

Estudo Multicêntrico, Aberto, de Avaliação da Eficácia Clínica e Segurança do Telmisartam em Pacientes com Hipertensão Essencial Leve a Moderada

Frida Liane Plavnik, Artur Beltrame Ribeiro, em nome do Grupo de Investigadores do Estudo Brasileiro com Telmisartam

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a eficácia e tolerabilidade do telmisartam administrado uma vez ao dia, em portadores de hipertensão arterial essencial leve a moderada, e o perfil de pressão arterial nas 24h através da MAPA.

Métodos - Selecionados 163 pacientes de ambos os sexos, com idade >18 anos, com níveis pressóricos em visita 1 >140/90mmHg, e confirmados na visita 2, destes 134 completaram o estudo. Após 4 semanas de placebo os pacientes receberam telmisartam 40mg por 6 semanas. Aqueles com pressão arterial < 140/90mmHg eram mantidos nessa dose por mais 6 semanas e os com pressão arterial >140/90mmHg passavam a receber 80mg/dia de telmisartam. Fizeram avaliação adicional com realização de MAPA em três momentos do estudo 62 pacientes.

Resultados - As reduções pressóricas observadas no grupo todo foram de $162 \pm 14 / 101 \pm 6$ mmHg (basal) para $152 \pm 22 / 94 \pm 12$ mmHg (6 semanas) e $147 \pm 20 / 91 \pm 11$ mmHg (12 semanas) ($p < 0,05$). As reduções pressóricas foram em média -14,4mmHg para a pressão sistólica e -10,3mmHg para a diastólica após 12 semanas de tratamento. Uma subanálise mostrou que 47 (35%) pacientes utilizaram 40mg e 81 (65%) tiveram a dose aumentada para 80 mg. À MAPA, houve uma redução de 8mmHg na PAS e 5mmHg na PAD, em relação aos valores basais nas últimas seis horas de registro (18-24h após a tomada da medicação).

Conclusão - Telmisartam, em dose única diária, promoveu redução significativa da pressão arterial em hipertensos de forma gradativa e sustentada nas 24h, confirmada pela MAPA.

Palavras-chave: telmisartam, hipertensão essencial, monitorização ambulatorial de pressão arterial

O tratamento farmacológico da hipertensão arterial requer que o anti-hipertensivo ideal deva ter como características necessárias promover redução eficaz da pressão arterial, manter o controle pressórico ao longo das 24h em dose única diária, ser eficaz para um grande número de pacientes hipertensos, não apresentar efeitos colaterais indesejáveis, não ter um perfil negativo sobre os parâmetros metabólicos¹, além de possuir um preço acessível. Nenhum agente anti-hipertensivo disponível no mercado, até o momento, exibe todas essas características, mas alguns medicamentos, mais recentemente, apresentam algumas das características desejadas para que um medicamento seja considerado ideal.

Outra questão a ser destacada refere-se à manutenção da redução dos níveis pressóricos nas primeiras horas da manhã, depois que o paciente se levanta, visto que o horário de pico dos eventos cardiovasculares se dá entre 6h e 11h²⁻⁵. As metas almejadas para os níveis pressóricos tem sido cada vez mais rigorosas, pois os estudos clínicos prospectivos, mais recentes, como o HOT⁶ e UKPDS⁷, demonstraram que o controle mais rigoroso da pressão proporciona maior proteção contra a morbi-mortalidade cardiovascular nas populações de hipertensos, reforçando a necessidade dos agentes anti-hipertensivos serem capazes de manter o controle pressórico pelo maior período de tempo.

O sistema renina angiotensina (SRA) desempenha um importante papel, e muitas de suas ações são bem conhecidas⁸. De forma resumida, a angiotensina II (AII) desempenha as ações através de sua ligação com o receptor específico do subtipo AT₁, levando à vasoconstrição com aumento da resistência periférica (aumento dos níveis pressóricos) e ações tróficas nos tecidos (hipertrofia da parede dos vasos e coração).

