

I Posicionamento Brasileiro sobre Combinação de Fármacos Anti-Hipertensivos

I Brazilian Position Paper on Antihypertensive Drug Combination

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia pelos autores

A Hipertensão Arterial (HA) é doença de alta prevalência e apresenta-se como o principal fator de risco Cardiovascular (CV)¹; por esse motivo, atingir o quanto antes a meta de Pressão Arterial (PA) é imperativo na diminuição desse risco². Para isso, aproximadamente 70% dos indivíduos hipertensos necessitarão de combinação medicamentosa anti-hipertensiva³, e estima-se que até 30% dos hipertensos utilizem quatro ou mais fármacos para a obtenção do controle pressórico⁴. Dessa forma, a combinação medicamentosa é descrita na atualidade como importante estratégia no manejo da hipertensão arterial, proporcionando redução pressórica eficaz e segura.

A escolha do fármaco é baseada na eficácia da redução da PA e dos desfechos CV. Embora exista um número significativo de medicamentos para o tratamento da HA, suas taxas de controle ainda são muito baixas, o que contribui para as altas taxas de morbidade e mortalidade CV observadas no Brasil e no mundo^{1,2}.

Nos estudos ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) e HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), somente 26% e 33% dos pacientes controlavam sua pressão com monoterapia, respectivamente, enquanto no estudo LIFE (*Losartan Intervention for Endpoints Reduction*), 90% dos pacientes necessitavam de terapia combinada para o controle da PA pressórico³.

O principal objetivo quando se emprega uma combinação de fármacos é o incremento da eficácia anti-hipertensiva, com a ocorrência de menos eventos adversos. É importante também considerar a adesão à terapêutica. A HA envolve múltiplos fatores e mecanismos na sua fisiopatologia, o que torna difícil o seu controle quando se utiliza apenas um fármaco, pois podem ocorrer mecanismos contrarregulatórios que atenuam o efeito anti-hipertensivo do agente escolhido. A associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação tem maior impacto sobre a redução da PA desde que haja compatibilidade farmacocinética e não haja desproporcionalidade de efeitos e propriedades³⁻⁵.

Palavras-chave

Hipertensão / terapia; Anti-Hipertensivos / farmacologia; Anti-Hipertensivos / uso terapêutico.

Correspondência: Rui Póvoa •
Rua Pedro de Toledo 276, Vila Mariana São Paulo SP CEP: 04039-030
E-mail: rmpovoa@cardiol.br
Artigo recebido em 13/11/13; revisado em 03/12/13; aceito em 03/12/13.

DOI: 10.5935/abc.20140023

A escolha dos fármacos em combinação deve, então, contemplar dois aspectos: sinergismo dos mecanismos de ação e contraposição aos mecanismos de contrarregulação desencadeados após o início da intervenção terapêutica com um determinado fármaco. A possibilidade de que a eficácia anti-hipertensiva desejada seja alcançada torna-se mais provável com a utilização de doses mais baixas dos medicamentos. Dessa forma, menos eventos adversos são observados, sem perda da potência anti-hipertensiva³⁻⁵.

Outro aspecto importante é que a combinação de fármacos preferencialmente deve ser feita em uma única apresentação galênica, garantindo maior facilidade posológica e, em geral, menor custo com consequente melhora na adesão ao tratamento^{2,6}.

Evidências dos ensaios clínicos

Os dados disponíveis sugerem que a maioria da população hipertensa necessita de terapia combinada para alcançar as metas desejáveis de controle tensional¹. Uma meta-análise de 354 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos observou que a média de redução na PA com monoterapia foi de apenas 9,1/5,5 mmHg, para a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e a Pressão Arterial Diastólica (PAD), respectivamente. Houve poucas diferenças nas respostas aos diversos fármacos avaliados: diurético, Betabloqueador (BB), Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), Bloqueador do Receptor AT1 da Angiotensina (BRA), ou Antagonista dos Canais de Cálcio (ACC)⁷. No estudo ALLHAT, apenas 26% dos pacientes alcançaram a meta de PA com monoterapia, mesmo considerando-se que a meta para os diabéticos (36% dos pacientes) foi para cifras inferiores a 140/90 mmHg, em vez de 130/80 mmHg como recomendado pelas diversas diretrizes na época⁴. No estudo HOT, apenas 33% dos pacientes atingiram a meta de PAD com a monoterapia; 45% necessitaram de dois fármacos e 22% necessitaram de três agentes para atingir a meta⁸. A PAS, ao final do estudo HOT, foi, em média, de 141 mmHg, indicando que uma porcentagem ainda maior de pacientes teria necessitado de terapia combinada para o alcance da meta abaixo de 140 mmHg⁵. No estudo LIFE, o tratamento para a alcance da meta preconizada (< 140/90 mmHg) foi perseguido agressivamente em pacientes idosos com HVE. Partindo-se de uma média inicial de PA de 175/98 mmHg, mais de 90% necessitaram do emprego de pelo menos dois anti-hipertensivos⁹. No estudo STRATHE (*Strategies in Treatment of Hypertension*), onde o tratamento foi iniciado com uma combinação em baixas doses e comparado com a monoterapia, foi encontrado um maior percentual de indivíduos no grupo de combinação de baixas doses que

