

Terapêutica Farmacológica da Hipertensão Arterial: Quando Iniciar de Imediato, Quando Optar por Iniciar com uma Associação de Fármacos Anti-hipertensivos e que Tipo de Associação Escolher?

■ HTA COMO FACTOR DE RISCO CV

A grande importância da hipertensão arterial (HTA) como principal factor de risco modificável de doença cardíaca isquémica (DCI), doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral (AVC) e acidente isquémico transitório (AIT) - e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ⁽¹⁾ tem sido, nas últimas décadas, amplamente salientada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelas Sociedades Médicas. De facto, a HTA é o factor de risco modificável que mais contribui para o risco cardiovascular (CV) individual ⁽²⁾ e, em termos epidemiológicos, é o factor de risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e AVC com maior prevalência nos países desenvolvidos - 28% nos EUA e 44% na Europa ⁽³⁾ - estando já a sê-lo também nos países em vias de desenvolvimento ⁽⁴⁾.

Em Portugal, dada a sua elevada incidência (42,1% da população é hipertensa), baixa taxa de tratamento (só 39% dos hipertensos são alvo de terapêutica farmacológica anti-hipertensiva) e baixíssima taxa de controlo (dos 39% tratados, só 11% têm uma PA <140/90 mmHg) ^(5,6), a HTA constitui o maior problema de saúde pública, sendo a responsável principal pela maior taxa de AVC da Comunidade Europeia (antes do alargamento) ⁽⁷⁾, principal causa de morte no nosso país ^(1,7): em 2006, dos mais de 32.900 óbitos registados por doenças do aparelho circulatório, quase 14.500 foram devidas a AVC, equivalendo a uma taxa de mortalidade de 136,9 por 100.000 habitantes ⁽⁸⁾.

A maioria dos doentes hipertensos têm também outros factores de risco CV modificáveis adicionais (excesso de peso/obesidade, sedentarismo,

tabagismo, alcoolismo, dislipidemia, hiperglicemia intermédia, diabetes etc.) ⁽⁹⁾ o que aumenta muito o seu risco CV global. Este facto está, por exemplo, bem evidenciado pelos resultados do estudo epidemiológico transversal PRECISE, conduzido no universo dos cuidados primários, que mostrou que 82% dos hipertensos portugueses têm 3 ou mais outros factores modificáveis de risco CV, incluindo diabetes, encontrando-se, em consequência, em risco CV global alto ou muito alto ⁽¹⁰⁾. É, em consequência, imperativo melhorar muito as taxas de detecção, tratamento e controlo da HTA no nosso país, o que torna fundamental que sejam aplicadas na prática clínica, sobretudo no contexto dos Cuidados Primários, as estratégias de diagnóstico e terapêutica propostas nas Recomendações baseadas na evidência da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH)/Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) ^(11,12), tal como tem sido preconizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão e se encontra reflectido nas recentes Normas da Direcção-Geral da Saúde (DGS) (Setembro de 2011) sobre o diagnóstico ⁽¹³⁾ e a terapêutica da HTA ⁽¹⁴⁾ (publicadas, respectivamente, na Anamnesis n.º 211 e neste número).

■ AVALIAÇÃO SIMPLIFICADA DO RISCO CV GLOBAL NOS DOENTES HIPERTENSOS

Nas Recomendações da ESH/ESC ^(11,12) e nas recentes Normas da DGS ^(13,14) a classificação do grau da HTA — em normal alta, HTA Grau 1, HTA Grau 2 ou HTA Grau 3 - e a determinação do risco CV global do doente (como baixo, moderado, alto ou muito alto) são fundamentais para otimizar a decisão clínica relativamente a:

- 1) Quando iniciar a terapêutica farmacológica anti-hipertensiva;
- 2) Definir o nível alvo de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) a ter como objectivo (no mínimo <140/90 mmHg);
- 3) Definir o grau de intensidade da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva.

Essa determinação poderá ser efectuada utilizando as tabelas SCORE da ESC, adoptadas em Norma pela DGS, em 2007 ⁽¹⁵⁾, ou, de uma forma mais simplificada, com a tabela de estratificação de risco proposta pela ESH/ESC, também adoptada pela recente Norma da DGS ⁽¹⁴⁾ (ver "Anexo", na pág. 16).

