> As glitazonas ligam-se e ativam o fator de transcrição nuclear PPAR $\gamma$ , que altera a transcrição de genes, produzindo mudanças nas proteínas. Nos adipócitos, resultam em mudanças no metabolismo das gorduras, alterando o ambiente metabólico dos hepatócitos e miócitos, o que aumenta a sensibilidade destes à insulina.

A troglitazona, primeira representante dessa classe, foi associada a uma hepatotoxicidade rara, sendo por essa razão retirada do mercado. O medicamento rosiglitazona também teve seu uso restrito nos Estados Unidos e foi proibido na Europa e no Brasil por aumentar significativamente o risco de infarto do miocárdio e morte por causas cardiovasculares. Esse efeito aparentemente ocorre devido ao aumento do LDL nos pacientes tratados com essa medicação.<sup>32</sup>

O único representante disponível dentre as glitazonas atualmente é a pioglitazona, que, em um estudo com 54 ratos, demonstrou reduzir a PA nos grupos submetidos à dieta com altas doses de gordura ou glicose. Após 14 semanas de tratamento com pioglitazona 20 mg/kg, a PAS foi reduzida de 173 para 152 mmHg ( $p < 0,05$ ) no grupo alimentado com altas doses de gordura, e de 167 para 149 mmHg no alimentado com altas doses de glicose ( $p < 0,05$ ).<sup>33</sup>

Os efeitos da pioglitazona e da rosiglitazona sobre a PA foram avaliados em um grupo de 91 pacientes diabéticos com síndrome metabólica. Durante um ano os pacientes receberam glimepirida no café da manhã e no jantar, e pioglitazona 15 mg ou rosiglitazona 4 mg no almoço. Após esse período, foram observadas reduções significativas ( $p < 0,05$ ) na PAS — 3,8 e 4,4 mmHg — e na

PAD — 3,2 e 4,8 mmHg — nos grupos pioglitazona e rosiglitazona, respectivamente, indicando que a associação entre glimepirida e tiazolidinedionas promove melhora significativa no controle da PA, sendo o efeito anti-hipertensivo atribuído à diminuição de resistência à insulina e à melhora da função endotelial.<sup>34</sup>

Um grupo de 5.238 pacientes de alto risco cardiovascular, com DM2 e histórico de doença macrovascular foi observado por uma média de 34,5 meses para a análise de acidente vascular cerebral (AVC) e desfechos cardiovasculares após adição de pioglitazona 15-45 mg ou placebo às medicações cardiovasculares e antidiabéticos. Ao final do período, apenas o grupo de pacientes sem AVC prévio tratado com pioglitazona atingiu significância estatística em comparação ao placebo para redução no valor da PAS — 3,8 mmHg;  $p=0,0497$ .<sup>35</sup> Outro estudo utilizou a MAPA de 24 horas para analisar o efeito da adição de pioglitazona ao tratamento anti-hipertensivo em 27 pacientes DM2 com HA de difícil controle. Após 20 semanas de tratamento, reduções significativas foram encontradas na MAPA de 24 horas ( $144\pm 13/79\pm 9$  para  $136\pm 16/76\pm 10$  mmHg,  $p=0,001$ ) e na PAS de consultório ( $160\pm 18$  para  $144\pm 16$  mmHg,  $p<0,001$ ).<sup>36</sup>

O RECORD study<sup>37</sup> mostrou que em 668 pacientes DM2 — dos quais mais de 80% eram hipertensos — a adição de rosiglitazona à metformina ou à sulfonilureia reduziu os valores da PA na MAPA após 12 meses de tratamento. Quando adicionada à sulfonilureia a redução da PAS foi de 3,8 mmHg ( $p=0,031$ ) e da PAD 3,7 mmHg ( $p<0,001$ ). Também na adição à metformina houve redução da PAS — 4,9 mmHg;  $p=0,016$  — e da PAD — 3,8 mmHg;  $p=0,003$ . Esse efeito foi melhor do que na combinação padrão entre metformina e sulfonilureia, que apresentou redução entre 1,3 mmHg ( $p=0,031$ ) e 2,2 mmHg ( $p=0,016$ ) nos valores de PAS e 0,6 mmHg ( $p<0,001$ ) e 1,7 mmHg ( $p=0,003$ ) nos de PAD. E em um estudo com 12 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita (HAC), o tratamento de 16 semanas com pioglitazona 45 mg reduziu a PAS — de  $127,0\pm 14,9$  para  $124,0\pm 13,6$  mmHg — e a PAD —  $77,4\pm 12,6$  para  $72,9\pm 11,5$  mmHg — na MAPA de 24 horas ( $p<0,001$ ).<sup>38</sup>

Com relação aos possíveis mecanismos de atuação na vasomotricidade, os resultados de um estudo publicado em 2001 sugeriram que troglitazona e pioglitazona modulam as funções endoteliais, regulando o crescimento celular e a secreção de substâncias vasoativas derivadas do endotélio, cujo efeito pode contribuir para a variação pressórica.<sup>39</sup> Além disso, uma revisão sobre a ação protetora promovida pelos ligantes dos receptores PPAR $\gamma$ , como a pioglitazona, evidenciou que estes possuem efeito

- atenuador de aterosclerose,
- anti-inflamatório,
- inibidor do crescimento celular do músculo liso vascular,
- reversor do transporte de colesterol e
- sobre a PA.

A relação entre esses fatores fortaleceu as evidências anteriormente conhecidas sobre a associação entre DM2, doença arterial coronariana e resistência à insulina,<sup>40</sup> esta também fortemente associada à hipertensão.

## INIBIDORES DE DPP-IV

Os inibidores de dipeptidil-peptidase-IV (DPP-IV) ou gliptinas inibem competitivamente a enzima DPP-IV, que tem como função degradar os hormônios GLP-1 e GIP liberados pelo intestino delgado. O hormônio GLP-1 estimula a secreção de insulina de células  $\beta$  pancreáticas e suprime a liberação de glucagon do pâncreas. Portanto, inibir a enzima que o degrada aumenta sua concentração sanguínea e, conseqüentemente, a liberação de insulina, além de não causar hipoglicemia por atuar de modo glicose-dependente.<sup>41</sup>

Atualmente a classe das gliptinas está representada pelos fármacos sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina, sendo que o primeiro foi alvo de um maior número de estudos — realizados em humanos — relacionados a efeitos sobre a PA.

Um estudo clínico com 19 homens saudáveis mostrou que o GLP-1 aumenta a excreção de sódio pelos rins para controlar a expansão do volume extracelular, podendo reduzir a absorção de sódio pelo trato gastrointestinal.<sup>42</sup> Visto que o excesso de sódio no organismo pode desencadear hipertensão, o efeito regulador de sódio por meio do GLP-1 poderia explicar seu conseqüente efeito hipotensor.

Mistry et al.<sup>43</sup> administraram sitagliptina 50 ou 100 mg duas vezes ao dia a 19 pacientes hipertensos leves a moderados, não diabéticos, em terapia anti-hipertensiva estável e obtiveram como resultado uma modesta queda de 2,0 mmHg com dose de 50 mg ( $p<0,05$ ) e de 2,2 mmHg com dose de 100 mg ( $p<0,05$ ) na MAPA, com 5 dias de seguimento em comparação ao placebo.<sup>43</sup>

Em um estudo realizado com japoneses hipertensos com DM2, por sua vez, utilizando 50 mg de sitagliptina em dias alternados, houve queda significativa da PAS — de  $130,0\pm 37,2$  mmHg no início do seguimento para  $119,7\pm 9,4$  mmHg no sexto mês ( $p<0,01$ ). O grau das reduções dos níveis de HbA1c não foi correlacionado às mudanças na PAS, sugerindo que a ação hipotensora da sitagliptina foi independente da redução da glicemia.<sup>44</sup>

Um estudo recente demonstrou que durante o tratamento de 12 meses em pacientes japoneses diabéticos com alto risco para doenças cardiovasculares, houve uma redução significativa da PAS basal — de  $133,6\pm 19,2$  mmHg para  $127,5\pm 16,4$  mmHg ( $p<0,001$ ) — e da PAD basal — de  $74,8\pm 11,6$  mmHg para  $70,1\pm 12,4$  mmHg ( $p<0,001$ ). O resultado sobre a PA foi independente da variação da HbA1c. A proporção de pacientes com PA  $\geq 140/90$  mmHg caiu de 33,7 para 25,3%. Também houve redução dos níveis de albuminúria, o que foi associado à prevenção da progressão de microalbuminúria. Concluiu-se, ainda, que nesse grupo de pacientes a sitagliptina obteve efeitos benéficos

sobre a PA e o controle glicêmico no período proposto, o que pode oferecer vantagens em longo prazo.<sup>45</sup>

Com relação à vildagliptina, em estudos com ratos com hipertensão induzida pelo excesso de sal houve uma supressão do aumento da PAS e da PAD<sup>46</sup>; já com humanos não apresentou benefícios sobre a diminuição pressórica.<sup>47</sup>

Testes com saxagliptina em ratos hipertensos revelaram que, após 8 semanas de tratamento, houve redução significativa de 5% na PAS e 7% na PAD ( $p < 0,001$ ) em comparação ao placebo, além de reduzir níveis da molécula de adesão intracelular sICAM-1, que é um biomarcador plasmático de inflamação e que está associado à hipertensão e ao aumento de riscos cardiovasculares.<sup>48,49</sup>

Geralmente, os inibidores da DPP-IV apresentam resultados positivos, tanto em animais como com humanos, na redução da PA. Também estão associados à prevenção de lesões em órgãos-alvo, como microalbuminúria e lesões macrovasculares, e à redução da molécula de adesão ICAM-1.

