

Associação Fixa Telmisartan + HCTZ na Otimização da Terapêutica Anti-hipertensiva em Doentes Com ou Sem Fatores de Risco CV Adicionais

■ PREVALÊNCIA E CONTROLO DA HTA: DADOS NACIONAIS MAIS RECENTES

De acordo com os resultados preliminares do estudo PHYSA (“Portuguese Hypertension and Salt Study”) ⁽¹⁾, a prevalência atual de HTA no nosso país é de 42,2%; desses doentes, 74,9% estão a ser tratados com anti-hipertensivos, mas só 42,6% se encontram controlados. Relativamente a 2003 (data do anterior estudo de prevalência), a prevalência de HTA aumentou de 42,1% para 42,2%, a percentagem de doentes tratados aumentou de 38,9% para 74,9% e a de doentes controlados de 11,2% para 42,6% mas, 25,1% dos hipertensos continuam a não ser tratados e dos doentes tratados, só menos de metade (42,6%) têm a sua pressão arterial (PA) controlada ⁽¹⁾. A população com idade <35 anos é a que tem mais casos de HTA não diagnosticados (69%), menos casos tratados (29,5%) e mais doentes não controlados (81,7%), seguindo-se-lhe o grupo etário dos 35 aos 64 anos, com 26,9% de casos não diagnosticados, 29,1% de casos não tratados e 57,3% de doentes não controlados e o grupo etário de >64 anos, com 13,9% de casos não diagnosticados, 14,9% de casos não tratados e 55% de doentes não controlados. Apesar dos importantes esforços desenvolvidos nos últimos anos pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão, pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia e pela Fundação Portuguesa de Cardiologia, pela Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, pela Associação dos Médicos de Medicina Geral e Familiar e pela Direção Geral da Saúde, estes números, que representam um grande progresso em relação a 2003, mostram que, no nosso país, se continuam a colocar importantes desafios aos profissionais de saúde a nível do incremento do diagnóstico da HTA, da otimização da terapêutica anti-hipertensiva e da

educação para a saúde (sobretudo da população <35 anos).

■ OTIMIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA: AS NOVAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE EUROPEIA DE HIPERTENSÃO

Muito recentemente (Junho de 2013), a Sociedade Europeia de Hipertensão, publicou novas Recomendações para o diagnóstico e tratamento da HTA ⁽²⁾ em que se reafirma que “a PA elevada continua a ser uma das principais causas de mortalidade e morbilidade CV na Europa e no resto do mundo” e, “por conseguinte, há uma forte necessidade de detetar e tratar mais doentes hipertensos, bem como de melhorar a eficácia do tratamento” ⁽²⁾. Em consonância com as Recomendações anteriores (2007, 2009) é também mais uma vez salientado que “apenas uma pequena fração da população hipertensa tem somente a PA elevada, a maioria apresenta

fatores de risco cardiovascular adicionais” e/ou lesão de órgão assintomática (LOA), pelo que se preconiza que “as decisões sobre as estratégias terapêuticas (anti-hipertensivas) dependam do nível inicial do risco cardiovascular global” (Recomendação classe I - Nível de evidência B) ⁽²⁾ que deverá ser estratificado de acordo com a avaliação simplificada descrita no Quadro I, que tem a novidade de introduzir uma correspondência completa com o SCORE (todos os níveis de risco CV global – baixo, moderado, alto e muito alto – correspondem agora, tal como no SCORE, ao risco absoluto de ocorrência de um evento CV fatal a 10 anos, pelo que utilizar a avaliação simplificada proposta pela Sociedade Europeia de Hipertensão ou o SCORE determina um risco CV global idêntico) ⁽²⁾. Após essa estratificação, a terapêutica anti-hipertensiva, farmacológica e não farmacológica, tendo como nível-alvo, nos doentes não idosos, <140/90mmHg, e nos doentes diabéticos pelo menos <140/85mmHg, deverá ser iniciada tam-

Quadro I - Estratificação do risco CV global e atitude terapêutica de acordo com a classificação dos níveis de PA e a presença ou ausência de outros FR, LOA ou patologias (adaptado de 2).

Outros FR, LOA, ou patologias	Normal-Alta PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	HTA Grau 1 PAS 140-159 e/ou PAD 90-99	HTA Grau 2 PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	HTA Grau 3 PAS ≥180 e/ou PAD ≥110
Ausência de outros FR		Risco Baixo*	Risco Moderado**	Risco Alto***
1 ou 2 FR	Risco Baixo	Risco Moderado**	Risco Moderado a Alto**	Risco Alto***
3 ou mais FR	Risco Baixo a Moderado	Risco Moderado a Alto**	Risco Alto***	Risco Alto***
LOA, DRC estágio 3 ou diabetes	Risco Moderado a Alto	Risco Alto***	Risco Alto***	Risco Alto a Muito Alto***
DCV sintomática, DRC estágio ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	Risco Muito Alto	Risco Muito Alto***	Risco Muito Alto***	Risco Muito Alto***

RISCO CV BAIXO - corresponde a um risco absoluto de ocorrência de um evento CV fatal, a 10 anos, <1% (SCORE <1%). RISCO CV MODERADO - corresponde a um risco absoluto de ocorrência de um evento CV fatal, a 10 anos, ≥1% e <5% (SCORE ≥1% e <5%). RISCO CV ALTO - corresponde a um risco absoluto de ocorrência de um evento CV fatal, a 10 anos, ≥5% e <10% (SCORE ≥5% e <10%). RISCO CV MUITO ALTO - corresponde a um risco absoluto de ocorrência de um evento CV fatal, a 10 anos, ≥10% (SCORE ≥10%). PAS - Pressão arterial sistólica (mmHg). PAD - Pressão arterial diastólica (mmHg). FR - Fatores de risco. LOA - Lesão de órgão assintomática. DRC - Doença renal crónica. DCV - Doença cardiovascular. * Alterações do estilo de vida (AEV) durante vários meses seguidos, caso não resulte, de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva (TAH). **AEV durante vários séculos seguidos, caso não resulte de TAH. ***AEV e TAH imediato. Na HTA, nos doentes não idosos, o nível alvo de PA é <140/90mmHg. Na diabetes o nível alvo de PA é <140/85mmHg.