A classe mais recente de agentes anti-hipertensivos, denominada de bloqueadores do receptor da AII e representada pelo losartan, valsartan, irbesartan, candesartan e telmisartam, bloqueia a ligação da AII ao seu receptor AT₁, impedindo desta forma as ações deletérias deste potente agente vasoconstritor. Embora os componentes desta classe de anti-hipertensivos tenham perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos semelhantes, tem-se evidenciado que o

Correspondência: Frida Liane Plavnik - Hospital do Rim e Hipertensão – Fundação Osvaldo Ramos - Rua Borges Lagoa, 960 - 04038-002 - E-mail: flplavnik@zaz.com.br
Recebido para publicação em
Aceito em

telmisartam parece apresentar algumas características que o diferenciam dos demais compostos desta classe. Entre elas destacam-se a sua longa meia-vida (eliminação em 24h), o antagonismo ao receptor AT_1 , feito de forma concentração dependente e de forma “intransponível”⁹, isto é, a droga apresenta uma taxa lenta de dissociação do receptor proporcionando maior estabilidade de ação. Os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) têm mostrado um excelente perfil de tolerabilidade, sendo que o telmisartam apresenta tolerabilidade semelhante a do placebo⁹.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade do telmisartam administrado uma vez ao dia em portadores de hipertensão arterial essencial leve a moderada, bem como avaliar seu efeito no perfil de pressão arterial nas 24h através da monitorização ambulatorial de pressão arterial.

Métodos

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, com idade >18 anos e níveis pressóricos >140/90mmHg em duas visitas consecutivas (1 e 2).

Foram considerados critérios de exclusão para o estudo suspeita ou diagnóstico de hipertensão arterial de etiologia secundária; mulheres sem uso de método eficaz de contracepção, grávidas ou amamentando; pressão arterial sistólica ≥ 200 mmHg ou pressão arterial diastólica >115mmHg; alterações laboratoriais com valores acima de duas vezes o limite superior da normalidade; sintomas prévios de intolerância ao inibidor da enzima conversora de angiotensina ou BRAII; insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da *New York Heart Association*; história de acidente vascular cerebral nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo; diabetes mellitus não controlado, isto é, glicemia de jejum >140mg/dl em três consultas consecutivas, participação em outro estudo com droga sob investigação nos últimos 30 dias.

Na avaliação inicial (visita 1), antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo, cada paciente recebeu esclarecimento detalhado sobre o objetivo e procedimentos a serem realizados no estudo, assinando termo de consentimento livre para participar do estudo. Todos os pacientes tinham tratamento prévio para a hipertensão.

O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética de cada centro participante.

O estudo foi aberto, fase IV, prospectivo, run-in com placebo, multicêntrico (14 centros), com 12 semanas de tratamento ativo. A figura 1 apresenta o algoritmo de recrutamento e o número de pacientes avaliados no estudo, constituído com uma introdução de placebo, um comprimido pela manhã, por 4 semanas, para confirmação dos níveis pressóricos e adesão ao tratamento, seguido por um período de 6 semanas, em que todos os pacientes receberam um comprimido de telmisartam 40mg uma vez ao dia, pela manhã. Ao final deste período, os pacientes que apresentavam níveis pressóricos <140/90mmHg na pressão arterial medida em consultório continuavam a receber 40mg por mais 6 semanas e os com pressão arterial >140/90mmHg tinham a dose de telmisartam aumentada para 80mg/dia, dois comprimidos, pela manhã.

Metade da população estudada (n = 62) foi submetida à

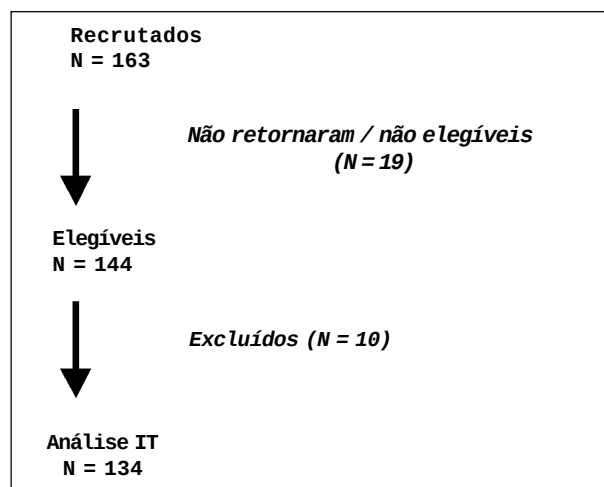


Fig. 1- Algoritmo de seleção dos pacientes; IT - intenção de tratar.

monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em três diferentes ocasiões (ao final das visitas 2, 4 e 6, correspondendo ao final do placebo, telmisartam 40mg e final do estudo, quando recebiam 40 ou 80mg de telmisartam, respectivamente).

A avaliação laboratorial de segurança foi realizada ao final do período placebo e ao término do estudo. Os parâmetros avaliados foram: hematologia (hemograma com contagem de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos com diferencial e contagem de plaquetas), creatinina, sódio, potássio, glicemia, TGO (transaminase glutâmico-oxalacético), TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), e ECG (eletrocardiograma).