## INIBIDORES DE SGLT2

Os cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) são expressos principalmente no córtex renal, mas também são encontrados em baixos níveis no cérebro e no fígado. São responsáveis por aproximadamente 90% da glicose reabsorvida do túbulo proximal renal para a circulação. A energia necessária para esse transporte é dada pela ativação do transporte de sódio pelo gradiente eletroquímico.<sup>50,51</sup> Os inibidores do SGLT2 (iSGLT2) reduzem a hiperglicemia por meio da inibição da reabsorção renal de glicose, aumentando sua excreção urinária. Esse aumento na excreção de glicose proporciona a esses fármacos uma modesta ação diurética e uma leve depleção de volume e de sódio. Dentre os iSGLT2 encontram-se os C-glicosídeos, como a canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina, lpragliflozina e tofogliflozina. Existem também os compostos classificados como O-glicosídeos, como a sergliflozina, remogliflozina, T-1095A e a florizina. Os representantes testados em animais e humanos e aprovados para o uso são a canagliflozina, a empagliflozina e a dapagliflozina.<sup>52</sup>

A canagliflozina foi o primeiro representante dessa classe aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2013.<sup>50</sup> Naquele ano o estudo CANTATA-M testou o uso de 100 ou 300 mg de canagliflozina contra o placebo por 26 semanas em 584 pacientes com DM2 inadequadamente controlados. Os resultados mostraram que, quando comparados ao placebo, houve redução de 3,7 mmHg ( $p < 0,001$ ) nos valores basais de PAS no grupo canagliflozina 100 mg e de 5,4 mmHg ( $p < 0,001$ ) no grupo canagliflozina 300 mg.<sup>53</sup>

No estudo CANTATA-D2 a eficácia e a segurança da canagliflozina 300 mg foram comparadas com as das itagliptina 100 mg

quando adicionadas à terapia do DM2 de 756 pacientes inadequadamente controlados com metformina em combinação com uma sulfonilureia. Após 52 semanas, o grupo tratado com canagliflozina teve redução de 5,1 mmHg na PAS em comparação à sitagliptina, que alcançou diminuição de 0,9 mmHg ( $p < 0,001$ ). Descontinuações no tratamento foram maiores no grupo sitagliptina, embora os efeitos adversos relatados tenham sido semelhantes. Como conclusão evidenciaram a melhor resposta do iSGLT2 na HbA1c e glicemia de jejum, além da redução, clinicamente relevante, do peso corporal e da pressão arterial.<sup>54</sup>

Para uma análise conjunta dos efeitos da canagliflozina, 2.313 pacientes com DM2 foram avaliados em 4 estudos de 26 semanas: canagliflozina em monoterapia, associada à metformina, combinada com metformina e sulfonilureia ou ainda associada a metformina e pioglitazona. Em todos esses estudos, os pacientes foram tratados com 100 ou 300 mg de canagliflozina ou placebo. Os desfechos dessa análise conjunta incluíram mudanças na PAS e na PAD basais e na proporção de pacientes com PA  $\geq 140/90$  e  $\geq 130/80$  mmHg que alcançaram PA  $< 140/90$  e  $< 130/80$  mmHg. Na população total, foram observadas reduções clinicamente significativas da PA, com o uso de canagliflozina, tanto em monoterapia quanto em associação. O uso de canagliflozina 100 mg reduziu 4 mmHg (IC95% 5,1-2,8 mmHg) na PAS e 1,9 mmHg (IC95% 2,6-1,2 mmHg) na PAD, em comparação ao placebo. As reduções encontradas com o uso da canagliflozina 300 mg foram 4,7 mmHg (IC95% 5,8-3,5 mmHg) na PAS e 1,9 mmHg (IC95% 2,6-1,1 mmHg) na PAD, em comparação ao placebo.<sup>55</sup>

Um estudo mais recente mostrou resultados da análise conjunta de 4 estudos com 26 semanas de tratamento com canagliflozina 100 ou 300 mg, incluindo 2.250 pacientes, dos quais mais da metade eram obesos e cerca de 30% tinham sobrepeso. Aproximadamente 80% dos pacientes tratados com canagliflozina perderam peso em comparação aos 55% no grupo placebo. Cada 1% de redução no peso foi associado à redução de 0,62 mmHg na PAS. Por meio dos dados obtidos nesse estudo, os autores concluíram que o tratamento com canagliflozina foi associado a reduções na HbA1c, no peso corporal e na PAS ( $p < 0,001$ ), que foi, em parte, dependente da perda de peso.<sup>56</sup>

Para avaliar os efeitos do tratamento com canagliflozina em curto prazo, foram estudados 169 hipertensos com PA  $\geq 130/70$  mmHg e  $< 160/110$  mmHg, em tratamento com 1 a 3 anti-hipertensivos em doses estáveis, DM2 com HbA1c entre 7 e 10%, inadequadamente controlados com 1 a 3 hipoglicemiantes também em doses estáveis. Essas medicações em doses estáveis foram mantidas durante o estudo. Após 6 semanas, houve decréscimo na PAS e na PAD pela MAPA, respectivamente, de 4,9 mmHg ( $p = 0,006$ ) e 2,9 mmHg ( $p = 0,005$ ), com canagliflozina apenas em sua dose de 300 mg, em comparação com o

placebo. Foi observado que já houve discreta queda pressórica pela MAPA, mesmo no segundo dia de tratamento. Esses resultados indicaram que canagliflozina reduziu a PA diurna em comparação ao placebo e que as reduções observadas ocorreram rapidamente, logo no início do tratamento.<sup>57</sup>

Empagliflozina é um inibidor altamente seletivo para SGLT2, aprovado em 2014 pelo FDA para o tratamento do DM2.<sup>58</sup> Estudos clínicos com essa droga têm demonstrado reduções na HbA1c, glicemia de jejum e perda de peso sem aumentar significativamente o risco de hipoglicemia. O tratamento com essa medicação também tem promovido quedas nos valores de PAS e PAD tanto em pacientes hipertensos como em normotensos, sendo benéfico na redução de desfechos cardiovasculares.

Para avaliar a eficácia e a segurança da empagliflozina, um estudo selecionou 495 pacientes DM2 com HbA1c entre 6,5 e 9,0%, tratados com metformina em combinação com outro agente antidiabético oral, ou HbA1c entre 7,0 e 10,0%, tratados com metformina em monoterapia. O grupo tratado com metformina em combinação com outro antidiabético oral passou por 4 semanas de *washout* desse outro antidiabético. A primeira fase do estudo consistiu em 2 semanas de tratamento com placebo adicionado à metformina; já na segunda os pacientes foram randomizados para 12 semanas de tratamento com adição de empagliflozina 1, 5, 10, 25 ou 50 mg, sitagliptina 100 mg ou placebo à metformina em dose anteriormente otimizada. Após o período de tratamento o grupo empagliflozina apresentou quedas significativas na HbA1c, na glicemia de jejum e no peso corporal em comparação com o placebo, sendo mais pronunciadas nas doses 10, 25 e 50 mg. Em relação ao controle glicêmico, os resultados foram comparáveis aos encontrados no tratamento com sitagliptina 100 mg, mas a perda de peso e as reduções na PA foram benefícios adicionais encontrados no grupo empagliflozina. Houve uma tendência à redução dose-dependente nas pressões sistólica e diastólica, cujos valores corrigidos pelo placebo foram 0,8; 1,8; 4,2; 6,4 e 3,5 mmHg na PAS para 1, 5, 10, 25 e 50 mg de empagliflozina, respectivamente. As reduções observadas na PAS dos grupos 10 ( $p < 0,05$ ) e 25 mg ( $p < 0,01$ ) de empagliflozina alcançaram significância estatística. Apesar das limitações como a reduzida população ( $n = 495$ ) do estudo, a curta duração do tratamento (12 semanas) e o período de *washout*, que pode não ter sido suficiente, a empagliflozina foi bem tolerada, apresentando poucos eventos adversos relatados que causassem descontinuação do tratamento, sendo levemente maiores apenas para infecções genitais.<sup>59</sup>

O recente estudo EMPA-REG OUTCOME<sup>60</sup> foi desenhado para determinar a segurança cardiovascular a longo prazo da empagliflozina e investigar seu potencial efeito cardioprotetor e seu impacto em desfechos microvasculares em pacientes DM2. Foram avaliados pacientes com HbA1c entre 7 e 9%, que

estavam sem tratamento antidiabético por mais de 12 semanas, ou com HbA1c entre 7 e 10%, apesar da terapia antidiabética, da dieta e dos exercícios. As medicações antidiabéticas foram mantidas, se possível, pelo menos nas primeiras 12 semanas do estudo. Foram recrutados 7.034 pacientes para os tratamentos com duração de: 12 semanas, 52 semanas e uma extensão de mais 12 meses; com 10 ou 25 mg de empagliflozina ou placebo. Os resultados quanto à PA foram publicados recentemente no estudo *EMPA-REG BP*<sup>61</sup>, no qual pacientes DM2 hipertensos — PA 130-159/80-99 mmHg —, tratados com até 2 medicações em doses estáveis por mais de 4 semanas, passaram por 2 semanas de tratamento com placebo, seguido de 12 semanas com empagliflozina 10 ou 25 mg. A medicação anti-hipertensiva podia ser alterada se a PA, durante uma visita clínica, estivesse  $\geq 160/100$  mmHg. Um total de 824 pacientes receberam a medicação em estudo e, ao final do tratamento com ambas as doses de empagliflozina, obtiveram reduções significativas nos valores médios de PAS e PAD pela MAPA de 24 horas. A PAS caiu 3,44 mmHg — IC95% 4,78 – 2,09 — e a PAD 1,36 mmHg — IC95% 2,15 – 0,56 — pelo uso de empagliflozina 10 mg ( $p < 0,001$ ); e com a dose de 25 mg a PAS teve uma queda de 4,16 mmHg — IC95% 5,50 – 2,83 — e a PAD de 1,72 mmHg — IC95% 2,51 – 0,93 — ( $p < 0,001$ ). Os decréscimos foram observados nas aferições diurna e noturna, embora nesta tenha sido notada apenas na dose de 25 mg e de forma menos pronunciada. Quedas similares foram encontradas nas medidas de consultório. Essas mudanças em relação à PA basal foram mais pronunciadas nos pacientes com PA  $\geq 130/80$  mmHg na MAPA de 24 horas.<sup>60,61</sup>

Dapagliflozina é o iSGLT2 mais recentemente aprovado pela União Europeia, em 2012, e nos EUA, em 2014, como alternativa para adição à terapia existente para o DM2.

