

O tratamento da Doença Hipertensiva

Eficácia sustentada

Dr. Decio Mion Jr.
Dr. Hermes T. Xavier

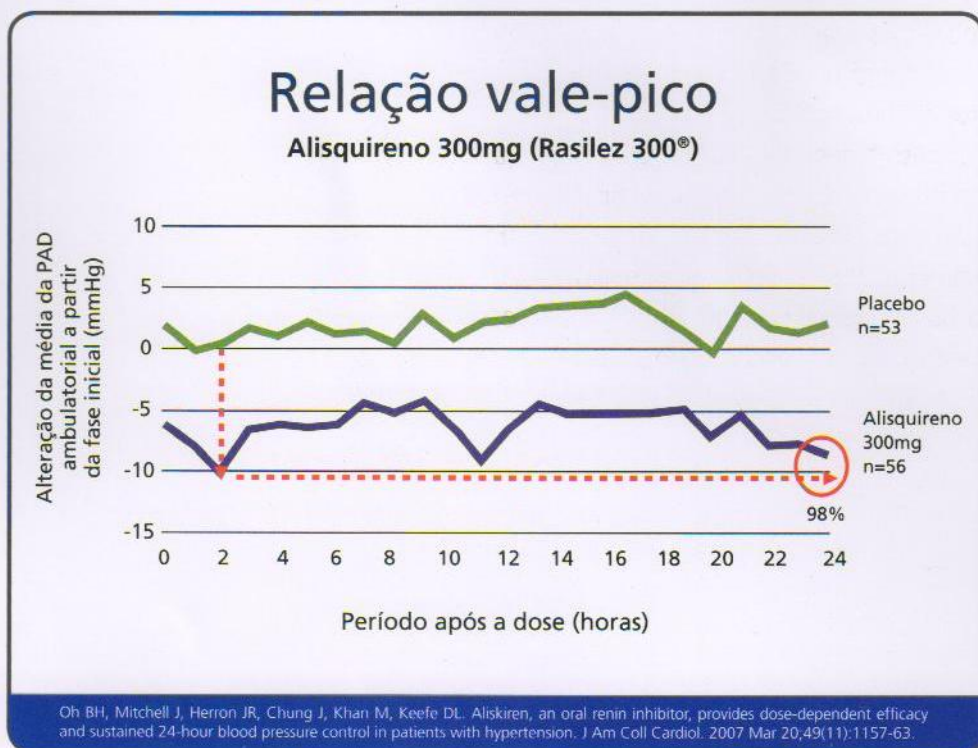
O tratamento da doença hipertensiva: a importância da eficácia sustentada no tratamento da doença hipertensiva

A eficácia sustentada é extremamente importante para um anti-hipertensivo exercer seu efeito durante 24h ou mais. Um dos métodos empregados na avaliação da eficácia sustentada dos anti-hipertensivos é a "relação Vale-Pico". Assim, ao administrar um anti-hipertensivo, detecta-se nas medidas seriadas da pressão arterial, obtidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), um momento de redução máxima da pressão arterial que caracteriza o chamado "Pico" e o momento imediatamente anterior à administração da próxima dose, chamado "Vale" quando a pressão arterial retornou aos níveis basais semelhantes aos observados antes da administração do medicamento. O resultado da divisão entre o valor obtido no "Vale" e o do "Pico" caracteriza a "relação Vale-Pico". De acordo com esse conceito, para uma medicação anti-hipertensiva poder ser administrada uma vez

ao dia, ela deve apresentar no momento "Vale" pelo menos 50% do efeito observado no momento "Pico". Ou seja, a "relação Vale-Pico" deve ser de pelo menos 0,5.

Em estudo¹ com 216 pacientes que foram submetidos a MAPA, o alisquireno em dose única pela manhã reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica significativamente, comparado ao placebo. Essa redução foi mantida durante todo o intervalo de 24 horas entre as doses. A "relação Vale-Pico" para o alisquireno na dose de 300 mg foi 0,98, evidenciando que o alisquireno pode ser administrado uma vez ao dia porque mantém efeito anti-hipertensivo estável nas 24 horas.

Apesar do acompanhamento cuidadoso e do uso de estratégias para melhorar a adesão ao tratamento, os pacientes podem ocasionalmente falhar em tomar algumas doses do tratamento. Assim, um anti-hipertensivo que promove



eficácia sustentada da pressão arterial, além das 24 horas do intervalo da dose, apresenta considerável importância clínica, podendo assegurar melhor controle da pressão arterial, mesmo para os pacientes que inadvertidamente falham em tomar algumas doses do medicamento, com adesão questionável ao tratamento.

Nesse sentido, foi observado que o alisquireno 300 mg, além de promover reduções significantes da pressão arterial ambulatorial de 24 horas, após a simulação de perda de uma dose ativa, ou seja após 24 a 48 horas da dose, manteve quase todo o controle da pressão arterial obtido após uma dose ativa, ou seja 91% da redução da pressão arterial sistólica média/diastólica média.²

A redução da pressão arterial suave e contínua maximiza o benefício do tratamento anti-hipertensivo e previne os efeitos da variabilidade da pressão arterial ambulatorial. Além disso, muitos pacientes apresentam a elevação abrupta da pressão pela manhã, em que já foi demonstrada a correlação com eventos cardiovasculares. Assim, a manutenção do efeito anti-hipertensivo nas primeiras horas da manhã, demonstrada pelo alisquireno é extremamente importante.

