



Comparação entre medicamentos para tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica

Flávio Danni Fuchs*

Resumo

Hipertensão arterial tem papel dominante na causação de doença cardiovascular, sendo fator de risco maior para cardiopatias isquêmica, hipertensiva e valvar, doenças de grandes vasos e cerebrovasculares, como AVE e demências, e insuficiência renal. Há sobejas evidências de que seu controle – com redução da pressão arterial a valores inferiores a 120/80 mmHg – se associa à diminuição daqueles riscos. Diuréticos, em particular clortalidona, sobressaem-se como opções medicamentosas de primeira linha no manejo de hipertensão arterial. Hidroclorotiazida, em mais altas doses, e indapamida podem ser alternativas à clortalidona. A associação de diuréticos poupadores de potássio previne a hipopotassemia e a consequente elevação da glicemia associada ao emprego de diuréticos tiazídicos. Inibidores da enzima de conversão de angiotensina e betabloqueadores podem ser a primeira escolha em pacientes com condições específicas, como insuficiência cardíaca e prevenção secundária após infarto do miocárdio. Bloqueadores de receptores de angiotensina estão contraindicados como primeira escolha no manejo de hipertensão arterial.

Introdução

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é causa de cardiopatia hipertensiva e fator de risco dominante para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, predominantemente exteriorizadas por acometimento isquêmico cardíaco, cerebral, vascular periférico e renal. Em decorrência de cardiopatias hipertensiva e isquêmica, também ocasiona insuficiência cardíaca. Pacientes hipertensos em fases mais precoces da vida podem desenvolver déficits cognitivos (doença de Alzheimer e demência vascular e senil), bem como estenose aórtica e maculopatia degenerativa da senilidade. Essa multiplicidade de consequências caracteriza HAS como uma das causas de maior redução de expectativa e qualidade de vida dos indivíduos.

Risco para doenças cardiovasculares e renais é diretamente proporcional aos valores pressóricos usuais dos indivíduos. Em meta-análise¹ de estudos de coorte, incluindo um milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas/ano), com incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular, identificou-se que o risco desse evento aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão diastólica usual e de 115 mmHg de pressão sistólica usual, dobrando a cada 10 mmHg no primeiro caso e a cada 20 mmHg no segundo caso (Figura 1). Pressão arterial (PA) usual acima de 115/75 mmHg explica a ocorrência de aproximadamente 2/3 dos acidentes vasculares encefálicos (AVEs) e metade dos infartos do miocárdio.

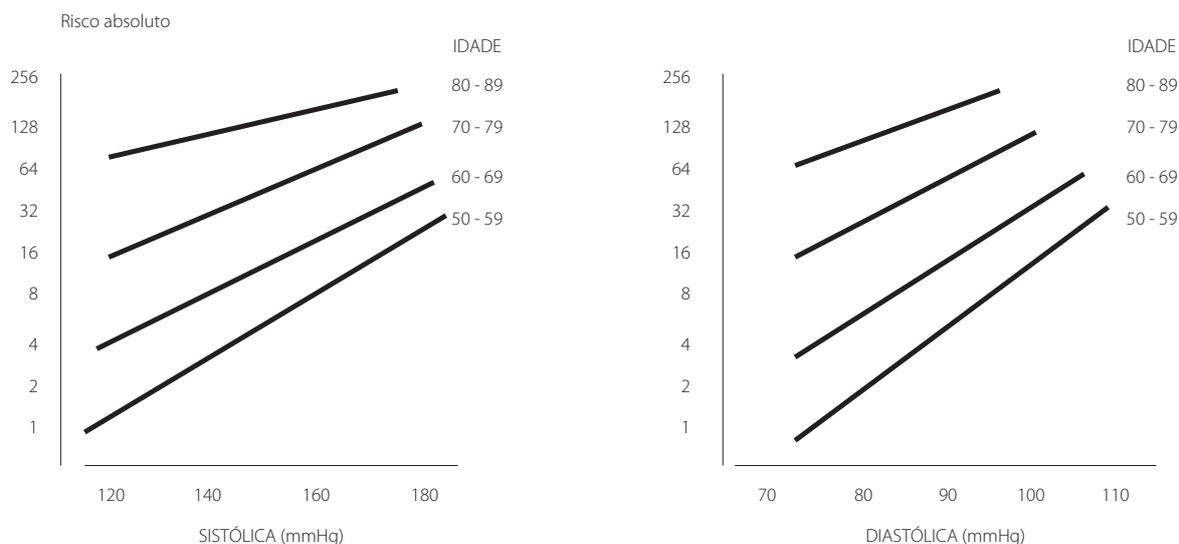
A preponderância de hipertensão arterial na causação de doença cardiovascular foi também identificada em estudo de coorte de base populacional realizado no Brasil.² Em 22 inquéritos populacionais, representativos de cidades brasileiras, identificou-se alta prevalência de hipertensão, variando entre 22% e 44% em adultos (32% em média) e chegando a mais de 50% em indivíduos com 60 a 69 anos e 75% naqueles com mais de 70 anos.^{3,4} A alta prevalência de hipertensão arterial é decorrente de sua alta incidência, chegando a 80% em indivíduos com pré-hipertensão arterial em 10 anos.⁵