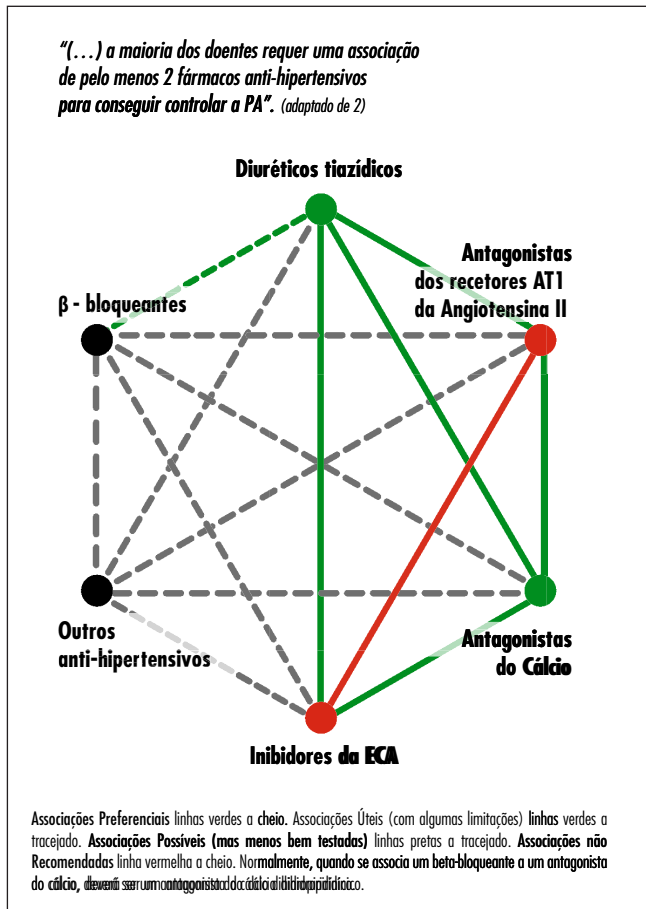


Figura 1 - Associações possíveis entre as diferentes classes de anti-hipertensivos (adaptado de 2).

bém de acordo com o preconizado no Quadro I⁽²⁾ – nos doentes com HTA Grau 1 e risco CV global alto, nos doentes com HTA Grau 2 e risco CV global alto e nos doentes com HTA Grau 3 (que têm, automaticamente, um risco CV global alto), as alterações do estilo de vida e a terapêutica anti-hipertensiva (com um único fármaco ou uma associação preferencial de dois fármacos) deverão ser iniciadas de imediato⁽²⁾.

No âmbito da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva, as novas Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão reafirmam também que a baixa adesão ao tratamento constitui uma importante causa do mau controlo da PA, pois “envolve um grande número de doentes e a sua relação com a persistência de valores elevados de PA e risco CV alto foi totalmente documentada” e que “a adesão ao tratamento pode também ser melhorada pela simplificação do mes-

considerado iniciar a terapêutica anti-hipertensiva com uma associação (preferencial) de dois fármacos (Figura 1)⁽²⁾ com mecanismos de ação diferentes e complementares, que minimizem os seus efeitos secundários individuais e sejam sinérgicos a nível da redução da PA⁽²⁾.

Ainda de acordo com a Sociedade Europeia de Hipertensão, deve ser sempre favorecida a utilização de fármacos anti-hipertensivos ou associações destes que, para além de reduzirem de forma eficaz e mantida os valores da PA durante as 24 horas, tenham demonstrado em estudos clínicos prospetivos, aleatorizados e controlados, com dimensão e metodologia adequadas, promover a regressão ou o atraso da progressão das LOA e reduzir a morbilidade e a mortalidade CV e renal⁽²⁾. Para além disso, na escolha da monoterapia ou de uma associação, devem ser tidas em conta as indicações preferenciais dos fármacos (Quadro II).

mo”. Enfatiza-se que uma das vantagens de iniciar a terapêutica farmacológica anti-hipertensiva com uma associação de dois fármacos é a “probabilidade mais baixa de desencorajar a adesão do doente com muitas alterações do tratamento”, pelo que é favorecida “a utilização de combinações de dois anti-hipertensivos em doses fixas, num único comprimido, porque a redução do número de comprimidos a serem tomados diariamente melhora a adesão, que infelizmente é baixa na HTA, e aumenta a taxa de controlo da PA”⁽²⁾.

