

Estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 – o estudo EMBATES

Open label, multicenter medium term trial for evaluation of antihypertensive efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril in the treatment of stages 1 and 2 essential hypertensive patients – the EMBATES trial

Marco Antonio Mota Gomes¹; Paulo César V. B. Jardim², Altamiro Reis³, Wille Oigman⁴, Osvaldo Kohlmann Jr⁵

RESUMO

Com o objetivo de confirmar e expandir observações prévias, em estudo multicêntrico denominado EMBATES, avaliou-se a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em doses crescentes administrada a 220 pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2, durante 16 semanas consecutivas, com avaliação a cada quatro semanas da pressão arterial supina e ortostática, frequência cardíaca e relato de eventos adversos. Em 40 pacientes, realizou-se também a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Observou-se significativa e progressiva redução da pressão arterial, que ao final das 16 semanas de tratamento atingiu valores médios de $134,7 \pm 14,5 \times 85,8 \pm 8$ mmHg. A taxa de eficácia anti-hipertensiva foi de 83,4%, sendo que 78,7% dos pacientes tiveram a pressão arterial considerada normal para o critério de PAD ≤ 90 mmHg e 51,4% para o critério de PAD ≤ 85 mmHg. A eficácia anti-hipertensiva independeu da faixa etária dos pacientes e da presença ou não de diabetes melito tipo 2 associado. A MAPA confirmou a duração do efeito anti-hipertensivo nas 24 horas, com relação vale-pico calculada de 91,3%. A tolerabilidade foi considerada muito boa, com baixa incidência de eventos

adversos, sendo os principais o edema de tornozelo, tosse e cefaléia, sendo em geral muito bem tolerados com baixo índice de descontinuação prematura. Concluiu-se que a combinação fixa de anlodipino e enalapril constitui excelente opção para o tratamento de ampla gama de pacientes hipertensos.

PALAVRAS-CHAVES

Combinação fixa de anti-hipertensivos, anlodipino, enalapril, eficácia anti-hipertensiva, tolerabilidade.

ABSTRACT

To confirm and expand previous observations, in a multicenter trial named EMBATES we evaluated the antihypertensive efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril given to 220 patients with stage 1 and 2 essential hypertension for 16 consecutive weeks, with recording of supine and standing blood pressure (BP), heart rate and adverse events every 4 weeks. For 40 patients we also provided ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) before and at week 16. We observed significant and progressive reduction of blood pressure that reached values of $134,7 \pm 14,5/85,8 \pm 8,0$ mmHg at week 16. Overall anti-

Recebido: 06/04/2005 Aceito: 17/07/2005

1 Escola de Ciências Médicas de Alagoas.

2 Universidade Federal de Goiás.

3 Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

4 Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

5 Universidade Federal de São Paulo.

Correspondência: Osvaldo Kohlmann Jr. Hospital do Rim e Hipertensão – Unifesp, Rua Borges Lagoa, 960 – 04038-002 – São Paulo –SP. Fone: (11) 5082-1233; Fax: (11) 5579-2985; e-mail: kohlmann@hrim.com.br

hypertensive efficacy rate was 83,4% and 78,7% of the study population reached normal BP for the criteria of DBP \leq 90 mmHg and 51,4% when normal BP criteria was considered as DBP \leq 85 mmHg. These rates of antihypertensive efficacy were independent of patient's age and presence or not of diabetes mellitus type 2 associated. ABPM confirm the antihypertensive effect during the 24 hours and the calculated trough to peak ratio was 91.3%. Tolerability profile was considered very good with very low incidence of adverse events that were

mainly leg edema, cough and headache in general well tolerated with very low rate of medication withdrawal. In conclusion the fixed combination of amlodipine and enalapril constitute an excellent option for treatment of broad range of essential hypertensive patients.

KEY-WORDS

Fixed combination of antihypertensive drugs, amlodipine, enalapril, antihypertensive efficacy, tolerability.

INTRODUÇÃO

Entre os anti-hipertensivos atualmente disponíveis, os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I ocupam lugar de destaque, pois além de eficazes, têm capacidade de proteção dos órgãos-alvos e apresentam baixa incidência de efeitos colaterais. Além disso, são medicamentos que apresentam bom perfil metabólico e também revertem ou previnem fenômenos tróficos, como a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e a hipertrofia vascular¹⁻⁴.

Os principais efeitos colaterais, destas duas classes de anti-hipertensivos, são a tosse induzida pelos inibidores da ECA⁵ e o edema de membros inferiores, acarretado pelos antagonistas dos canais de cálcio⁶.

