

A eficácia da terapia combinada de anti-hipertensivos no tratamento de pacientes com hipertensão arterial: uma mini revisão integrativa

Jane Martins Ramos¹, Júlia Hikari Souza Matsuse¹, Rafaela Amaral Porto Resende¹, Tiago Augusto Borges Guimarães¹, Vivian Godoi de Oliveira¹, Leandro Nascimento da Silva Rodrigues².

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Esta mini revisão busca analisar a eficácia da terapia combinada de anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão arterial. Com base em artigos preexistentes, a revisão enfatiza a importância de compreender o funcionamento, com os benefícios e riscos, dessa abordagem terapêutica. Nesse viés, a metodologia incluiu uma busca aprofundada em bases de dados como PubMed, resultando na seleção de cinco artigos relevantes após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Partindo desse pressuposto, os resultados mostram que a terapia combinada é mais benéfica do que a monoterapia na redução da pressão arterial, evidenciando um controle mais eficaz e uma menor incidência de efeitos colaterais. Além disso, a discussão explora os mecanismos subjacentes à eficácia das combinações de medicamentos, como a interação entre diferentes classes de anti-hipertensivos, e destaca a importância da personalização do tratamento para maximizar os benefícios. Em síntese, a conclusão reafirma que os artigos analisados e seus respectivos resultados dos estudos realizados atendem ao objetivo proposto, confirmando a terapia combinada como uma opção eficaz no tratamento da hipertensão arterial, com vantagens significativas em comparação à monoterapia, promovendo, também, uma melhor adesão ao tratamento.

Palavras-chave:
Hipertensão.
Monoterapia.
terapia combinada.
anti-hipertensivos.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial trata-se de uma anomalia crônica definida por persistentes níveis elevados da pressão arterial. Em se tratando desse contexto, diversas abordagens de tratamento foram propostas por estudiosos, dentre as quais foram empregadas estratégias de tratamento utilizando a monoterapia ou a terapia combinada de medicamentos simultaneamente, apresentando distinções

quanto aos resultados alcançados. Enquanto a monoterapia apresenta viabilidade e eficácia quando personalizada, dado ressaltado por Sundström et al.¹, a maioria das diretrizes defende a farmacoterapia combinada como alternativa mais eficiente no tratamento da hipertensão, já que a taxa de obtenção de uma pressão arterial alvo por monoterapia ainda é baixa, como é abordado por Nakagawa et al.². Assim sendo, a mini revisão irá discutir a interação de medicamentos como o amlodipina, irbesartana, indapamida e levamlodipina em conjunto para tratamento da pressão arterial elevada, retomando os conhecimentos que se tem até o momento, reafirmando aqueles já consolidados e ressaltando a importância da realização de novos estudos acerca dessa perspectiva. Sob essa ótica, a mini revisão atual tem como objetivo analisar a eficácia da terapia de anti-hipertensivos no tratamento de pacientes com hipertensão arterial.

METODOLOGIA

Como forma de estruturar a mini revisão integrativa, a pesquisa realizada foi conduzida em algumas etapas distintas: o estabelecimento da questão norteadora; a busca nas bases de dados mediante a utilização de descritores; a seleção dos textos encontrados, que apresentavam temas relacionados tanto à questão norteadora quanto aos descritores preestabelecidos; e, por fim, a submissão dos artigos a critérios rigorosos. A mini revisão integrativa tem como proposta responder à questão norteadora formulada: “Qual é a eficácia da terapia combinada de anti-hipertensivos no tratamento de pacientes com hipertensão arterial?”. Essa indagação foi elaborada visando analisar estudos que abrangessem como população os hipertensos, comparando a validade da intervenção através do tratamento com anti-hipertensivos e analisando seu desfecho com relação ao controle da pressão arterial. Baseando-se nesse recorte, foram buscados artigos na base de dados do PubMed utilizando como descritores os termos “hipertensão”, “terapia combinada” e “anti-hipertensivos” que foram associados através do operador booleano “AND”. Por meio dessa busca, identificaram-se 27 artigos que, em seguida, foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão, visando filtrar aqueles capazes de contemplar os objetivos propostos pela mini revisão integrativa. No que tange aos critérios de inclusão, foram elencados como pré-requisito artigos originais, disponíveis em língua inglesa, de livre acesso, publicados nos últimos 5 anos e que respondessem à questão norteadora. Em contrapartida, foram excluídos artigos caracterizados como revisão integrativa, narrativa e dissertação, além daqueles que demandavam assinatura em revistas específicas para acesso e que destoavam da pergunta principal. Desse modo, 5 artigos foram selecionados levando em conta sua relevância para a construção da mini revisão.