As variáveis primárias de eficácia no estudo foram: a variação da PAS/PAD, obtida no consultório, após 6 e 12 semanas, em relação ao basal, na posição sentada, 24 ± 1 h após a última dose (medida do vale).

As variáveis secundárias da eficácia foram: percentual de resposta (PAD <90mmHg e/ou queda ≥ 10 mmHg; PAS <140mmHg e/ou queda ≥ 10 mmHg), variação dos níveis pressóricos pela MAPA após 6 e 12 semanas de tratamento. A avaliação de segurança baseou-se no relato dos eventos adversos clínicos ou achados laboratoriais. A figura 2 apresenta o desenho do estudo.

A medida da pressão arterial de consultório seguiu as normas de padronização recomendadas pela American Heart Association¹⁰ e foram realizadas com o paciente na posição sentada, após 5min de repouso, em triplicata e a média desses valores usada para a análise posterior dos dados. Foi realizada também uma medida da frequência cardíaca (medida em 30s e expressa em batimentos por minuto).

A monitorização ambulatorial da pressão arterial foi feita utilizando o aparelho de medição indireta, automático, SpaceLabs modelo 90207, cujas medidas são transmitidas ao sistema de análise do SpaceLabs modelo 90209 (Data Interface Unit) que realiza as medidas por método oscilométrico. O período das 24h foi dividido em vigília/diurno (compreendido entre o acordar/levantar até o dormir) e sono/noturno (compreendido entre o momento em que o paciente dormia até o despertar). Durante o período de vigília foram efetuadas medidas de PA a cada 15min (4/h) e durante o período do sono as medidas eram feitas a cada 20min (3/h). O monitor foi instala-

do pela manhã, entre às 8h-10h, sempre antes do paciente tomar a dose da medicação daquele dia. Os parâmetros avaliados foram: média da PAS/PAD nas 24h, média da PAS/PAD do período de vigília e sono. O exame era considerado válido quando houvesse mais de 80% das leituras disponíveis. No caso de falha nas medidas por 3h consecutivas ou 6h não consecutivas o exame deveria ser repetido.

Os dados foram expressos pela média e desvio padrão e quando apropriado em função das características de distribuição da amostra, pela mediana e seus intervalos de confiança. O banco de dados foi armazenado e analisado no programa Sigma Stat 1.0, Chicago, 1991 e os testes estatísticos usados na análise dos dados foram: teste “t” pareado para as medidas obtidas à MAPA, ANOVA para comparação entre as medidas de pressão de consultório para o grupo todo. Os subgrupos que usaram 40 ou 80mg foram analisados com teste “t” não pareado ou Mann-Whitney quando não havia homogeneidade nas distribuições. Foi considerado significativo um $p < 0,05$.

Resultados

Como mostra a figura 1, foram recrutados inicialmente 163 pacientes e considerados 134 para a análise de dados. Vinte e nove pacientes foram excluídos do estudo, 19 por não terem retornado para a visita 2 ou não eram elegíveis e 10 por perda de seguimento, retirada de consentimento, níveis pressóricos fora dos critérios. Uma subanálise entre os pacientes que usaram 40mg ou 40/80mg de telmisartam mostrou que 47 (35%) pacientes utilizaram 40 mg durante todo o estudo e 81 (65%) pacientes tiveram a dose aumentada para 80 mg.

A idade média da população estudada foi de 57 ± 10 (32-80) anos, sendo 93 do sexo feminino e 41 do sexo masculino. Em relação à etnia 54,4% eram brancos, 23% mulatos, 21% negros, e 1,5% eram asiáticos ou de etnia não informada. O tempo de diagnóstico da hipertensão era de $10,7$ (3,9-18,9) anos. Não eram fumantes 67% dos pacientes, eram ex-fumantes 24,6% e fumantes 8,4%. Quanto ao consumo de álcool 89,5% não consumiam nenhum tipo de bebida alcoólica e 10,5% referiam consumo esporádico de algum tipo de bebida alcoólica.

A tabela I apresenta dados referentes aos dois subgrupos de doses. Não foi evidenciada nenhuma diferença entre as características demográficas, a não ser para o tempo de diagnóstico de hipertensão, em que o subgrupo que utilizou 40mg referia diagnóstico mais recente que o grupo que usou 80mg.