O uso associado destas duas classes de anti-hipertensivos potencializa o efeito hipotensor, permitindo mais adequado controle da pressão arterial, mesmo quando cada um dos fármacos é utilizado em doses baixas⁷⁻⁹.

Além da sinergia na redução da pressão arterial, tem sido descrito que esta associação propicia melhor perfil de tolerabilidade, tanto pelo uso de menores doses de cada fármaco, quanto pela interferência em mecanismos fisiopatogênicos do aparecimento de determinados eventos adversos. Por exemplo, associação destas duas classes de anti-hipertensivos diminui, de forma significativa, a frequência de aparecimento de edema de membros inferiores, conseqüente ao uso de antagonistas do cálcio^{9,10}.

Mais recentemente, também tem sido apontada a necessidade do controle da pressão arterial mais rigoroso, uma vez que a redução da pressão arterial para níveis inferiores a 130 x 85 mmHg traz benefícios adicionais, tanto no que se refere à proteção de órgãos alvo (morbidade), quanto na mortalidade cardiovascular.

Desse modo, entidades científico-normativas, tais como, o Joint National Committee americano, a Organização Mundial da Saúde, a Sociedade Internacional de Hipertensão e a Sociedade Brasileira de Hipertensão, na re-edição de seus guias normativos para o tratamento da hipertensão arterial, apontam enfaticamente para a necessidade da obtenção de rigoroso controle da pressão arterial e inclusive estabelecem um novo limite superior para a normalidade da pressão arterial, isto é, 130 x 85 mmHg, significativamente inferior ao limite anterior que era de 140 x 90 mmHg¹¹⁻¹³.

Entretanto, a experiência clínica tem demonstrado que a obtenção de níveis pressóricos inferiores a esses novos limites de normalidade é muito difícil, quando se emprega a monoterapia. Grandes estudos populacionais têm demonstrado que para a obtenção de pressão arterial abaixo de 130 x 85 mmHg torna-se necessário o emprego da associação de anti-hipertensivos em cerca de 70% da população com hipertensão arterial leve à moderada¹⁴.

Por outro lado, sabe-se que o tratamento hipotensor deve, como norma, ser sempre que possível simples, pois é conhecido que o emprego de duas ou mais drogas influencia negativamente a adesão ao tratamento crônico do estado hipertensivo.

Assim, o emprego de combinações fixas de anti-hipertensivos tem a vantagem de tornar a terapêutica mais simples, permitindo uma maior adesão do paciente ao tratamento hipotensor crônico¹⁵.

Estudo prévio com combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica única, demonstrou que a mesma é segura, de alta eficácia anti-hipertensiva e com perfil de tolerabilidade superior ao do inibidor da ECA e do antagonista de cálcio empregados isoladamente, especialmente no que se refere à presença de edema de membros inferiores⁹.

O objetivo deste estudo foi, através de estudo multicêntrico, confirmar e expandir as observações prévias de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em única formulação galênica, em pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2, sendo a eficácia anti-hipertensiva da combinação avaliada de acordo com dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD \leq 90 mmHg (critério clássico) e PAD \leq 85 mmHg (novo critério).

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo EMBATES

O estudo EMBATES (Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Tolerabilidade e Eficácia de Sinergen[®]) foi um estudo aberto, multicêntrico, realizado em 17 centros de pesquisa brasileiros com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em única formulação galênica, empregada no tratamento de pacientes hipertensos estágio 1 e 2. Foi constituído de oito subestudos que tiveram o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva, medida pela pressão de consultório e pela MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial), a tolerabilidade, os efeitos no metabolismo da glicose e perfil lipídico, os efeitos em parâmetros da estrutura cardíaca de pacientes com HVE e os efeitos sobre a excreção urinária de albumina e controle glicêmico de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 tratados com esta combinação fixa de anti-hipertensivos. Eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa foram avaliadas de forma comparativa ao atenolol e a clortalidona em hipertensos primários e ao anlodipino e enalapril isolados em hipertensos diabéticos. O delineamento do estudo foi semelhante nas primeiras 18 a 20 semanas de estudo, nos oito subestudos, o que permitiu a análise conjunta da eficácia e tolerabilidade de toda a população de pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Os subestudos que avaliaram pacientes com HVE e hipertensos diabéticos tiveram duração de 26 a 28 semanas (24 semanas de tratamento ativo), ao passo que nos demais a duração foi de 18 a 20 semanas (16 semanas de tratamento ativo).