252 pacientes diabéticos com insuficiência renal moderada foram randomizados para 24 semanas de tratamento com 5 ou 10 mg/dia de dapagliflozina ou placebo em adição ao regime antidiabético original. Os pacientes que completaram essa fase de estudo foram conduzidos a um período de 28 semanas de extensão, recebendo terapia de resgate se a HbA1c fosse  $> 8\%$ . O grupo que finalizou o período de extensão foi elegível para 52 semanas de extensão adicional e recebeu terapia de resgate caso a HbA1c fosse  $> 7,5\%$  entre as semanas 52 e 76, e se fosse  $> 7\%$  entre as semanas 76 a 104. Decréscimos na PA foram observados desde a primeira semana, sendo 6,83 mmHg para PAS e 2,53 mmHg para PAD no grupo dapagliflozina 10 mg, quando comparado aos seus valores basais. Na semana 52, os decréscimos foram geralmente estáveis — 6,73 e 2,91 mmHg para PAS e PAD, respectivamente, no grupo dapagliflozina 10 mg — e atenuados nas semanas seguintes. As mudanças observadas na PA basal foram atribuídas ao efeito cumulativo

da perda de peso, diurese e natriurese, não sendo diretamente dependente do controle glicêmico.<sup>62</sup>

O estudo clínico mais longo sobre um iSGLT2 em comparação com uma sulfonilureia consistiu em 52 semanas com extensões para 104 e 208 semanas. Um total de 816 pacientes foram randomizados para receber dapagliflozina — 2,5; 5 ou 10 mg — ou glipizida — 5, 10 ou 20 mg — em combinação com a metformina — 1550-2500 mg/dia —, além de recomendações para mudanças no estilo de vida. Decréscimos significativos na PAS, em comparação aos valores basais, foram encontrados na semana 52 no grupo dapagliflozina, sendo mantidos nos períodos de extensão — 3,67 mmHg, IC95% 5,92 – 1,41. Este estudo mostrou que dapagliflozina promoveu controle glicêmico e benefícios adicionais como perda de peso e redução da PAS, além de sugerir que a baixa taxa de eventos adversos relatados pelo uso de iSGLT2 não tem impacto na tolerabilidade do tratamento com dapagliflozina em longo prazo nesse grupo de pacientes.<sup>63</sup>

Um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 24 semanas de intervenção mais 28 semanas de extensão, procurou avaliar os efeitos da dapagliflozina na redução de HbA1c, peso corporal e PAS em 922 pacientes com alto risco cardiovascular. Os pacientes receberam dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo em adição às medicações do tratamento preexistente. Houve redução significativa de HbA1c, peso corporal e PAS, sendo esta observada nas semanas 8 (1,97 mmHg), 24 (1,95 mmHg) e 52 (3,58 mmHg) –  $p < 0,001$ .<sup>64</sup>

Uma análise combinada de 13 estudos clínicos com dapagliflozina controlados por placebo avaliou o efeito dessa droga sobre a PA de pacientes DM2, divididos entre hipertensos e normotensos. Os indivíduos avaliados receberam 10 mg/dia da droga ou placebo, em monoterapia ou adicionados a outras medicações antidiabéticas, durante 24 semanas. Nos dados para a população geral foram encontradas quedas modestas tanto da PAS quanto da PAD desde a primeira semana de intervenção, tendo se estabilizado logo em seguida. Entre os não hipertensos tratados com dapagliflozina, a PA permaneceu relativamente

constante, o que não ocorreu com aqueles tratados com placebo, nos quais foi constatado seu aumento. As reduções foram mais pronunciadas no grupo de hipertensos tratados com dapagliflozina — 3,6 (IC95% 4,9 – 2,4) e 1,2 mmHg (IC95% 2,0 – 0,4) para PAS e PAD, respectivamente — subtraídos do placebo.<sup>65</sup>

Outros ensaios clínicos sobre a dapagliflozina ainda estão em andamento. Dentre eles podemos citar o *DECLARE*, que pretende analisar os benefícios do tratamento com essa droga em longo prazo e larga escala. Sua publicação está prevista para 2019.<sup>66</sup>

## CONCLUSÃO

A ocorrência simultânea de DM2 e hipertensão aumenta o risco de AVC, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, retinopatia, nefropatia e, possivelmente, neuropatia, esta sendo considerada a mais perigosa.<sup>67</sup> Levando-se em conta a prevalência e relevância dessas doenças, dados sobre terapias que se destacam por promover benefícios a esse grupo de pacientes são de grande interesse, na prática clínica, para seu tratamento (Tabela 1).

Portanto, concluímos que a classe das sulfonilureias, a mais antiga no tratamento do DM2, apresenta dados escassos em relação à PA e demonstrou não ser eficaz na sua redução. Os resultados encontrados para as biguanidas, classe consagrada como terapia inicial do DM2, são controversos, sendo mais pronunciados em ratos do que em humanos; mesmo para estudos que encontraram redução significativa da PA, esta mostrou-se discreta. Os efeitos demonstrados pelas tiazolidinedionas foram discrepantes, mas, em geral, benéficos sobre a PA. Apesar disso, algumas reações adversas de natureza cardiovascular parecem tornar o uso desses fármacos menos vantajoso. Os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase apresentaram pequenos decréscimos nos valores de PA. Em geral, a classe dos inibidores da DPP-IV revelou dados positivos, tanto em animais como em humanos, para a maioria dos fármacos, principalmente sobre a PAS. Apesar de não parecerem tão relevantes em relação à PAD, esses fármacos demonstraram efeito protetor para lesões vasculares.

**Tabela 1.** Efeitos pressóricos e glicêmicos das classes de hipoglicemiantes orais.

Classe	Antidiabéticos orais					
	PAS	PAD	MAPA	HbA1c	Glicemia em jejum	Perda de peso
Sulfonilureias	-	+	-	++	+	-
Biguanidas*	+	+	+	++	++	++
Inibidores da $\alpha$ -Glicosidase	++	+	+	++	+	++
Tiazolidinedionas**	++	++	+	++	+	-
Inibidores de DPP-IV	+	+	+	+	+	-
Inibidores de SGLT2	+++	++	++	+++	+++	+++

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; DPP-IV: Dipeptidil-peptidase-IV; SGLT2: Cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (Sodium-glucose cotransporter type 2); (-): resultado não significativo; (+): resultado regular; (++) : resultado bom; (+++) : resultado significativo; (\*) : resultados para metformina; (\*\*): efeitos mais pronunciados para pioglitazona.

Em relação aos iSGLT2, a mais nova classe de antidiabéticos orais atualmente disponível, seus representantes demonstraram benefícios sobre a PA em grupos de populações diversas, inclusive pacientes com danos renais. Novos estudos clínicos em andamento prometem trazer importantes contribuições em relação a essa classe de hipoglicemiantes.

Para pacientes diabéticos com HA sistêmica, o conhecimento das possibilidades terapêuticas dos hipoglicemiantes orais e de suas eventuais ações sobre a PA é de suma importância para um tratamento mais adequado com melhor controle tanto glicêmico quanto pressórico.

