

Este material científico não reflete, necessariamente, a opinião da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
Publicação realizada com apoio dos Laboratórios Servier do Brasil.

O CONTROLE INTENSIVO DA PRESSÃO ARTERIAL SOB A VISÃO DO NEUROLOGISTA

INTENSIVE BLOOD PRESSURE CONTROL FROM THE NEUROLOGIST'S PERSPECTIVE

Jamary Oliveira Filho^{1,2,3} 

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco modificável para acidente vascular cerebral e declínio cognitivo, afetando mais de um bilhão de pessoas no mundo. O tratamento da HAS é uma das intervenções de saúde pública mais eficazes para reduzir o impacto das doenças vasculares, incluindo o acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, doença arterial obstrutiva periférica e a demência vascular. Apesar das evidências robustas que apoiam o tratamento intensivo da pressão arterial, há dois fenômenos que induzem o médico a tomar decisões equivocadas ao tratar pacientes individuais com HAS. O primeiro fenômeno é a inércia terapêutica, na qual a prescrição de uma determinada medicação é considerada suficiente para o atingimento da meta pressórica, ou se evita ajustar a dose de determinada medicação porque o paciente está “quase na meta”. O segundo fenômeno é a generalização de resultados de ensaios clínicos para subgrupos de pacientes que não foram incluídos naquele estudo. Nesse artigo, iremos discutir quais as evidências favoráveis ao tratamento intensivo da pressão arterial e como aplicar essas evidências nas escolhas terapêuticas de casos clínicos e de futuros pacientes individuais. O artigo é focado nas decisões terapêuticas no ambiente de consultório, excluindo, portanto, peculiaridades no tratamento do AVC na fase aguda.

Descritores: Hipertensão Arterial Sistêmica; Acidente Vascular Cerebral; Demência.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) is the main modifiable risk factor for stroke and cognitive decline, affecting more than one billion people worldwide. Treatment of hypertension is one of the most effective public health interventions to reduce the impact of vascular diseases, including stroke, acute myocardial infarction, peripheral arterial occlusive disease, and vascular dementia. Despite robust evidence supporting intensive blood pressure treatment, there are two phenomena that lead physicians to make poor decisions when treating individual patients with hypertension. The first phenomena is therapeutic inertia, in which the prescription of a certain medication is considered sufficient to reach the blood pressure target, or the increasing of dosage of a certain medication is avoided because the patient is “almost at the target”. The second phenomena is the generalization of clinical trial results to subgroups of patients who were not included in that study. In this article, we will discuss the evidence in favor of intensive blood pressure treatment and how to apply this evidence in therapeutic choices in clinical cases and in future individual patients. The article is focused on therapeutic decisions in the office environment, therefore excluding peculiarities in the treatment of stroke in the acute phase.

Keywords: Hypertension; Stroke; Dementia.

1. Universidade Federal da Bahia. Bahia, BA, Brasil
2. Harvard University. Cambridge, MA, Estados Unidos
3. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência: Correspondência: Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Núcleo de Ensaios Clínicos da Bahia (1o subsolo), R. Dr. Augusto Viana, s/n - Canela, Salvador, BA, Brasil. CEP: 40110-060. jamary.filho@ebserh.gov.br.
<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2024310261-4>

ESPAÇO PATROCINADO

Este material científico não reflete, necessariamente, a opinião da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Publicação realizada com apoio dos Laboratórios Servier do Brasil.

Caso clínico 1

Paciente de 82 anos, sexo masculino, portador de hipertensão arterial, dislipidemia e doença de Parkinson, chega no consultório com queixa de tontura não-rotatória e episódios de queda da própria altura. Vem em uso de amlodipina 5mg/dia, hidroclorotiazida 25mg/dia, clonidina 0,100mg 12/12 horas e levodopa/benserazida 200/50mg três vezes ao dia. Refere que os episódios de queda são precedidos por uma sensação de escurecimento visual que melhora logo depois da queda. Ao exame apresenta-se em bom estado geral, corado, lúcido e orientado no tempo e no espaço. Há um leve tremor de repouso e rigidez no membro superior esquerdo, mas sua marcha está normal. Dados vitais mostram PA 144x82mmHg, FC 83bpm, FR 16 incursões por minuto e SATO2 97% em ar ambiente.

Caso clínico 2

Paciente de 54 anos, hipertenso e diabético, com histórico de acidente vascular cerebral isquêmico há dois anos, sem sequelas do evento. Comparece ao consultório para uma consulta de acompanhamento, sem queixas. Vem em uso de losartana 50mg/dia, hidroclorotiazida 25mg/dia, metformina 850mg duas vezes ao dia, atorvastatina 20mg/dia e AAS 100mg/dia. Ao exame encontra-se em bom estado geral, vígil, orientado no tempo e no espaço. Dados vitais mostram PA 138x72mmHg, FC 72bpm, FR 12ipm. O restante do exame físico está normal.