Foram selecionados 331 pacientes hipertensos primários e hipertensos, com diabetes tipo 2, com pressão arterial diastólica entre 90 e 110 mmHg após duas a quatro semanas de retirada da medicação anti-hipertensiva prévia (estágios 1 e 2). Destes, 37 pacientes, foram excluídos da análise por violação de protocolo, abandono ou falta de adesão ao tratamento. Assim, na análise final do estudo foram incluídos 294 pacientes, sendo 220 pacientes tratados com a combinação de anlodipino e enalapril, 19 pacientes tratados com atenolol, 18 pacientes que receberam clortalidona, 19 pacientes hipertensos diabéticos tratados com enalapril e 18 pacientes hiper-

tensos e diabéticos que receberam anlodipino. Os pacientes incluídos no estudo EMBATES eram de ambos os sexos e com idade variando entre 26 e 75 anos.

Foram excluídos pacientes com hipertensão arterial severa ou maligna, hipertensão arterial secundária, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização coronariana ou acidente vascular encefálico nos últimos 12 meses, pacientes com angina instável, arritmias cardíacas ou bloqueio átrio ventricular, diabete melito descondensado, hepatopatas, com insuficiência renal, além de pacientes com discrasias sanguíneas e história de alergia às drogas em estudo. Foram também excluídas as mulheres em idade fértil, que não faziam uso de método anticoncepcional medicamente aceitável.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das respectivas instituições a que pertencia cada centro envolvido. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informado.

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA E TOLERABILIDADE DA COMBINAÇÃO FIXA DE ANLODIPINO E ENALAPRIL (SINERGEN[®])

Eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril foram avaliadas em 220 pacientes. As características basais da população de pacientes estudados encontram-se na tabela 1.

A duração total do estudo foi de 18 a 20 semanas, sendo as primeiras duas a quatro semanas destinadas a interrupção da medicação anti-hipertensiva prévia, para estabelecimento dos valores basais seguido de 16 semanas consecutivas de tratamento ativo, com combinação fixa de anti-hipertensivos. A dose inicial da combinação fixa (formulação galênica única) de anlodipino e enalapril era de 2,5 mg e 10 mg, respectiva-

Tabela 1. Características basais da população do estudo.

Idade (anos)	52,3 \pm 10,5 (26 – 75)
Sexo	
Masculino	67 (30,5%)
Feminino	153 (69,5%)
Etnia	
Branca	113 (51,4%)
Negra/parda	105 (47,7%)
Amarela	2 (0,9%)
Peso (Kg)	71,5 \pm 11,2 (42 – 99,2)
IMC (Kg/m ²)	27,6 \pm 3,7 (16,6 – 34,8)
PA sistólica - seleção (mmHg)	153,4 \pm 14,7
PA diastólica - seleção (mmHg)	97,1 \pm 7,3
FC – seleção (bat/min)	76,1 \pm 8,6
PA sistólica – randomização (mmHg)	161,0 \pm 13,9
PA Diastólica – randomização (mmHg)	100,8 \pm 4,1
FC – randomização (bat/min)	76,5 \pm 8,8

mente administrada em tomada diária única. Os pacientes eram avaliados a cada quatro semanas e caso a pressão arterial diastólica registrada na visita clínica mostrasse valores ≥ 90 mmHg a dosagem da combinação fixa era reajustada progressivamente para 5+10 mg/ ao dia e 5+20 mg ao dia, sendo respeitado um período mínimo de quatro semanas entre cada reajuste de dose.

Os pacientes foram avaliados após quatro, oito, 12 e 16 semanas do início do tratamento ativo. Em cada visita, eram obtidos os valores da pressão arterial e frequência cardíaca nas posições supina e ortostática; o peso corporal e eram registrados os efeitos colaterais.

No período basal e após 16 semanas do início do tratamento ativo foram obtidos os seguintes parâmetros bioquímicos séricos para análise de segurança farmacológica: creatinina, potássio, ácido úrico, glicemia de jejum, provas de função hepática e lípidos.

Em um subgrupo do estudo (40 pacientes), avaliou-se no período basal e ao final do estudo os valores da pressão arterial nas 24 horas, através da MAPA, realizada com monitores de pressão arterial ambulatorial da marca Spacelabs®. A pressão arterial foi registrada automaticamente a intervalos de 15 e 20 minutos, nos períodos de vigília e de sono, respectivamente. Foram calculadas as médias da pressão arterial: horárias, das 24 horas e dos períodos de vigília e de sono. Foram também registradas as cargas pressóricas sistólica e diastólica das 24 horas e dos períodos de vigília e de sono e o descenso da pressão arterial durante o período de sono.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa em estudo foi avaliada considerando-se dois limites de normalidade:

- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentassem níveis tensionais diastólicos na posição supina ≤ 90 mmHg (limite clássico); e
- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentassem níveis tensionais diastólicos na posição supina ≤ 85 mmHg (novo limite).

A estes percentuais foi somado o percentual de pacientes que, embora não tendo a pressão normalizada, obtiveram ao final do estudo redução na pressão arterial diastólica supina ≥ 10 mmHg.