O risco relativo contínuo decorrente da elevação da PA acompanha-se de aumento progressivo do risco absoluto, pois se acumulam os riscos basais. Esse fato propiciou a identificação, em estudos de coorte menores e isolados, de valores intermediários de PA inequivocadamente associados a risco cardiovascular, os quais vieram a constituir os limites diagnósticos da doença. No passado, valorizava-se somente a PA diastólica. Só a partir da década de 90 do século passado o risco passou a ser explicado pela sistólica (o valor mais elevado entre elas). Os valores diagnósticos de hipertensão caíram progressivamente ao correr de décadas, chegando a 140/90 mmHg nas últimas décadas.

Na diretriz de 2003 do *Joint National Committee* (JNC)⁶ propôs-se a classificação apresentada no Quadro 1, em que se estratificou o risco de hipertensão em dois estágios e se apresentou o conceito de pré-hipertensão arterial, com seus valores pressóricos correspondentes.

* Flávio Danni Fuchs é Médico pela UFRGS, Doutor em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS. Livre-docente em Medicina: Cardiologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Atua como Professor Titular de Cardiologia na Faculdade de Medicina da UFRGS. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/5486280310533660>>.

Figura 1. Pressão arterial usual e risco absoluto para AVE ou infarto (adaptado da referência 1)



Quadro 1. Classificação da hipertensão arterial segundo a PA de consultório⁶

Classificação da pressão arterial	Sistólica (mmHg)	e	Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	e	< 80
Pré-hipertensão	120-139	ou	80-89
Hipertensão			
Estágio 1	140-159	ou	90-99
Estágio 2	> 160		> 100

O conceito de pré-hipertensão derivava do risco cardiovascular identificado para essa faixa de PA, além do fato de muitos indivíduos com essa condição evoluírem para hipertensão plena. Na última diretriz,⁷ o JNC sequer discutiu o conceito de pré-hipertensão arterial, justificando a decisão por não haver ensaios clínicos randomizados demonstrando a utilidade de tratar indivíduos nessa situação. Pela mesma razão, propôs a elevação do limite diagnóstico em pacientes com diabetes, insuficiência renal e idosos. A decisão tomada para pacientes com diabetes apoiou-se nos resultados do estudo ACCORD⁸, no qual os pacientes randomizados para PA inferior a 120 mmHg de PA sistólica não tiveram redução significativa de infarto comparativamente aos randomizados para PA inferior a 140 mmHg. Ignoraram, entretanto, o intenso benefício propiciado pela primeira conduta para a redução de AVE, e a possibilidade de que a falta de significância da proteção de infarto decorresse de erro beta (falta de poder estatístico). Além disso, desconheciam inúmeros ensaios clínicos randomizados em que pacientes com PA presumivelmente normal e doença cardiovascular asso-

ciada se beneficiaram de tratamento.⁹⁻¹¹ Imaginava-se que o benefício desse tratamento derivasse de outros efeitos de fármacos anti-hipertensivos, hipótese recentemente descartada (ver escolha dos fármacos).