atingiram a meta (PA < 140/90 mmHg), em comparação com aqueles que receberam a monoterapia sequencial (62% vs. 49%, $p = 0,02$)¹⁰.

As associações de fármacos anti-hipertensivos podem ser divididas em preferenciais, aceitáveis, menos usuais e as não usuais, baseando-se nos critérios de eficácia, tolerabilidade, maior possibilidade de adesão, evidências de proteção cardiovascular e renal e segurança (quadro 1)¹¹. O quadro 2 sumariza as recomendações atuais para a associação de fármacos no tratamento da HA¹². É importante lembrar que as medidas não farmacológicas, de adequação do estilo de vida, devem ser sempre enfatizadas para o melhor controle da hipertensão e prevenção de complicações da doença.

Benefícios na adesão da combinação medicamentosa

As diretrizes atuais recomendam e encorajam o uso de Combinações Medicamentosas Fixas (CMF) com o objetivo de facilitar a adesão ao tratamento². Além disso, estudos prévios demonstraram que o tratamento medicamentoso complexo e a polifarmácia têm um efeito deletério na adesão e persistência ao tratamento¹².

A CMF em relação à não fixa melhora a adesão e persistência no tratamento por proporcionar:

- Posologia de dose única diária e menor número de comprimidos a serem ingeridos, ou seja, maior conveniência ao paciente, com menor risco de confusão posológica¹³;
- Menor custo potencial, pela necessidade de reduzido número de comprimidos¹³;
- Melhor controle pressórico (possivelmente por ação simultânea e/ou sinérgica em múltiplos fatores fisiopatológicos

Quadro 1 - Combinações de anti-hipertensivos

Preferenciais
<ul style="list-style-type: none"> • IECA + ACC • IECA + Diurético • BRA + ACC (diidropiridínico) • BRA + Diurético
Aceitáveis
<ul style="list-style-type: none"> • Diurético + BB • ACC (diidropiridínico) + BB • ACC + Diurético • IDR + Diurético • IDR + ACC • Diurético Tiazídico + Diurético Poupador de Potássio
Menos Usuais
<ul style="list-style-type: none"> • IECA + BB • BRA + BB
Não Usuais
<ul style="list-style-type: none"> • ACC (não diidropiridínico) + BB • IECA + BRA • IECA + IDR • BRA + IDR • Simpatolítico central + BB

* BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor AT1 da angiotensina; ACC: antagonistas dos canais de cálcio, IDR: inibidor direto da renina.

da HA e atenuação da inércia terapêutica¹⁴). Maior estabilidade da PA nas 24 horas quando em CMF sinérgica, com relação vale-pico e doses adequadas, promovendo maior proteção cardiovascular⁴;

- Meta atingida mais precocemente, levando a diminuição mais breve do risco cardiovascular⁴ e a maior confiabilidade do paciente em relação ao médico e em relação ao fármaco¹³;

- Menor taxa de eventos adversos¹³, pois muitas vezes as CMF associam dois fármacos em doses não máximas capazes de reduzir a PA sem levar a eventos adversos que decorreriam do seu uso em altas doses; ou com efeitos indesejáveis dos fármacos que são balanceados ou até mesmo suprimidos por sua ação em combinação.

Cuidado deve ser tomado em se reduzir a PA no decorrer de dias a semanas, e não abruptamente em algumas horas, o que pode levar a eventos adversos leves como tontura e turvação visual, e até eventos graves, especialmente em idosos¹³. Diante de pacientes que tenham comorbidades ou hipotensão ortostática, para que não ocorram eventos adversos, se faz necessário o ajuste posológico prévio com a combinação não fixa, devendo-se iniciar com doses pequenas.