Na tabela II encontra-se a média dos valores pressóricos e da frequência cardíaca observados após o uso de placebo (V2), seis semanas após o uso de telmisartam 40mg (V4) e ao término do estudo (V6) no grupo todo. Não foram observadas diferenças na frequência cardíaca em nenhum dos períodos de análise. A figura 3 mostra as reduções pressóricas apresentadas após 6 e 12 semanas de tratamento com telmisartam. Foram observadas reduções estatisticamente significantes após 6 semanas de tratamento, que se mantiveram após a duplicação da dose para os pacientes que não atingiram níveis $< 140/90$ mmHg quando em uso de 40mg de telmisartam.

As reduções pressóricas foram em média de -14,4mmHg para a pressão sistólica e -10,3mmHg para a diastólica após 12 semanas de tratamento.

Tabela I - Características demográficas e clínicas dos subgrupos (40 e 80mg)

Grupo/variável	T40 (n = 47)	T80 (n = 81)
Idade (anos)	57 ± 10	57 ± 10
Sexo (n)		
F/M	34/13	55/26
Etnia (n)		
Branco	31	40
Negro	9	17
Mulato	7	22
Outros	0	1
Não informado	0	1
Estatura (cm)	$160,5 \pm 8,3$	$159,1 \pm 8,4$
Peso (kg)		
V2	71 ± 14	71 ± 12
IMC (kg/m^2)	27 ± 4	28 ± 4
Fumo (n)		
Atual	6	4
Ex-fumante	12	21
Nunca fumou	29	56
Álcool (n)		
Sim	4	9
Não	43	72
Tempo de HA (anos)	5,3 (2,00-12,8)	13,8 (5,88-21,0) *

F- feminino; M- masculino; IMC- índice de massa corporal; HA- hipertensão arterial. * $p = 0,001$; T 40mg vs. T 80mg. (teste Mann-Whitney). T40 = pacientes que usaram telmisartam na dose de 40mg durante todo o estudo; T 80 = pacientes que tiveram a dose duplicada para 80mg após 6 seis de tratamento com telmisartam 40mg por falta de controle pressórico.

Tabela II - Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial de consultório e frequência cardíaca (n = 134)

Grupo/variável	V2	V4	V6
PAS (mmHg)	162 ± 14	152 ± 22	147 ± 20
PAD (mmHg)	101 ± 6	94 ± 12	91 ± 11
FC (bpm)	73 ± 9	73 ± 9	72 ± 8

PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; FC- frequência cardíaca.

Dos 62 pacientes que realizaram a MAPA observamos uma redução estatisticamente significativa na pressão arterial quando comparamos os valores ao final do período placebo e após 6 e 12 semanas de tratamento (figs. 4 a 7).

Pôde-se observar ainda, à MAPA, nas últimas 6h de registro após 6 semanas de terapia (18-24h após a tomada da medicação) redução de 8mmHg na PAS e 5mmHg na PAD, respectivamente, em relação aos valores basais. Na MAPA realizada 12 semanas após o início do tratamento foram observadas reduções de 5 e 4mmHg ($P < 0,05$ vs. placebo).

Em relação ao percentual de respostas, detectamos redução para níveis da PAS < 140 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg em 63% dos pacientes, enquanto a redução na PAD para valores inferiores a 90mmHg ou queda ≥ 10 mmHg foi atingida por 57,5% dos pacientes do estudo.

Em relação ao controle pressórico (PAD < 90 mmHg) pudemos observar um percentual de controle em 52% dos pacientes estudados.

Foram relatados 118 eventos adversos clínicos por 69 (51%) pacientes, de intensidade leve na maioria deles (72,4%).

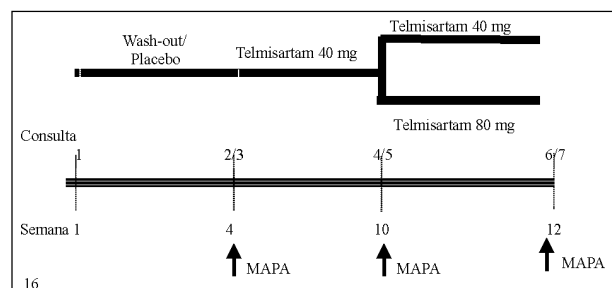


Fig. 2 - Desenho do estudo

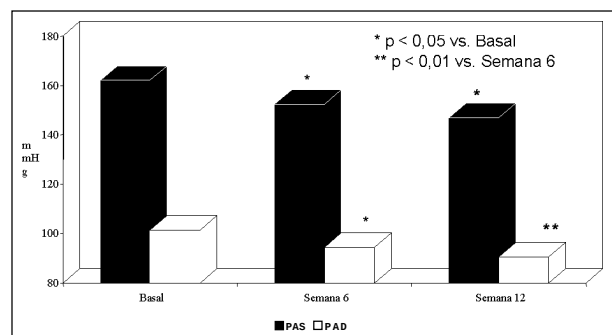


Fig. 3 - Efeito do telmisartam sobre a pressão arterial sistólica e diastólica após 6 e 12 semanas de tratamento (N = 134).