Diretrizes europeias seguiram o errôneo caminho das norte-americanas,¹² terminando por colocar pacientes sob risco cardiovascular, ao exigir valores de PA mais elevados como indicadores de controle da hipertensão.¹³ O estudo SPRINT,¹⁴ recentemente publicado, é um marco na demonstração de que risco cardiovascular se inicia com valores muito baixos de PA e se beneficia da redução da PA a esses patamares. Nesse ensaio clínico, randomizaram-se indivíduos com pressão arterial sistólica igual ou maior do que 130 mmHg e risco cardiovascular aumentado, mas sem diabetes, para duas estratégias-alvo: reduzir a PA sistólica a menos de 120 mmHg (tratamento intensivo) ou a menos de 140 mmHg (tratamento usual). Houve redução de 27% na mortalidade por qualquer causa e de 25% em eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio, outras síndromes coronarianas agudas, AVE, insuficiência cardíaca e mortalidade por doença cardiovascular) nos pacientes randomizados para a primeira estratégia. Ocorreram mais eventos adversos no grupo de tratamento intensivo, como síncope, queixa de pressão baixa e dano renal agudo. Mesmo que desagradáveis (alguns atribuíveis ao efeito placebo, ver adiante), têm muito menor importância do que a prevenção de morte e doenças cardiovasculares intensamente associadas com diminuição da qualidade de vida.

A visão conjunta dos estudos comentados sugere o estabelecimento de novo limite diagnóstico de hipertensão arterial: 120 mmHg (PA sistólica) e 80 mmHg (PA diastólica).

Abordagem não medicamentosa

A primeira abordagem face ao diagnóstico de hipertensão arterial ou mesmo de pré-hipertensão arterial deve ser com medidas não medicamentosas, conhecidas como mudanças do estilo de vida. Medidas populacionais podem ser teoricamente eficazes em prevenir a elevação da PA com a idade e auxiliar no tratamento de pacientes já hipertensos. A restrição de sais de sódio utilizados para conservação de alimentos industrializados e sua redução no preparo de alimentos têm o maior potencial de efetividade. Países, incluindo o Brasil, estão se movendo nesse sentido, mas ainda estão longe de diminuir substancialmente a quantidade de sódio adicionada a alimentos.

As medidas não medicamentosas propriamente ditas apresentam benefício discreto, e por vezes incertos, no controle da pressão arterial. Por serem recomendações de vida saudável, devem ser sempre realizadas, mas são pouco efetivas em longo prazo, pela dificuldade de os indivíduos realmente mudarem estilo de vida. Há poucos estudos avaliando o efeito dessas intervenções na prevenção de desfechos primordiais (desfechos clínicos). *Restrição salina*, pouco efetiva em relação à queda da PA em longo prazo,¹⁵ reduziu a incidência de doença cardiovascular.¹⁶ A *dieta DASH* reduziu eficazmente a PA, isoladamente e acompanhada de dieta hipossódica, em ensaio clínico randomizado,¹⁷ mas também se mostrou pouco efetiva fora de estritas condições experimentais.¹⁸ Recomendações de diminuir peso, praticar exercícios físicos e controlar o diabetes mostraram-se ineficazes em prevenir eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes,¹⁹ mas poucos participantes eram hipertensos. Essas recomendações, aliadas a suspensão de anticoncepcionais orais e restrição do consumo de bebidas alcoólicas podem promover redução de PA. Apesar de eficazes por curto prazo, mostram-se pouco efetivas no mundo real. A discussão detalhada das evidências nesse contexto foge aos objetivos deste fascículo, podendo ser vista em outras fontes.²⁰

Seleção da primeira escolha entre grupos farmacológicos

Na ausência de resposta a medidas não medicamentosas, deve-se iniciar tratamento medicamentoso de HAS, abordagem sabidamente capaz de reduzir a incidência de mortalidade e eventos cardiovasculares. Em meta-análise¹⁰ de mais de 100 ensaios clínicos randomizados, a redução na incidência de infarto e AVE se deu em proporção prevista pelos estudos de coorte. Em torno de 50% dos pacientes respondem à monoterapia, especialmente em estágios menos avançados de hipertensão. Para esses, e também

para os que precisarão de dois ou mais medicamentos, é necessário escolher como primeira opção o(s) fármaco(s) de maior eficácia e aceitável tolerabilidade. Há sobejas evidências de que essa escolha deve recair em diuréticos, particularmente clortalidona, acompanhada de diurético poupador de potássio, como amilorida.

Os fármacos anti-hipertensivos que podem ser a primeira escolha para o tratamento de hipertensão arterial, classificados pelos mecanismos de ação e com doses e intervalos de dose recomendados, estão apresentados na Tabela 1.