Evidências nos desfechos cardiovasculares

Os benefícios da terapia combinada ficaram bem demonstrados em uma meta-análise que demonstrou redução de 63% do Acidente Vascular Encefálico (AVE) e em 46% de Doença Arterial Coronariana (DAC) quando comparada com a monoterapia⁷. Nos estudos VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) e INVEST (International Verapamil SR and Trandolapril Study) ficou evidente que baixar a pressão em um prazo menor reduz o risco de eventos e de morte^{15,16}.

O estudo ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through combination Therapy), que testou uma nova estratégia para tratamento da hipertensão arterial, comparou duas combinações fixas (Benazepril + Anlodipina versus Benazepril + HCTZ). No grupo benazepril + anlodipina, houve uma redução de 15% da morbidade e mortalidade cardiovascular nos pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular em comparação ao outro grupo, o que

Quadro 2 - Recomendações para a associação de anti-hipertensivos

- Considere o emprego de terapia combinada para alcançar as metas PA
- Sempre que possível, utilize combinações preferenciais ou aceitáveis.
- Reserve as combinações não usuais para casos especiais, em que haja evidências de benefícios.
- Inicie com terapia combinada rotineiramente em indivíduos que necessitem de reduções de PA iguais ou superiores a 20 e/ou 10 mmHg, para PAS e PAD, respectivamente (estágio 2 e 3).
- Inicie terapia combinada em indivíduos em estágio I com risco alto e muito alto, ou quando o segundo agente pode melhorar o perfil de efeitos colaterais da terapia inicial.
- Use, se possível, associações fixas em um só comprimido/cápsula ou combinações agrupadas, para melhor adesão ao tratamento.
- Caso não seja alcançada a meta com a combinação dupla, reavalie a adesão e outras causas de descontrole e, se necessário, utilize combinações de três ou mais fármacos.
- Não é recomendado o uso de fármacos anti-hipertensivos manipulados

levou a interrupção precoce do estudo pelo comitê de monitoramento de dados¹⁷.

Entretanto, algumas combinações precisam ser reavaliadas, e devem ser evitadas até que surjam novas evidências, pois podem não trazer benefícios ao paciente. No estudo ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Trial) e também no estudo ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) com duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina não houve diminuição da morbidade e mortalidade e até houve piora significativa da função renal além da hipotensão^{18,19}.

Combinações duplas de anti-hipertensivos

Existem diversas classes de fármacos anti-hipertensivos, o que possibilita uma grande quantidade de combinações (figura 1).

- Inibidores do sistema renina angiotensina + diuréticos

A combinação de um IECA, de um BRA ou um IDR com um diurético tiazídico (hidroclorotiazida, clortalidona ou indapamida) em baixas doses resulta em um efeito adicional significativo na redução da PA. A associação atenua ainda a ativação reflexa do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) pelos diuréticos e a hipocalemia em pacientes suscetíveis²⁰.

Baseado na eficácia, segurança e desempenho favorável desses agentes, as combinações fixas de IECA ou BRA com diurético são as preferenciais. A maioria das combinações fixas usa a hidroclorotiazida como diurético embora a clortalidona tenha se mostrado mais efetiva na redução da PA e dos desfechos cardiovasculares²¹.

As melhores evidências da redução de mortalidade geral e CV em hipertensos com a associação de IECA ou BRA com diuréticos do tipo tiazidas foi com a indapamida que também precisa ser considerada preferencial em relação à hidroclorotiazida²².

- Inibidores do sistema renina angiotensina + antagonistas dos canais de cálcio

Essa combinação resulta em uma redução significativa da PA²³ e melhora, pela ação simpaticolítica e venodilatadora dos IECA ou BRA, a tolerabilidade aos ACC, atenuando a taquicardia reflexa e o edema periférico causado pela ação arteriolodilatadora predominante dos ACC²⁴. O estudo ACCOMPLISH comparou desfechos clínicos, em pacientes hipertensos de alto risco, com as combinações de IECA e ACC vs. IECA e diurético. No grupo IECA e ACC ocorreu uma maior e significativa redução da PA com diminuição na incidência de desfechos combinados (mortalidade CV, infarto do miocárdio, AVE) em 20%, em comparação ao IECA e diurético. Há que destacar que 60% dos pacientes eram diabéticos e uma grande porcentagem tinha evidências de doença coronariana¹⁷.