RESULTADOS

Os resultados observados nos cinco artigos que compõem o presente estudo podem ser visualizados, de forma mais ampla, por meio do Quadro 1. A partir das informações pontuadas nos artigos

nota-se que a terapia combinada de anti-hipertensivos possui eficácia no tratamento de hipertensão arterial quando comparada à monoterapia, além do que proporciona simultaneamente a supressão de sintomas associados ao quadro de pressão alta.

O estudo QUARTET realizado por Chow et al. foi baseado em evidências de que doses reduzidas de diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos combinadas são eficazes em reduzir a pressão arterial, mas com menos efeitos colaterais do que uma dose padrão de um único medicamento. Com base nisso, os grupos envolvidos no estudo foram: Grupo Intervenção (Quadpill), no quais receberam uma pílula única contendo irbesartana (37,5 mg), amlodipina (1,25 mg), indapamida (0,625 mg) e bisoprolol (2,5 mg) com doses reduzidas e o Grupo Controle (Cuidado Padrão) que recebeu uma pílula de irbesartana (150 mg), com a possibilidade de adicionar amlodipina (5 mg) como terapia adicional, caso a pressão arterial não estivesse controlada após 6 semanas, a partir de critérios de inclusão e exclusão. Nesse contexto, o principal objetivo do estudo é comparar a eficácia da quadpill com a terapia padrão para reduzir a pressão arterial sistólica média em 12 semanas. Além disso, as medidas secundárias foram o controle da pressão arterial, medições ambulatoriais de pressão arterial, adesão ao tratamento e eventos adversos³.

Na continuação do estudo QUARTET, no ensaio de fase 3, Chow et al. elucida a eficácia da quadpill no controle da pressão arterial, tanto a curto quanto a longo prazo. Nesse sentido, em 12 semanas, a combinação de quatro medicamentos anti-hipertensivos em doses baixas reduziu a pressão sistólica média em 6,9 mmHg a mais que a monoterapia, e, após 12 meses, a diferença aumentou para 7,7 mmHg. Além disso, 76% dos participantes no grupo quadpill atingiram o controle da pressão (<140/90 mmHg) em 12 semanas, taxa que subiu para 81% aos 12 meses, enquanto no grupo de monoterapia apenas 62% alcançaram essa meta. A quadpill também reduziu a necessidade de ajustes adicionais de medicamentos e foi bem tolerada, com eventos adversos semelhantes aos do grupo de monoterapia⁴.

O estudo realizado por Sundström et al., explora a variação nas respostas individuais a quatro classes de medicamentos antihipertensivos - lisinopril, candesartana, hidroclorotiazida e amlodipina - evidenciando que uma parcela considerável dos pacientes apresenta respostas muito distintas a cada medicamento. As comparações entre essas drogas indicaram que a personalização do tratamento pode aprimorar a redução da pressão arterial, resultando em uma queda média adicional de 4,4 mmHg na pressão sistólica. Para alguns pares de medicamentos, como lisinopril e candesartana, houve menor variabilidade nas respostas, indicando uma consistência maior de efeito. O estudo foi estruturado de forma que cada paciente usasse cada um dos medicamentos em períodos diferentes, permitindo comparações diretas entre as respostas de cada indivíduo a todos os medicamentos. Os resultados indicam que ajustar o tratamento com base no perfil de cada indivíduo pode melhorar o controle da hipertensão.

são, promover uma maior adesão e reduzir os efeitos adversos, contribuindo de forma significativa para a prática clínica com uma abordagem mais personalizada e eficiente no manejo da hipertensão¹.