EFEITOS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO CÉREBRO

A fisiopatologia do efeito da HAS no cérebro varia com a idade e região do cérebro. Nos indivíduos mais jovens a HAS é predominantemente determinada pela hiperestimulação simpática com forte componente genético,¹ gerando aumento da pressão arterial média, enquanto em indivíduos idosos há aumento da rigidez arterial e pulsatilidade aórtica, com aumento da pressão arterial sistólica.^{2,3} Como os leitos vasculares cerebral e renal são de baixa resistência, o aumento da pulsatilidade aórtica é transmitida predominantemente para esses leitos.^{3,4} Embora a HAS aumente o risco de qualquer tipo de AVC, esse efeito é predominantemente naqueles subtipos que decorrem de doença de pequenos vasos cerebrais profundos (artérias perfurantes). Lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas ocorrem predominantemente nesses territórios das artérias perfurantes, envolvendo núcleos da base, cápsula interna, coroa radiada, tálamo, cerebelo e ponte, poupando as áreas mais superficiais do encéfalo.^{2,5,6} Essa mesma distribuição preferencial ocorre em lesões da substância branca cerebral, principais responsáveis pelo declínio cognitivo de etiologia vascular.⁵

Alguns estudos mostram um efeito em “U” da pressão arterial com risco de declínio cognitivo, com níveis tanto elevados (>140x90mmHg) quanto baixos (<90x60mmHg) de pressão arterial estando associados com progressão mais rápida de disfunção cognitiva.^{7,8} Outros estudos também mostram um efeito deletério de uma maior variabilidade pressórica e de

uma maior pressão de pulso (pressão arterial sistólica – diastólica) na progressão de disfunção cognitiva independentemente do nível de pressão arterial média.⁹ Esses dados em conjunto sugerem que o cérebro é um órgão particularmente sensível a flutuações de pressão arterial.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

A redução da pressão arterial promove uma redução do risco de AVC, tanto isquêmico quanto hemorrágico, com intervenções simples como redução da ingestão de sódio apresentando grande impacto populacional na redução de AVC, morte e outros eventos cardiovasculares.¹⁰

Em pacientes sem histórico de AVC, o estudo SPRINT mostrou uma redução de 25% em eventos vasculares maiores no grupo de alvo mais intensivo de pressão arterial sistólica (<120mmHg) em comparação com o alvo convencional (<140mmHg).¹¹ Em pacientes diabéticos, o estudo ACCORD não conseguiu demonstrar um benefício do alvo intensivo comparado ao convencional.¹² Uma meta-análise de 19 estudos mostrou uma redução de 22% no risco relativo de AVC em pacientes do alvo intensivo em comparação ao alvo convencional.¹³

Em pacientes com histórico de AVC, uma meta-análise de quatro estudos (SPS3, PODCAST, PAST-BP e RESPECT) mostrou uma redução de 22% no risco de AVC recorrente sem evidência de complicações.¹⁴ A principal crítica a esta meta-análise é o quanto podemos generalizar os resultados para todos os pacientes com AVC, pois a maior parte dos pacientes vieram dos estudos RESPECT, realizado apenas no Japão;¹⁵ e o estudo SPS3, realizado apenas no subtipo de AVC isquêmico por aterosclerose de pequeno vaso (AVC lacunar).¹⁶ De fato, nos estudos PROFESS¹⁷ e SPS3,¹⁶ houve aumento da taxa de eventos recorrentes com níveis de pressão arterial sistólica abaixo de 120mmHg.

As evidências acima apontam para um benefício da redução intensiva da pressão arterial para a maioria dos pacientes com AVC na sua fase crônica. Desconhecemos o limite inferior de segurança da pressão arterial, sendo geralmente adotado o limite de 90x60mmHg ou na presença de hipotensão sintomática ortostática.

Na individualização do tratamento, os pacientes com AVC isquêmico aterosclerótico de grande vaso (carótida, artérias vertebrais ou basilar) representam um subgrupo onde provavelmente o controle intensivo da pressão arterial pode ser inseguro e o alvo pode ser mais liberal (pressão arterial sistólica < 140mmHg).¹⁹⁻²¹

Com relação a escolha do tratamento medicamentoso com impacto na redução da pressão arterial em pacientes com acidente vascular cerebral prévio (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT), o estudo PROGRESS teve como objetivo determinar os efeitos da redução da pressão arterial, envolvendo um inibidor da ECA (perindopril) e um diurético (indapamida) no risco de AVC e outros eventos vasculares importantes versus placebo. Após quatro anos de acompanhamento, o tratamento ativo reduziu pressão arterial em

Este material científico não reflete, necessariamente, a opinião da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Publicação realizada com apoio dos Laboratórios Servier do Brasil.