Para análise estatística dos resultados foram utilizados teste T de Student e análise de variância complementada com teste de Mann-Whitney ou Scheffé, conforme apropriado.

RESULTADOS

Ao final do período de tratamento dos 220 pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, 76 (34,5%) estavam recebendo a menor dose da combinação (2,5 + 10

mg), 87 pacientes (39,6%) a dose intermediária (5 + 10 mg) e os restantes 57 pacientes (25,9%) a dose mais elevada (5 + 20 mg), resultando na média das doses de 4,1 + 12,6 mg de anlodipino e enalapril diários, respectivamente.

Os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica na posição supina antes e durante o tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, estão representados na figura 1. A pressão arterial no período basal (semana 0) era $161 \pm 13,9 \times 100,8 \pm 4,1$ mmHg, reduziu-se nas primeiras quatro semanas para $142,7 \pm 17,7 \times 90,5 \pm 9,5$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal), atingindo ao final das 16 semanas de tratamento valores de $134,7 \pm 14,5 \times 85,8 \pm 8$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal). Resultados semelhantes foram observados com a medida da pressão arterial na posição ortostática: no período basal a pressão arterial era de $159,2 \pm 14,7 \times 101,3 \pm 4,5$ mmHg e reduziu-se para $133,2 \pm 14,4 \times 86,8 \pm 8,7$ mmHg após 16 semanas de tratamento ($p < 0,05$ versus basal)

Ao se considerar o limite superior da normalidade da pressão arterial diastólica em 90 mmHg, observou-se ao final da 16ª semana de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, que 173 dos 220 pacientes (78,7%) tiveram a pressão arterial normalizada. Outros 11 pacientes (5%) que não atingiram os níveis de normalidade foram considerados respondedores, uma vez que apresentaram redução da PAD superior a 10 mmHg, perfazendo desse modo a taxa de eficácia anti-hipertensiva de 83,7%. Por, outro lado, quando se considera o limite de normalidade da PAD em 85 mmHg, obteve-se a taxa normalização da pressão arterial de 51,4% (113 pacientes) e de 32,3% de respondedores (71 pacientes) (Tabela 2).

Os valores médios da pressão arterial na posição supina, dos 113 pacientes que tiveram a pressão arterial diastólica reduzida para níveis ≤ 85 mmHg no período basal ($158,7 \pm$

Figura 1. Combinação fixa de anlodipino e enalapril. Pressão arterial.

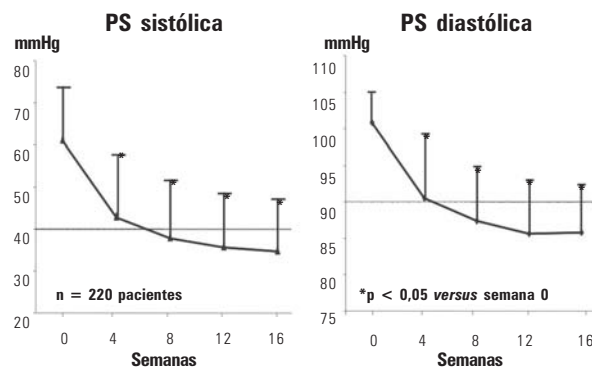


Tabela 2. Eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril de acordo com o critério de normalidade da pressão arterial diastólica.

	Critério 1 (PAD ≤ 90 mmHg)	Critério 2 (PAD ≤ 85 mmHg)
Normalização	173 pacientes (78,7%)	113 pacientes (51,4%)
Resposta	11 pacientes (5%)	71 pacientes (32,3%)
Eficácia anti-hipertensiva	184 pacientes (83,7%)	184 pacientes (83,7%)

13,5 x 100,1 ± 3,8 mmHg), não diferiram daqueles registrados para o grupo total de pacientes estudados (161 ± 13,9 x 100,8 ± 4,1 mmHg). Ao final das 16 semanas de tratamento, os valores pressóricos médios observados neste subgrupo foram de 126,5 ± 10,8 x 79,5 ± 3,6 mmHg.

Analisou-se também a eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril considerando-se os pacientes de acordo com a faixa etária (maior ou menor que 65 anos de idade) e também pela presença associada de diabetes melito tipo 2. Como pode ser observado na tabela 3, o percentual de pacientes que normalizou a pressão arterial de acordo com os dois critérios de normalidade desse parâmetro foi semelhante quando se considera o grupo total, os pacientes mais jovens (< 65 anos de idade), mais idosos (≥ 65 anos) e pacientes hipertensos e diabéticos. Assim, para o ponto de corte da PAD em 90 mmHg, a taxa de normalização pressórica variou entre o mínimo de 73,7% (diabéticos) e o máximo 82,8% (idosos). Para o critério de 85 mmHg, observou-se o mínimo de 50,6% (idade < 65 anos) e o máximo de 55,2% (idosos).

