

## O que há de novo?

### Azilsartana para o tratamento de hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de alta prevalência, muitas vezes assintomática, caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg e (ou) pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg<sup>1,2</sup>.

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%. Segundo esses estudos, a prevalência média é acima de 50% entre pessoas com 60 a 69 anos de idade, e acima de 75% entre aquelas com mais de 70 anos<sup>3</sup>.

A relação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco<sup>4</sup>. Elevações da pressão arterial estão associadas a aumentos das chances de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca crônica, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica<sup>2,4</sup>.

A hipertensão pode ser classificada em três estágios: estágio 1 - PAS de 140-159 mmHg e (ou) PAD de 90-99 mmHg; estágio 2 - PAS de 160-179 mmHg e (ou) PAD de 100-109 mmHg; estágio 3 - PAS  $\geq$  180 mmHg e (ou) PAD  $\geq$  110 mmHg. São classificados como portadores de hipertensão sistólica isolada os pacientes com PAS  $\geq$  140 mmHg e PAD  $<$  90 mmHg. Indivíduos com PAS de 130-139 mmHg e (ou) PAD de 85-89 mmHg são considerados pré-hipertensos<sup>2,3</sup>.

A avaliação do paciente com hipertensão tem como objetivos: confirmar o diagnóstico de HAS por medida da pressão arterial; identificar fatores de risco para doenças cardiovasculares; pesquisar presença de outras doenças associadas; estratificar o risco car-

diovascular global; avaliar indícios de hipertensão arterial secundária<sup>3</sup>.

O principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e renais<sup>2</sup>.

A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção e tratamento da hipertensão. Entre as principais condutas recomendadas, estão: alcançar e manter Índice de Massa Corporal (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> e circunferência abdominal  $<$ 102 cm (homens) e  $<$ 88 cm (mulheres); adotar dieta rica em potássio e cálcio (aumentar o consumo de vegetais e frutas), com baixo teor de sódio (máxima ingestão diária de 6 g de sal) e baixo teor de gorduras; praticar atividade física regular (pelo menos 30 minutos de exercício moderado, 5 a 7 dias por semana); moderar o consumo de bebidas alcoólicas (dose máxima diária de etanol de 30 g para homens e de 20 g para mulheres) e abandonar o tabagismo<sup>2-4</sup>. A adesão a estas medidas contribui para a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos e reduz a pressão arterial e o risco cardiovascular<sup>2</sup>.

A hipertensão arterial resistente ou refratária ao tratamento requer análise cuidadosa de especialista e pode ter diversas causas, tais como: não observância ao tratamento por parte do paciente, uso continuado de fármacos que aumentam a pressão arterial, ganho de peso, ingestão excessiva de álcool, tratamento diurético inadequado, insuficiência renal progressiva, ingestão elevada de sódio e "síndrome do jaleco branco"<sup>5</sup>.

O tratamento farmacológico consiste no uso isolado ou associado de fármacos dos

seguintes grupos principais: diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II), beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio<sup>2</sup>. A presença de certas comorbidades e a etnia podem definir a melhor abordagem farmacológica para determinado paciente<sup>2,3</sup>.

Os tratamentos com IECA ou ARA-II afetam favoravelmente a progressão da nefropatia diabética e reduzem proteinúria. Eles também melhoram desfechos negativos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica<sup>2</sup>.

Assim como os diuréticos tiazídicos, IECAs e bloqueadores dos canais de cálcio, os ARA-II podem ser empregados como primeira ou segunda escolha no tratamento anti-hipertensivo, embora devam ser considerados, principalmente, em pacientes intolerantes aos IECAs<sup>1</sup>.

Azilsartana é mais um anti-hipertensivo antagonista dos receptores de angiotensina II. Assim como a losartana, o novo ARA II bloqueia os efeitos da angiotensina 2 sobre os receptores AT1 presentes nos músculos lisos vasculares e na glândula suprarrenal (adrenal); dessa forma, produz vasodilatação e redução da secreção de aldosterona (hormônio antidiurético)<sup>6</sup>.