Em consequência, em doentes com PA marcadamente elevada e/ou com risco CV alto poderá ser

TELISARTAN + HCTZ: UMA ASSOCIAÇÃO PREFERENCIAL EM DOENTES HIPERTENSOS COM OU SEM FATORES DE RISCO CV ADICIONAIS

No contexto até agora exposto, e em função das evidências que se resumirão em seguida, a terapêutica com base num antagonista dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA II), como o Telmisartan, associado a um diurético tiazídico (p. ex. hidroclorotiazida - HCTZ), constitui, de acordo com a classificação da Sociedade Europeia de Hipertensão uma associação preferencial (Figura 1)⁽²⁾ e é eficaz e bem tolerada em doentes com HTA ligeira a grave, incluindo doentes com fatores de risco CV adicionais tais como idade avançada, obesidade, doença renal crónica, diabetes e HTA resistente⁽³⁾. Para além disso, tem a grande vantagem de se basear num ARA II, o Telmisartan que já demonstrou promover a regressão ou o atraso da progressão das LOA e reduzir a morbilidade e a mortalidade CV e renal. Devido ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, o Telmisartan proporciona um controlo da pressão arterial (PA) nas 24 horas (incluindo nas 6 últimas horas antes da próxima toma, ou seja nas primeiras horas da manhã, quando o risco de eventos CV é mais elevado) superior ao dos outros ARA II⁽⁴⁻¹⁰⁾ e ao dos antagonistas da enzima de conversão da angiotensina (IECA) enalapril, ramipril e perindopril⁽¹¹⁾, com um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao do placebo⁽¹²⁾. Para além disso, demonstrou proteger os órgãos-alvo da hipertensão arterial (HTA) e é o único ARA II com indicação para a prevenção cardiovascular.

Os resultados do mega-estudo clínico ONTARGET⁽¹³⁾ evidenciaram que, em doentes com risco CV global alto, hipertensos ou não hipertensos, mas sem disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o Telmisartan não é inferior ao IECA de referência (ramipril) a nível da redução da morbilidade e mortalidade CV, sendo significativamente superior em termos de segurança e tolerabilidade⁽¹³⁾. Os resultados do estudo TRANSCEND⁽¹⁴⁾, conduzido vs. placebo no mesmo tipo de doentes, confirmaram essa supe-

Quadro II - Anti-hipertensivos que devem ser preferidos em patologias específicas (adaptado de 2).

Patologia	Fármaco anti-hipertensivo
Lesão de órgão assintomática	
Hipertrofia ventricular esquerda	IECA, antagonista do cálcio dihidropiridínico, ARA II
Aterosclerose assintomática	Antagonista do cálcio dihidropiridínico, IECA
Microalbuminúria	IECA, ARA II
Disfunção renal	IECA, ARA II
Evento cardiovascular clínico	
AVC prévio	Qualquer fármaco que reduza eficazmente a pressão arterial
EAM prévio	Beta-bloqueante, IECA, ARA II
Angina de peito	Beta-bloqueante, antagonista do cálcio dihidropiridínico
Insuficiência cardíaca	Diurético, beta-bloqueante, IECA, ARA II, antag. dos receptores mineralocorticoides
Aneurisma da aorta	Beta-bloqueante
FA, prevenção	Considerar ARA II, IECA, beta-bloq. ou antag. dos receptores mineralocorticoides
FA, controlo da freq. ventricular	Beta-bloqueante, antagonista do cálcio não-dihidropiridínico
DRT/proteinúria	IECA, ARA II
Doença arterial periférica	IECA, antagonista do cálcio dihidropiridínico
Outras	
Hipertensão sistólica isolada (idoso)	Diurético, antagonista do cálcio dihidropiridínico
Síndrome metabólica	IECA, ARA II, antagonista do cálcio dihidropiridínico
Diabetes <i>mellitus</i>	IECA, ARA II
Gravidez	Metildopa, beta-bloqueante, antagonista do cálcio dihidropiridínico
Raça negra	Diurético, antagonista do cálcio dihidropiridínico

AVC - Acidente vascular cerebral / EAM - Enfarte agudo do miocárdio. FA - Fibrilhação auricular. DRT - Doença renal terminal. IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina. ARA II - Antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina.

rioridade em termos de segurança, que no contexto da prática clínica diária resultará em maior adesão à terapêutica e provável maior proteção CV efetiva vs. IECA⁽¹⁵⁾, e uma análise de conjunto dos estudos TRANSCEND e PROFESS⁽¹⁴⁾ mostrou que, para que se inicie o efeito cardiovascular protetor do Telmisartan, o tratamento com este tem de ter uma duração mínima de 6 a 12 meses. De acordo com os especialistas, os resultados do programa ONTARGET sugerem que, nos doentes com risco CV global alto, hipertensos ou não hipertensos, para efetuar o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o rácio global de eficácia/tolerabilidade favorece o tratamento com o ARA II Telmisartan, vs. tratamento com o IECA de referência⁽¹⁶⁾. Foi com base nos resultados do programa ONTARGET que, em 22 de outubro de 2009, o “Committee for Medical Products for Human Use” da Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou a indicação de proteção cardiovascular para o Telmisartan; esta aprovação con-

feriu ao Telmisartan o estatuto de único ARA II com esta indicação terapêutica e com equivalência clínica comprovada – em relação aos inibidores da ECA – na prevenção de eventos no contínuo da doença CV aterotrombótica⁽¹⁷⁾.

Eficácia Comparativa vs. Monoterapia com Telmisartan ou HCTZ no Tratamento da HTA Ligeira a Grave

A eficácia da associação Telmisartan + HCTZ, nas doses de 40 + 12,5mg/1xdia e 80 + 12,5mg/1xdia, vs. Telmisartan e HCTZ em monoterapia, foi comparada num estudo clínico multicêntrico de desenho fatorial, aleatorizado, conduzido em dupla ocultação e controlado com placebo, com a duração de 8 semanas, que incluiu 818 doentes com HTA ligeira a moderada⁽⁶⁾. Nesse estudo, 85% dos doentes tratados com a associação Telmisartan + HCTZ, na dose de 80mg + 12,5mg/1xdia, evidenciaram uma taxa de resposta a nível da pressão arterial sistólica (PAS) de 85% e

a nível da pressão arterial diastólica (PAD) de 79%; na dose de 40mg + 12,5mg/1xdia a taxa de resposta foi de 81% a nível da PAS e de 63% a nível da PAD⁽⁶⁾.