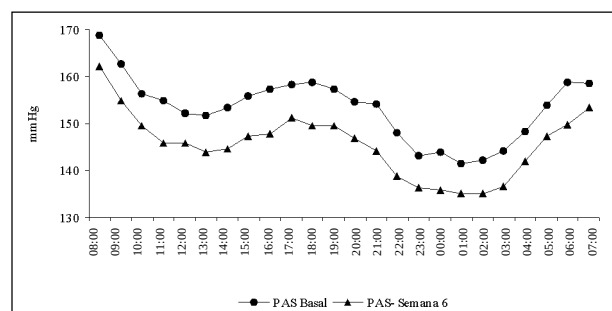


Fig. 4 - Valores das médias horárias à MAPA - medidas da pressão arterial sistólica (basal vs. semana 6). P < 0,05 vs. basal.

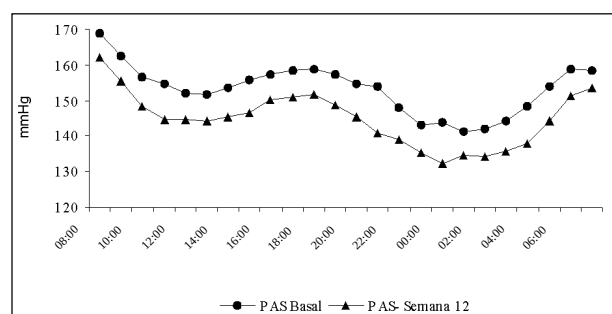


Fig. 5 - Valores das médias horárias à MAPA - medidas da pressão arterial Sistólica (basal vs. semana 12).

Foram relatados ainda dois eventos adversos sérios, não relacionados ao medicamento em estudo: um de broncopneumonia e um de acidente vascular cerebral em paciente que havia interrompido a medicação por conta própria no início do estudo. Os eventos mais comumente relatados (incidência

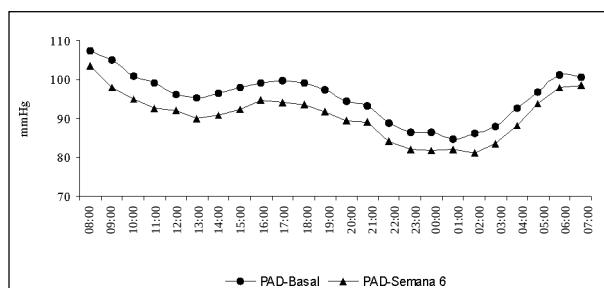


Fig. 6 - Valores das médias horárias à MAPA - medidas da pressão arterial diastólica (basal vs. semana 6).

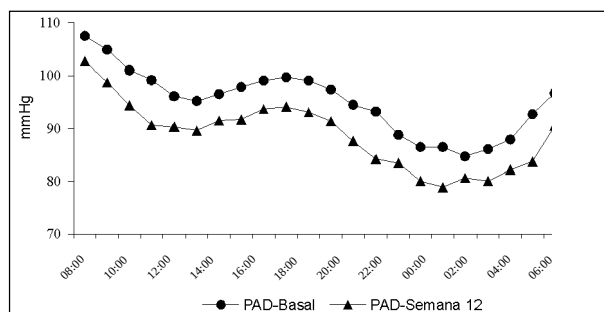


Fig. 7 - Valores das médias horárias à MAPA - medidas da pressão arterial diastólica (basal vs. semana 12).

>1%) foram: cefaléia, epigastralgia, amigdalite e palpitação (ao final do placebo); cefaléia, epistaxe e infecção das vias aéreas superiores (após 6 semanas de tratamento) e cefaléia, tontura, bronquite, lombalgia (ao final do estudo).

Quando comparado ao placebo, pôde-se observar que o relato de cefaléia foi significativamente maior no período placebo, 13,5% versus 9% para o período de tratamento ativo (p < 0,05 vs. fase placebo). Não mostraram diferenças significativas os demais eventos adversos clínicos não sérios.