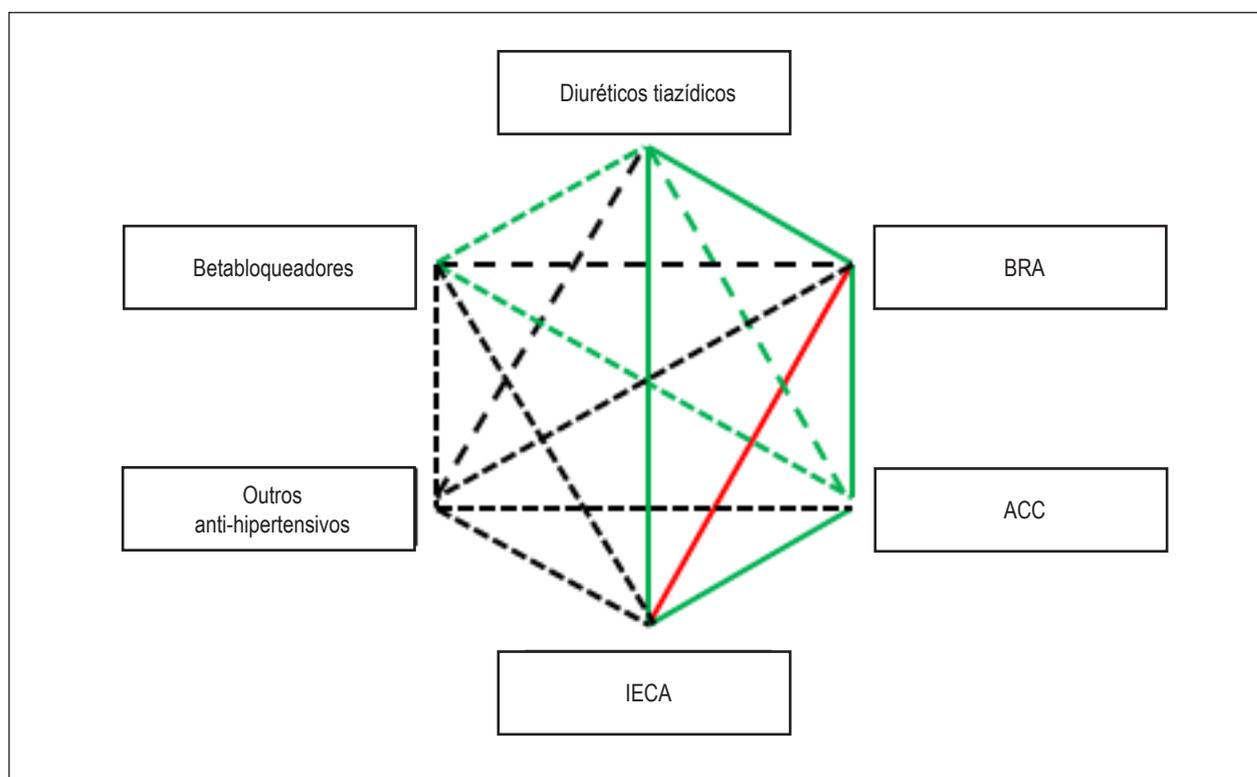


Figura 1 - Possível combinação de fármaco anti-hipertensivos: linha verde contínua (combinações preferenciais, verde tracejada (combinações aceitáveis); preta tracejada (combinações menos usuais), vermelha (combinações não usuais). Modificado de Mancia et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. ACC: Antagonista dos Canais de Cálcio; BRA: Bloqueador do Receptor AT1 da Angiotensina; IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina.

- Antagonistas de canais de cálcio + diuréticos tiazídicos

A combinação desses fármacos resulta em um efeito aditivo com pequena repercussão na PA provavelmente pela sobreposição de seus efeitos farmacológicos²⁵. Os ACC aumentam a excreção renal de sódio embora não com a mesma potência que os diuréticos, e, em longo prazo, ambos demonstraram vasodilatação sem depleção de volume. No estudo VALUE¹⁵, em que a hidroclorotiazida foi utilizada como agente de adição a pacientes randomizados para o uso de anlodipina, os resultados demonstraram que não houve efeitos desfavoráveis com essa combinação. Por essa razão, é considerada como uma associação possível.

- Betabloqueadores + diuréticos tiazídicos

Embora os betabloqueadores tenham demonstrado a capacidade de reduzir desfechos clínicos em estudos placebo controlados, meta-análises (principalmente com atenolol) sugerem que os BB são menos efetivos que os diuréticos, IECA, BRA e ACC²⁶. Como os IECA e BRA, os BB atenuam a ativação do SRAA induzida pelos diuréticos resultando, portanto, em uma redução adicional da PA. A adição de diurético também melhora a efetividade dos BB em afrodescendentes e outros indivíduos com hipertensão arterial com renina baixa. Ênfase deve ser dada à possibilidade de essa associação aumentar o risco de desenvolvimento de intolerância a glicose, fadiga e disfunção sexual²⁷.

