

# ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS CENTRAIS E CEREBRAIS APÓS TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO: ESTUDO DUPLO CEGO RANDOMIZADO

## CENTRAL AND CEREBRAL HAEMODYNAMIC CHANGES AFTER ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN ISCHAEMIC STROKE PATIENTS: A DOUBLE-BLIND RANDOMISED TRIAL

Mun Hee Choi, Jin Soo Lee, Sung Eun Lee, Seong-Joon Lee, Dukyong Yoon, Rae Woong Park, Ji Man Hong. Sci Rep. 2018 Jan 24;8(1):1556.

Comentários: Elizabeth do Espírito Santo Cestário<sup>1</sup>, Priscilla Galisteu de Mello, Maira Regina de Souza, Tatiane Azevedo Rubio<sup>1</sup>, Juan Carlos Yugar-Toledo<sup>1</sup>.

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco modificáveis para prevenção secundária do Acidente Vascular Cerebral (AVC). Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) - Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são utilizados em pacientes com AVC para tratamento da hipertensão com o intuito de, além de controlar os níveis pressóricos, reduzir a remodelação vascular, a disfunção endotelial, o stress oxidativo e a inflamação.<sup>1</sup>

Os bloqueadores dos canais de cálcio não têm sido recomendados pelos neurologistas devido ao risco de alteração na perfusão cerebral, provocado pela vasodilatação que esses fármacos promovem.<sup>2</sup> Mesmo com eficácia reduzida na prevenção dos eventos cardiovasculares, os betabloqueadores têm sido utilizados devido à sua pouca influência na perfusão cerebral, principalmente na fase aguda do AVC.<sup>3</sup>

A escolha do anti-hipertensivo ideal para o tratamento da hipertensão arterial na fase aguda do AVC continua sendo um desafio na prática clínica.

Estudos recentes sugerem que, a pressão central está fortemente relacionada a eventos cardiovasculares e lesões de órgãos-alvo em comparação a pressão periférica braquial.<sup>4,5</sup> Fatores como idade, sexo, doenças sistêmicas e frequência cardíaca interferem com a pressão central. Além disso, os fármacos anti-hipertensivos, atualmente em uso, exibem efeitos diferentes sobre a pressão central.<sup>4</sup> Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) demonstraram consistentemente efeito benéfico sobre a pressão central.

Ainda mais, estudos demonstram que os parâmetros hemodinâmicos cerebrais, tais como, o aumento do índice de pulsatilidade no Doppler transcraniano e outros estão fortemente associados com hiper-intensidade da substância

branca, microangiopatia cerebral em diabéticos, e maior risco vascular após um AVC isquêmico.<sup>6-8</sup>

Os autores deste trabalho apresentam o estudo FAVOR (The Fimasartan, Atenolol, and Valsartan On haemodynamic parameters in ischaemic stroke) que incluiu pacientes com idade superior a 30 anos, que tiveram déficit neurológico com até 48 horas de início do quadro confirmado por imagem como AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório, sem deterioração da escala NIHSS, PAS  $\geq$  140 e/ou PAD  $\geq$  90 mmHg ou vigência de tratamento anti-hipertensivo. Foram excluídos indivíduos com AVC hemorrágico, escala > NIHSS 16, PAS > 200 mmHg, creatinina > 2,0 e/ou intolerância a BRAs ou betabloqueadores. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto do tratamento anti-hipertensivo, por 12 semanas, com bloqueadores de receptores AT1 (BRA) em comparação com betabloqueadores sobre a pressão central e hemodinâmica cerebral em pacientes hipertensos que tiveram acidente vascular cerebral isquêmico com controle semelhante da PA braquial.

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, paralelo com 3 braços de intervenção: fimasartana, atenolol e valsartana. Foram alocados na proporção 1:1:1 cento e cinco pacientes que receberam a medicação por 12 semanas. O objetivo primário foi observar diferença de valores de pressão central entre os três fármacos após 12 semanas de tratamento. Pressão central foi avaliada por tonometria. Os objetivos secundários incluíram mudanças nos parâmetros da hemodinâmica central (pressão de pulso central – PPC, *augmentation index* – AI) e nos parâmetros hemodinâmicos cerebrais (média de velocidade de fluxo e índice de pulsatilidade – IP; utilizando Doppler transcraniano, e volume de fluxo sanguíneo cerebral estimado com ultrassom Doppler), alterações sobre a velocidade da onda de pulso (VOP) e da

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Ambulatório de Hipertensão Resistente, Clínica de Hipertensão- FAMERP. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Correspondência: Unidade de Hipertensão Arterial da FAMERP- Av. Brigadeiro. Faria Lima, 5147 - Vila São José. 15090-000, São José do Rio Preto, SP, Brasil. cestario@cardiol.br

função endotelial aferida com a técnica da vasodilatação fluxo-mediada na artéria braquial, assim como, níveis plasmáticos de peptídeo natriurético com N-terminal (NT-proBNP) no início e após 12 semanas.

