

Análise de eficácia, eventos adversos e desfechos cardiovasculares em estudos relacionados às combinações de nifedipino GITS ou anlodipino com medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona

Efficacy analysis, adverse events and cardiovascular outcomes in studies related to combinations of nifedipine GITS or amlodipine with drugs acting on the renin angiotensin aldosterone system

Francisco V. de Oliveira Jr.¹, Weimar Sebba Barroso Souza²

RESUMO

Revisamos 17 estudos com o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva da combinação de antagonistas de cálcio com bloqueadores dos receptores de angiotensina na redução da pressão arterial, de desfechos cardiovasculares e na incidência de efeitos adversos. A terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio anlodipino ou nifedipino GITS, mais o bloqueador de receptor de angiotensina II valsartana, mostrou-se, na maioria dos estudos, mais eficaz que a monoterapia para redução de pressão arterial, além de mais benéfica quanto à diminuição de eventos cardiovasculares. O perfil de segurança e tolerabilidade das combinações também se revelou bastante aceitável, com o manejo de efeitos adversos favorecido pela maior possibilidade de ajustes de doses de substâncias com diferentes mecanismos de ação, sem comprometimento da eficácia anti-hipertensiva.

PALAVRAS-CHAVE

Nifedipino GITS; anlodipino; valsartana; eventos cardiovasculares; efeitos adversos.

ABSTRACT

We reviewed 17 studies in order to evaluate the antihypertensive efficacy on the combination of calcium antagonists and angiotensin receptor blockers in lowering the blood pressure, cardiovascular outcomes and incidence of side effects. The combination therapy of amlodipine or nifedipine GITS calcium channel blockers, and angiotensin II receptor blocker valsartan showed, in most studies, more effective than monotherapy to lower blood pressure, as well as more beneficial to decrease cardiovascular events. The safety profile and tolerability of the combinations also proved quite acceptable, with side effects management benefited by higher possibility of adjustments on doses of substances with different mechanisms of actions, without affecting the antihypertensive efficacy.

KEYWORDS

Nifedipine GITS; amlodipine; valsartan; hypertension; cardiovascular events; adverse effects.

INTRODUÇÃO AO PROBLEMA

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e contribui direta e indiretamente para a elevada morbimortalidade, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.¹ Existe uma razão linear de risco entre o aumento da pressão arterial e os desfechos cardiovasculares a partir de níveis tensionais de 115 x 75 mmHg, claramente demonstrando a importância de se manter a pressão arterial (PA) dentro das metas propostas pelas diretrizes vigentes.²

Uma revisão demonstrou a importância do aumento da PA e os desfechos cardiovasculares em 15 anos. Confirmou também

que, além da hipertensão, outros fatores de risco cardiovasculares (FRCV), tais como dislipidemia, tabagismo e *diabetes mellitus*, atuam como os primeiros desencadeadores de uma série de respostas que culminam em desfechos cardiovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e morte. A presença destes FRCV indica a necessidade de uma abordagem cada vez mais precoce.³

A simplicidade, a facilidade e o baixo custo na implementação de ações educativas em portadores de hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares crônicas justificam a adoção destas medidas, que comprovadamente melhoram o controle da PA e a adesão

Recebido em: 10/01/2013. Aprovado em: 03/03/2013.

¹Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo, SP, Brasil.

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFGO) – Goiânia, GO, Brasil.

Correspondência para: Weimar Sebba Barroso – Rua T58, 315, sala 109 – Setor Bueno – CEP: 74223-130 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: wsebba@uol.com.br

Conflito de interesse: Os autores receberam auxílio financeiro da Bayer S.A. para a elaboração deste artigo.

ao tratamento e permitem, inclusive, mudança na visão filosófica do processo saúde/doença com a adoção de medidas mais voltadas para a preservação da saúde. Nesse contexto, quanto mais informado, interessado e comprometido o paciente, tanto no controle das cifras tensionais quanto dos fatores de risco frequentemente a elas associados, melhores serão os resultados terapêuticos.⁴