A expectativa de que agentes anti-hipertensivos, afora diuréticos e betabloqueadores, tivessem propriedades pleiotrópicas adicionais ao efeito hipotensor, associada ao interesse dos fabricantes de medicamentos em aproveitar um grande mercado, determinou a realização de inúmeros ensaios clínicos em que se comparavam novos agentes a placebo em diferentes condições clínicas. Esses estudos atenderam à exigência de organismos reguladores e ao interesse comercial da indústria farmacêutica, patrocinadora da maioria deles. Muitos incluíram comparações inadequadas, e outros apresentaram fortes vieses de apresentação e interpretação de resultados. Ao conjunto de influências sobre planejamento, apresentação e interpretação de estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, visando favorecer seus produtos, denominou-se viés corporativo.²¹ Isso determinou que os anti-hipertensivos preferenciais em todo mundo sejam hoje representantes dos bloqueadores dos receptores da angiotensina, determinando custos de tratamento que não se justificam por maior eficácia e tolerabilidade.

A principal limitação dos ensaios clínicos randomizados que levaram a distorções da evidência foi a comparação de novos agentes com betabloqueadores, em particular atenolol, que se havia demonstrado menos ineficaz em pacientes idosos.^{21,22} Além disso, muitos estudos tinham desenho aberto, com opção de escolha do fármaco comparador sem cegamento. Somente o estudo INSIGHT²³ comparou nifedipino de liberação lenta com hidroclorotiazida associada a amilorida. Em sua apresentação, os autores desse trabalho quase ocultaram o achado de maior incidência de infarto e insuficiência cardíaca nos tratados com nifedipino.

Nesse cenário foi realizado o ensaio clínico ALLHAT,²⁴ um divisor de águas na comparação de fármacos anti-hipertensivos para emprego como primeira opção. Mais de 40.000 participantes foram alocados para receber clortalidona (12,5 a 25 mg/dia), anlodipino (2,5 a 10 mg/dia), lisinopril (10 a 40 mg/dia) ou doxazosina (2 a 8 mg/dia), em condição duplo-cega. O braço de doxazosina foi encerrado prematuramente, pois os pacientes tratados com esse

Tabela 1. Representantes, doses e intervalos de doses dos anti-hipertensivos considerados de primeira escolha no tratamento de HAS

Representantes	Dose Diária (mg)	Intervalo de Dose (horas)
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	25-50	24
Clortalidona	12,5-50	24-48
Indapamida	1,5-5,0	24
Triantereno	50 -150	24
Amilorida	2,5-5,0	24
Betabloqueadores		
Propranolol	40-240	12
Metoprolol	100-400	12
Bloqueadores dos Canais de Cálcio^c		
Anlodipino	2,5-10	24
Nitrendipino	10-40	24
Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina <i>Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)</i>		
Captopril	25-150	12
Enalapril	10-40	12-24
Lisinopril	5-40	24
Fosinopril	10-40	12-24
Ramipril	1,25-20	12-24
Perindopril	4-8	24

alfabloqueador apresentaram maior incidência de AVE, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca do que os tratados com clortalidona. A incidência de infarto do miocárdio fatal e não fatal não diferiu entre participantes alocados a clortalidona, anlodipino ou lisinopril. A incidência de insuficiência cardíaca associada a hospitalização ou morte foi 35% mais frequente em pacientes tratados com anlodipino em comparação aos tratados com clortalidona. Vários desfechos foram mais frequentes nos pacientes tratados com lisinopril comparativamente a pacientes tratados com clortalidona: 15% a mais de AVEs, 10% a mais de doença cardiovascular, 19% mais casos de insuficiência cardíaca, entre outros. Publicações subsequentes apresentaram análises estratificadas por condições de interesse, persistindo as vantagens de clortalidona, particularmente em comparação com lisinopril. Notável exceção foi a incidência de AVE, similar para lisinopril e clortalidona em pacientes brancos.^{25,26} Em pacientes com diabetes e filtração glomerular entre 60 e 90 ml/min, a incidência de doença renal terminal foi 70% maior em pacientes alocados a anlodipino e lisinopril do que nos tratados com clortalidona.²⁷ Participantes que desenvolveram diabetes durante o seguimento tiveram menor incidência de eventos cardiovasculares quando tratados com clortalidona em comparação com os outros tratamentos.²⁸

A pressão sistólica foi significativamente mais alta nos grupos tratados com anlodipino (0,8 mmHg) e lisinopril (2 mmHg) comparativamente a clortalidona. A pressão diastólica foi significativamente mais baixa com anlodipino (0,8 mmHg). Os níveis séricos de potássio foram 4,1 mEq/l, 4,5 mEq/l e 4,4 mEq/l para clortalidona, anlodipino e lisinopril, respectivamente.