## REFERÊNCIAS

- Kabakov E, Norymberg C, Osher E, Koffler M, Tordjman K, Greenman Y, et al. Prevalence of hypertension in type 2 diabetes mellitus: impact of the tightening definition of high blood pressure and association with confounding risk factors. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(2):95-101.
- Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012;380(9841):601-10.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
- Borne AT, Truett AA, Monteiro MP, Volaufova J, West DB. Changes in skeletal muscle vascular resistance with weight gain: associations with insulin and sympathetic activity. *Obes Res*. 1999;7(1):68-75.
- Brands MW, Fitzgerald SM. Chronic intravenous glucose infusion causes moderate hypertension in rats. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 1):99-102.
- Baquero AF, Gilbertson TA. Insulin activates epithelial sodium channel (ENaC) via phosphoinositide 3-kinase in mammalian taste receptor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(4):C860-71.
- Leung KK, Leung PS. Effects of hyperglycemia on angiotensin II receptor type 1 expression and insulin secretion in an INS-1E pancreatic beta-cell line. *JOP*. 2008;9(3):290-9.
- McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(1):59-66.
- Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):569-82.
- Malachias MVB, Souza VKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl.3):1-83.
- Riefflin A, Ayyagari U, Manley SE, Holman RR, Levy JC. The effect of glibenclamide on insulin secretion at normal glucose concentrations. *Diabetologia*. 2015;58(1):43-9.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
- Simo R, Guerci B, Scherthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzmán J, Dotta F, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:116.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
- Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*. 2008;57(2):306-14.
- Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-54.
- Kosegawa I, Katayama S, Kikuchi C, Kashiwabara H, Negishi K, Ishii J, et al. Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rats via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res*. 1996;19(1):37-41.
- Bhalla RC, Toth KF, Tan E, Bhatti RA, Mathias E, Sharma RV. Vascular effects of metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens*. 1996;9(6):570-6.
- Majithiya JB, Balaraman R. Metformin reduces blood pressure and restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*. 2006;78(22):2615-24.
- Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Antihypertensive effects of metformin in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271(3):1334-7.
- Muntzel MS, Hamidou I, Barrett S. Metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1999;33(5):1135-40.
- Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res*. 2014;164(6):452-9.
- Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med*. 1997;242(5):407-12.
- Helvacı MR, Sevinc A, Camcı C, Yalcın A. Treatment of white coat hypertension with metformin. *Int Heart J*. 2008;49(6):671-9.
- Amador-Licona N, Guizar-Mendoza J, Vargas E, Sánchez-Camargo G, Zamora-Mata L. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2000;31(6):571-5.
- Uehara MH, Kohlmann NE, Zanella MT, Ferreira SR. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3(5):319-25.
- Kalra S. Alpha Glucosidase inhibitors. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(4):474-6.
- Rosenbaum P, Peres RB, Zanella MT, Ferreira SR. Improved glycemic control by acarbose therapy in hypertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(8):877-84.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486-94.
- Swislocki A, Lardinois CK, Starich GH. Acarbose attenuates Basal and postprandial insulin concentrations but fails to lower blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007;5(4):297-304.
- Chogtu B, Singh NP, Chawla S, Gupta U. Impact of glitazones on metabolic and haemodynamic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2009;50(4):395-9.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
- Kaufman LN, Peterson MM, DeGrange LM. Pioglitazone attenuates diet-induced hypertension in rats. *Metabolism*. 1995;44(9):1105-9.
- Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccini MN, et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res*. 2005;28(11):917-24.
- Wilcox R, Bousser mg, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38(3):865-73.
- de Rivas B, Luque M, Martell N, Fernández C, Fernández-Cruz A. Pioglitazone decreases ambulatory blood pressure in type 2 diabetics with difficult-to-control hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(7):530-7.
- Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A, et al. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial (the RECORD study). *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:10.
- Kroese JM, Mooij CF, van der Graaf M, Hermus AR, Tack CJ. Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):887-94.
- Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, Tanaka T, Yamashita J, Chun TH, et al. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis*. 2001;158(1):113-9.
- Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004;43(2):297-305.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
- Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*. 2006;73(2-3):142-50.
- Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(5):592-8.
- Ogawa S, Ishiki M, Nako K, Okamura M, Senda M, Mori T, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med*. 2011;223(2):133-5.

45. Nakamura T, Yoshitaka Iwanaga, Yuki Miyajji, Ryuji Nohara, Takao Ishimura, Shunichi Miyazaki. Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):54.
46. Sufiun A, Rafiq K, Fujisawa Y, Rahman A, Mori H, Nakano D, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on circadian blood pressure during the development of salt-dependent hypertension in rats. *Hypertens Res*. 2015;38(4):237-43.
47. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M. Beneficial Effects of Vildagliptin on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(3):223-8.
48. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Ciszewski A, Corbalan JJ, Malinski T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):467-73.
49. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
50. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262-75 e9.
51. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-31.
52. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):81-6.
53. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):372-82.
54. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15.
55. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):875-82.
56. Cefalu WT, Stenlof K, Leiter LA, Wilding JP, Blonde L, Polidori D, et al. Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA1c and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(6):1183-7.
57. Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo A, Kawaguchi M, Vijapurkar U, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(1):43-52.
58. Munir KM, Davis SN. Differential pharmacology and clinical utility of empagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2016;8:19-34.
59. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnett S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(12):1154-60.
60. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102.
61. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420-8.
62. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-71.
63. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581-90.
64. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1218-27.
65. Sjostrom CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(5):352-8.
66. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARET/IMI58), NCT01730534. Available from: <http://clinicaltrials.gov>
67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.

# Manejo clínico da pré-hipertensão

## Pre-hypertension clinical management

Eduardo Costa Duarte Barbosa<sup>1</sup>, Weimar Kunz Sebba Barroso<sup>2</sup>,  
Maria Emília Figueiredo Teixeira<sup>2</sup>, Rayne Fagundes<sup>2</sup>

### RESUMO

Há uma evidente mudança de paradigma em relação ao entendimento da elevação da pressão arterial como consequência de uma série de alterações estruturais e funcionais em nossas artérias. Pequenos aumentos nos valores pressóricos concorrem ao longo de vários anos para o aumento da morbimortalidade cardiovascular. Nesse contexto, discute-se, hoje, a necessidade de, além do tratamento não medicamentoso, utilizar fármacos anti-hipertensivos em alguns cenários da pré-hipertensão (PH). Talvez a perspectiva seja de atuar impedindo a elevação da pressão arterial sem ter de aguardar que danos ao nosso sistema cardiovascular já tenham acontecido.

### PALAVRAS-CHAVE

Pré-hipertensão; tratamento farmacológico; manejo clínico.

### ABSTRACT

There is a clear paradigm shift in understanding the elevation of blood pressure because of a series of structural and functional changes in our arteries. Small increases in blood pressure values contribute over several years to the increase of cardiovascular morbidity and mortality. In this context, nowadays we discuss the need, in addition to non-drug treatment, of antihypertensive drugs in some scenarios of prehypertension. Perhaps the perspective is of acting to prevent the elevation of blood pressure without having to wait for damage to our cardiovascular system that has already happened.

### KEYWORDS

Prehypertension; drug therapy; clinical management.

### EPIDEMIOLOGIA DA PRÉ-HIPERTENSÃO

A mudança na classificação da pressão arterial, com a inclusão do termo pré-hipertensão (PH) ocorreu na publicação do consenso americano (JNC7) em 2003, quando a PH foi definida como pressão arterial sistólica (PAS) entre 120 e 139 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) entre 80 e 89 mmHg.<sup>1,2</sup> No Brasil, o termo PH voltou a ser utilizado nos posicionamentos e nas diretrizes após a publicação, em 2014, do posicionamento do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>3,4</sup>

É uma condição que ocorre em todos os sexos, etnias e idades, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Sua prevalência varia, em média, de 22 a 38% (Figura 1).<sup>4</sup>

O pré-hipertenso apresenta risco aumentado de desenvolver hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças ou complicações cardiovasculares em comparação com indivíduos com pressão normal ( $\leq 120/80$  mmHg).<sup>4,5</sup>

A taxa de transição da PH para HAS depende de vários fatores, incluindo o tempo de seguimento da população. Em estudos mais longos se observa maior percentual e, entre os pré-hipertensos, há um subgrupo mais vulnerável à rápida progressão para a hipertensão.<sup>2</sup> Entre 40 e 49 anos, 4 a cada 5 pré-hipertensos (80%) desenvolverão hipertensão arterial num prazo de 10 anos.<sup>6</sup>

Fatores como etnia também exercem influência nessa progressão. Os negros apresentam 35% de maior risco com velocidade mais acelerada; 50% de transição para hipertensão em 1,7 anos, enquanto nos brancos 50% de transição ocorre em 2,7 anos.<sup>7</sup>

### ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NO PRÉ-HIPERTENSO

Pacientes pré-hipertensos têm risco de doenças arteriais coronárias, acidente vascular cerebral (AVC) e doenças cardiovasculares (DCV) aumentados, em comparação aos normotensos (Figura 2).<sup>2,4</sup>

Recebido: 08/08/2017. Aceito: 01/09/2017.

<sup>1</sup>Liga de Combate à Hipertensão de Porto Alegre, Hospital Mãe de Deus – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Liga de Hipertensão Arterial, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência para: Eduardo Costa Duarte Barbosa – Rua Costa, 30, cj. 408 – CEP: 90110-270 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: edubarbosa@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Os pré-hipertensos, independentemente se o início ocorreu de maneira precoce ou tardia ao longo da vida, que não progrediram para a HAS têm menores riscos de DCV. Esse dado reforça a importância de adotar estratégias para impedir essa progressão.<sup>9</sup> Mudanças no estilo de vida visando a redução da pressão

arterial e do risco cardiovascular são indicadas a todos os tipos de pré-hipertensos.<sup>9</sup>

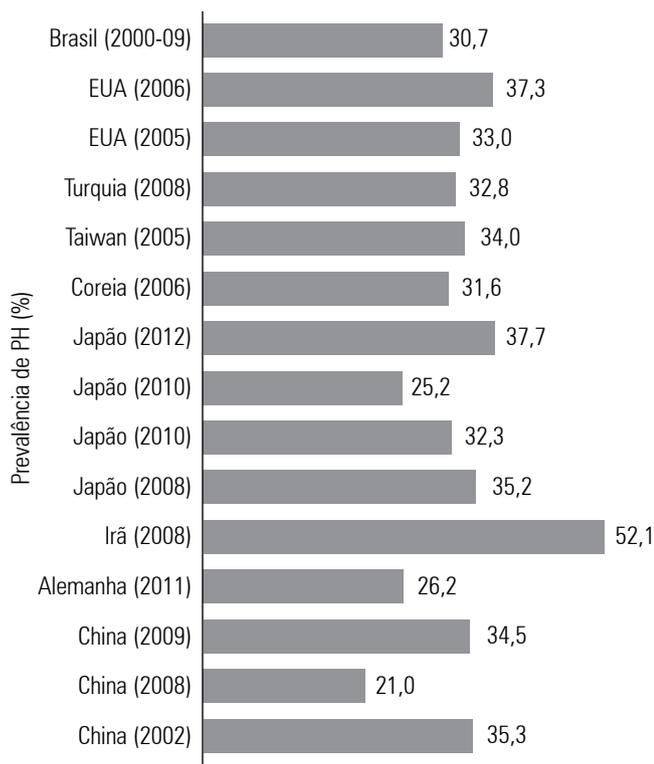
### ENVELHECIMENTO VASCULAR E ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

O envelhecimento vascular é um processo natural decorrente do avanço da idade que justifica o aumento do risco de hipertensão arterial nos indivíduos mais velhos em decorrência, entre outros fatores, do aumento na rigidez arterial.<sup>10</sup>