No artigo desenvolvido por Yan et al., os resultados observados demonstraram os efeitos da terapia conjunta de irbesartana e hidroclorotiazida em baixas doses em combinação com levamlodipina para tratamento da hipertensão não-dipper (redução dos níveis de pressão arterial inferior a 10% no período noturno concomitante ao sono) após administração em dois momentos distintos do dia (período matutino e noturno), bem como a relação das referidas medicações com os níveis de metaloproteínas da matriz (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMPs) – ambas metaloproteínas relacionadas com a remodelação vascular e rigidez arterial, estando intrinsecamente relacionadas com a manutenção da pressão arterial. Após o estudo, foi demonstrado que os medicamentos ministrados nos diferentes horários não apresentaram significativa alteração nos valores da pressão arterial, diastólica e sistólica, ao longo do dia, além do que, entretanto, evidenciaram que pacientes que receberam as doses no período noturno experimentaram significativa redução da pressão arterial em comparação ao grupo medicado no período matutino. Em se tratando do impacto provocado pela terapia conjunta das três drogas, constatou-se aumento dos níveis de MMPs, juntamente com a diminuição dos TIMPs, sugerindo um cenário onde a remodelação vascular está ocorrendo, mas sem elucidar se podem ocorrer implicações negativas se não houver um equilíbrio adequado⁵.

O estudo realizado por Nakagawa et al., denominado ASAHI-AI, investigou comparativamente a eficácia de diferentes terapias combinadas para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes que não atingiram a pressão arterial alvo com a terapia padrão, que se baseia na administração de doses usuais de bloqueadores dos receptores da angiotensina (ARBs) e bloqueadores dos canais de cálcio (CCBs). Para isso, os autores conduziram um estudo multicêntrico, randomizado e aberto, que segregou 94 pacientes hipertensos em dois grupos: o Grupo 1 recebeu uma combinação de irbesartana (ARB) com altas doses de amlodipina (CCB), enquanto o Grupo 2 recebeu uma combinação tripla que associava as doses padrão desses medicamentos à indapamida, um diurético. Foram observadas reduções significativas na pressão arterial em ambos os grupos, diferindo apenas quanto aos níveis de ácido úrico, que apresentaram valores elevados em pacientes do Grupo 2, e quanto aos níveis de potássio, que apresentou valores menores neste mesmo grupo².

Quadro 1. Estudos selecionados.