Aos achados do ALLHAT somam-se os dos estudos SHEP e HYVET.^{29,30} No primeiro, pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada tratados com clortalidona tiveram acentuada redução na incidência de AVE, infarto, insuficiência cardíaca e doença cardiovascular comparativamente aos tratados com placebo. Esses benefícios se reproduziram em pacientes com mais de 80 anos tratados com indapamida no estudo HYVET, o primeiro a demonstrar, isoladamente, a redução de mortalidade por qualquer causa em pacientes tratados com anti-hipertensivos comparativamente a placebo.

Muitas meta-análises foram publicadas, agregando estudos comparativos entre anti-hipertensivos e placebo e entre diferentes representantes dessa classe farmacológica. Diversas incorreram no erro de considerar betabloqueadores e diuréticos como o mesmo tipo de tratamento (denominados de abordagens antigas) na comparação com novos representantes. Mais recentemente, entretanto,

emergiu a inequívoca vantagem de diuréticos sobre outras opções em meta-análise que incluiu praticamente todos os estudos.³¹ Diuréticos foram superiores a outras classes na prevenção de diversos desfechos clínicos, sendo os únicos consistentemente superiores a placebo na prevenção de mortalidade cardiovascular e de todas as causas.

Escolha do diurético e associação com diuréticos poupadores de potássio

Não há comparação direta de diferentes diuréticos quanto à prevenção de eventos cardiovasculares. A extensa experiência com clortalidona nos estudos comentados a recomenda como opção preferencial. No estudo SPRINT,¹⁴ o diurético empregado foi clortalidona. No estudo PREVER-Prevenção,³² realizado no Brasil, demonstrou-se que a associação de clortalidona com amilorida teve alta eficácia comparativamente a placebo para prevenir hipertensão arterial e progressão de hipertrofia de ventrículo esquerdo. No estudo PREVER-Tratamento,³³ clortalidona com amilorida foi superior a losartana na redução da pressão arterial ao cabo de 18 meses. Como visto pelos resultados do estudo INSIGHT, hidroclorotiazida pode ser outra opção, assim como indapamida, empregada nos estudos HYVET³⁰ e PROGRESS,³⁴ esse importante estudo de prevenção secundária de AVE.

Há diversas comparações não randomizadas entre diuréticos²² e praticamente só um estudo de razoável qualidade, comparando o efeito hipotensor, avaliado pela MAPA, de clortalidona e hidroclorotiazida, com vantagem para clortalidona.³⁵ Meta-análise³⁶ de ensaios clínicos de curta duração demonstrou que hidroclorotiazida tem efeito hipotensor equivalente ao de outros anti-hipertensivos somente quando usada na dose de 50 mg. Assim, na indisponibilidade de clortalidona, hidroclorotiazida pode ser uma opção, mas deve ser usada na dose de 50 mg.

O principal efeito adverso de diuréticos é a hipopotassemia. Quando intensa, como no estudo SHEP (< 3,5 meq/l), anula o benefício do tratamento.³⁷ A redução dos níveis séricos de potássio também promove a discreta elevação de glicemia observada em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos.³⁸ Essas consequências podem ser evitadas com a associação de diuréticos poupadores de potássio àqueles. Amilorida é eficaz para esse objetivo,³⁹ prevenindo a elevação da glicemia.⁴⁰

Opções alternativas e contraindicadas como primeira escolha

Nos estudos de prevenção secundária, em pacientes com doença cardiovascular, usaram-se outros anti-hiper-

tensivos, pela expectativa de que tivessem efeitos pleiotrópicos. O benefício pode ser explicado exclusivamente pelo efeito hipotensor.^{9,11} Opções adicionais a diuréticos como primeira escolha estão indicadas em condições clínicas específicas. Em pacientes recuperados de AVE, empregou-se a associação de indapamida com perindopril, sendo o intenso benefício adstrito ao diurético (redução de 40% na recorrência de AVE).³⁴ Nos pacientes recuperados de infarto, utilizaram-se betabloqueadores que se mostraram altamente eficazes na prevenção de recorrência.¹⁰ Inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) também o foram nesse contexto, assim como em pacientes com diabetes.⁹ Em pacientes com insuficiência cardíaca, mostraram-se eficazes betabloqueadores e IECA.⁹