Nesse processo natural ocorre uma falha no equilíbrio entre as moléculas vasodilatadoras (acetilcolina, prostraciclina, bradicinina, fator de crescimento endotelial, óxidos nítricos) e os mediadores relacionados à vasoconstrição, à inflamação e à trombose (angiotensina, prostaglandinas, tromboxanas, inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico), aumentando o risco cardiovascular.<sup>11</sup>

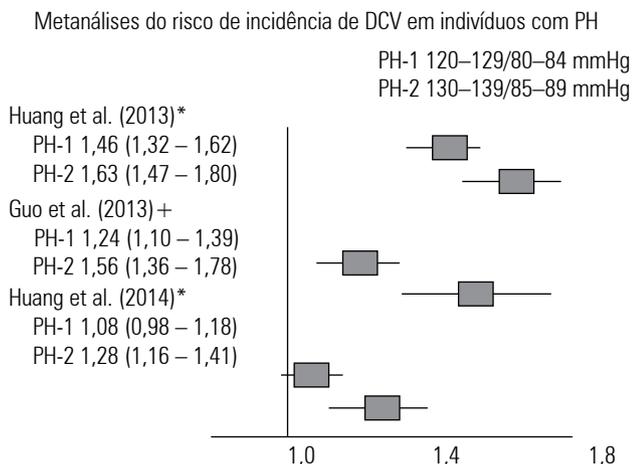
O envelhecimento da aorta e das grandes artérias (centrais) causa perda da elasticidade e favorece o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e doenças microvasculares em órgãos como cérebro e rins. O principal elemento patofisiológico desse envelhecimento é o fenômeno da arteriosclerose, que inclui alterações estruturais na espessura de camada médio-intimal e alterações funcionais na rigidez arterial, ondas de reflexão e disfunções endoteliais.<sup>12</sup>

Doenças como diabetes, insuficiência renal crônica e aterosclerose generalizada podem acelerar o envelhecimento da aorta e das artérias centrais devido ao desenvolvimento precoce da rigidez arterial. Por outro lado, o envelhecimento vascular pode ser retardado pela adoção de um estilo de vida saudável, incluindo mudanças na alimentação e redução na ingestão de sal.<sup>13</sup>



PH: pré-hipertensão. Fonte: Malachias et al.<sup>4</sup>

**Figura 1.** Prevalência da pré-hipertensão.



\*DCV fatal e não fatal; + DCV fatal

DVC: doenças cardiovasculares; PH: pré-hipertensão. Fonte: Malachias et al.<sup>4</sup>

**Figura 2.** Risco de incidência de doença cardiovascular em pré-hipertensos.

### O QUE MOSTRAM OS TRIALS E METANÁLISES

O TROPHYtrial, um dos primeiros a avaliar o tratamento dos pacientes pré-hipertensos, usou candesartana em doses fixas de 16 mg *versus* placebo para avaliar o risco de evolução para HAS. Houve redução relativa do risco de desenvolver hipertensão de 66,3% no grupo que recebeu candesartana após 2 anos de seguimento, momento em que cessou o uso da medicação. Após mais 2 anos sem medicamentos, o grupo foi reavaliado, mostrando diminuição relativa de 15,6% do risco de desenvolver hipertensão arterial no grupo inicialmente randomizado para tratamento medicamentoso.<sup>14</sup>

O PHARAOtrial avaliou o uso do ramipril na prevenção de HAS em pacientes com diagnóstico de PH. Foram considerados 1.008 pacientes (505 ramipril × 503 placebo) com seguimento de 3 anos, mostrando redução do risco de desenvolvimento de HAS no grupo em uso dessa substância, porém sem redução de eventos vasculares ou cerebrovasculares.<sup>15</sup>

O CAMELOTtrial comparou o uso de amlodipino, enalapril e placebo em pacientes não hipertensos portadores de doença

arterial coronária (DAC) e apontou, após 2 anos, redução da PA e menor incidência de eventos cardiovasculares nos grupos que receberam medicamentos.<sup>16</sup>

Thompson et al., em metanálise, avaliaram os efeitos do uso de anti-hipertensivos em normotensos e pré-hipertensos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, por meio do estudo de 25 trials. Concluíram que, entre os já portadores de DCV, o uso de anti-hipertensivos reduziu o risco de AVC, insuficiência cardíaca (IC), desfechos cardiovasculares compostos e mortalidade por todas as causas.<sup>17</sup>

Thomopoulos et al., em metanálise publicada em 2017, avaliaram 24 ensaios clínicos com pré-hipertensos e normotensos, com um total de 47.991 indivíduos examinados. E concluíram que em pessoas com risco cardiovascular alto deve-se considerar o tratamento medicamentoso.<sup>18</sup>

As evidências aqui apresentadas demonstram que a PH deve ser considerada como causadora de lesões arteriais, com conseqüentes lesões retinianas, renais e cardiovasculares. É inegável a importância da mudança de estilo de vida nesses pacientes, intervenção capaz de retornar os valores pressóricos aos níveis normais desde que haja uma boa adesão. Esse deve ser o primeiro tratamento instituído. Naqueles em que essa interferência não foi eficaz e ainda nos pré-hipertensos de risco cardiovascular alto ou muito alto, deve-se considerar o tratamento farmacológico.

#### RACIONAL PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Em pré-hipertensos avaliados quanto à rigidez arterial, por meio da velocidade de onda de pulso e *augmentation index*, verificou-se piora desses parâmetros.<sup>19</sup> Resultados semelhantes foram encontrados em estudo recente realizado no Japão, no qual observou-se que a PH acelera o espessamento vascular das artérias de médio e largo calibre.<sup>20</sup> Ainda, indivíduos pré-hipertensos, comparados aos normotensos, apresentam diferentes perfis hemodinâmicos (aumento da resistência e redução da complacência vascular), morfológicos (espessamento médio-intimal carotídeo) e bioquímicos (aumento das dosagens séricas de ácido úrico, triglicérides e glicose), bem como diferente regulação autonômica.<sup>21</sup>

Ocorre também maior incidência de lesões em órgãos-alvo nesse perfil de pacientes em relação aos não hipertensos.<sup>22-25</sup>

Em 2001, foi publicado trabalho demonstrando aumento do risco cardiovascular nesses indivíduos, momento em que se iniciou o debate relativo à necessidade de tratamento medicamentoso para esses pacientes.<sup>25</sup> Nos anos subsequentes essa discussão ganhou maior força em uma série de publicações com a argumentação de que o tratamento com medicação anti-hipertensiva deve ser instituído para os pacientes pré-hipertensos portadores de alto ou muito alto risco cardiovascular, tanto na prevenção primária quanto na secundária de eventos.<sup>3,18,26</sup>

#### MELHORES DROGAS EM MONOTERAPIA OU COMBINAÇÕES

O trial CAMELOT comparou o uso de amlodipino ou enalapril *versus* placebo em pacientes não hipertensos portadores de DAC. A média da PA inicial foi de 129 × 78 mmHg para todos os grupos. Após 24 meses, o grupo placebo apresentou aumento de 0,7/0,6 mmHg da pressão arterial, e houve redução de 4,8/2,5 mmHg e 4,9/2,4 mmHg nos grupos amlodipino e enalapril, respectivamente – todos com significância estatística. Ambos os grupos em uso de medicações apresentaram menor incidência de eventos cardiovasculares, porém somente o grupo em uso de amlodipino apresentou significância estatística para os resultados.<sup>16</sup>

Outro estudo avaliou, por meio de seguimento de três anos, o efeito de telmisartana e indapamida em monoterapia, comparadas ao grupo controle utilizando placebo, na modificação da prevalência de síndrome metabólica em pacientes pré-hipertensos. Ao final, as duas drogas foram eficazes no controle pressórico e exerceram leve influência no controle da síndrome metabólica, em comparação com o placebo.<sup>27</sup>

Recentemente ficou demonstrado que o tratamento do paciente pré-hipertenso com combinação de fármacos foi capaz de reduzir a incidência de HAS, assim como diminuir a massa do ventrículo esquerdo (desfecho intermediário).<sup>28</sup>

Existem diferenças sutis entre as classes de drogas anti-hipertensivas em relação aos diferentes desfechos cardiovasculares, ou seja, quando o objetivo é evitar um desfecho específico em um determinado indivíduo, pode-se optar por determinada classe ou combinação. As diferenças mais destacadas são: os diuréticos (indapamida e clortalidona) se mostram superiores na prevenção de insuficiência cardíaca; os antagonistas de canal de cálcio são superiores na prevenção de AVC, mas inferiores na prevenção de IC, e os inibidores da enzima conversora de angiotensina são mais eficazes na prevenção de doença aterosclerótica e coronária.<sup>29,30</sup>

Recente estudo randomizado, internacional, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado, que incluiu mais de 1.490 pacientes, avaliou a combinação fixa de perindopril 3,5 mg com amlodipino 2,5 mg em dose única diária e demonstrou que uma das vantagens da terapia combinada em baixas doses como etapa inicial do tratamento é a obtenção da mesma efetividade na redução da pressão arterial e a conseqüente proteção cardiovascular, mas com menor incidência de efeitos adversos, incluindo o edema de membros inferiores, o que é possível devido aos mecanismos de ação sinérgicos e que se potencializam.<sup>31</sup>

#### REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
2. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension-prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):289-300.