- Diuréticos tiazídicos + diuréticos poupadores de potássio

A associação fixa de hidroclorotiazida ou clortalidona com a amilorida é capaz de potencializar ainda mais a redução nos níveis pressóricos, preservando os níveis plasmáticos de potássio, o que é muito interessante no tratamento do HA em virtude das ações vasodilatadoras do potássio, além de reduzir a incidência de hipocalemia²⁸. Além disso, devemos considerar que existem evidências de superioridade da clortalidona em relação à hidroclorotiazida, por apresentar meia-vida mais longa, maior potência e maior número de estudos com redução de desfechos CV⁴. A associação com a amilorida é considerada aceitável em indivíduos com função renal preservada (filtração glomerular > 50 mL/min/1,73 m²). Com níveis de filtração glomerular abaixo desse valor, o risco de hipercalemia aumenta²⁹.

- Antagonistas dos canais de cálcio + betabloqueadores

Os efeitos farmacológicos dessas duas classes são complementares na redução da PA. No estudo M-FACT (*Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial*), a combinação de baixas doses de felodipina e metoprolol, ambos de liberação prolongada, resultou em redução da PA comparável às doses máximas de cada um isoladamente, com incidência de edema similar ao placebo³⁰. A combinação de BB com ACC diidropiridínicos é considerada aceitável, mas deve ser evitada com os não diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, pelo efeito adicional na frequência cardíaca e condução atrioventricular, podendo resultar em bradicardia severa e/ou bloqueios atrioventriculares.

Combinações não usuais

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina + bloqueador do receptor AT1 da angiotensina

A combinação de IECA com BRA não é recomendada. Essa combinação apresenta pequeno efeito adicional na redução da PA, comparável à redução de cada um dos agentes isolados. No estudo ONTARGET, pacientes em uso dessa combinação (telmisartan/ramipril) não tiveram, em comparação com seu uso isolado, melhora dos desfechos CV apesar da redução adicional da PA, em média 2,4/1,4 mmHg; apresentando, inclusive, mais efeitos colaterais com a combinação do que com os agentes isolados¹⁸⁻³¹.

- Inibidor direto da renina + Inibidores do sistema renina-angiotensina

Essa combinação produz um efeito aditivo na redução da PA; entretanto, os estudos de redução de morbimortalidade com essa associação não encontraram benefícios. Essa associação não é recomendada¹⁹.

- Inibidores do sistema renina-angiotensina + betabloqueadores

Essas classes de agentes são cardioprotetoras e frequentemente administradas em indivíduos com doença coronariana e/ou insuficiência cardíaca. Quando combinados, entretanto, resultam em pequena redução adicional da PA, comparável ao seu uso isoladamente³². Por essa razão, essa é uma associação menos efetiva, quando a meta é a redução da PA.

- Betabloqueadores + agentes de ação central

BB e os agentes de ação central (clonidina e alfametildopa) interferem no sistema nervoso simpático. O grau que essa combinação produz de redução de PA ainda não foi estudado. Seu uso em combinação pode resultar em bradicardia importante ou bloqueio AV. Além disso, indivíduos em uso dessa combinação, que descontinuaram abruptamente seu tratamento, exibiram hipertensão de rebote. Por essas razões, é considerada uma combinação menos efetiva³³.

Combinação tríplice e quádrupla

Combinação tríplice

Estima-se que em 15% a 20% dos pacientes hipertensos a combinação medicamentosa dupla não seja eficaz para que a meta seja atingida, sendo necessário o uso de combinação medicamentosa tripla².

A combinação tríplice, em um único comprimido, tem-se mostrado mais eficaz que a utilização dos três fármacos em separado, tanto na adesão quanto no risco de abandono, com melhoras de 29% e 24%, respectivamente⁶.

A utilização de combinação tríplice em um único comprimido tem sido associada com um controle pressórico mais rápido e conseqüentemente uma redução maior do risco CV, em comparação com a monoterapia seguida da

combinação dupla, contribuindo assim para uma melhora da inércia terapêutica³⁴.

Quando a tríplice terapia está indicada recomenda-se a associação de um IECA ou BRA com ACC e um diurético como sendo a associação mais racional e eficaz².