As figuras 2 e 3 apresentam os valores da pressão arterial sistólica e diastólica obtidas durante a MAPA, antes e após 16 semanas de tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Na figura 2, estão representados os valores médios da pressão arterial nas 24 horas, no período de vigília e durante o sono e na figura 3, os valores médios horários da pressão arterial durante as 24 horas de registro. Pode-se observar que as pressões arteriais sistólica e diastólica reduziram-se significativamente, tanto no período de vigília, quanto durante o período de sono. Assim, os valores médios basais da pressão arterial, nas 24 horas, durante a vigília e sono foram, respectiva-

Figura 2. Combinação fixa de anlodipino e enalapril. MAPA.

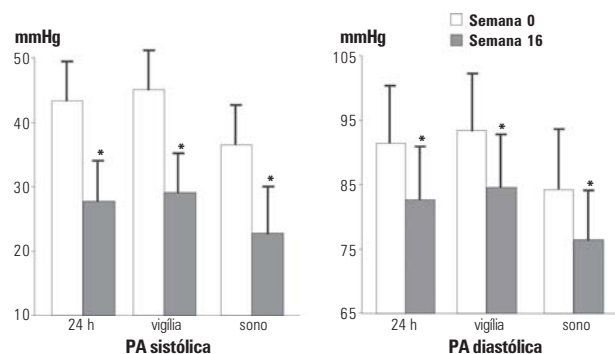
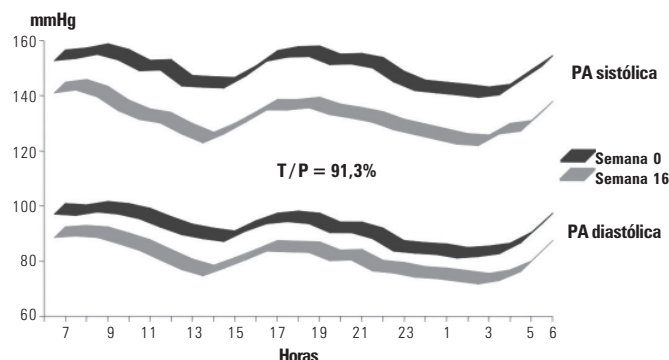


Figura 3. MAPA – médias dos valores horários.



mente, 148,5 ± 15,3 x 90,4 ± 11,2 mmHg; 150,5 ± 15,3 x 92,5 ± 11,1 mmHg e 142,5 ± 17,5 x 83,7 ± 11,5 mmHg. Após as 16 semanas de tratamento com a combinação fixa de

Tabela 3. Taxas de normalização da pressão arterial com a combinação fixa de anlodipino e enalapril nos diferentes subgrupos de pacientes.

	PAD ≤ 85 mmHg	PAD ≤ 90 mmHg	PAD > 90 mmHg
Grupo total (220 pacientes)	51,4%	78,7%	21,3%
HA primária – Idade < 65 anos (172 pacientes)	50,6%	78,5%	21,5%
HA primária – Idade ≥ 65 anos (29 pacientes)	55,2%	82,8%	17,2%
Diabetes tipo 2 (19 pacientes)	52,6%	73,7%	26,3%

anlodipino e enalapril reduziram-se para $130,1 \pm 15,2 \times 79,9 \pm 9,8$ mmHg (24 horas) $132 \pm 15 \times 81,9 \pm 9,7$ mmHg (vigília) e $125,5 \pm 16,9 \times 74,3 \pm 9,5$ mmHg (sono). Na figura 3, em que as médias horárias da pressão arterial são apresentadas observa-se que a redução pressórica, proporcionada pelo tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, manteve-se nas 24 horas, com relação vale-pico de 91,3%. Além disso, observou-se também na MAPA reduções significativas e semelhantes da carga pressórica sistólica e diastólica, tanto na vigília, quanto durante o sono. A carga pressórica sistólica reduziu-se de 70% para 26,8% na vigília e de 86,1% para 56,4% durante o período sono. Do mesmo modo, a carga pressórica diastólica, que antes do tratamento era da ordem de 58% e 55% na vigília e sono respectivamente, reduziu-se para 23,9% e 30,1%, respectivamente.

A frequência cardíaca não se alterou significativamente durante todo o período de tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril.