O grupo farmacológico mais empregado mundialmente como primeira opção para o tratamento da hipertensão é exatamente aquele que não deve deter essa primazia: os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). A popularidade decorre de sua boa tolerabilidade e da propaganda, que se baseia na presumível existência de efeitos protetores cardiovasculares independentes do efeito hipotensor. Boa parte dessa preferência deriva dos resultados do estudo LIFE⁴¹ que, como no estudo ASCOT⁴², empregou inadequadamente atenolol como fármaco de comparação, medicamento que se mostrara inerte na prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes idosos.^{43,44} A vantagem de losartana sobre atenolol no estudo LIFE também pode ser explicada pelo uso mais frequente de diuréticos pelos pacientes tratados com losartana.⁴⁵ Mais recentemente, publicaram-se inúmeros ensaios clínicos com grandes amostras que visavam demonstrar o benefício dos BRA em diversas condições clínicas. Foram eticamente inadequados, pois compararam representantes de BRA com placebo, em condições em que já havia evidência de benefício de outros anti-hipertensivos, como na prevenção secundária de AVE. A presumível vantagem dos BRA sobre placebo não se confirmou, pois em praticamente todos os estudos esses fármacos foram equivalentes a placebo na prevenção de diversos desfechos cardiovasculares e, em dois estudos, associaram-se com maior mortalidade cardiovascular. Esses resultados foram descritos conjuntamente em revisão descritiva.⁴⁶ Além disso, representantes dos BRA tiveram efeito deletério sobre função renal, condição em que são preferencialmente indicados por diretrizes.

Diversas meta-análises de estudos comparando BRA com placebo e outras opções medicamentosas foram publicadas, confirmando que esses fármacos são inertes na prevenção de mortalidade cardiovascular e infarto e induzem risco renal em pacientes idosos. Essas meta-análises são descritas em revisão descritiva.⁴⁷ Além desses

achados, identificou-se que parte substancial da evidência em favor de BRA derivava de estudos fraudados, e que foram retirados das revistas que os publicaram.⁴⁸⁻⁵⁰

Esse conjunto de estudos demonstra que o viés corporativo distorceu por anos a melhor evidência, terminando por conquistar a preferência de prescrição para fármacos menos eficazes. É prudente, pelo menos, não considerar BRA como primeira escolha no manejo da hipertensão. A indicação como substitutivos de IECA em pacientes intolerantes a esses medicamentos tem sido reafirmada por diretrizes, mas é também discutível, particularmente pelos riscos renais identificados em estudos recentes.

Efeitos adversos dos anti-hipertensivos

Os efeitos adversos não são decisivos para a primeira escolha de anti-hipertensivos, que são em geral bem tolerados. Hipopotassemia (e consequente elevação de glicemia) é o principal efeito adverso de clortalidona e de outros diuréticos tiazídicos, sendo antagonizado por diuréticos poupadores de potássio. Hiponatremia também pode ocorrer, mas é menos frequente. Outros efeitos adversos imputados a diuréticos provêm de efeito nocebo, ou seja, são atribuídos ao tratamento, mas não causados por ele (efeito placebo invertido).

Está culturalmente arraigado entre médicos e pacientes que o emprego de diuréticos associa-se a maior frequência de disfunção sexual masculina. Entretanto, em condições duplo-cegas, como no estudo TOHMS,⁵¹ a incidência dessa queixa foi similar entre os representantes de todos os grupos farmacológicos testados. Os tratados com qualquer medicamento relataram mais frequentemente a melhora da função sexual do que os tratados com placebo. No estudo PREVER-Prevenção, pacientes alocados em condição duplo-cega à associação de clortalidona e amilorida queixaram-se menos frequentemente de alguma disfunção sexual do que os alocados a placebo.

Da mesma forma, pacientes costumam se queixar de tonturas, presumivelmente pela queda da PA. No estudo SPRINT, mais pacientes tratados intensivamente (mais comumente com diuréticos) apresentaram queixas de hipotensão e síncope, mas sem trauma. A PA objetivamente aferida não demonstrou maior incidência de hipotensão postural entre os tratados intensivamente, sugerindo que

aquelas queixas derivassem do efeito nocebo, incontrolável em estudos abertos.