3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. Posicionamento Brasileiro sobre Pré-hipertensão, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada: diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):110-9.
4. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2016;107:1-83.
5. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines of the Management of Arterial Hypertension and related Comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35:1529-45.
6. Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J Hum Hypertens.* 2008;22(1):48-50.
7. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in African Americans. *Hypertension.* 2011;58(4):579-87.
8. Niiranen TJ, Larson MG, McCabe EL, Xanthakis V, Vasani RS, Cheng S. Prognosis of Prehypertension Without Progression to Hypertension. *Circulation.* 2017;136(13):1262-4.
9. Egan BM, Julius S. Prehypertension: risk stratification and management considerations. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(5):359-66.
10. Ghebreyes YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, et al. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. *Transl Med (Sunnyvale).* 2016;6(4).
11. Terentes-Prinzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension.* 2017;70(5):1057-64.
12. Safar ME, Frohlich ED. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. Berlin: Karger; 2007.
13. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Vascular Ageing and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:253-8.
14. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1685-97.
15. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008 Jul;26(7):1487-96. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ff8864
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217-25.
17. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(9):913-22. DOI: 10.1001/jama.2011.250
18. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(11):2150-60.
19. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, Baltaci D, Karaman K, Durmus I, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(2):84-9. DOI: 10.3109/10641960902993103
20. Tomiyama H, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yoshida M, Shiina K, et al. Effects of aging and persistent prehypertension on arterial stiffening. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):130-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.028
21. Lewandowski J, Artyszuk Ł, Ostrowski F, Ciszewski J, Puchalska L, Abramczyk P. Individuals with high-normal blood pressure have different metabolic and haemodynamic characteristics to those with optimal blood pressure. *Kardiol Pol.* 2012;70(3):252-8.
22. Bo S, Gruden G, Charbonnier E, Martorana M, Gambino R, Cassader M, et al. High-normal blood pressure and impaired renal function. A prospective study in a population-based cohort. *Minerva Med.* 2014;105(3):211-9.
23. Grassi G, Buzzi S, Dell'Oro R, Mineo C, Dimitriadis K, Seravalle G, et al. Structural alterations of the retinal microcirculation in the "prehypertensive" high-normal blood pressure state. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2375-81.
24. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, et al. The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014 Apr;30(4):699-711. DOI: 10.1007/s10554-014-0382-3
25. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-7.
26. Fuchs FD. Prehypertension: the rationale for early drug therapy. *Cardiovasc Ther.* 2010 Dec;28(6):339-43. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00167.x
27. Peng J, Zhao Y, Zhang H, Liu Z, Wang Z, Tang M, et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertens Res.* 2015 Feb;38(2):123-31. DOI: 10.1038/hr.2014.148
28. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, Scala LC, Whelton PK, Mosele F, et al. Effectiveness of Chlorthalidone Plus Amiloride for the Prevention of Hypertension: The PREVER-Prevention Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004248. DOI: 10.1161/JAHA.116.004248
29. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015 Jul;33(7):1321-41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614
30. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. I Posicionamento Brasileiro sobre Combinação de Fármacos Anti-Hipertensivos. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3):203-10.
31. Laurent S, Parati G, Chazova I, Sirenko Y, Erglis A, Laucevicius A, et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertension.* 2015;33:653-61.

# Hipertensão arterial de baixo risco cardiovascular

## Low cardiovascular risk hypertension

Weimar Kunz Sebba Barroso<sup>1</sup>, Eduardo Costa Duarte Barbosa<sup>2</sup>, Maicon Borges Euzébio<sup>1</sup>, Wátila de Moura Souza<sup>1</sup>, Ariel Bueno da Fonseca<sup>1</sup>, Rayne Ramos Fagundes<sup>1</sup>

### RESUMO

O hipertenso de baixo risco cardiovascular (CV) equivale ao indivíduo estágio I sem nenhum fator de risco associado. Representa um estrato frequente no cenário da doença hipertensiva e muitas vezes subestimado em relação ao tratamento e controle adequado dos níveis pressóricos. Nos últimos anos, diversas publicações demonstraram a importância de diagnosticar de forma precoce, bem como tratar e controlar a pressão arterial (PA) nesses indivíduos assim que seu diagnóstico seja confirmado, pois a demora em atingir as metas caracteriza, em médio e longo prazos, um aumento no risco absoluto e também no risco residual para os principais desfechos CVs.

### PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores; análise de onda de pulso; doenças cardiovasculares.

### ABSTRACT

Hypertensive patients with low cardiovascular risk correspond to stage 1 without any associated risk factors. They represent a common stratum in the scenario of hypertensive syndrome and are often underestimated regarding their treatment and blood pressure control. In the last years, several publications have demonstrated that it is important to diagnose and treat as soon as possible these patients, since the delay in achieving blood pressure targets increases absolute and residual risk in the medium- and long-term follow-up period for the main cardiovascular outcomes.

### KEYWORDS

Biomarkers; pulse wave analysis; cardiovascular diseases.

### CONCEITO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A classificação da pressão arterial (PA) de acordo com a medida casual em indivíduos adultos (> 18 anos) é definida como normal quando a pressão arterial sistólica (PAS) é  $\leq 120$  mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD)  $\leq 80$  mmHg; pré-hipertensão, quando a PAS é 121 a 139 mmHg e/ou PAD de 81 a 89 mmHg; hipertensão estágio I, quando a PAS é 140 a 159 mmHg e/ou PAD de 90 a 99 mmHg; hipertensão estágio II, quando a PAS é 160 a 179 mmHg e/ou PAD de 100 a 109 e hipertensão estágio III, quando a PAS é  $\geq 180$  mmHg e/ou PAD  $\geq 110$  mmHg.<sup>1</sup>

A estratificação de risco para desfechos cardiovasculares (CVs) em hipertensos é uma importante ferramenta para a predição dos finais futuros, assim como para o estabelecimento da estratégia terapêutica e das metas de controle da PA.<sup>2</sup> Define-se como hipertenso de baixo risco CV aquele que se encontra no estágio I e não apresenta fatores de risco (FR), lesões em órgãos-alvo (LOA) ou doença cardiovascular (DCV) associada (Quadro 1).<sup>1</sup>

Novos modelos de estratificação de risco, especialmente nos indivíduos de risco baixo e moderado, têm sido avaliados e

descritos com o objetivo de melhorar a acurácia, seja no cenário da prevenção primária ou secundária. Para esse fim, modelos de avaliação a partir de métodos com biomarcadores têm sido cada vez mais estudados.<sup>3,4</sup>

O escore de risco de Framingham, de Reynolds, o escore de risco global (ERG) e o escore pelo tempo de vida são as métricas de risco tradicionais mais utilizadas. O ERG é o mais indicado para ser usado em indivíduos de baixo risco.<sup>2</sup>

Classicamente são considerados de baixo risco os indivíduos com probabilidade menor do que 5% de apresentar, em 10 anos, os principais eventos CVs, como doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) ou insuficiência cardíaca (IC) e que não apresentam histórico familiar de doença CV.<sup>5</sup>

### ENVELHECIMENTO VASCULAR

A população mundial está envelhecendo. Praticamente todos os países apresentam um perfil de notável crescimento tanto no número quanto na proporção de idosos. Estes têm vivido mais,

Recebido: 08/08/2017. Aceito: 01/09/2017.

<sup>1</sup>Liga de Hipertensão Arterial, Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência para: Weimar Kunz Sebba Barroso – Rua T58, 315, sala 109 – Setor Bueno – CEP: 74223-130 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: sebbabarroso@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

ao passo que as alterações naturais da senescência são mais presentes e as doenças crônicas têm maior prevalência e risco.<sup>6</sup>

O envelhecimento está associado a mudanças estruturais, funcionais e mecânicas nas artérias.<sup>7</sup> O endotélio tem importante papel de modulador do tônus, da estrutura, da barreira e da função vascular. Sob condições fisiológicas, seus mediadores causam vasodilatação e garantem a homeostase vascular. No entanto, com o aumento da idade, o papel modulador do endotélio não pode ser preservado e ocorre um desequilíbrio entre vasoproteção e dano vascular.<sup>8,9</sup>

Contudo, a presença de predisposição genética e de fatores de risco CVs, além do processo inflamatório exacerbado, concorre para uma aceleração do envelhecimento vascular e pode precipitar uma série de doenças relacionadas. Também pode ser afetado alterações intrínsecas, evidentes nas células vasculares envelhecidas, mas podendo acontecer precocemente no contexto da doença aterosclerótica e que evidencia a estreita associação do envelhecimento e da doença vascular. Entre os fatores genéticos, a atenuação dos telômeros, presentes nos cromossomos (a perda de telômeros é conhecida por desencadear a resposta de danos ao DNA) pode causar senescência celular, disfunção mitocondrial, danos ao DNA, alterações epigenéticas, perda de organização nuclear.<sup>10</sup>

Entre as teorias mais aceitas sobre o mecanismo de envelhecimento, destaca-se a dos radicais livres, descrita inicialmente por Harman, que se baseia no conceito de que as espécies reativas de oxigênio produzidas durante o metabolismo aeróbico normal tendem a se acumular com a idade e resultam em danos oxidativos ao DNA genômico, às proteínas e às células.<sup>11,12</sup>

O risco de desenvolver DCV agudas e crônicas aumenta com a idade, uma vez que ocorre espessamento da parede vascular e diminuição do óxido nítrico, culminando com o desarranjo da homeostase vascular.<sup>13</sup> Se associado a estressores ambientais, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou ativação do sistema nervoso simpático, os processos moleculares próprios da vasculatura são prejudicados, levando à disfunção endotelial (precursora da aterosclerose), à remodelação vascular, à inflamação, à deposição de matriz extracelular, à fibrose e à calcificação. Tais eventos colaboram para a lesão vascular, o

que leva ao aumento da resistência periférica total em artérias periféricas e da rigidez vascular.<sup>3,13</sup>

As mudanças na função e no estado redox das células musculares lisas vasculares também contribuem para o remodelamento vascular. Com o aumento da idade, a formação de radicais livres provoca deterioração da cascata de sinalização de óxido nítrico, altera e ativa o metabolismo da prostaglandina, e promove novas modificações oxidativas de proteínas pós-tradicionais, que interferem nas vias de sinalização vascular e celular, resultando em disfunção vascular.<sup>14-16</sup>