A incidência de eventos adversos com a combinação fixa de anlodipino e enalapril foi baixa, sendo que na tabela 4 encontram-se listados os eventos adversos com incidência maior que 2%. Observa-se que seis eventos adversos atingiram esta incidência, sendo os mais frequentes a cefaléia, a tosse e o edema de membros inferiores, que em geral foram de intensidade leve à moderada, sendo dessa forma bem tolerados. Apenas dez pacientes (4,6%) tiveram que interromper o tratamento anti-hipertensivo por eventos adversos. Os parâmetros bioquímicos de segurança farmacológica não sofreram alterações significativas durante todo o período de seguimento.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo multicêntrico confirmam e expandem as observações de estudo prévio com a combinação fixa de anlodipino e enalapril⁹, demonstram que esta combinação fixa apresenta alta eficácia anti-hipertensiva, independentemente da faixa etária do paciente hipertenso e da presença associado de diabetes melito do tipo 2. Observou-se que entre 73,7%

(hipertensos diabéticos) e 82,9% (hipertensos idosos) apresentaram redução da pressão arterial diastólica para níveis inferiores a 90 mmHg. Deve-se ressaltar que o percentual de normalização da pressão arterial, para o critério de PAD < 90 mmHg, observado neste estudo é muito superior ao relatado na literatura, quando pacientes hipertensos estágios 1 e 2 são tratados com as diferentes classes de anti-hipertensivos, em monoterapia, mesmo que em doses máximas, situando-se a taxa de normalização pressórica nesses casos entre 45% e 60%¹⁶.

Atualmente, com base em inúmeros estudos de desfecho clínico, tem-se preconizado que menores níveis da pressão arterial devam ser almejados no tratamento, se possível, de todos os pacientes hipertensos e especialmente para aqueles considerados de risco cardiovascular alto, com diabetes melito associado e doença cardiovascular e renal estabelecida. As diretrizes atuais para o tratamento da hipertensão arterial têm preconizado o alcance de metas de redução da PAD para valores < 85 mmHg ou mesmo < 80 mmHg para estes pacientes¹¹⁻¹³.

Os resultados deste estudo multicêntrico demonstram que a redução da pressão arterial diastólica, para níveis iguais ou inferiores a 85 mmHg, foram observadas em mais de 50% dos pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril e novamente de forma independente da idade do paciente e da presença associada de diabetes melito, demonstrando que esta nova modalidade terapêutica da hipertensão arterial permite atingir a meta atual de controle da pressão arterial em mais da metade dos pacientes tratados.

Embora não existam dados precisos na literatura do percentual de pacientes que, ao serem tratados com as diferentes classes de anti-hipertensivos disponíveis em monoterapia, atinjam a nova meta de controle pressórico, os poucos relatos disponíveis fazem supor que esta taxa seja bem menor que a taxa registrada para o critério de PAD < 90 mmHg e que se situe talvez entre 20% a 30%, sendo deste modo muito inferior à taxa de normalização para PAD < 85 mmHg, observada com a combinação fixa utilizada neste estudo.

Tabela 4. Eventos adversos com incidência $\geq 2\%$.

Eventos	Incidência	Intensidade		
		Leve	Moderado	Severo
Cefaléia	33 (13,5%)	51,5%	39,4%	9,1%
Tosse	33 (13,5%)	45,5%	45,5%	9%
Edema de membros inferiores	28 (11,4%)	82,1%	10,7%	7,2%
Tontura	8 (3,3%)	62,5%	25%	12,5%
Náusea	5 (2%)	40%	60%	–
Taquicardia/palpitação	5 (2%)	80%	20%	–

Modernamente, sabe-se que a eficácia anti-hipertensiva de um fármaco deve ser avaliada não só pela pressão de consultório, mas também por seus efeitos sobre a pressão arterial nas 24 horas, avaliada através da MAPA. Além disto, como os fármacos que compõem a combinação fixa deste estudo apresentam, quando empregados isoladamente, duração do efeito hipotensor diversa, isto é, a duração do efeito hipotensor com o enalapril é menor que 24 horas, ao passo com anlodipino ultrapassa esse período, era imperiosa a análise do efeito hipotensor da combinação fixa em estudo pela MAPA. Os resultados neste multicêntrico confirmam as observações prévias feitas pelos autores⁹, que a eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril mantém-se nas 24 horas, com um índice vale/pico de 91,3% oferecendo, portanto, proteção contra os níveis tensionais elevados durante os períodos de vigília, assim como, durante o sono.

É importante ressaltar que a importante redução pressórica proporcionada pelo tratamento com combinação fixa de anlodipino e enalapril não acarretou aumento secundário da atividade simpática, visto não ter sido observadas variações significativas da frequência cardíaca.