■ QUANDO DEVE SER INICIADA DE IMEDIATO TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ANTI-HIPERTENSIVA?

Deve ser iniciada de imediato terapêutica farmacológica anti-hipertensiva ^(11,12), com o objectivo de reduzir a PAS para <140/90 mmHg, ^(11,12,14) nos indivíduos com ^(11,12):

- HTA Grau 1 e risco CV global alto ou muito alto - devido à presença de 3 ou mais outros factores de risco CV, modificáveis ou não modificáveis - idade >55 anos no homem e >65 anos na mulher; tabagismo; dislipidemia; hiperglicemia intermédia; excesso de peso/obesidade; síndrome metabólica, diabetes, lesões de órgão-alvo (LOA) subclínicas (hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose assintomática, microalbuminúria, disfunção renal) ou DCV ou doença renal manifestas;
- HTA Grau 2 e risco CV alto ou muito alto;
- HTA Grau 3.

Deve ter-se em conta que, mesmo com uma PA de 140/90 mmHg (limite inferior da HTA Grau 1),

e na ausência de DCV, doença renal ou diabetes clinicamente manifestas, um hipertenso já pode estar em risco CV alto (ou seja, ter um risco absoluto de ocorrência de um evento de DCV fatal a 10 anos $\geq 5\%$, quantificado com o algoritmo SCORE), por exemplo, se tiver 3 ou mais factores de risco adicionais ⁽¹⁶⁾.

Nos doentes hipertensos, com risco CV alto ou muito alto, os benefícios da terapêutica anti-hipertensiva poderão ser ainda maiores se a PA for reduzida para $<130/80$ mmHg, ⁽¹¹⁾ mas não <125 a 120 mmHg (PAS) e <75 a 70 mmHg (PAD) ⁽¹²⁾, sobretudo se tiverem história de um evento coronário prévio ⁽¹²⁾.

O controlo da PA reduz, em média, a incidência de AVC em 35 a 40%, a incidência de EM em 20 a 25% e a incidência de ICC em 50%. É fundamental ter sempre presente que pequenas reduções da PA se traduzem em importantes benefícios a nível de protecção CV; por exemplo, uma redução média da PAD de 2 mmHg associa-se a uma redução de 14% do risco de AVC ou de AIT e de 6% do risco de DCI ⁽¹⁷⁾.

■ COMO DECIDIR O TIPO E A INTENSIDADE DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSIVA?

Princípios Básicos

As Recomendações da ESH/ESC ^(11,12) preconizam que:

- 1) O tipo e a intensidade da terapêutica anti-hipertensiva deve ser decidido em função do valor da PA, da presença ou ausência de outros factores de risco/doenças associadas (por exemplo, diabetes *mellitus*), da presença ou ausência de lesões de órgãos-alvo (LOA), e do risco CV global (avaliado com a tabela simplificada de estratificação de risco da ESH/ESC, adoptada pela DGS - ver artigo "Abordagem Terapêutica da HTA", neste mesmo número da "Anamnesis" - ou com as tabelas SCORE);
- 2) Deve ser 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

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;

- 3) Nos hipertensos com elevação marcada da PA e/ou em risco CV alto ou muito alto, podem ser utilizadas, como terapêutica inicial e em alternativa à monoterapia, associações de dois anti-hipertensivos de classes diferentes, com mecanismos de acção diferentes e complementares, que minimizem os seus efeitos secundários individuais e sejam sinérgicos a nível da redução da PA.

Que Associações São Preferenciais?

Relativamente às associações duplas, as de um modulador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ou seja de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista do receptor AT1 da angiotensina II (ARA II), como, por exemplo, o ARA II telmisartan - que preenche e todas as condições de 2) e é actualmente o único ARA II com indicação para prevenção CV - com um diurético tiazídico (HCTZ), em baixas doses, ou com um bloqueador dos canais do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção - como a nifedipina GITS, que também preenche todas as condições de 2) e tem indicação para prevenção da mortalidade e morbilidade cardio e cerebrovascular nos doentes hipertensos - constituem, de acordo com a ESH/ESC, associações preferenciais, racionais, eficazes e recomendáveis para uso prioritário ^(11,12).