Muitas alterações estruturais e mecânicas foram observadas na vasculatura envelhecida, como o aumento na espessura da camada médio-intimal, que é fortemente associado ao envelhecimento e também é um preditor de eventos CVs.<sup>17,18</sup>

Para a avaliação da rigidez arterial, a velocidade de onda de pulso (VOP) constitui uma das metodologias com melhor relação custo efetividade e reprodutibilidade, e apresenta, hoje, grau de recomendação e nível de evidência IIa/A, com ampla divulgação nas diversas diretrizes de hipertensão arterial.<sup>1,4,19</sup> A rigidez arterial central pode ser estimada pela VOP entre a artéria carótida comum e a artéria femoral comum. Essa medida é o padrão-ouro para a medição da rigidez arterial, uma vez que avalia as artérias da aorta por meio da via aorto-ílica, incluindo grandes ramos, que são essenciais na carga hemodinâmica.<sup>20,21</sup>

A elevação da VOP aumenta em ambos os sexos com o envelhecimento e é determinada pela PA média e pela tensão intrínseca da parede arterial. À medida que a rigidez aumenta, a pressão sistólica central se eleva e a pressão diastólica cai, com consequente crescimento da pressão de pulso.<sup>7,16</sup>

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

As doenças CVs e suas manifestações agudas e crônicas, como infarto do miocárdio, AVC e doença arterial oclusiva periférica, aumentam a frequência com a idade e são agravadas pelo surgimento de outros fatores de risco, como adiposidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>1,5</sup>

A HAS é o principal fator de risco para morbidade e mortalidade CV; tem origem por um processo complexo que envolve interação genética, demografia, hábitos de vida e influências ambientais.<sup>1,5,22,23</sup>

**Quadro 1.** Estratificação de risco no paciente hipertenso de acordo com fatores de risco adicionais, presença de lesão em órgão-alvo e de doença cardiovascular ou renal.

	PAS 130 – 139 ou PAD 85 – 89	HAS Estágio I PAS 140 – 159 ou PAD 90 – 99	HAS Estágio II PAS 160 – 179 ou PAD 100 – 109	HAS Estágio III PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Sem fator de risco	Sem risco adicional	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1 ou 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Risco alto
≥ 3 fatores de risco	Risco moderado	Risco alto	Risco alto	Risco alto
Presença de LOA, DCV ou DM	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto

O estudo internacional cooperativo sobre a relação de sódio e potássio com a PA (INTERSALT) evidenciou que alta ingestão de sódio, baixo consumo de potássio, prática de atividade física reduzida, excesso de peso e de consumo de álcool consistem em hábitos relacionados ao aumento na prevalência de hipertensão arterial.<sup>24</sup>

O tratamento não farmacológico (TNF), abordando as questões relativas ao excesso de peso e obesidade, ingestão excessiva de sódio e álcool e sedentarismo, é eficaz na redução da PA, embora a adesão seja um fator limitador a médio e longo prazo.<sup>1</sup>

Em particular, o aumento do exercício físico e a diminuição do sedentarismo são estratégias importantes na prevenção e no manejo da hipertensão. Em média, o exercício aeróbico reduz a PA de 5 a 7 mmHg entre aqueles com hipertensão. O treinamento resistido isométrico diminui a PA de repouso e melhora a vasodilatação dependente do endotélio em homens e mulheres.<sup>25-28</sup>

Nesse aspecto, sempre que possível, vale a pena contar com uma equipe multiprofissional composta por médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, profissionais de educação física, musicoterapeutas e agentes comunitários de saúde atuando diretamente nesse tipo de tratamento do paciente hipertenso.<sup>1,23</sup>

Estudo prospectivo de coorte de 825 pacientes mostrou que a adesão a dietas com baixas calorias e baixo teor de sal está associada a uma redução da PA em longo prazo clinicamente relevante e a um melhor controle da HAS.<sup>29</sup>

Uma revisão sistemática mostrou que períodos de 12 a 24 meses de atividade física de média a alta intensidade associados a dieta, em pacientes usando ou não medicações, resultaram em redução da PAS de 2,29 (3,81 a 0,76) mmHg e da PAD de 1,00 (3,22 a 1,22) mmHg. Isso também foi demonstrado em período inferior a 12 meses de intervenção, na qual a PAS reduziu 4,47 (7,91 a 1,04) mmHg, e PAD, 1,10 (2,39 a 0,19) mmHg.<sup>30,31</sup>

Estudos mostram que uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura, perda de peso, diminuição no consumo de álcool, redução da ingestão de sódio e exercícios regulares são capazes de baixar de maneira significativa a PA.<sup>32-38</sup>

Pela alta prevalência de HAS de baixo risco CV, entende-se a necessidade da orientação do TNF com grande frequência. Por outro lado, sabe-se que a adesão a esse tipo de recomendação é baixa, o que diminui consideravelmente a efetividade dessa abordagem e torna cada vez mais precoce a recomendação do uso de medicamentos associados.

## **TRATAMENTO MEDICAMENTOSO: MONOTERAPIA OU ASSOCIAÇÃO?**

Tão importante quanto realizar o diagnóstico da HAS é estratificar o indivíduo quanto aos riscos associados, além de estabelecer

e atingir as metas pressóricas recomendadas para a redução dos desfechos CVs.

A redução da PAS em 10 mmHg e da PAD em 5 mmHg é suficiente para diminuir a mortalidade CV em 16%, a incidência de AVC em 36%, o infarto do miocárdio em 20% e a IC em 38%.<sup>39</sup> A meta proposta em diretrizes para hipertensos de baixo risco CV é inferior a 140/90 mmHg.<sup>1,5,22</sup>

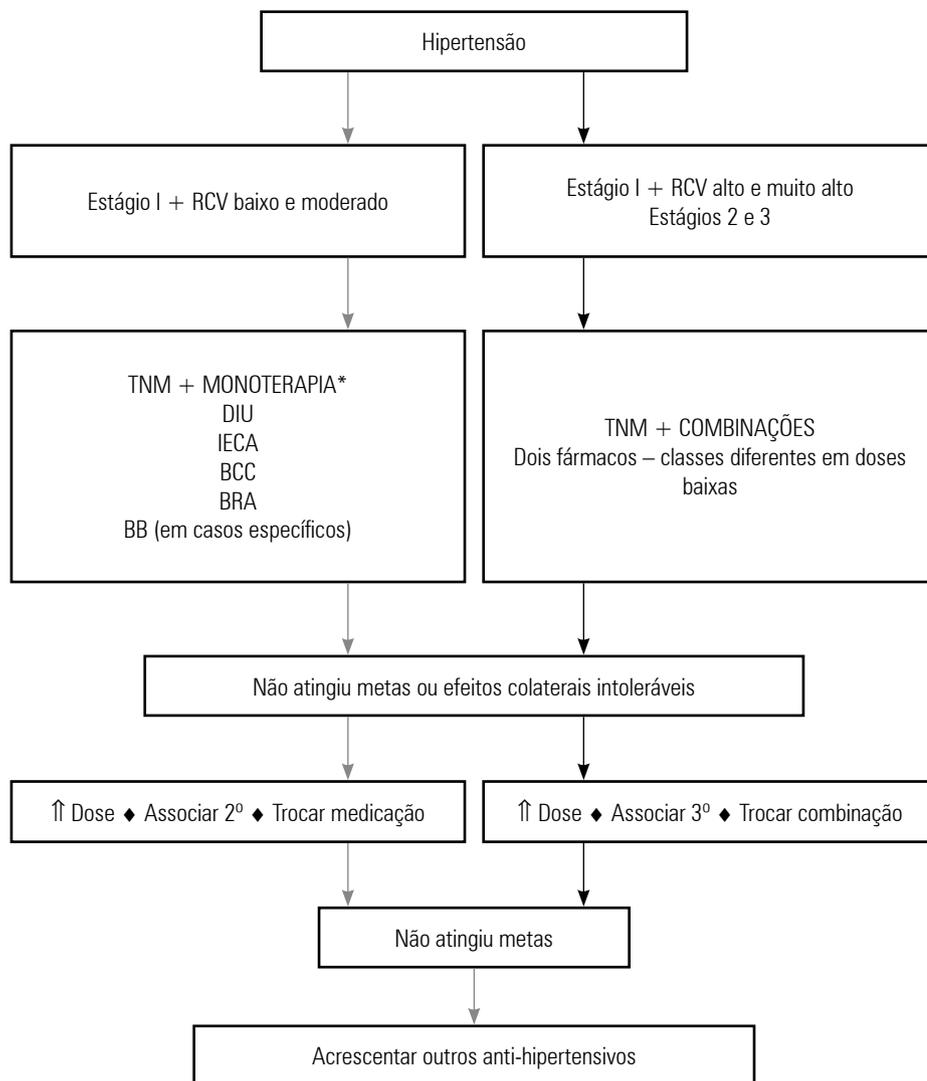
Nos últimos anos, a comunidade científica tem dedicado especial atenção a esse perfil de hipertensos (baixo risco), pois muitas vezes há uma demora no início do tratamento medicamentoso e na obtenção das metas preconizadas, ocasionando aumento no risco absoluto em médio e longo prazos e, principalmente, no risco residual. É consenso, hoje, que o início precoce do tratamento e da obtenção das metas preconizadas é muito importante nesses pacientes.<sup>22,40</sup>

Também há clara mudança nas recomendações, para considerar a possibilidade de combinação de fármacos já nas fases iniciais da HAS. Pacientes com hipertensão arterial (HA) estágio I e com risco CV alto devem ser considerados para essa estratégia, e mesmo os de risco baixo ou médio podem também seguir essa orientação com tratamento farmacológico (Figura 1).<sup>1,22,41</sup>

Muitas vezes, há mais de um fator levando à HAS e à combinação de fármacos, por atuar de forma sinérgica em diferentes mecanismos, promovendo maior eficácia que a monoterapia na redução da PA. Outro aspecto que favorece a terapia combinada é a possibilidade do uso de doses menores dos fármacos em um único comprimido, permitindo uma ingestão diária da medicação, com menor incidência de efeitos colaterais e aumento na adesão ao tratamento. Metanálises que compararam estratégias terapêuticas com monoterapia *versus* combinações de fármacos no tratamento da HAS demonstraram maior redução dos desfechos CVs com a última.<sup>42</sup>

Por fim, vale ressaltar que, no hipertenso estágio I de baixo risco CV, devemos ter em mente que o início precoce do tratamento, com drogas de meia-vida longa, baixa incidência de efeitos colaterais e eficazes na proteção CV, especialmente falando dos desfechos relacionados ao AVC, à doença aterosclerótica e à doença renal crônica (DRC), pode mudar a história natural da doença hipertensiva, aumentando o tempo de vida e reduzindo ainda mais a morbimortalidade CV.