A nível da PAS, as taxas de resposta nos dois grupos tratados com a associação fixa Telmisartan + HCTZ foram significativamente superiores às dos grupos correspondentes do Telmisartan em monoterapia e da HCTZ em monoterapia, confirmando a eficácia anti-hipertensiva adicional da associação fixa Telmisartan + HCTZ (vs. Telmisartan e HCTZ em monoterapia)⁽⁶⁾.

Na dose de 80mg + 12,5mg/1xdia, a associação Telmisartan + HCTZ proporcionou uma redução adicional significativa dos níveis da PAS e da PAD, vs. Telmisartan 80mg/1xdia (-8,5 e -3,4mmHg, respetivamente) e HCTZ, 12,5mg/1xdia (-17,0 e -7,6mmHg, respetivamente)⁽⁶⁾. Na dose de 40mg + 12,5mg/1xdia, a associação Telmisartan + HCTZ obteve uma redução adicional significativa da PAS de 6,6mmHg, vs. Telmisartan 40mg/1xdia, e de 11,9mmHg, vs. HCTZ 12,5mg/1xdia; constatou-se também uma redução adicional da PAD (-1,9mmHg), vs. Telmisartan 40mg/1xdia (diferença não significativa), e de -5,3mmHg, vs. HCTZ 12,5mg/1xdia (diferença significativa)⁽⁶⁾. Tanto na redução da PAS como na da PAD, a dose de 80mg + 12,5mg/1xdia, da associação Telmisartan + HCTZ, foi significativamente mais eficaz do que a dose de 40mg + 12,5mg⁽⁶⁾.

É sabido que os diuréticos tiazídicos se associam a uma redução dos níveis plasmáticos de potássio e que nos doentes tratados com HCTZ em monoterapia, está documentada uma redução desses níveis que é dependente da dose. Nos doentes tratados com a associação Telmisartan + HCTZ esse efeito é anulado⁽⁶⁾.

Em resumo, este estudo mostrou que a associação Telmisartan + HCTZ proporciona um maior número de respondedores e um efeito anti-hipertensivo adicional, vs. os mesmos fármacos em monoterapia⁽⁶⁾.

Dois outros estudos clínicos^(7,8), também com a duração de 8 semanas, mostraram que a associação Telmisartan + HCTZ, nas doses de 40 ou 80mg + 12,5mg, é eficaz em doentes cuja PA

não se encontra controlada com o Telmisartan em monoterapia. O primeiro desses estudos⁽⁷⁾, aleatorizado e conduzido em dupla ocultação, incluiu 491 doentes com HTA ligeira a moderada. Após tratamento, em regime aberto, com Telmisartan (40 ou 80mg/1xdia), os doentes com PAD ≥ 90 mmHg, foram distribuídos aleatoriamente, em dupla ocultação, para tratamento com a associação Telmisartan + HCTZ (80mg + 12,5mg/1xdia) ou com Telmisartan em monoterapia (80mg/1xdia). Nesses doentes, a associação Telmisartan + HCTZ (80mg + 12,5mg/1xdia) reduziu significativamente a PAD média, vs. Telmisartan em monoterapia (80mg/1xdia) – respetivamente, -8,0mmHg e -4,9mmHg (diferença média de -3,1mmHg) – e também significativamente a PAS média, vs. Telmisartan em monoterapia (80mg/1xdia) – respetivamente -12,6mmHg e -7mmHg (diferença média de -5,7mmHg)⁽⁷⁾. O número de doentes que não tinham respondido anteriormente ao Telmisartan em monoterapia (nas doses de 40 ou 80mg/1xdia) e cuja PA foi normalizada (ou seja, reduzida para $<140/90$ mmHg) foi significativamente maior com a associação fixa Telmisartan + HCTZ (80mg + 12,5mg/1xdia) vs. Telmisartan em monoterapia (80mg/1xdia) – respetivamente 41,5% vs. 26,1%⁽⁷⁾.

O segundo estudo clínico⁽⁸⁾, que teve desenho idêntico ao primeiro, e incluiu 327 doentes, mostrou que, em doentes que não tinham respondido ao Telmisartan em monoterapia, na dose de 40mg/1xdia, a associação fixa Telmisartan + HCTZ (na dose de 40mg + 12,5mg/1xdia) melhorou o controlo da PA: reduziu a PAD média e a PAS média, em posição sentada, vs. Telmisartan em monoterapia (40mg/1xdia): respetivamente, -3,9 vs. -3,5mmHg e aproximadamente -11mmHg vs. -7,4mmHg⁽⁸⁾.

O número de doentes que não respondera anteriormente ao Telmisartan em monoterapia (40mg/1xdia) e cuja PA normalizou (foi reduzida para $<140/90$ mmHg) foi significativamente maior com a associação Telmisartan + HCTZ (40mg + 12,5mg) vs. Telmisartan em monoterapia (40mg/1xdia): 51,6% vs. 23,5%, respetivamente⁽⁸⁾. Ambos esses estudos^(7,8) confirmaram que a asso-

ciação Telmisartan + HCTZ, nas doses de 40mg + 12,5mg/1xdia ou 80mg + 12,5mg/1xdia, proporciona um significativamente maior número de respondedores à terapêutica e um significativo efeito anti-hipertensivo adicional, vs. Telmisartan em monoterapia, nas mesmas doses.