9/4 mm Hg e 307 (10%) indivíduos do tratamento ativo sofreram AVC, em comparação com 420 (14%) do placebo (redução do risco relativo 28% [IC 95% 17–38], $p < 0.0001$). O grupo do tratamento ativo também reduziu o risco de eventos vasculares maiores totais (26%). Houve reduções semelhantes no risco de AVC em hipertensos e no subgrupo de não hipertensos (todos $p < 0,01$). Além disso, a terapia combinada de perindopril com indapamida foi capaz de reduzir a pressão arterial em 12/5 mm Hg e o risco de AVC em 43%.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NA DEMÊNCIA

As evidências de eficácia do tratamento da HAS na prevenção de declínio cognitivo e demência são controversos. Os estudos randomizados mais antigos SHEP, HYVET, HOPE-3 e SCOPE excluíram pacientes com AVC e não mostraram diferenças no desfecho cognitivo entre os grupos de tratamento de HAS versus controle, mas não usaram metas pressóricas intensivas.²² No estudo Syst-Eur, no qual 2902 pacientes do estudo original tiveram um seguimento estendido por mais dois anos, o risco de demência reduziu 55% no grupo de tratamento titulado com nitrendipina/enalapril/hidroclorotiazida em comparação com o grupo controle (7,4 para 3,3 casos por 1000 pacientes-ano, $p < 0,001$).²³

No estudo PROGRESS realizado com perindopril +/- indapamida versus placebo foram realizadas análises para desfechos de demência (usando os critérios do DSM-IV) e declínio cognitivo (um declínio de três ou mais pontos na pontuação do Mini-Exame do Estado Mental). Durante um acompanhamento médio de 3,9 anos, a demência foi documentada em 193 (6,3%) dos 3.051 participantes randomizados no grupo de tratado ativo e em 217 (7,1%) dos 3.054 participantes no grupo placebo (redução relativa do risco, 12% [intervalo de confiança de 95%, -8% a 28%]; O declínio cognitivo ocorreu em 9,1% no grupo de tratamento ativo e em 11,0% no grupo placebo (redução de risco, 19% [intervalo de confiança de 95%, 4% a 32%]; $P = 0,01$). Os riscos dos resultados compostos de demência com AVC recorrente e de declínio cognitivo com AVC recorrente foram reduzidos em 34% (intervalo de confiança de 95%, 3% a 55%) ($P = 0,03$) e 45% (intervalo de confiança de 95%, 21% a 61%) ($P < 0,001$), respectivamente, sem efeito claro na demência ou no declínio cognitivo na ausência de AVC recorrente. (referencia: PROGRESS COLLABORATIVE GROUP et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of internal medicine*, v. 163, n. 9, p. 1069-1075, 2003.)

Os estudos mais recentes mostram efeitos variáveis na função cognitiva. O estudo SPRINT-MIND avaliou pacientes sem histórico de AVC e não mostrou redução no risco de demência (desfecho primário), mas mostrou uma redução de 15% no desfecho combinado de disfunção cognitiva mínima ou demência no grupo de controle intensivo da pressão arterial quando comparado ao grupo controle, sem diferenças significativas nos domínios cognitivos individuais.^{24,25} O estudo

ACCORD-MIND avaliou pacientes diabéticos e também não mostrou diferenças no desfecho cognitivo. Um subestudo do SPRINT-MIND mostrou que o risco de demência aumenta com maior variabilidade da pressão arterial, independente da pressão arterial média, sugerindo que esse pode ser um alvo de tratamento em estudos futuros.²⁶

As dificuldades decorrentes do seguimento curto e baixa frequência de eventos nos estudos randomizados motivou investigadores a buscarem desfechos substitutivos como hiperintensidade de substância branca e volume cerebral. No entanto, mesmo para esses desfechos os resultados são contraditórios. No SPRINT-MIND e ACCORD-MIND houve menor progressão da hiperintensidade de substância branca, mas uma maior progressão da atrofia cerebral no grupo de controle intensivo de pressão arterial em comparação com o grupo controle.^{27,28} Há diversos estudos em andamento comparando alvos pressóricos como OPTIMAL, IBIS, EPICS, ESPRIT e PROHIBIT-ICH (registrados no www.ClinicalTrials.gov) que devem permitir uma resposta mais definitiva a essas e outras perguntas. Sobre perspectivas futuras em relação a metas pressóricas para pacientes hipertensos com histórico de AVC, o estudo OPTIMAL Stroke consiste em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, projetado para testar se uma meta mais baixa de pressão arterial sistólica (< 120 mm Hg), em comparação com a meta atualmente recomendada (< 140 mm Hg) para pacientes hipertensos com histórico de AVC, reduzirá a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores.