| Autor/Ano | Título | Objetivos | Resultados e considerações finais |
|------------------------|--|---|--|
| Chow et al., 2021 | Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol | Um tratamento diferencial para hipertensão, utilizando uma combinação ultra-baixa de dose de quatro medicamentos anti-hipertensivos em uma única pílula. | A comprovação das informações testadas a implementação da terapia combinada será benéfica para o controle de hipertensão de uma forma mais eficaz e ampla. |
| Chow et al., 2021 | Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. | Avaliar se uma combinação quádrupla de doses baixas em um único comprimido é mais eficaz no controle da pressão arterial do que a monoterapia padrão. | O grupo da combinação quádrupla teve maior redução da pressão arterial e menor necessidade de medicação adicional, além de não ter tido aumento significativo de eventos adversos. |
| Sundström et al., 2023 | Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial | Investigar se a resposta à pressão arterial varia entre os indivíduos com diferentes medicamentos anti-hipertensivos e avaliar o potencial de um tratamento personalizado para maximizar a redução da pressão arterial. | A heterogeneidade nas respostas dos indivíduos a diferentes tratamentos sugere que a terapia personalizada pode ser uma estratégia eficaz no manejo da hipertensão. |
| Yan et al., 2023 | Effect of administration of low-dose irbesartan and hydrochlorothiazide combined with levamlodipine at different times on the circadian rhythm of blood pressure and the levels of MMPs and TIMPs in non-dipper patients with grade 1 and 2 hypertension | Avaliar a eficácia de irbesartana, hidrocloreotiazida e levamlodipina, ministrados em diferentes momentos do dia, no tratamento de hipertensão não-dipper, e avaliar a relação dos medicamentos com MMPs e TIMPs. | A terapia conjunta dos três medicamentos foi eficaz, principalmente no período noturno, e levou ao aumento dos níveis de MMPs e à diminuição dos níveis de TIMPs. |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| Nakagawa et al., 2020 | Assessment of suitable antihypertensive therapies: Combination with high-dose amlodipine/irbesartan vs triple combination with amlodipine/irbesartan/indapamide (ASAHI-AI study) | Comparar a eficácia entre o uso de ARBs com altas doses CCBs e o uso de dosagens padrão de ARB e CCB associados à diurético no controle da hipertensão arterial | Ambas as terapias combinadas foram eficazes na redução da pressão arterial, com a ressalva que a terapia tripla demonstrou aumento nos níveis de ácido úrico |
|-----------------------|--|---|--|

Fonte: criado pelos próprios autores

DISCUSSÃO

O artigo, de Chow et al., trouxe a administração de dose ultrabaixa de quatro medicamentos combinados em uma pílula única. Partindo desse pressuposto, o estudo feito concluiu que essa medida é benéfica para o tratamento de hipertensão, na medida em que o modelo proposto buscou criar uma solução de baixo custo, fácil de administrar e com menos efeitos adversos, o que, conseqüentemente, aumenta a adesão ao tratamento³.

Ademais, no ensaio de fase 3 do estudo QUARTET, proposto por Chow et al., é revelado que o método da combinação de quatro medicamentos anti-hipertensivos em doses baixas mostrou-se seguro, com efeito duradouro ao longo de 12 meses. Assim, o ensaio contribui para a evidência de que combinações de baixa dose podem superar a eficácia da monoterapia, oferecendo uma abordagem simplificada e potencialmente mais aceitável para pacientes⁴.

O estudo de Sundström et al. apresenta evidências de que os medicamentos anti-hipertensivos amplamente utilizados variam em eficácia entre os indivíduos, com potencial para maiores reduções de pressão arterial por meio de uma terapia personalizada. As comparações demonstraram que, para alguns pares de medicamentos, como lisinopril vs. candesartana, as respostas foram semelhantes, mas em outros casos, como candesartana vs. amlodipina, a escolha específica do medicamento fez diferença significativa, indicando a relevância de adaptar o tratamento ao perfil de cada paciente¹.

O estudo de Yan et al. contribui para a sustentação da teoria de que a terapia conjunta de anti-hipertensivos provoca resultados positivos no tratamento de pacientes acometidos por altos níveis de pressão arterial. Em particular, o artigo fornece evidências relevantes sobre o uso de medicações no período noturno e sua eficácia aumentada no controle da hipertensão não-dipper, de forma comparativa à administração do mesmo conjunto de medicamentos no contraturno. Ademais, o estudo propõe que a remodelação ventricular, fator relacionado à manutenção da pressão arterial, é influenciada pela administração conjunta dos três medicamentos, demonstrando que, após tratamento, níveis de vários índices de estrutura ventricular como VST, LVEDD, LVM, PWT, LVMI, TIMP-1 e TIMP-2 foram menores, enquanto os de MMP-2, MMP-3 e MMP-9 foram maiores, em ambos os grupos, indicando que essa terapia combinada pode melhorar a remodelação ventricular em pacientes com hipertensão não-dipper

possivelmente através da regulação dos níveis de MMPs e TIMPs. Por fim, pode-se concluir, através do estudo, que a terapia conjunta de irbesartana e hidroclorotiazida, em baixas doses, e levamlodipina, é eficaz para tratar quadros de hipertensão não-dipper, especialmente com administração noturna⁵.