Uma recente análise de um conjunto de 7 estudos clínicos aleatorizados e controlados⁽⁹⁾, 6 com uma duração de 8 semanas e um com uma duração de 7 semanas, que incluiu 3.545 doentes com HTA Grau 1 e Grau 2, mostrou que, na dose de 80mg + 25mg/1xdia, a associação Telmisartan + HCTZ, proporciona uma redução da PAS e da PAD e uma taxa de doentes controlados significativamente superior à monoterapia com Telmisartan na mesma dose (80mg/1xdia)⁽⁹⁾.

Essa análise mostrou também que as reduções da PA obtidas pela associação fixa Telmisartan + HCTZ, vs. Telmisartan em monoterapia, são maiores nos doentes com valores mais elevados de PA na linha de base: nos doentes com uma PAS 170mmHg na linha de base, a redução média desta foi de 39,2mmHg com a associação fixa Telmisartan + HCTZ (80mg + 25mg/1xdia), vs. 25,5mmHg com o Telmisartan, 80mg/1xdia, e 8,3mmHg com o placebo⁽⁹⁾. Nos doentes com uma PAD ≥ 105 mmHg na linha de base, a redução média desta foi de 20,4mmHg com a associação fixa Telmisartan + HCTZ (80mg + 25mg/1xdia), vs. 12,2mmHg com o Telmisartan, 80mg/1xdia, e 5,9mmHg com o placebo⁽⁹⁾.

Um estudo clínico⁽¹⁰⁾, também recente, aleatorizado e de grupos paralelos, conduzido em dupla ocultação, que teve a duração de 7 semanas e incluiu 894 doentes com HTA Grau 2 e Grau 3 (PAS ≥ 160 mmHg e PAD ≥ 100 mmHg), mostrou que, na dose de 80mg + 25mg/1xdia, a associação Telmisartan + HCTZ proporciona também uma redução da PAS e da PAD e uma taxa de doentes controlados significativamente superior à monoterapia com Telmisartan na mesma dose (80mg/1xdia) – respetivamente -8,5mmHg e -3,2mmHg⁽¹⁰⁾.

Em todos os estudos clínicos já referidos, conduzidos em doentes com HTA Grau 1, 2 e 3 (HTA moderada a grave), a associação Telmisartan + HCTZ, nas suas diversas doses, demonstrou ser bem to-

lerada, vs. monoterapia com Telmisartan ou HCTZ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Uma revisão muito recente⁽³⁾ de todos os estudos clínicos, subanálises destes e análises de conjunto, em que doentes com HTA ligeira a grave com fatores de risco CV adicionais (idade avançada, obesidade, diabetes e HTA resistente) foram tratados com a associação Telmisartan + HCTZ ou monoterapia com Telmisartan (nas mesmas doses), mostrou que, nestes doentes a associação Telmisartan + HCTZ proporciona também uma redução da PA e uma taxa de doentes controlados significativamente superior à monoterapia com Telmisartan (na mesma dose) e é bem tolerada⁽³⁾.

Eficácia Comparativa vs. Associações de Outros ARA II + HCTZ

A. No Tratamento da HTA

No tratamento da HTA ligeira a grave, em estudos clínicos de comparação direta com associações de outros ARA II com a HCTZ, a associação Telmisartan + HCTZ demonstrou ser mais eficaz do que as associações losartan + HCTZ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (Figura 2), valsartan + HCTZ^(21,22) e olmesartan + HCTZ⁽²³⁾, embora alguns desses estudos tenham sido feitos com as doses disponíveis à época e não com as doses mais altas, só posteriormente disponíveis⁽³⁾.

Um dos estudos do programa PROTECTION, o estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto e com ocultação do “endpoint”, ARBs FDC⁽²⁴⁾ incluiu 805 doentes, durante 6 semanas, e teve como objetivo comparar a eficácia anti-hipertensiva, avaliada por MAPA das 24 horas, da associação Telmisartan + HCTZ, nas doses de 40mg + 12,5mg/1xdia e de 80mg + 12,5mg/1xdia, e da associação losartan + HCTZ, na dose de 50mg + 12,5mg/1xdia, em doentes com HTA ligeira a moderada.

Em qualquer das duas doses avaliadas, a associação Telmisartan + HCTZ mostrou ser significativamente superior à associação losartan + HCTZ, a nível de eficácia anti-hipertensiva, em particular nas últimas 6 horas antes da próxima toma (pe-

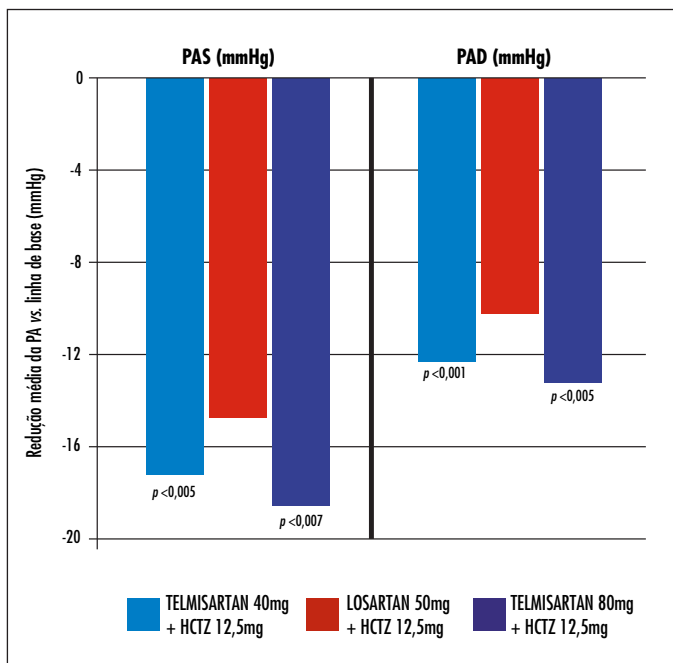


Figura 2 - Telmisartan 40mg + HCTZ 12,5mg proporciona reduções superiores da pressão arterial, nas primeiras horas da manhã.