Ainda, tratando-se de combinações de fármacos em baixas dosagens, existem evidências recentes do uso de doses menores do inibidor da enzima conversora de angiotensina (perindopril 3,5 mg) em associação com antagonista de canal cálcio (anlodipina 2,5 mg) com potência equivalente às doses médias em monoterapia, e pode se constituir em uma boa opção para o início do tratamento nesse perfil de paciente.<sup>43</sup>



RCV: reabilitação cardiovascular; DIU: diurético; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BCC: bloqueadores de canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BB: beta-bloqueador; TNM: tratamento não medicamentoso.

**Figura 1.** Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS

- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:1-83.
- Simão A, Prêcoma D, Andrade J, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:1-63.
- Keller T, Boeckel J-N, Groß S, Klotsche J, Palapies L, Leistner D, et al. Improved risk stratification in prevention by use of a panel of selected circulating microRNAs. *Sci Rep.* 2017;7:1-9.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241:507-32.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
- World Health Organization (WHO). World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol.* 2016;32:659-68.
- Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89:122-35.
- Batlouni M. Endotélio e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8:328-38.
- Mistriotis P, Andreadis ST. Vascular aging: molecular mechanisms and potential treatments for vascular rejuvenation. *Ageing Res Rev.* 2017;37:94-116.
- Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015;36:3392-403.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298-300.
- Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, et al. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling – Consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013;45:17-36.
- Cefalu CA. Theories and mechanisms of aging. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:491-506.
- Teixeira INDO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010;15:2845-57.
- Xu X, Wang B, Ren C, Hu J, Greenberg DA, Chen T, et al. Recent Progress in Vascular Aging: Mechanisms and Its Role in Age-related Diseases. *Aging Dis.* 2017;8:486-505.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1025-38.
- Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:1-8.

19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66:698-722.
20. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70:267-74.
21. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, et al. Vascular Ageing and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:253-8.
22. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines of the Management of Arterial Hypertension and related Comorbidities in Latin America. *J Hypertens*. 2017;35:1529-45.
23. Shrout T, Rudy DW, Piascik MT. Hypertension update, JNC8 and beyond. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;33:41-6.
24. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297:319-28.
25. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, Araujo CG, Swaine IL. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med*. 2014;44:345-56.
26. Ash GI, Taylor BA, Thompson PD, MacDonald HV, Lamberti L, Chen MH, et al. The antihypertensive effects of aerobic versus isometric handgrip resistance exercise. *J Hypertens*. 2017;35:291-9.
27. Badrov MB, Freeman SR, Zokvic MA, Millar PJ, McGowan CL. Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116:1289-96.
28. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:327-34.
29. Kaplan NM. Non-drug treatment of hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;102:359-73.
30. Riegel G, Moreira LB, Fuchs SC, Gus M, Nunes G, Correa V Jr, et al. Long-term effectiveness of non-drug recommendations to treat hypertension in a clinical setting. *Am J Hypertens*. 2012;25:1202-8.
31. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:1-9.
32. Lin JS, O'Connor EA, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors. *AHRQ*. 2014;113:1-166.
33. Anil S, Charlton KE, Tapsell LC, Probst Y, Ndanuko R, Batterham M. Identification of dietary patterns associated with blood pressure in a sample of overweight Australian adults. *J Hum Hypertens*. 2016;30:672-8.
34. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, et al. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1999;34:472-7.
35. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84.
36. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112-7.
37. Khalesi S, Sharma S, Irwin C, Sun J. Dietary patterns, nutrition knowledge and lifestyle: associations with blood pressure in a sample of Australian adults (the Food BP study). *J Hum Hypertens*. 2016;30:581-90.
38. La Verde M, Mulè S, Zappalà G, Privitera G, Maugeri G, Pecora F, et al. Higher adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with having hypertension: is low salt intake a mediating factor? *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68:1-10.
39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects at different baseline and achieved blood pressure levels. Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296-304.
40. Salinas AM, Coca A, Olsen MH, Sanchez RA, Sebba-Barroso WK, Kones R, et al. Clinical Perspective on Antihypertensive Drug Treatment in Adults with Grade 1 Hypertension and Low to Moderate Cardiovascular Risk. An International Expert Consultation. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42:198-225.
41. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood pressure lowering in intermediate risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20.
42. Póvoa R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PCV, Barroso O, Passarelli Jr. O, et al. I Posicionamento Brasileiro sobre Combinação de Fármacos Anti-Hipertensivos. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:203-10.
43. Laurent S, Parati G, Chazova I, Sirenko Y, Erglis A, Laucevicius A, et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertens*. 2015 Mar;33(3):653-61.

# Comparação dos escores de risco ATRIA, CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico em uma coorte sueca de pacientes com fibrilação atrial

*Comparison of the ATRIA, CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation*

Sara Aspberg, Yuchiao Chang, Adriano Atterman, Matteo Bottai, Alan S. Go, Daniel E. Singer

Comentário: Manoel Ildefonso Paz Landim<sup>1</sup>

A fibrilação atrial (FA) é a mais significativa arritmia, principalmente entre os idosos, alcançando a prevalência de 8% entre os maiores de 80 anos. Responde por 45% das doenças emboligênicas de origem cardíaca, exigindo reconhecer precocemente os indivíduos mais predispostos a evoluírem com fenômenos trombo-embólicos. A terapia anticoagulante reduz o risco em 2/3 e a eleição dos pacientes para seu uso tem sido rotineiramente feita com base em escores mundialmente bem estabelecidos.<sup>1-3</sup>

O artigo compara um novo escore de risco, ATRIA, com o CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc, buscando estabelecer qual deles seria capaz de prever com maior precisão o grupo de indivíduos a ser mais beneficiado com a anticoagulação precoce, uma vez que aqueles identificadores de risco não conseguem contemplar a totalidade de pessoas em suas respectivas classificações de risco.<sup>4,5</sup> Há uma lacuna entre os pacientes dos grupos de risco considerados baixo e moderado, que precisa ser melhor avaliada.

Nesse novo modelo de classificação de risco, os maiores pesos recaem sobre os pacientes com maior idade e portadores de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) prévio. Também são consideradas as variáveis tabagismo, *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca (IC), hipertensão e disfunção renal. O ATRIA atribui diferentes pesos para a idade, separando em décadas a partir dos 65 até os 85 anos de idade, com valores maiores a quem tenha desenvolvido AVCi prévio. São alocados na categoria de baixo risco quem some até cinco pontos; moderado risco possuem os pacientes com seis pontos e os com uma soma maior ou igual a sete são tidos como de alto risco. Por esse escore, então, quem é portador de AVCi prévio é sempre considerado de alto risco.

O ATRIA foi conduzido a partir de dados obtidos com base em uma coorte fechada, composta por 152.153 pessoas, observada por 18 anos, que reúne pacientes não portadores de doença valvar e sem uso de anticoagulante. Neste estudo, não foram computados os óbitos do período. O *follow-up* médio foi de 2,3 anos e registraram-se 11.053 AVCi — a uma taxa de 3,25/ano —, com predomínio de mulheres, não diabéticos, sem IC ou doença renal e hipertensos.

O estudo teve o cuidado de analisar estatisticamente todos os dados, de maneira a cruzar informações dos três escores entre si (C-index) e com dados epidemiológicos adstritos à população estudada, além de comparações com outras séries populacionais. O ATRIA teve um índice de concordância de 0,780 para o desfecho considerado contra 0,690 do CHADS<sub>2</sub> e 0,694 do CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc. O estudo avaliou ainda a possibilidade de se prever AVCi grave, com vantagem também para o ATRIA (0,766 contra 0,738 do CHADS<sub>2</sub> e 0,749 do CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc). Então, os autores concluíram que o novo escore constitui-se numa escolha mais vantajosa para se prever AVCi — quando comparado aos clássicos —, principalmente quando é considerada a modalidade fatal da doença.

O ATRIA conseguiu arregimentar um número maior de pacientes, porque indicou anticoagulação a pessoas não contempladas em outros escores, como o CHADS<sub>2</sub> e o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc.

Apesar do rigor metodológico e estatístico empregado no trabalho, os autores deram pouca importância ao fato de a população da Suécia ter o maior índice de fenômenos tromboembólicos da Europa — 2,9 contra 1,9% na Itália —, além de terem subestimado as condições associadas ao risco de sangramento quando incluíram a baixa taxa de filtração glomerular como variável preditora de AVCi sem a necessária ressalva.

**REFERÊNCIAS**

1. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204.
2. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172-9.
3. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, et al. Pre-stroke CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):273-80.
4. Aspberg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016.
5. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1851-9.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) 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 autexplicativa, 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.