A partir dos resultados observados no estudo de Nakagawa et al., pode-se inferir que tanto a terapia com altas doses de CCB quanto a terapia com ARB e CCB em dose padrão, associada ao diurético tiazídico, podem ser utilizadas com segurança e eficácia em pacientes hipertensos cuja pressão arterial não foi controlada com doses padrão de ARBs e CCBs. Dessa forma, ambos os regimes são viáveis para o controle da pressão arterial, embora deva ser ressaltada a ausência de aumento nos níveis de ácido úrico como uma vantagem no regime de alta dose de amlodipina, fator relevante na determinação da terapia a ser aplicada, haja vista a associação da hiperuricemia ao aumento do risco de eventos cardiovasculares².

CONCLUSÃO

Em síntese, os resultados das pesquisas revisadas atendem de forma consistente aos objetivos propostos, confirmando a eficácia da terapia combinada de anti-hipertensivos no controle da hipertensão arterial. Esse avanço constitui uma alternativa com vantagens substanciais em relação à monoterapia, oferecendo um controle mais eficaz e duradouro da pressão arterial, além de reduzir os efeitos colaterais e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento. Dessa forma, embora os resultados tenham se mostrado positivos, é essencial a continuidade dos estudos para aperfeiçoar as combinações e dosagens ideais, e, assim, maximizar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos adversos. Esses avanços não apenas aumentam a eficácia do tratamento, mas também promovem melhorias na qualidade de vida dos pacientes hipertensos. Portanto, o desenvolvimento dessa abordagem representa um marco significativo na busca por opções terapêuticas mais seguras e eficazes no manejo da hipertensão.

REFERÊNCIAS

¹Sundström, J., Lind, L., Nowrouzi, S., Hagström, E., Held, C., Lytsy, P., Neal, B., Marttala, K., Östlund, O. (2023). Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 329(14), 1160-1169. DOI: 10.1001/jama.2023.3322.

²Nakagawa, N., Sato, N., Saijo, Y., Morimoto, H., Koyama, S., Ogawa, Y., Uekita, K., Maruyama, J., Ohta, T., Nakamura, Y., Takeuchi, T., Hasebe, N., & ASAHI-AI investigators. (2020). Assessment of suitable antihypertensive therapies: Combination with high-dose amlodipine/irbesartan vs triple combination with amlodipine/irbesartan/indapamide (ASAHI-AI study). *J Clin Hypertens*, 22, 1577-1584. DOI: 10.1111/jch.13977.

³Chow, C. K., Atkins, E. R., Billot, L., Chalmers, J., Hillis, G. S., Hay, P., Neal, B., Nelson, M., Patel, A., Reid, C. M., Schlaich, M., Usherwood, T., Webster, R., & Rodgers, A. (2021). Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. *American Heart Journal*, 231, 56-67.

⁴Chow, C. K., Atkins, E. R., Hillis, G. S., Nelson, M. R., Reid, C. M., Schlaich, M. P., Hay, P., Rogers, K., Billot, L., Burke, M., Chalmers, J., Neal, B., Patel, A., Usherwood, T., Webster, R., & Rodgers, A. (2021). Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*, 398(10304), 1043–1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X.

⁵Yan, P., Luo, Y., Zhang, J., Liu, H., Chen, J., Wang, J., Dong, G., & Ge, M. (2023). Effect of administration of low-dose irbesartan and hydrochlorothiazide combined with levamlodipine at different times on the circadian rhythm of blood pressure and the levels of MMPs and TIMPs in non-dipper patients with grade 1 and 2 hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 25(1), 137–145. DOI: 10.1111/jch.14630.