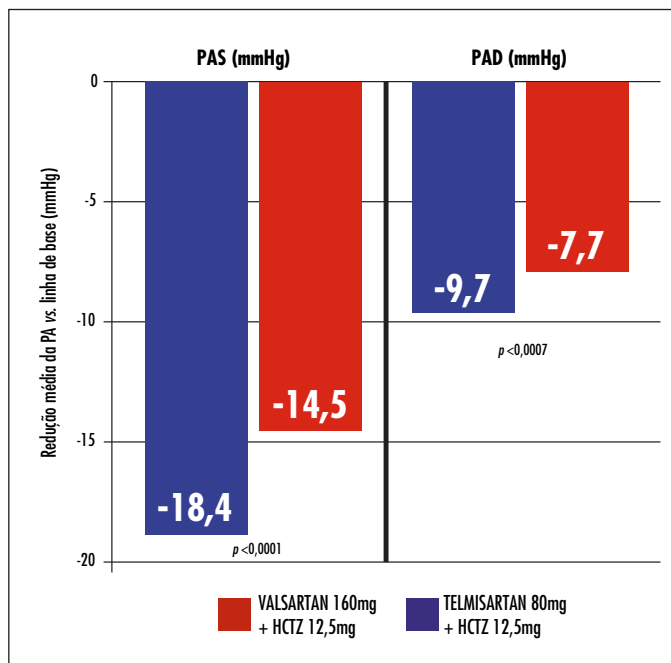


Figura 3 - Telmisartan 80mg + HCTZ 12,5mg em doentes diabéticos tipo 2 e hipertensos, com excesso de peso (obesidade), também proporciona reduções superiores da pressão arterial, nas primeiras horas da manhã

ríodo das primeiras horas da manhã, em que o risco de eventos CV é maior)⁽²⁴⁾. Outro estudo do Programa PROTECTION, o estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto e com ocultação do “endpoint”, ATHOS⁽²⁵⁾ incluiu 872 doentes, durante 14 semanas, e teve como objetivo comparar a eficácia anti-hipertensiva, avaliada por MAPA das 24 horas, da associação Telmisartan + HCTZ, nas doses de 80mg + 12,5mg/1xdia e de 40mg + 12,5mg/dia (n=448), e da associação amlodipina + HCTZ (nas doses de 10 mg + 12,5mg/dia e de 5mg + 12,5mg/1xdia) (n=424), em doentes idosos com HTA sistólica isolada (condição que afeta 65% dos doentes hipertensos >60 anos e se associa a um risco aumentado de eventos CV e morte de causa CV). No ATHOS, a associação Telmisartan + HCTZ mostrou conseguir reduções semelhantes da PAS nas últimas 6 horas antes da próxima toma (período das primeiras horas da manhã, em que o risco de eventos CV é maior) e uma redução superior da mesma durante as 24 horas (respetivamente -19,3 e -17,2mmHg), vs. associação amlodipina + HCTZ⁽²⁵⁾. A incidência de eventos adversos e as descontinuações do tratamento foram significativamente

menores nos doentes tratados com base no Telmisartan, vs. doentes tratados com base na amlodipina, sobretudo devido à maior incidência de edema periférico nestes últimos (24,3%, contra 1,2% nos doentes tratados com base no Telmisartan)⁽²⁵⁾. Uma meta-análise recente de estudos clínicos aleatorizados e controlados de comparação direta da associação Telmisartan + HCTZ com associações de outros ARA II com HCTZ, no tratamento da HTA ligeira a grave, mostrou que a primeira poderá proporcionar, vs. as segundas, uma redução adicional da PAS e da PAD: -2,91mmHg e -1,99mmHg, respetivamente⁽²⁶⁾.

B. No tratamento da HTA Associada a Outros Fatores de Risco CV

No programa de estudos clínicos PROTECTION, que teve como objetivo principal avaliar os potenciais efeitos benéficos do Telmisartan, em monoterapia ou associação com a HCTZ, a nível das lesões de órgãos-alvo (LOA) causadas pela HTA e foi constituído por 10 estudos clínicos conduzidos em 32 países, incluindo um total de 6.875 doentes hipertensos com risco CV global

alto, devido à presença de LOA (microalbuminúria, doença renal manifesta de causa hipertensiva e/ou diabetes mellitus), mas ainda sem DCV clinicamente manifesta, o estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto e com ocultação do “endpoint”, SMOOTH⁽²⁷⁾, incluiu 840 doentes, durante 6 semanas, e teve como objetivo comparar a eficácia anti-hipertensiva, avaliada por MAPA das 24 horas, da associação Telmisartan + HCTZ, na dose de 80mg + 12,5mg/1xdia, e da associação valsartan + HCTZ, na dose de 160mg + 12,5mg/1xdia, em doentes hipertensos obesos com diabetes mellitus tipo 2. Nesses doentes, a associação fixa Telmisartan + HCTZ, mostrou ser significativamente superior à associação valsartan + HCTZ na redução da PA, em particular nas últimas 6 horas antes da próxima toma (período das primeiras horas da manhã, em que o risco de eventos CV é maior) (Figura 3)⁽²⁷⁾.