Uma meta-análise<sup>7</sup> avaliou a eficácia da azilsartana, *versus* qualquer controle (candesartana, clortalidona, olmesartana, olmesartana + hidroclorotiazida, ramipril e valsartana), a partir de ensaios clínicos randomizados que consideraram como desfecho primário a redução da pressão arterial clínica (aferida cerca de 24 horas após uma das administrações do medicamento e antes de qualquer outro procedimento) ou da pressão arterial média em 24 horas (Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA). As buscas de estudos foram realizadas até março de 2013, tendo sido selecionados sete ensaios clínicos (n = 6.152 pacientes).

Os grupos tratados com azilsartana 40 mg apresentaram redução significativa da PAS clínica [-4,20 mmHg (IC95% -6,05 a -2,35); com elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 76%)], PAD clínica [-2,58 mmHg (-3,69 a -1,48); com ele-

vada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 68%)], PAS média em 24 horas [-3,33 mmHg (-4,74 a -1,93); com elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 68%)] e PAD média em 24 horas [-2,12 mmHg (-2,74 a -1,49); com baixa heterogeneidade (I<sup>2</sup> 20%)]. Os grupos tratados com azilsartana 80 mg também apresentaram redução significativa da PAS clínica [-4,37 mmHg (IC95% -7,01 a -1,73); com elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 84%)], PAD clínica [-3,56 mmHg (-4,69 a -2,43); com elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 62%)], PAS média em 24 horas [-3,70 mmHg (-5,70 a -1,69); com elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 82%)] e PAD média em 24 horas [-2,86 mmHg (-3,85 a -1,86); com moderada heterogeneidade (I<sup>2</sup> 60%)]<sup>7</sup>.

Os autores concluíram que, provavelmente, a terapia com azilsartana é mais eficaz para reduzir a pressão arterial clínica e a pressão arterial média ambulatorial em 24 horas do que os controles considerados nestes estudos, em pacientes com hipertensão. Todavia, os resultados desta meta-análise devem ser interpretados com cautela, em razão da elevada heterogeneidade observada para a maioria das análises, e por limitações dos estudos incluídos: todos os estudos tiveram seguimento de curto prazo (máximo de 24 semanas); não foram avaliados desfechos clínicos de maior relevância clínica, como mortalidade e morbidade cardiovasculares; foram excluídos os pacientes com história de evento cardiovascular relevante, bem como aqueles com anormalidades de condução cardíaca significantes, comprometimento renal grave, ou com diabetes tipo 1 ou tipo 2 não controlada<sup>7</sup>.

Em dois dos estudos incluídos na meta-análise (n = 984<sup>8</sup> e n = 1291<sup>9</sup>), os efeitos adversos mais relatados entre os pacientes tratados com azilsartana por 24 semanas, independente da dose diária (40 mg ou 80 mg), foram: cefaleia (9,5%<sup>8</sup> e 5,3%<sup>9</sup>), tontura (8,5%<sup>8</sup> e 3,5%<sup>9</sup>), infecção no trato urinário (7,8%<sup>8</sup> e 2,7%<sup>9</sup>), aumento de enzimas hepáticas (4,1%<sup>9</sup>), fadiga (3,5%<sup>8</sup> e 1,8%<sup>9</sup>), aumento da creatina fosfoquinase - CPK (3,2%<sup>8</sup>), nasofaringite (2,7%<sup>8</sup>), artralgias (2,7%<sup>8</sup>), diarreia (2,7%<sup>9</sup>), edema periférico (1,6%<sup>9</sup>), e aumento da creatinina sérica (0,9%<sup>9</sup>).

Por fim, até que estejam disponíveis estudos que demonstrem alguma vantagem real deste novo anti-hipertensivo em comparação a outros representantes do mesmo grupo ou a um IECA, não há justificativa para sua introdução na prática clínica.

A azilsartana está disponível nas formas isolada ou combinada com clortalidona em dose fixa. Assim como outros ARAII, o uso da azilsartana é contraindicado durante a gravidez.

### Referências bibliográficas

1. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
2. European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219 doi:10.1093/eurheartj/ehj151. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1). [citado em 14 Oct 2014]. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf).
4. Fuchs FD, Fuchs FC. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010, p.843-861.
5. Kotchen AT. Doença Vascular Hipertensiva. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013, p.2042-59.
6. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
7. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto S, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Research*. 2014; 37: 432-37.
8. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez A, Cao C, Handley A, Kupfer S. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Jul; 13(7): 467-72.
9. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, Kupfer S. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011 Mar; 57(3):413-20.