Em cerca de 15 a 20% dos doentes hipertensos só se consegue controlar a PA utilizando uma associação de três fármacos anti-hipertensivos de classes diferentes (associação tripla). Nesse caso, se se iniciou a terapêutica com um IECA ou ARA II em associação a um diurético (por exemplo, com a associação fixa telmisartan + HCTZ, que tem a vantagem de utilizar o ARA II com maior base de evidência clínica de cardioprotecção e nefroprotecção), deverá adicionar-se ao regime de tratamento um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção (por exemplo, a nifedipina GITS) ⁽¹⁴⁾; se se iniciou a terapêutica com um IECA ou ARA II (por exem-

plu, o telmisartan) em associação a um bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção (por exemplo, a nifedipina GITS), deverá adicionar-se à terapêutica a HCTZ ⁽¹⁴⁾. Assim, a associação mais racional e preferencial para uma associação tripla será a de um modulador do SRAA (IECA ou ARA II, como o telmisartan) com um antagonista do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção (como a nifedipina GITS) e um diurético tiazídico (HCTZ) ^(11,12,14). No caso do doente não ficar controlado com a associação tripla, deverá ser referenciado a um serviço especializado ⁽¹⁴⁾.

O racional subjacente a 3), é o seguinte:

- A terapêutica de associação, livre ou fixa, com dois fármacos anti-hipertensivos permite agir simultaneamente sobre os diversos mecanismos fisiopatológicos conhecidos da HTA (expansão de volume, vasoconstrição, activação do sistema nervoso simpático, activação do SRAA), minimiza os efeitos secundários dos seus componentes individuais - utilização de doses menores de cada fármaco, mecanismos de acção diferentes e complementares [por exemplo, associando um modulador do SRAA, como o telmisartan, à HCTZ reduzem-se os efeitos secundários desta em monoterapia (hipocaliemia e aumento da resistência à insulina); associando um modulador do SRAA a um antagonista do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção (como a nifedipina GITS) reduzem-se os efeitos secundários deste em monoterapia (edema e cefaleias)] - e tem efeitos sinérgicos a nível da redução da PA, do que resulta maior eficácia anti-hipertensiva ^(11,12);
- Na maioria dos hipertensos, principalmente a médio e longo prazo, só poderá ser obtido um controlo eficaz da PA com terapêutica de associação ^(11,12): os estudos clínicos mostram que, em cerca de 70% dos hipertensos, o nível alvo de $<140/90$ mmHg só é atingível com uma média de 2,7 fármacos anti-hipertensivos (em associação) ⁽¹⁸⁾;
- Nos doentes hipertensos em risco CV alto ou muito alto não só o nível alvo da PA poderá ser mais exigente ($<130/80$ mmHg, mas não <125 (120)/ 75 (70) mmHg) ^(11,12,18), como é importante controlar a PA mais rapidamente - como foi conseguido no estudo clínico TALENT,

pela associação livre telmisartan + nifedipina GITS, comparativamente à monoterapia com telmisartan ou nifedipina GITS⁽¹⁹⁾ - para diminuir o risco aumentado de eventos CV a curto prazo e também conseguir uma maior redução da incidência destes a longo prazo⁽¹⁸⁾.

Associações Livres ou Fixas?

As Recomendações da ESH/ESC^(11,12) e a recente Norma da DGS⁽¹⁴⁾ preconizam que, sempre que possível é preferível utilizar associações fixas de toma única diária, porque melhoram a adesão à terapêutica^(12,14). No caso das Recomendações da ESH/ESC, a afirmação acima diz respeito ao início de tratamento em doentes hipertensos com elevação marcada da PA e/ou risco CV alto ou muito alto⁽¹¹⁾. No caso da recente Norma da DGS, a afirmação acima diz respeito ao tratamento inicial de doentes hipertensos com risco CV moderado, alto ou muito alto⁽¹⁴⁾.