CONCLUSÃO

Em consonância com as Recomendações anteriores (2007, 2009, as novas Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão (2013)⁽²⁾ reafirmam que em doentes com PA marcadamen-

te elevada (HTA Grau 3) e em doentes com risco CV alto poderá ser considerado iniciar a terapêutica anti-hipertensiva com uma associação preferencial (Figura 1) de dois fármacos com mecanismos de ação diferentes e complementares, que minimizem os seus efeitos secundários individuais e sejam sinérgicos a nível da redução da PA, e favorecem a utilização de associações anti-hipertensivos, em doses fixas, num único comprimido, porque a redução do número de comprimidos a serem tomados diariamente melhora a adesão à terapêutica e aumenta a taxa de controlo da PA, otimizando a terapêutica⁽²⁾. Para além disso, salientam que deve ser sempre favorecida, tendo em conta as indicações preferenciais dos fármacos (Quadro II), a utilização de fármacos anti-hipertensivos ou associações preferenciais destes que, para além de reduzirem de forma eficaz e mantida os valores da PA durante as 24 horas, tenham demonstrado em estudos clínicos prospectivos, aleatorizados e controlados, com dimensão e metodologia adequadas, promover a regressão ou o atraso da progressão das LOA e reduzir a morbilidade e a mortalidade CV e renal⁽²⁾.

De acordo com as extensas evidências disponíveis⁽³⁾, a associação fixa Telmisartan + HCTZ, corresponde cabalmente ao desiderato das Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão (Figura 1)⁽²⁾, dado que se trata de uma associação preferencial sinérgica a nível da redução da PA, que otimiza a terapêutica anti-hipertensiva, e se baseia num ARA II (o Telmisartan) que já demonstrou promover a regressão ou o atraso da progressão das LOA e reduzir a morbilidade e a mortalidade CV e renal⁽¹³⁻¹⁷⁾, sendo atualmente o único ARA II aprovado para prevenção cardiovascular⁽¹⁷⁾.

Uma revisão muito recente⁽³⁾ de todos os estudos clínicos, subanálises destes e análises de conjunto, em que doentes com HTA ligeira a grave, com ou sem fatores de risco CV adicionais (idade avançada, obesidade, diabetes e HTA resistente), foram tratados com a associação Telmisartan + HCTZ ou monoterapia com Telmisartan ou HCTZ (nas mesmas doses), mostrou que a associação Telmisartan + HCTZ é mais eficaz do que a monoterapia e é bem tolerada⁽³⁾.

No tratamento da HTA ligeira a grave, em estudos clínicos de comparação direta com associações de outros ARA II com a HCTZ, a associação Telmisartan + HCTZ demonstrou ser mais eficaz do que as associações losartan + HCTZ⁽¹⁸⁻²⁴⁾, valsartan + HCTZ^(21,22) e olmesartan + HCTZ⁽²³⁾; demonstrou também ser mais eficaz do que a associação amlodipina + HCTZ⁽²⁵⁾.

No estudo SMOOTH, conduzido em doentes hipertensos obesos com diabetes *mellitus* tipo 2, a associação Telmisartan + HCTZ mostrou ser significativamente superior à associação valsartan + HCTZ na redução da PA, em particular nas últimas 6 horas antes da próxima toma (período das primeiras horas da manhã, em que o risco de eventos CV é maior)⁽²⁷⁾.

Em conclusão, em doentes com HTA ligeira a grave, com ou sem fatores de risco CV adicionais, tais como idade avançada, obesidade, doença renal crónica, diabetes e HTA resistente, a associação fixa Telmisartan + HCTZ é mais eficaz do que a monoterapia (nas mesmas doses) e as associações de outros ARA II (losartan, valsartan e olmesartan) ou de amlodipina + HCTZ é bem tolerada, constituindo uma associação preferencial para otimizar a terapêutica da HTA, aumentando o número de doentes controlados. ■

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Estudo PHYSA: 25% dos Doentes Hipertensos Portugueses Continuam por Tratar. *Anamnesis*. 2013; 214: 18-19.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
3. Kjeldsen S, Mancia G, Schmieder R, Mattheus M, Unger T. An update on telmisartan/hydrochlorothiazide combinations for the management of hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jun;11(6):673-82. doi: 10.1586/erc.13.63.

4. Meredith P. ARA II – Serão realmente todos iguais? Preleção no Simpósio do XXVII Congresso Português de Cardiologia “Abordagem do Doente Hipertenso no Universo do seu Risco Vascular”. *Anamnesis*. 2006; 151: 23-26.
5. McInnes G. A Importância de Manter O Controlo da PA Durante as 24 horas? Telmisartan: Evidência Acrescida – Parte I. *Anamnesis*. 2008; 169: 17-22.
6. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. *Clin Ther*. 2001; 23: 833-850.
7. Lacourcière Y, Tytus R, O’Keefe D, et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J Hum Hypertens*. 2001; 15: 763-770.
8. Lacourcière Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of 40mg telmisartan plus 12.5mg hydrochlorothiazide with 40mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension. *Am J Ther*. 2002; 9: 111-117.
9. Neldam S, Schumacher H, Guthrie R. Telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazide 25 mg provides clinically relevant blood pressure reductions across baseline blood pressures. *Adv Ther*. 2012; 29(4): 327-338.
10. Zhu DL, Bays H, Gao P, Mattheus M, Voelker B, Ruilope LM. Efficacy and tolerability of initial therapy with single-pill combination telmisartan/hydrochlorothiazide 80/25 mg in patients with grade 2 or 3 hypertension: a multinational, randomized, double-blind, active-controlled trial. *Clin Ther*. 2012; 34(7): 1613-1624.
11. Zou Z, Xi G-L, Yuan H-B, Zhu Q-F, Shi X-Y. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension* advance online publication, 6 November 2008; doi: 10.1038/jhh.2008.132.
12. Polónia J. Terapêutica da hipertensão arterial. Tratamento farmacológico em geral. In Polónia J, Carmona J, Saavedra JA. *Hipertensão Arterial na Prática Clínica*. Cortex, Lisboa 2006, p. 135-171.
13. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. Published at www.nejm.org March 31, 2008 (10.1056/