Em relação aos eventos adversos laboratoriais não foram observadas alterações clinicamente relevantes quer na hematologia quer nos parâmetros de avaliação da função hepática ou renal, perfil glicídico ou eletrólitos. A tabela III apresenta os parâmetros laboratoriais obtidos na população estudada.

Não foram observadas alterações significativas no traçado do eletrocardiograma nos períodos de observação do estudo.

Discussão

A escolha das doses de 40mg e 80mg de telmisartam utilizadas neste estudo de eficácia baseia-se em estudos preliminares, que avaliaram a eficácia de diferentes doses (20- 160mg ao dia) do telmisartam sobre a redução dos níveis pressóricos⁹⁻¹². Nesses estudos os autores puderam observar que a dose de 40mg de telmisartam promovia reduções significantes na pressão arterial, da ordem de 9 a 11mmHg e 6 a 8 mmHg, respectivamente, para sistólica e diastólica, e que o aumento da dose para 80 mg ao dia resultava em maior resposta anti-hipertensiva que a dose de 40mg. Observaram também que doses de 120-160mg de telmisartam não resultavam em reduções adicionais, estabelecendo que as doses de telmisartam, a serem utilizadas para obtenção de uma redução pressórica eficaz sem prejuízo da tolerabilidade, seriam de 40 a 80mg/dia.

Tabela III - Dados laboratoriais ao final do período placebo e após 12 semanas de tratamento com telmisartam		
Parâmetro	Basal	V6
Sódio (mEq/L)	140±3	140±3
Potássio (mEq/L)	4,2±0,5	4,3± 0,7
Creatinina (mg/dl)	0,8±0,2	0,9±0,2 *
Glicemia (mg/dl)	98±18	98±23
TGO (UI/L)	21±8	20±7
TGP (UI/L)	19±9	19±8

* p=0,006 vs. creatinina basal. TGO- transaminase glutâmico-oxalacético; TGP- transaminase glutâmico-pirúvica.

Os resultados de eficácia provenientes deste estudo mostram que na população hipertensa houve uma redução de 10/7mmHg (PAS e PAD, respectivamente) após seis semanas de uso de telmisartam 40mg ao dia, e uma redução adicional de 4,4/3,3 mmHg com o aumento da dose de telmisartam para 80mg ao dia. A redução de 14,4/10,3 mmHg corresponde a todos os participantes do estudo após as 12 semanas de tratamento, confirmando os dados de avaliação de dose realizados por Smith e cols.¹¹ e Neutel e cols.⁹, que obtiveram reduções significantes dos níveis pressóricos com 40mg e uma redução adicional com 80mg.

Quando analisamos os subgrupos de pacientes que utilizaram apenas 40 mg de telmisartam durante todo o estudo, observamos que houve uma redução de 22,4/16,3 mmHg (PAS e PAD respectivamente) depois das primeiras seis semanas, redução esta mantida de forma consistente até o final da avaliação. Já para o grupo que precisou de duplicação da dose foi observada uma redução na PAS/PAD de 9,9/7,1 mmHg. A média da redução no grupo todo é apresentada na figura 8. Os dados da literatura mostram reduções na faixa de 11,3/7,3mmHg para os pacientes que usaram 40mg e 13,7/8,1mmHg para os que usaram 80mg ao dia, quando comparados ao placebo^{9,11} e reduções de 10,0 a 11,9 mmHg para a sistólica e 8,6 a 9,7 mmHg para a diastólica, quando diferentes doses de telmisartam foram avaliadas¹², sendo que em alguns estudos foram observadas reduções de magnitude semelhante às encontradas em nosso estudo¹³.

O percentual de respondedores em nosso estudo é também compatível com estudos preliminares, que mostram um percentual de pacientes com resposta em torno de 51% para a sistólica e 43% para a diastólica, com a dose de 40mg ao dia e 57 e 55% para sistólica e diastólica, respectivamente, com a dose de 80mg ao dia⁹. No geral, o percentual de respondedores em nosso estudo foi de 63% para a sistólica e 57,5% para a diastólica. Novamente, quando avaliamos em separado o percentual de respondedores observamos que, entre os pacientes que usaram 40mg de telmisartam durante 12 semanas, o percentual de resposta chegou a 87,2% para ambos, sistólica e diastólica, enquanto para o grupo que utilizou 80mg, o percentual de respondedores ao final das 12 semanas de avaliação foi de 53,7% para a sistólica e 46,2% para a diastólica.

Já em relação ao percentual de pacientes controlados (PAD <90mmHg), 82% dos pacientes em uso de 40mg apresentaram controle pressórico e 33,7% dos que tiveram a dose dobrada também o apresentaram.