Assim,³ em estudo com 608 pacientes que completaram 8 semanas de tratamento com alisquireno a medicação foi interrompida. Não houve elevação "rebote" da pressão arterial após a cessação do tratamento, efeito que acontece após a suspensão abrupta de alguns anti-hipertensivos. A

pressão arterial aumentou gradualmente durante as duas semanas do período de interrupção e não retornou ao basal, permanecendo mais baixa no grupo alisquireno do que no grupo placebo. A ação intracelular do alisquireno pode contribuir para os efeitos de longa duração após sua descontinuação, conforme observado nos estudos clínicos.

Assim, apesar da demonstração de que o alisquireno fornece controle da pressão arterial efetivo e sustentado durante as 24h, com excelente homogeneidade quando administrado tanto em monoterapia quanto em associação,³ há necessidade de estudos futuros para avaliação de seu efeito também sobre a variabilidade da pressão arterial, assim como para a avaliação da eficácia em estudos de longo prazo com desfechos primordiais.

Referências

1. Oh B, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1157-63.
2. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Human Hypertens.* 2010;24(2):93-103.
3. Ruilope LM, Andreson, DR, Arora V, Bush C, Keefe DL. Aliskiren, a direct rennin inhibitor (DRI) provides smooth, sustained 240h blood pressure control as monotherapy or in combination with valsartan or ramipril in patients with hypertension. Abstract 4844. *Eur Soc Cardiol. Viena Austria;* 2007. Decio Mion Jr.

Eficácia sustentada de um anti-hipertensivo: implicações para a prática clínica

A hipertensão arterial segue como um dos principais fatores de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares – infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico – e também, da insuficiência renal. Os dados epidemiológicos mostram um panorama absolutamente grave e preocupante: em 2000, mais de 25% da população mundial era hipertensa, e as projeções para o ano de 2025 revelam um acréscimo de 60% na prevalência. Nos países desenvolvidos, como Estados Unidos, Europa e Canadá, menos de 50% dos pacientes hipertensos tratados têm os seus níveis pressóricos controlados (<140x90 mmHg), o panorama não é diferente, e possivelmente mais grave, nos países em desenvolvimento, como o Brasil.^{1,2}

Em sendo condição patológica tratável, que conta com um arsenal terapêutico efetivo, o insucesso no controle da hipertensão arterial é no mínimo incompreensível.³ São reconhecidos os vários e complexos aspectos que estão implicados, desde condições socioeconômicas e culturais, passando pela falta de adesão de médicos e pacientes, um fenômeno mundial, às inadequadas estratégias públicas de prevenção. Sem dúvida, inúmeras são as barreiras que se interpõem ao adequado controle dos níveis pressóricos.⁴

Do ponto de vista terapêutico, há que se ressaltar a importância da eficácia sustentada do tratamento anti-hipertensivo e o seu impacto na redução de desfechos cardiovasculares, levando-se em conta, em cada classe terapêutica, todas as características farmacológicas que possam propiciar controle pressórico adequado nas 24 horas, como por exemplo, alta relação vale-pico para os fármacos de dose única diária, ausência de efeitos metabólicos desfavoráveis e reconhecida tolerabilidade, o que pode garantir uma melhor adesão ao tratamento, fundamental para o sucesso terapêutico.⁵

Para as estratégias de intervenção farmacológica mais utilizadas na prática clínica, limitações ainda persistem. Em monoterapia, o controle adequado contempla menos de

40% dos pacientes tratados, sendo que a maioria necessita de terapia combinada usando agentes com mecanismos de ação que sejam complementares. Mudanças no estilo de vida são muito importantes e devem ser parte integrante dos planos de tratamento.⁶

Nos últimos anos, cresce a utilização dos fármacos moduladores do sistema renina-angiotensina (SRA), pelo entendimento do papel crucial que esse sistema exerce na regulação da pressão arterial, na agressão vascular e na aterosclerose. O racional para o uso desses fármacos, nos diversos pontos em que o sistema permite modulação, vem se consolidando, tendo sido testado nos mais diversos grupos de pacientes. Inúmeras evidências clínicas têm demonstrado os benefícios cardiovasculares dessas intervenções, ensaios clínicos estão em andamento, novos fármacos que atuam sobre o SRA vêm sendo desenvolvidos, enfim, trazendo maior robustez aos conceitos mais atuais, de que o bloqueio do SRA deva ser considerado como conduta terapêutica mandatória para a maioria dos pacientes sob risco cardiovascular.⁷

Referências

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303(20):2043-50.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
3. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Eng J Med*. 1998;339(27):1957-63.
4. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;47(3):345-51.
5. Berlowitz DR, Franklin S. The clock is ticking: the case for achieving more rapid control of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2010;12(5):323-7.
6. Lee TH, Bodenheimer T, Goroll AH, Starfield B, Treadway K. Perspective roundtable: redesigning primary care. *N Eng J Med*. 2008;359(20):e24.
7. Xavier HT in Alisquireno na prática clínica: o essencial do inibidor direto da renina. São Paulo; 2009.