Calhoun e cols.³⁵, avaliando a associação do valsartan, anlodipina e hidroclorotiazida, encontraram reduções mais acentuadas e maior proporção de metas atingidas em comparação com as combinações duplas desses fármacos. No estudo TRINITY (*Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Anlodipine, and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients*), a combinação tríplice de olmesartana, anlodipina e hidroclorotiazida resultou em significativa redução das pressões sistólicas e diastólicas em comparação com cada tratamento de associação dupla³⁶. A associação tríplice do alisquireno, anlodipina e hidroclorotiazida apresentou redução de $16,3 \pm 8,2$ mmHg para a PAS e $11,4 \pm 4,9$ mmHg para a PAD nos pacientes com HA grave, e superiores aos grupos com combinações duplas³⁷.

Terapêutica Quádrupla

A utilização de quatro fármacos na hipertensão arterial nos remete ao paciente com hipertensão resistente³⁸. A escolha do quarto fármaco fica em um plano de discussão muito amplo, visto não existir trabalhos com desenho apropriado que respondam essa questão, tanto em eficácia anti-hipertensiva quanto em proteção cardiovascular. A associação de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides é a estratégia de quarto fármaco com maior indicação por promover reduções adicionais significativas da PA, conforme demonstrado no estudo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), independentemente da relação aldosterona/atividade plasmática da renina³⁹. Em caso de intolerância a espironolactona ou não se alcançando a meta pressórica, o quarto fármaco pode ser a clonidina, betabloqueadores ou os vasodilatadores diretos.

Estratégia na hipertrofia ventricular esquerda

A Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) é a manifestação cardinal da doença hipertensiva, estando presente em 36% a 41% dos pacientes, e é um preditor independente de complicações cardiovasculares. Pacientes com HVE têm de 2-4 vezes risco maior de eventos cardíacos e cérebro vasculares⁴⁰. A presença de lesões em órgãos-alvo, não importando o estágio hipertensivo, já configura risco cardiovascular alto ou muito alto, devendo a combinação de fármacos anti-hipertensivos ser a estratégia inicial¹. Em monoterapia os fármacos que mais reduzem a HVE são os BRA e IECA, ficando os ACC, betabloqueadores e diuréticos em um plano inferior. Alguns ensaios clínicos que compararam essas classes de fármacos ao final acabaram utilizando terapia combinada dupla ou até tríplice para atingir as metas propostas na redução dos níveis pressóricos. Diversos estudos verificaram que as combinações duplas ou triplas foram mais eficientes em reduzir a massa ventricular esquerda, além da mortalidade cardiovascular⁴¹⁻⁴³.

Paciente com doença renal crônica

A presença de Doença Renal Crônica (DRC) nos hipertensos, em geral, está associada a sobrecarga de volume e maior ativação do SRAA. Nesses pacientes há necessidade de terapia combinada onde os bloqueadores do SRAA devem ser a preferência em associação com outros anti-hipertensivos⁴⁴.

O uso de IECA ou BRA previne a redução progressiva da função renal em maior grau que outros agentes anti-hipertensivos, tanto naqueles com ou sem diabetes, com ou sem proteinúria⁴⁵.

Para os pacientes com hipertensão e DRC sem proteinúria a classe de medicamentos de primeira linha não está bem estabelecida, podendo, portanto, ser utilizadas outras classes de medicamentos. Nesses pacientes, frequentemente ocorre retenção hidrossalina, possibilitando, portanto, o uso de diuréticos, tanto os tiazídicos quanto os de alça⁴⁶.

Outra possibilidade de associação medicamentosa na presença DRC é o uso dos ACC. Esses são considerados a segunda ou terceira opção no tratamento da HA com DRC^{46,47}. Embora não se tenham diferenças significativas na redução da PA com o uso de diidropiridínicos (anlodipina e nifedipina) e não diidropiridínicos (verapamil, diltiazem), estes últimos demonstraram capacidade de redução da proteinúria, seja no uso em monoterapia, seja em associação com IECA ou BRA⁴⁸.

Os antagonistas da aldosterona reduziram a proteinúria quando utilizados em associação com IECA ou BRA, podendo ser a terceira ou quarta opção na combinação medicamentosa em casos selecionados e na macroproteinúria^{49,50}. Entretanto, muita atenção deve ser tomada na possibilidade de ocorrer hipercalcemia.

O uso do alisquireno em associação com IECA ou BRA, apesar da melhora na albuminúria, levou a risco de piora da função renal, hipercalcemia e hipotensão em hipertensos diabéticos com DRC⁵¹.