Para o alcance das metas pressóricas preconizadas no estudo, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), diuréticos do tipo tiazídico e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) serão incentivados. De preferência em combinações fixas de indapamida + perindopril arginina, amlodipina + perindopril arginina ou amlodipina + indapamida + perindopril arginina.

No momento, diretrizes recomendam tratar hipertensão arterial para prevenção de declínio cognitivo e demência.²⁹ Entretanto, em indivíduos idosos ou com demência estabelecida as evidências de benefício do tratamento da HAS são menores, principalmente para metas pressóricas mais intensivas. Nesses casos, em geral se pratica a individualização do tratamento, pesando cuidadosamente os benefícios do tratamento com os efeitos adversos das medicações e de hipotensão sintomática.

DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Na avaliação desse paciente, o quadro clínico de quedas precedidas pela sensação de escurecimento visual sugere hipotensão postural. De fato, quando medimos a pressão arterial nas três posições, tivemos as seguintes medidas: 157x71mmHg (deitado), 138x64mmHg (sentado) e 95x58mmHg (em ortostase). Como a clonidina está associada a aumento da variabilidade pressórica, optamos por suspender essa medicação e aumentar a dose da amlodipina para

ESPAÇO PATROCINADO

Este material científico não reflete, necessariamente, a opinião da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Publicação realizada com apoio dos Laboratórios Servier do Brasil.

10mg/dia. Com essa mudança o paciente cessou os episódios de tontura e queda; e a pressão arterial na consulta subsequente foi 137x68mmHg.

Caso clínico 2

Nesse paciente com fatores de risco vasculares e sem queixas cognitivas, pode haver benefício de uma meta pressórica

mais intensiva (PAS < 120mmHg). Como a losartana e hidroclorotiazida tem meia-vida mais curta, poderíamos ajustar a dose da losartana para 50mg a cada 12 horas; ou trocar para medicações de efeito mais longo como perindopril. Nesse caso, escolhemos a combinação de perindopril com indapamida e a pressão arterial na consulta subsequente foi 116x74mmHg.

REFERÊNCIAS

- Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'Oro R, Corrao G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension*. 2019;74(2):349-58.
- Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022;53(4):1054-64.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
- Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014621.
- Brown R, Low A, Markus HS. Rate of, and risk factors for, white matter hyperintensity growth: a systematic review and meta-analysis with implications for clinical trial design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(12):1271-77.
- White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation*. 2019;140(20):1626-35.
- Legdeur N, Heymans MW, Comijs HC, Huisman M, Maier AB, Visser PJ. Age dependency of risk factors for cognitive decline. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):187.
- Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. 2019;322(6):535-45.
- Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019;73(2):310-18.
- Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1067-77.
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
- ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
- Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
- Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD007858.
- Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(11):1309-18.
- SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1225-37.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
- Amin-Hanjani S, Turan TN, Du X, Pandey DK, Rose-Finnell L, Richardson D, et al. Higher Stroke Risk with Lower Blood Pressure in Hemodynamic Vertebrobasilar Disease: Analysis from the VERITAS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(2):403-10.
- Park JM, Kim BJ, Kwon SU, Hwang YH, Heo SH, Rha JH, et al. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: a result of randomized trial. *J Hypertens*. 2018;36(9):1936-41.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration.. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003;34(11):2583-90.
- Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood Pressure and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2022;53(4):1104-13.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
- Rapp SR, Gaussoin SA, Sachs BC, Chelune G, Supiano MA, Lerner AJ, et al. Effects of intensive versus standard blood pressure control on domain-specific cognitive function: a substudy of the SPRINT randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):899-907.
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(65):553-61.
- de Havenon A, Anadani M, Prabhakaran S, Wong KH, Yaghi S, Rost N. Increased Blood Pressure Variability and the Risk of Probable Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Post Hoc Analysis of the SPRINT MIND Trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e022206.
- Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *Jama*. 2019;322(6):524-34.
- Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):324-33.
- Smith EE, Barber P, Field TS, Ganesh A, Hachinski V, Hogan DB, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDT): Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12056.