



## TERAPÊUTICA ANTIHIPERTENSORA COMO PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: TAMBÉM EM NÃO HIPERTENSOS?

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 meta-analysis. JAMA 2011 Mar 2; 305 (9): 913-22.

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte representando cerca de 30% de todas as mortes a nível mundial. O risco de DCV começa a partir de níveis de pressão arterial sistólica tão baixos como 115 mm Hg. Em indivíduos com pré-hipertensão, 90% têm pelo menos um factor risco para DCV ou acidente vascular cerebral (AVC) e 68% têm pelo menos um factor de alto risco para DCV ou AVC. O uso de terapêutica antihipertensora em pacientes com história de DCV ou diabetes e sem hipertensão tem sido debatido. O objectivo desta meta-análise foi avaliar o efeito do tratamento antihipertensor (tx anti-HT) na prevenção secundária de eventos de DCV e todas as causas de mortalidade em indivíduos sem hipertensão clinicamente definida.

### Métodos

Foi efectuada uma pesquisa sistemática na *MEDLINE* (de 1950 à 3ª semana de Janeiro de 2011), *EMBASE* e *Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Clinical Trials*. Foram incluídos ensaios clínicos alea-

torizados e controlados de tx anti-HT em indivíduos com pressão arterial sistólica inferior a 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica inferior a 90 mm Hg para a prevenção secundária de eventos de DCV. Os critérios de exclusão foram: eventos de DCV não relatados; população de estudo não normo ou pré-hipertensa; população sem eventos de DCV ou equivalente, como a diabetes mellitus; tx anti-HT não efectuado; distribuição pelos grupos de tratamento e controlo não aleatorizada; medida de variância não relatada; participantes com menos de 18 anos; ou diferenças entre grupos estudo e controlo além do tx anti-HT.

### Resultados

A partir de 874 publicações potencialmente relevantes foram seleccionados 25 ensaios que preenchem os critérios de inclusão. Estes incorporam dados de 64162 participantes. A duração dos estudos variou em média de 1,5 a 63,6 meses. A média de idades variou de 55 a 68 anos e 76% dos participantes eram homens.

Os resultados registados incluem: incidência de AVC;



enfarte do miocárdio (EM); insuficiência cardíaca congestiva (ICC); totalidade de eventos de DCV; mortalidade por DCV; e, todas as causas de mortalidade. Comparando com os grupos de controlo, os participantes que receberam terapêutica antihipertensora tiveram uma redução absoluta de risco (RAR) de -7,7‰ no AVC (intervalo confiança [IC] de 95% -15,2 a -0,3), -13,3‰ no EM (IC 95% -28,4 a 1,7), -43,6‰ na ICC (IC 95% -65,2 a -22,0), -27,1‰ na totalidade de eventos de DCV (IC 95% -0,3 a -13,9), -15,4‰ na mortalidade por DCV (IC 95% -32,5 a 1,7) e -13,7‰ para todas as causas de mortalidade (IC 95% -24,60 a -2,8).

### Discussão

Esta meta-análise é a primeira a focar a associação entre terapêutica antihipertensora e prevenção secundária de eventos de DCV e todas as causas de mortalidade em indivíduos sem hipertensão clinicamente definida. Estes resultados demonstram que indivíduos com antecedentes de DCV mas com pressão arterial em níveis de normalidade ou pré-hipertensão podem beneficiar significativamente com tx anti-HT.

O tx anti-HT demonstrou uma redução estatisticamente significativa do risco no AVC fatal ou não fatal, ICC, totalidade de eventos de DCV e todas as causas de mortalidade. No EM fatal e não fatal e na mortalidade por DCV, a redução do risco relativo foi significativa mas a redução do risco absoluto não foi estatisticamente significativa.

Em pacientes com diabetes o algoritmo de tratamento de hipertensão recomenda tratamento farmacológico quando não se consegue obter valores inferiores a 130/80 mm Hg apenas com modificações do estilo de vida. Dados recentes do estudo ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure*) não demonstraram redução na taxa de even-

tos de DCV fatal ou não fatal, quando a pressão arterial sistólica foi controlada para valores inferiores a 120 mm Hg em comparação com valores inferiores a 140 mm Hg. Os resultados desta meta-análise também demonstraram que em pacientes com diabetes e sem hipertensão não existe um benefício no uso de tx anti-HT para prevenção de eventos de DCV e todas as causas de mortalidade. Contudo, estes dados devem ser interpretados cautelosamente dada a pequena quantidade de estudos nestes pacientes.