O uso de betabloqueadores na presença de DRC está indicado quando há associação com doença coronariana e/ou insuficiência cardíaca⁴⁶.

Combinações no diabetes e síndrome metabólica

A presença de diabetes ou síndrome metabólica caracteriza o paciente como tendo alto risco cardiovascular, estando indicado a terapêutica combinada. As combinações preferenciais são IECA ou BRA associados aos ACC, em vista da neutralidade metabólica. Se houver a necessidade de um terceiro fármaco, dá-se preferência a um diurético tiazídico em baixas doses^{52,53}.

O estudo ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) utilizou a combinação perindopril e indapamida em diabéticos, e mostrou redução de mortalidade total e desfechos micro e macrovasculares, sendo uma alternativa de tratamento²².

Combinações na doença arterial coronariana e cerebrovascular

Nas indicações de fármacos em hipertensos com DAC ou pós-infarto agudo do miocárdio, as classes terapêuticas dos BB, IECA, BRA, ACC diidropiridínicos têm prioridade no uso. A associação de IECA e BB é preferencial, principalmente no pós-infarto. Em caso de intolerância ao IECA esse deverá ser substituído por um BRA. O uso de diuréticos tiazídicos e antagonistas de aldosterona tem uma indicação mais restrita.

Em pacientes com doença cerebrovascular, o uso de associações de diuréticos tiazídicos com IECA tem a preferência, podendo-se utilizar o BRA em substituição ao IECA, se não tolerado. O ACC fica mais restrito aos eventos cerebrais agudos, sendo reservado o seu uso após seis horas do evento ou naqueles pacientes em que a PA esteja acima de 180/115 mmHg^{54,55}. Evidências sugerem que o benefício na redução da doença cerebrovascular nos hipertensos decorre principalmente da redução da pressão. Assim, todos os fármacos disponíveis e combinações racionais podem ser utilizadas⁵⁵.

A DAC associada à hipertensão indica que certas associações têm um perfil mais favorável. O uso de um betabloqueador associado a um IECA pode sugerir uma associação menos usual, mas é a que mais se ajusta de forma eficaz nessa situação.

Combinações de fármacos no paciente com DAC

Combinações duplas preferenciais

- BB+IECA
- BB+BRA
- BB+ACC (diidropiridínicos)

Combinações triplas preferenciais

- BB+ IECA ou BRA +ACC (diidropiridínicos)
- BB+ IECA ou BRA + diurético tiazídico

Combinação de fármacos no idoso

O tratamento farmacológico anti-hipertensivo do idoso reduz desfechos cardiovasculares e ajuda na prevenção da DRC e da síndrome demencial⁵⁶. A utilização de terapia combinada no idoso, de preferência em combinação fixa, cria

oportunidade para solucionar algumas situações frequentes nessa faixa etária, tais como a hipertensão sistólica isolada, melhora da rigidez arterial e a adesão ao tratamento.

A terapia combinada deve ser iniciada com doses baixas, aumento mais lento e gradativo e revisão periódica do seu efeito. Esse cuidado é importante, visto que muitas vezes os sintomas de hipotensão no idoso apresentam-se de forma atípica, como sonolência, vertigem e confusão mental.

Recomendamos estimar a depuração da creatinina, em todos os pacientes idosos, visto que a DRC é comum nessa faixa etária e a creatinina plasmática não reflete a função renal. A equação mais utilizada é a de Cockcroft e Gault⁵⁷.

A maior evidência de redução de desfecho CV em idosos é o estudo HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), que utilizou o IECA mais indapamida⁵⁸. Evidências atuais sugerem que a associação de um bloqueador do SRAA com um ACC diidropiridínico pode ser melhor para reduzir desfechos CV⁵⁹. Especula-se que os benefícios dessa combinação, pelo menos em parte, estejam associados a maior redução da PA central⁶⁰.

Os diuréticos tiazídicos podem ter efeitos benéficos na osteoporose, frequente na mulher idosa. Os pacientes com idade superior a 80 anos têm maior risco de apresentar hipotensão arterial e comorbidades em maior frequência. A redução da PAS entre 150/140 mmHg nesse grupo teve grande impacto na redução de mortalidade e morbidade CV^{58,61}.