Ao lado de uma alta capacidade de reduzir a pressão arterial, mantendo-a em níveis controlados, um fármaco anti-hipertensivo deve ter um bom perfil de tolerabilidade, uma vez que, a presença de efeitos adversos pode diminuir o grau de adesão do paciente ao regime terapêutico, levando inclusive a abandono do tratamento. Os resultados deste estudo demonstram e confirmam dados prévios de que a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em doses baixas, apresenta perfil de tolerabilidade muito bom, com pequena incidência de eventos adversos. Mais ainda, quando presentes estes eventos adversos foram na sua grande maioria de intensidade leve, visto que em apenas uma parcela muito pequena daqueles que apresentaram eventos adversos houve a necessidade de interrupção do tratamento. Os eventos adversos mais frequentes neste estudo multicêntrico com a combinação fixa de anlodipino e enalapril foram os esperados para cada uma das classes de fármacos da combinação ou seja edema de membros inferiores e tosse ao lado da cefaléia, sendo as incidências destes eventos semelhante àquelas observadas no estudo anterior, quando uma população menor de pacientes havia sido tratada com a combinação fixa, confirmando, desse modo, perfil de eventos adversos bastante favorável à combinação. Vale a pena ressaltar que, a incidência destes eventos adversos relatada neste e no estudo prévio, coordenado pelos autores⁹, é bem menor que a observada quando se emprega os mesmos fármacos da combinação, mas em monoterapia.

Em parte, a boa tolerabilidade da combinação pode ser explicada pela utilização de menores doses de cada um dos hipotensores, uma vez que, é conhecida a existência de forte relação entre a dose utilizada de um hipotensor e a frequência de eventos adversos¹⁶.

Por outro lado, a menor incidência de edema de membros inferiores observada com a combinação, cerca de um quarto da relatada na literatura com o uso anlodipino isolada, deve-se, não somente ao uso de menor dose deste antagonista dos canais de cálcio, mas também de interação sinérgica deste com o inibidor da ECA.

Assim, sabe-se que os antagonistas do cálcio diidropiridínicos são potentes vasodilatadores arteriais sem, no entanto, dilatarem na mesma proporção o território venoso. Mais ainda tem sido demonstrado que estes agentes podem acarretar, em graus variáveis, estimulação simpática secundária, aumentando a liberação de catecolaminas que, por fim, promoveriam venoconstrição¹⁷. Desse modo, em pacientes tratados com diidropiridínicos haveria o aumento da pressão hidráulica no território capilar, sobrepujando a pressão oncótica, com conseqüente extravasamento de líquidos para o espaço intersticial e, portanto, com a formação de edema. Por ação gravitacional, este edema tende a localizar-se nos membros inferiores, especialmente na região maleolar, embora inclusive anasarca já tenha sido descrita em pacientes em uso de antagonistas de cálcio diidropiridínicos. Este evento adverso dos antagonistas de cálcio diidropiridínicos, em geral, é de aparecimento tardio (após seis a oito semanas de tratamento), se intensifica durante o dia e no período do verão.

Por outro lado, também é amplamente conhecida a capacidade de dilatação, tanto do território arterial, quanto venoso dos inibidores da enzima de conversão. Aliás, esta capacidade de venodilatação destes compostos explica, pelo menos em parte, a grande utilidade dos mesmos em pacientes com insuficiência cardíaca.

Assim, quando se associa um inibidor da ECA ao antagonista de cálcio diidropiridínicos, facilita-se a dilatação venular e diminui-se a pressão hidráulica do capilar e, conseqüentemente, a chance de aparecimento do edema.

A melhor tolerabilidade da associação, como já comentado anteriormente, com certeza terá influência benéfica à adesão tratamento.

Mas, sabe-se também que a adesão do paciente ao tratamento é influenciada por inúmeros fatores, tais como, relação médico-paciente, conhecimento da doença, ausência de sintomas; desenvolvimento de efeitos adversos com a medicação hipotensora e número de comprimidos a serem ingeridos dentre outros^{15,16}.

Desse modo, a associação de anlodipino e enalapril, avaliada neste estudo, apresenta segundo ponto positivo, em relação à adesão do paciente ao tratamento, que é a sua comodidade posológica, isto é, os dois hipotensores estarem acondicionados na mesma formulação galênica e com duração de ação em 24 horas, permitindo a ingestão diária única da medicação