Este baixo percentual de resposta/controle na população

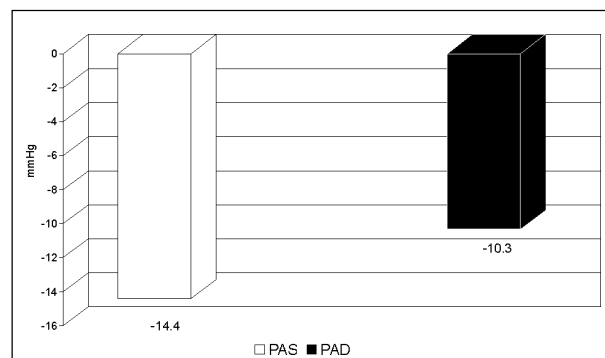


Fig. 8 - Média das reduções pressóricas após 12 semanas de tratamento com telmisartam (sistólica e diastólica) (n = 134).

que usou telmisartam 80 mg/dia, embora seja semelhante aos dados da literatura, pode estar relacionado à presença de um número maior de pacientes com níveis diastólicos entre 110-114mmHg no basal (14,8%) em relação ao grupo que usou 40mg (2,1%). Embora nessa população de pacientes não tenha sido detectado resposta ou controle da pressão arterial diastólica, pudemos observar uma redução estatisticamente significativa na média pressórica (111,7±1,4 vs. 101,9± 12,2, p=0,002).

Ainda em relação ao efeito do telmisartam sobre o controle da pressão arterial, não observamos diferenças entre sexo, faixa etária, etnia.

Os dados obtidos com a monitorização ambulatorial de pressão arterial no grupo estudado confirmam a manutenção da redução da pressão arterial ao longo das 24h, inclusive nas últimas 6h do período de monitorização, que corresponde ao período de 18-24h após a ingestão da última dose do medicamento, mantendo o ritmo circadiano da pressão arterial e prevenindo a súbita elevação da pressão arterial nas primeiras horas da manhã. Estudos anteriores já haviam demonstrado a persistência do controle pressórico nas últimas 4h da monitorização e os dados, de modo geral, têm demonstrado que o telmisartam é superior no controle da pressão arterial noturna, quando comparado a outras classes de anti-hipertensivos ou mesmo quando comparado com outros fármacos de sua classe¹⁴⁻¹⁶. Este efeito prolongado no controle da pressão arterial tem sido imputado à sua meia-vida longa de, aproximadamente, 24h e à uma razão vale-pico superior a 80%, o que conferiria a este fármaco a manutenção deste efeito durante o período de 24h. No entanto, nosso estudo não permite afirmar tal efeito, uma vez que não o comparamos a outros agentes anti-hipertensivos.

Em relação ao perfil de tolerabilidade, pudemos observar que o telmisartam foi muito bem tolerado, em ambas as doses, e a incidência de eventos colaterais foi menor durante a fase de tratamento ativo (22% na fase de tratamento com 40 mg de telmisartam e 29% na fase de tratamento com 40 ou 80mg), quando comparado ao período placebo (39%). Dos efeitos colaterais relatados, cefaléia foi o mais comum entre os pacientes, sendo sua incidência estatística e significativamente maior para o período placebo versus o tratamento ativo (13,5% vs. 5,1 vs. 3,4%, p<0,05).

Este excelente perfil de tolerabilidade parece não ser específico do telmisartam, mas sim um efeito da classe dos

bloqueadores do receptor da angiotensina II^{9,15,17}. Da mesma forma, a avaliação de mais de 1.400 pacientes que utilizaram este fármaco comparados a 380 que usaram placebo mostra que cefaléia foi o evento adverso mais comumente relatado e que a incidência à semelhança de nossos achados é maior durante o uso de placebo do que quando os pacientes fizeram uso da droga ativa¹⁸.

Em relação ao perfil de segurança laboratorial, não detectamos alterações clinicamente relevantes em nenhum dos parâmetros avaliados. A diferença estatística observada para a creatinina sérica não tem relevância clínica, pois os valores permanecem dentro da faixa de normalidade e, como descrito no perfil da farmacocinética do fármaco, a excreção renal não contribui para a depuração do telmisartam e não há necessidade de ajuste de dose nos pacientes com disfunção renal leve a moderada. Um estudo comparativo entre telmisartam (40-80mg) e enalapril (10-20mg) em 71 pacientes com insuficiência renal moderada mostrou, através das medidas de depuração renal, que o telmisartam não induziu qualquer deterioração relevante na função renal. Entretanto, nos casos de insuficiência renal severa há contra-indicação para seu uso¹⁸.