Todavia, as combinações livres são ainda defensáveis para iniciar a terapêutica anti-hipertensiva, dado que, por exemplo, já foi argumentado por alguns especialistas que de facto não existem dados de estudos de comparação directa entre associações livres e associações fixas e que uma meta-análise recente de estudos clínicos, aleatorizado e não aleatorizados, não evidenciou maior adesão à terapêutica com as associações fixas⁽²⁰⁾. Num balanço geral, tendo em conta a soma das evidências disponíveis, relativamente à dificuldade de adesão a regimes terapêuticos mais complexos, e a opinião expressa pelos peritos que elaboraram as Recomendações da ESH/ESC^(11,12) e a recente Norma da DGS⁽¹⁴⁾, a escolha entre utilizar uma associação fixa (como por exemplo, a associação telmisartan + HCTZ) ou uma associação livre (como, por exemplo, a do telmisartan com a nifedipina GITS, utilizada com sucesso

no estudo TALENT)⁽¹⁹⁾, para iniciar a terapêutica nos doentes hipertensos com risco CV alto ou muito alto, pende fortemente para a primeira. Contudo, a decisão final a esse respeito deverá sempre caber ao clínico e ser tomada, à luz da melhor evidência disponível, em função das características do doente individual⁽²⁰⁾. ■

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Normas sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Rev Port Cardiol. 2006; 25(6): 649-660.
2. Polónia J. IV – Terapêutica Hipertensão Arterial. 2 – Tratamento farmacológico em geral. B) Terapêutica de associação e associações em dose fixa. In: Polónia J, Carmona J, Saavedra J. A Hipertensão Arterial na Prática Clínica. Cortex, Lisboa 2006, Págs 164-171.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and bloodpressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA. 2003; 289: 2363-2369.
4. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. Lancet. 2012; 380: 611-619.
5. Eurotrials. Boletim Informativo n.º 19 – Dezembro de 2005.
6. Ramalinho V. Hipertensão Arterial – Generalidades. In: Polónia, Carmona J, Saavedra J. A Hipertensão Arterial na Prática Clínica. Cortex, Lisboa 2006, p. 135-171.
7. Pina e Brito C. Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial: As Recomendações da SPH. Anamnesis. 2007; 162: 4-6.
8. Marques da Silva P. Factores de Risco Modificáveis – O Que Há de Novo? Anamnesis. 2010; 197: 4.
9. Kannel WB. In: Braunwald E, Hollenberg NK. Atlas of Hypertension. 4th ed. Philadelphia, PA: Current Medicine 2003: 115.
10. Marques da Silva P, Lima MJ, Macedo Neves P, Espiga Macedo M. Prevalência dos Factores de Risco Cardiovasculares em Doentes com Hipertensão Arterial. Estudo PRECISE. C183. Rev Port Cardiol. 2010; 29 (Supl I): 99.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 25: 1105-87.
12. Mancia G, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009; 27. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833346d.
13. Direcção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma 020/2011, emitida em 28/09/2011. Disponível em www.dgs.pt.
14. Direcção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma 026/2011, emitida em 29/09/2011. Disponível em www.dgs.pt.
15. Direcção-Geral da Saúde. Risco Global Cardiovascular. Circular Normativa n.º 06/SSPCS, emitida em 18/04/07. Disponível em www.dgs.pt.
16. Coca A, Sierra C. The treatment of hypertension and the prevention of organ damage. Hot Topics in Cardiology, Issue 9, 2008.
17. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. Arch Intern Med. 1995; 155: 701-9.
18. Asmar R. Novas Perspectivas no Tratamento da HTA. Anamnesis. 2012; 208: 25-29.
19. Mancia G, Parati G, Bilo G, Ruilope L, on behalf of the TALENT Investigators. Early Blood Pressure Control by the Nifedipine GITS/Telmisartan Combination. Hot Line Session 1 (June 19/2010 – 12h45min). 20th European Meeting on Hypertension, Oslo, Norway, June 19/2010 - 12h 45min (Presentation and Abstract).
20. Tocci G, Volpe M. Modern Clinical Management of Arterial Hypertension. Fixed or Free Combination Therapies? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2011; 18 Suppl 1: 3-11.