As limitações apontadas na meta-análise são: escassez de estudos relatando resultados de interesse para normotensos e pré-hipertensos; poucos estudos que incluam as minorias raciais e étnicas; ser impossível determinar uma relação dose-resposta entre pressão sanguínea basal e risco de ocorrência ou recorrência de eventos de DCV em indivíduos com pressão arterial inferior a 140/90 mm Hg; não se poder determinar se os benefícios com o tratamento foram atribuídos a redução da pressão arterial ou a outros mecanismos teciduais ou neuro-hormonais; e, o número total de eventos estar indisponível em alguns estudos.

### Conclusão

A pré-hipertensão afecta cerca de 30% da população adulta e acarreta um elevado risco de incidência e mortalidade por eventos de DCV. Esta meta-análise avalia a associação entre terapêutica antihipertensora e a morbimortalidade por DCV e todas as causas de mortalidade em indivíduos sem hipertensão. Em pacientes com história clínica de DCV e sem hipertensão, o tx anti-HT foi associado a diminuição do risco de AVC, ICC, totalidade de eventos de DCV e todas as causas de mortalidade. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados para avaliar os efeitos em pacientes sem DCV.

### Comentário

Tal como referido no editorial que acompanha o artigo, o tratamento da hipertensão evoluiu consideravelmente ao longo dos anos.<sup>1</sup> No início do século XX, discutia-se se o acto de baixar a pressão arterial era sequer benéfico.

O número necessário a tratar (NNT) tornou-se uma medida de eficácia de intervenções muito popular e útil na prática clínica. Os autores desta meta-análise demonstraram que o número de indivíduos necessário tratar com antihipertensores para que um deles beneficie é de 130 para o AVC, 75 para o EM, 23



para a ICC, 37 para a totalidade de eventos de DCV, 65 para a mortalidade por DCV e 73 para todas as causas de mortalidade. Fazendo uma extrapolação e aplicando a duração média dos estudos incluídos para cada resultado, o número de indivíduos necessário tratar durante um período de 5 anos para que um deles beneficie é de 94 para o AVC, 8 para a ICC, 25 para a totalidade de eventos de DCV e 30 para todas as causas de mortalidade.<sup>2</sup>

Estes valores são comparáveis aos apresentados noutros estudos de tx anti-HT, bem como de outras medidas de prevenção de eventos de DCV.<sup>3</sup> Por exemplo, no estudo de *Ridker et al*, o uso de uma estatina (rosuvastatina) na prevenção de EM, AVC ou qualquer outra causa de morte está associado a um NNT a 5 anos de 29. Menos comparável é o uso de aspirina, na prevenção de eventos similares apresentando valores de NNT a 5 anos de 346 no homem e 426 na mulher.<sup>3</sup> No estudo de *Smeeth et al*, o NNT a 5 anos com o uso de terapêutica antiplaquetária na prevenção secundária de mortalidade por eventos de DCV é de 50. No mesmo estudo, encontramos um NNT de 20 para o uso de estatinas na prevenção da totalidade de eventos de DCV. De referir que todos estes estudos têm por base uma população hipertensa, não existindo especificamente estudos com população não hipertensa. Apenas no estudo de *Ridker et al* existe uma menção a doentes não hipertensos. Nestes, o uso de uma estatina na prevenção de EM, AVC e qualquer tipo de mortalidade apresenta um NNT de 32.<sup>3</sup> Portanto, a terapêutica antihipertensora como prevenção secundária em pacientes

com história clínica de DCV mas sem hipertensão parece ser pelo menos sobreponível a outros tipos de prevenção.

No entanto, muito tem ainda de ser investigado em doentes não hipertensos. Existem poucos dados relatando medidas de prevenção secundária em doentes não hipertensos. Esta meta-análise forneceu-nos dados relativamente a terapêutica antihipertensora. Novos estudos utilizando terapêuticas antilipídicas ou drogas antiplaquetárias terão de ser efetuados nesta população para comprovar que tratamento terá o maior benefício e se este será de valorizar para a prática clínica.

Rui Miguel Costa

Interno Formação Específica de Medicina Geral e Familiar

USF São Félix da Marinha

ACES Grande Porto IX Espinho/Gaia

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ventura HO, Lavie CJ. Antihypertensive therapy for prehypertension: relationship with cardiovascular outcomes. *JAMA* 2011 Mar 2; 305 (9): 940-1.
2. LaRiccia PJ, Morgan S. Antihypertensive treatment of patients with cardiovascular disease but without hypertension. *JAMA* 2011 Jun 1; 305 (21): 2170-1.
3. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 Nov; 2(6): 616-23.
4. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from metaanalyses: sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999 Jun 5; 318 (7197): 1548-51.