Em conclusão, nossos resultados confirmam a eficácia do telmisartam, o bloqueador do receptor da angiotensina II, quando administrado em dose única diária, sobre a redução pressórica de pacientes hipertensos leves a moderados, de forma gradativa e sustentada nas 24h. Ainda, a avaliação da MAPA confirma a redução pressórica ao longo das 24h, sem presença de escapes durante o dia ou aumento da pressão arterial no período noturno, com preservação do ritmo circadiano. A pressão arterial nas últimas 6h, em média, antes da próxima dose mostrou uma redução persistente em relação ao basal, prevenindo a súbita elevação pressórica nas primeiras horas da manhã, que vem sendo associada com uma maior ocorrência de eventos cardiovasculares. Finalmente, o perfil de tolerabilidade observado foi, no mínimo, comparável ao placebo.

Resumindo, considerando-se as reduções pressóricas obtidas quer nas medidas de consultório (vale) quer na MAPA, que confirmam uma redução gradativa e sustentada ao longo das 24h, e o perfil de tolerabilidade semelhante ao placebo, o telmisartam mostra-se como uma excelente opção terapêutica no tratamento de hipertensos leves a moderados, especialmente por prevenir a súbita elevação pressórica nas primeiras horas da manhã e ser eficaz como monoterapia em dose única diária, além de permitir a maior adesão do paciente ao tratamento farmacológico.

Participaram do Estudo

Artur Beltrame Ribeiro - Coordenador nacional; Frida Liane Plavnik; Leda A. D. Lotaif - UNIFESP-EPM (São Paulo-SP); Celso Amodeo; Carlos Alberto Machado - Instituto Dante Pazzanese (São Paulo-SP); João Carlos Rocha; Augusto Terranova Rocha - UNICAMP (Campinas-SP); Fernando Nobre; Miguel Moyses Neto - FMUSP (Ribeirão Preto-SP); José Carlos Ayoub; Gilmar Valdir Greque - IMC (São José do Rio Preto-SP); Wille Oigman - UERJ (Rio de Janeiro-RJ); José Marcio Ribeiro; Frank Nunes - IPSEMG (Belo Horizonte-MG); Paulo César Veiga Jardim; Weimar K. Sebba Bassoso - UFGO - Hospital do Coração (Goiânia-GO); Altamiro Reis da Costa; Lair Cobianchi - Instituto de Cardiologia (Porto Alegre-RS); Décio Mion Jr; Kátia Ortega - HC/FMUSP (São Paulo-SP); Edgard Pessoa de Melo - Hospital Oswaldo Cruz (Recife-PE); Jorge Pinto Ribeiro; Guido A. Rosito - HC/UFRGS (Porto Alegre-RS); Marcus Vinícius Bolívar Malachias; Raimundo Marques Nascimento Neto - Instituto de Hipertensão (Belo Horizonte-MG); Charles Cardoso de Paulo; Dr. Ricardo João Westphal - H.N.Sra. Graças - (Curitiba-PR); Emílio Francischetti; Virgínia G. de Abreu - UERJ (Rio de Janeiro-RJ); Marcus Flavius M. Magliano - Monitor clínico (Boehringer Ingelheim do Brasil).

Referências

1. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Pickering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11.
2. White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001; 6: 63-72.
3. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999; 137(4 Pt 2): S1-S8.
4. Sloan MA, Price TR, Foulkes MA, et al. Circadian rhythmicity of stroke onset. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 1420-6.
5. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-6.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
8. Nicholls MG, Charles CJ, Crozier IG, et al. Blockade of the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1994; 10(suppl): S95-S103.
9. Neutel JM, Smith DH. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonist telmisartam in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206-17.
10. Perloff D, Carline G, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993; 88 (Part1): 2460-70.
11. Smith DH, Matzek KM, Kempthorne-Rawson J. Dose response and safety of telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(Pt 1): 1380-90.
12. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Av Ther* 1998; 15: 229-40.
13. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K for the TEES Study Group. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 293-302.
14. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 1998; 3: 295-302.
15. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, et al. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80mg with valsartan 80mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1123-32.
16. Mallion J, Siche J, Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 649-50.
17. Neutel JM. Safety and efficacy of angiotensin II receptor antagonists. *Am J Cardiol* 1999; 84: 13K-17K.
18. Micardis Product Monograph, 1999 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc, Ridgefield, CT.