- NEJMoa0801317).
14. Asmar R. What do We Learn from the 2008 Landmark Studies? Media Roundtable, October 25, 2008, Athens, Greece. Abstract.
 15. The Telmisartan Randomised AssesmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Published Online Aug 31, 2008; doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
 16. Mancia G. Hypertension & Cardiovascular Disease: How to Better Treat the Patient at CV Risk. Media Roundtable, October 25, 2008, Athens, Greece. Abstract.
 17. Marques da Silva P. DO ONTARGET... à Aprovação da Nova Indicação Terapêutica. Anamnesis. 2010; 194: 10-11.
 18. Lacourcière Y, Gil-Extremera B, Mueller O, Byrne M, Williams L. Efficacy and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan plus HCTZ compared with losartan plus HCTZ in patients with essential hypertension. Int J Clin Pract. 2003; 57(4): 273-279.
 19. Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A; Telmisartan Study Group. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to moderate hypertension. Hypertens Res. 2005; 28(7): 555-563.
 20. Lacourcière Y, Neutel JM, Schumacher H. Comparison of fixed-dose combinations of telmisartan/hydrochlorothiazide 40/12.5 mg and 80/12.5mg and a fixed-dose combination of losartan/hydrochlorothiazide 50/12.5 mg in mild to moderate essential hypertension: pooled analysis of two multicenter, prospective, randomized, open-label, blinded-end point (PROBE) trials. Clin Ther. 2005; 27(11): 1795-1805.
 21. White WB, Murwin D, Chrysant SG, Koval SE, Davidai G, Guthrie R. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan in combination with hydrochlorothiazide: a large, confirmatory trial. Blood Press Monit. 2008; 13(1): 21-27.
 22. White WB, Punzi HA, Murwin D, Koval SE, Davidai G, Neutel JM. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan vs valsartan in combination with hydrochlorothiazide 25 mg once daily for the treatment of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8(9): 626-633.
 23. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effectiveness of hydrochlorothiazide in combination with telmisartan and olmesartan in adults with moderate hypertension not controlled with monotherapy: a prospective, randomized, open-label, blinded end point (PROBE), parallel-arm study. Curr Ther Res. 2008; 69(1): 1-15.
 24. Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, Singh A; Telmisartan Study Group. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. Hypertens Res. 2005 ; 28(7): 555-63.
 25. Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. Am J Geriatr Cardiol. 2006; 15(3): 151-60.
 26. Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, Umamoto T; for ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Overview of telmisartan for blood pressure reduction among angiotensin II receptor blockers: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. Int J Cardiol. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.086 (2012) (E-pub ahead of print).
 27. Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourcière Y. Telmisartan./hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. Cardiovasc Diabetol. 2007; 6:28.

LIVROS · BOOKS



■ **MEDICINA DA MULHER NA PÓS-MENOPAUSA**

Coordenação ► Joaquim Neves

Editor ► Lidel (www.lidel.pt) (ISBN: 978-972-757-768-2)

« Nos países desenvolvidos, entre os quais, apesar de tudo se inclui Portugal, o prolongamento da esperança de vida e a diminuição da natalidade vêm criando um envelhecimento relativo mas progressivo da população. A resolução dos problemas económicos e sociais que esta tendência estabelece é um vetor político prioritário, neles se incluindo os cuidados de saúde que não podem deixar de ser garantidos a esta população “sénior”.

Como é evidente, tudo o que se relaciona com o segmento populacional feminino que terminou a sua etapa de vida reprodutiva ao atingir a menopausa está, hoje em dia, no cerne das nossas preocupações como ginecologistas, mas essa preocupação extravasa para outras áreas da Medicina como a Medicina Geral e Familiar, a Medicina Interna, a Cardiologia, a Neurologia, a Dermatologia, a Ortopedia e a Reumatologia, além de outras.

A investigação epidemiológica, clínica, farmacológica e das ciências básicas relacionada com a perimenopausa e a pós-menopausa e com as suas consequências na qualidade de vida da mulher tem sofrido forte incremento nas últimas décadas. As atitudes e recomendações clínicas

têm, também, registado mudanças significativas nos seus paradigmas. Infelizmente, a enorme quantidade de informação acessível a cada momento não permite que, em tempo útil, seja sujeita à depuração que seria necessária, o que contribui para que se implementem atitudes, regras e protocolos que rapidamente são ultrapassados pelos dados da evidência científica.

Esta é, de facto, uma área extremamente sensível da nossa prática clínica diária. Pelas razões aduzidas, tornou-se inadiável a criação de um texto simples, mas tanto quanto possível completo, que registe o “estado da arte” na abordagem desta fase da vida da mulher e que contribua para expurgar da nossa prática diária tudo o que não esteja clínica e cientificamente evidenciado. É isto que, na minha opinião, este livro nos vem trazer, fornecendo-nos um guia atualizado para nos ajudar a abordar clinicamente a mulher nesta fase da vida. (...) »

(do Prefácio do Prof. Doutor Luís Graça, Prof. Catedrático de Obstetrícia e Ginecologia da FMUL e Diretor do Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN-HSM)