Lista completa dos autores

Rui Póvoa, Weimar Sebba Barroso, Andrea A Brandão, Paulo Cesar Veiga Jardim, Oswaldo Barroso, Oswaldo Passarelli Jr., João Roberto Gemelli, Audes Feitosa, Thiago Veiga Jardim, Sergio Baiocchi Carneiro, Celso Amodeo, Osni Moreira Filho, Armando da Rocha Nogueira, Nelson Siqueira de Moraes, Luiz Cesar Nazário Scala, Carolina Gonzaga, Dilma do Socorro Moraes de Souza, Annelise Machado Gomes de Paiva, Marcus Vinicius Bolivar Malachias, Décio Mion Jr., Marco Antônio Mota-Gomes, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Marcio Gonçalves de Sousa, Henrique Tria Bianco, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Marcio Kalil, Roberto Dischinger Miranda, Carlos André Uehara, Antônio Felipe Sanjuliani

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. Rev Bras Hipertens. 2010;17(1):4-62.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, et al. Reappraisal of Europeanguidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press. 2009;18(6):308-47.
3. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):42-50. Erratum in: J Am Soc Hypertens. 2010;4(2):99.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. Erratum in JAMA. 2004;291(18):2196, JAMA. 2003;289(2):178.
5. Sever PS, Messerli MH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur Heart J. 2011;32(20):2499-506.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55(2):399-407.

7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427-35.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SC, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
10. MouradJJ, Waeber B, ZannadF, Laville M, Duru G, Andréjak M; investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22(12):2379-86. Erratum in *J Hypertens*. 2007;25(1):258.
11. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(3):146-54.
12. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
13. Oparil S, Weber MA. Hypertension: companion to Brenner & Rector's: the kidney. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 522-9.
14. Dusing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:321-5.
15. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9426):2022-31.
16. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
17. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):793-801.
18. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
19. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
20. MacKayJH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med*. 1996;156(3):278-85.
21. Ernst ME, Carter BL, Goerdert CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(3):352-8.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
23. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartanmedoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30(4):587-604.
24. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;79(4):431-5.
25. Salvetti A, Magagna A, Innocenti P, Ponzanelli F, Cagianelli A, Cipriani M, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(2):332-5.
26. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
27. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, De Quattro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1461-8. Erratum in *Arch Intern Med*. 1995;155(7):709.
28. Guerrero P, Fuchs FD, Moreria LM, Martins VM, Bertoluci C, Fuchs SC. 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(7):553-64.
29. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol*. 2009;30(5):418-24.
30. Frishman WH, Hainer JW, Sugg J; M-FACT Study Group. A factorial study of combination hypertension treatment with metoprolol succinate extended release and felodipine extended release results of the Metoprolol Succinate-Felodipine Antihypertension Combination Trial (M-FACT). *J Clin Hypertens*. 2006;19(4):388-95.
31. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
32. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2007;370(9583):221-9. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9598):1542.
33. Mehta JL, Lopez LM. Rebound hypertension following abrupt cessation of clonidine and metoprolol. Treatment with labetalol. *Arch Intern Med*. 1987;147(2):389-90.
34. Gradman AH, Parise H, Lafeuille MH, et al. Impact of initial antihypertensive treatment with a single-pill combination on blood pressure (BP) goal attainment: a matched cohort study [abstract]. *J Clin Hypertens*. 2011;13(Suppl 1):A128, p. 26.
35. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54(1):32-9.
36. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartanmedoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: the TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther*. 2010;32(7):1252-69.
37. Novartis gains FDA approval for Amturnide™, a triple-combination pill to treat high blood pressure in patients uncontrolled on two medications. Novartis Pharmaceuticals Corporation. [Accessed in 2013 Feb 10]. Available from: http://www.pharma.us.novartis.com/assets/pdf/pressreleases/FINAL_US_Amturnide_FDA_Approval_Press_Release.pdf.
38. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. I Posicionamento Brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85. Erratum in *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):304.
39. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-45.

40. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A; Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9.
41. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110(11):1456-62.
42. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, et al; PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens*. 2005;23(11):2063-70.
43. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(4):236-42. Erratum in: *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007;8(1):33.
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
45. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007751.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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(19):2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(2):197.
47. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
48. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. 2004;65(6):1991-2002.
49. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):542-51.
50. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2641-50.
51. US Department of Health and Human Services. Aliskiren-containing medications: drug safety communication - new warning and contraindication. US Food and Drug Administration [online]; 2012.
52. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
53. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. 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): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
54. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.
55. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2499-506.
56. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-75.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
58. 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(18):1887-98.
59. Jamerson K, Weber M, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
60. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
61. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(4):259-352.