Os principais achados revelaram significativa redução da PA braquial nos três grupos de estudo sem diferença entre os grupos. Houve menor redução da pressão de pulso no grupo atenolol que foi maior no grupo fimasartana.

Houve maior redução da pressão central e menores índices de incremento nos grupos dos bloqueadores de receptores da angiotensina em comparação com atenolol. PA sistólica – atenolol:  $146,5 \pm 18,8$  vs. valsartana:  $133,5 \pm 20,7$  vs. fimasartana:  $133,6 \pm 19,8$  mmHg,  $p = 0,017$ . *Augmentation index (AI)* - Atenolol:  $89,8 \pm 13,2$  vs. valsartana:  $80,6 \pm 9,2$  vs. fimasartana:  $79,2 \pm 11,6\%$ ;  $p = 0,001$ . Os parâmetros VOP e da vasodilatação mediada pelo fluxo não mostraram diferença significativa entre os grupos estudados.

O índice de pulsatilidade no Doppler transcraniano foi significativamente reduzido nos grupos valsartan ( $p = 0,002$ ) e fimasartana ( $p = 0,008$ ). O nível de NT-proBNP no plasma também diminuiu significativamente nos grupos dos BRAs, especialmente o grupo fimasartana ( $37,8 \pm 50,6$  vs.  $29,2 \pm 36,9$  vs.  $19,2 \pm 27,8$  pg / mL;  $p = 0,006$ ).

A taxa de eventos adversos foi similar entre os três grupos. Eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento ocorrem em 4 pacientes do grupo atenolol (duas fraturas, uma hemorragia intracraniana e uma recorrência de AVC), e no grupo fimasartana (uma recorrência de AVC).

Os autores concluíram que fármacos bloqueadores dos

receptores AT1 (BRAs) promovem maior redução da pressão central e do índice de pulsatilidade cerebral em relação ao betabloqueador, embora a redução na pressão periférica tenha sido similar nos três grupos.

## COMENTÁRIOS

Esse estudo vem ratificar o importante conceito que não basta apenas reduzir a pressão arterial periférica, é imprescindível que reduzir a pressão central, a fim de se evitar lesões em órgãos-alvo e eventos cardíacos e cerebrovasculares.

Demonstra, ainda, que nem todos os fármacos anti-hipertensivos são capazes de reduzir a pressão central de forma eficaz, o que aponta para uma necessidade de escolha do anti-hipertensivo objetivando maior proteção cardiovascular.

Apesar das limitações do estudo: tamanho pequeno da amostragem, métodos não invasivos de parâmetros hemodinâmicos (que podem ser influenciados por diversos fatores, tais como: sexo, idade, e frequência cardíaca), os resultados apresentados são bastante claros ao evidenciar um maior benefício dos BRAs na pressão central e nos parâmetros hemodinâmicos cerebrais quando comparado ao betabloqueador, o que sinaliza para que o betabloqueador não é a melhor escolha no tratamento anti-hipertensivo.

Em conclusão, podemos dizer que este estudo trouxe luz para a importância de se reduzir a pressão central nos pacientes hipertensos, como forma de proteção efetiva de lesão em órgãos-alvo e redução de eventos cardiovasculares, sobretudo o AVC. Para o futuro, novos estudos, com uma amostragem maior, poderão confirmar estes achados.

## REFERÊNCIAS

- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568): 1208-19.
- Fagan SC, Payne LW, Houtekier SC. Risk of cerebral hypoperfusion with antihypertensive therapy. *DICP*. 1989. 23(12): 957-62.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013. 44(3):870-947.
- McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014; 35(26):1719-25.
- Kollias A, Lagou S, Zenoidi ME, Boubouchairpoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 2016;67(1): 183-90.
- Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*. 2000;31(5): 1111-5.
- Meseguer E, Lavallée PC, Mazighi M, et al., Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol*. 2010;68(1): 9-17.
- Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility. *Stroke*. 2012;43(10):2631-6.