Em resumo, os resultados deste estudo multicêntrico confirmam e expandem observações prévias que a combinação fixa de anlodipino e enalapril apresenta alta eficácia anti-hipertensiva, permitindo que cerca de três quartos da população de pacientes com hipertensão arterial estágios 1 e 2 tenham a sua pressão arterial reduzida para níveis inferiores a 90 mmHg e que em mais da metade dos pacientes a pressão arterial diastólica se reduza a níveis inferiores 85

mmHg, atingindo, portanto, a nova meta de controle da pressão arterial, independentemente da faixa etária dos pacientes e da presença ou não de diabetes melito tipo 2 associado. O efeito anti-hipertensivo da combinação é mantido nas 24 horas, permitindo desse modo o controle da pressão arterial, tanto na vigília, quanto no período de sono. A tolerabilidade desta combinação fixa de anti-hipertensivos também é muito boa com baixa incidência de eventos adversos que, somada a sua facilidade posológica, auxiliam de forma muito positiva na adesão ao tratamento. Esta combinação fixa de anlodipino e enalapril, pelas suas altas eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade com facilidade posológica, constitui excelente opção terapêutica, para pacientes hipertensos, permitindo alto grau de adesão ao tratamento e conseqüentemente o alcance do benefício de redução do risco cardiovascular.

ESTUDO EMBATES

Coordenador: Osvaldo Kohlmann Jr – Universidade Federal de São Paulo

CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPAIS

- 1- Universidade Federal de São Paulo – Nefrologia – Osvaldo Kohlmann Jr e Maria Teresa Zanella
- 2- Universidade Federal de São Paulo – Geriatria – Roberto D. Miranda
- 3- Universidade do Estado de São Paulo – Botucatu – Nefrologia – Roberto Jorge da Silva Franco
- 4- Faculdade de Ciências Médicas – Pontifícia Universidade Católica – Sorocaba – Nefrologia – Fernando Antonio Almeida
- 5- Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Cardiologia – Andréa Araújo Brandão
- 6- Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Clínica Médica – Wille Oigman
- 7- Universidade Federal de Minas Gerais – Nefrologia – Rosângela Milagres
- 8- Instituto de Previdência Social do Estado de Minas Gerais – Cardiologia – José Márcio Ribeiro
- 9- Universidade Federal de Uberlândia – Nefrologia – Sebastião Rodrigues Ferreira Filho
- 10- Universidade Federal de Juiz de Fora – Nefrologia – Rogério Baumgratz de Paula
- 11- Universidade Federal do Paraná – Nefrologia – Rogério Andrade Mulinari
- 12- Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Cardiologia – Altamiro Reis
- 13- Universidade Federal de Goiás – Cardiologia – Paulo César da Veiga Brandão Jardim
- 14- Escola Bahiana de Medicina – Cardiologia – Gilson Soares Feitosa
- 15- Universidade Federal da Bahia – Nefrologia – Maria das Dores Acioly de Lima
- 16- Escola de Ciências Médicas de Alagoas – Cardiologia – Marco Antonio Motta Gomes
- 17- Universidade Federal do Maranhão – Nefrologia – Natalino Salgado

REFERÊNCIAS

1. Cheng A, Frishman WH. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretic and calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol* 1998;38:477-91.
2. Cummings DM, Amadio P, Nelson L, Fitzgerald JM. The role of calcium channel blockers in the treatment of systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1991;151:250-9.
3. Polare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipids metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:868-73.
4. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
5. Yeo WW, Ramsay LE. Persistent dry cough with enalapril: incidence depends on method used. *J Human Hypertens* 1990;4:517-20.
6. Opie LH, Frishman WH, Thadani U. Calcium channel antagonists (Calcium Entry Blockers). In: Opie LH (ed) *Drugs for the heart*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995; pp 50-82.
7. Frishman WH, Ram CV, McMahon FG, et al. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double blind, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Group. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1060-6.
8. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine Factorial Study Group. *Am J Cardiol* 1997;79:431-5.
9. Kohlmann Jr O, Kohlmann NEB, Batista MC, et al. Estudo multicêntrico brasileiro de eficácia e tolerabilidade da associação de anlodipino e enalapril em formulação galênica única no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada. *J Bras Nefrol* 2000;22(Suppl 4):1-16.
10. van Hamesvelt HW, Kloke HJ, de Jong DJ, Koene RA, Huysmans FT. Oedema formation with the vasodilators nifedipina and dyazoxide: direct local effect or sodium retention. *J Hypertens* 1996;14(8):1041-5.
11. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Hipertensão* 2003;5(4):126-63.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure- JNC 7. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
13. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
14. Hansson L; Zanchetti A; Carruthers, SG, Dahlöf B, et al. on behalf of HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
15. Basile JN. Combination Agents as a means of improving adherence and other aspects of the sixth Joint National Committee Report. *South Med J* 2000;93(5):534-6.
16. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Brit Med J* 2003;326:1427-34.
17. Luscher TF, Yang Z. Calcium antagonist and ACE inhibitors. *Drugs* 1993;46(Suppl 2):121-32.