Outros eventos adversos, sem distinção entre os efeitos adversos propriamente ditos e os decorrentes do efeito nocebo, foram menos frequentes entre os tratados com diuréticos comparativamente aos tratados com betabloqueadores, IECA e antagonistas do cálcio em corte ambulatorial.⁵² Os efeitos adversos mais tipicamente associados a grupos de anti-hipertensivos são tosse com IECA e edema de membros inferiores com antagonistas do cálcio (anlodipino).

Conclusão

Essa revisão demonstra que as práticas correntes no manejo de hipertensão arterial estão distorcidas, pois não há evidência de superioridade de bloqueadores de receptores de angiotensina, os medicamentos preferidos mundialmente. A primeira escolha deve recair em diuréticos, particularmente em clortalidona. A associação dessa com amilorida pode potencializar seu efeito hipotensor e prevenir hipopotassemia e a decorrente discreta elevação de glicemia.

Sumário de evidências

- Hipertensão arterial é fator de risco dominante para doenças cardiovasculares.
- O risco inicia em valores tão baixos quanto 120/80 mmHg, que poderão transformar-se em novos limites diagnósticos.
- Diuréticos tiazídicos, em particular clortalidona, devem ser a primeira escolha no manejo de hipertensão arterial.
- Hidroclorotiazida em doses mais altas e indapamida podem ser alternativas de clortalidona.
- Betabloqueadores e IECA podem ser alternativas em pacientes com condições específicas, como os recuperados de infarto do miocárdio ou com insuficiência cardíaca.
- Bloqueadores de receptores de angiotensina estão contraindicados como primeira escolha para o manejo de hipertensão arterial, incluindo a condição de substitutivos de IECA.

Referências citadas

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
2. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2003; 90: 205-211.
3. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(10): e48255.
4. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Fuchs SC. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Am J Hypertens* 2013; 26:541-548.
5. 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: 48-50.
6. 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; 289:2560-2571.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
8. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85.
9. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 771-775.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: B1665.
11. 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: 913-922.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
13. Fuchs FD. Misleading guidelines for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Biomed Res* 2014; 34: 234-244.
14. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]
15. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325:628.
16. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378:380-382.
17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
18. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 485-495.
19. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-154.
20. Fuchs FD. Anti-hipertensivos. In: *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010: 843-861.
21. Fuchs FD. The corporate bias and the molding of prescription practices: the case of hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 224-228.
22. Fuchs FD. Diuretics: still essential drugs for the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:591-598.
23. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leew PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
24. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.

25. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293, 1595-1608.
26. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168: 207-217.
27. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-946.
28. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-2101.
29. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.
31. 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; 33:195-211.
32. Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo Carlos E, 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. [Submitted]
33. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, Bandeira-de-Mello R, Mosele F, Whelton PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-TREATMENT randomized trial. [Submitted]
34. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
35. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:352-358.
36. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:590-600.
37. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35:1025-1030.
38. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 1-6.
39. Guerrero P, Fuchs FD, Moreira LM, Martins VM, Bertoluci C, Fuchs SC, et al. Blood pressure-lowering efficacy of amiloride versus enalapril as add-on drugs in patients with uncontrolled blood pressure receiving hydrochlorothiazide. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30:553-564.
40. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
41. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al; for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
42. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 895-906.
43. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002; 359: 2203.
44. Fuchs FD, Gus M, Ribeiro JP. ASCOT-BPLA. *Lancet* 2006; 367:205.
45. Kato J, Eto T. Diuretics in the LIFE study. *Lancet* 2004; 364:413.
46. Fuchs FD. The role of angiotensin receptor blockers in the prevention of cardiovascular and renal disease: time for reassessment? *Evid Based Med* 2013; 18:44-47.
47. Fuchs FD, DiNicolantonio JJ. Angiotensin receptor blockers for prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand? *Open Heart* 2015; 2 (1): e000236.

48. Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1226.
49. Retraction—Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (JIKEI HEART STUDY): A randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2013; 382:843.
50. Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2013; 34:1023.
51. Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer P, et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS): final results. *JAMA* 1993; 270: 713-724.
52. Gonçalves CB, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 973-978.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Elaboração, distribuição e informações:

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.
E-mail: comunicacaopasbrasil@paho.org
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

Coordenação editorial:

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

Revisão técnica:

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