OPÇÕES DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O progresso do entendimento sobre as causas biológicas da hipertensão primária, como osmolaridade intravascular e metabolismo do sódio, sistema renina angiotensina, disfunção endotelial, papel do óxido nítrico, vasomotricidade e ação do sistema simpático, permitiu o desenvolvimento de medicamentos que atuam em etapas mais específicas da fisiologia do sistema circulatório.⁵ As classes medicamentosas principais e de uso mais comum são: diuréticos, que atuam aumentando a excreção renal de sódio e água, consequentemente reduzindo a pressão hidrostática nos vasos, o débito cardíaco e a resistência vascular; betabloqueadores, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos que atuam reduzindo a contratilidade e frequência cardíacas; bloqueadores de canais de cálcio, que se ligam a canais transmembrânicos de cálcio, estabilizando-os em sua forma inativa e, assim, diminuindo o influxo intracelular do íon nas células musculares lisas e, consequentemente, o tônus arteriolar e a resistência vascular periférica; bloqueadores do sistema renina angiotensina (BRA), os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) impedem a conversão de angiotensina I em angiotensina II; e os antagonistas de receptor de angiotensina II, que se ligam a receptores de angiotensina II nos órgãos-alvo, com ambas as subclasses impedindo a vasoconstrição mediada por angiotensina II, que se dá com destaque nos rins, mas também ocorre na circulação periférica em outros órgãos e tecidos.

DIFICULDADES RELACIONAS À DIVERSIDADE DE MEDICAMENTOS

A efetividade do tratamento medicamentoso anti-hipertensivo varia não só entre as classes de medicamentos, mas também para diferentes medicamentos dentro de uma mesma classe, que também possuem variados perfis de eficácia e tolerabilidade, bem como indicações e contra-indicações específicas.⁶ Assim, as hipóteses sobre os mecanismos de ação dos diferentes medicamentos e classes medicamentosas e os testes e estudos sobre seus efeitos terapêuticos e adversos, em monoterapia e em combinação, são variáveis importantes na discussão das opções de tratamento.

DIFICULDADES RELACIONADAS ÀS CONDIÇÕES INICIAIS DO TRATAMENTO

As características basais de cada paciente interferem nos resultados do tratamento e criam uma dificuldade para a análise

de estudos que comparam a efetividade e a tolerabilidade das medicações anti-hipertensivas. Variáveis como idade, gênero,⁷ etnia,⁸ hábitos,⁹ localização geográfica e perfil genético¹⁰ podem ter papel importante nos resultados, sendo especialmente relevantes as de impacto direto nos riscos de eventos cardiovasculares, como o diabetes, a doença coronariana e as isquemias cerebrais e periféricas.¹¹

Embora esteja suficientemente estabelecido que os níveis de pressão arterial se correlacionam com risco de doenças cardíacas,¹² eventos cerebrovasculares,¹³ função renal¹⁴ e morte prematura,¹⁵ a eficácia de medicamentos anti-hipertensivos ou de combinações destes pode ser estudada com relação à redução da hipertensão em si, aos eventos e doenças graves correlacionados à hipertensão, como os acima, ou a ambos.

AS COMBINAÇÕES DE ANTI-HIPERTENSIVOS NIFEDIPINO GITS (SISTEMA TERAPÊUTICO GASTRINTESTINAL) MAIS VALSARTANA E ANLODIPINO MAIS VALSARTANA

O uso de combinações de bloqueadores de canais de cálcio associados a inibidores do sistema renina angiotensina é automatizado em diversas diretrizes de sociedades médicas de hipertensão e cardiologia.^{1,2,16}

A proposta desta revisão é analisar os estudos envolvendo a combinação do antagonista de receptor de angiotensina II valsartana com os bloqueadores de canais de cálcio nifedipino GITS e anlodipino. Usando o método acima de descrição de substâncias em teste, condições iniciais, resultados avaliados, resultados obtidos e significância estatística, foi realizado levantamento sistemático de estudos relevantes já publicados sobre essas combinações. Dessa forma, os resultados puderam ser analisados.

Algumas questões de grande importância para a segurança da decisão e prescrição clínica foram abordadas nos estudos verificados, respeitando os limites de cada amostra pesquisada, tais como:

- Qual é a eficácia dessas substâncias em combinação em populações e pré-condições clínicas determinadas?
- Qual é a eficácia em relação aos objetivos de redução de pressão arterial e aos de redução de risco de doença cardíaca, cerebral, renal e morte?
- Qual é o nível de tolerabilidade de cada combinação e das substâncias isoladas?
- Quais são os principais efeitos adversos observados?
- Como a variação de dose afeta a eficácia e a tolerabilidade?
- A seguir, são apresentados os estudos analisados, descrevendo-se as condições iniciais, as substâncias e hipóteses sob teste, os resultados e as conclusões.

1. ESTUDOS COM USO DE ANLÓDIPINO (TABELA 1)

Estudo 1.1¹⁷

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, com pressão arterial diastólica (PAD) entre 110 e 120 mmHg. PA média de 170/112 mmHg. Randomizados. Estudo duplo-cego. n = 130.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino mais valsartana (5 – 10/160 mg) <i>versus</i> lisinopril mais hidroclorotiazida (10 – 20/12,5 mg). Teste de tolerabilidade, segurança e eficácia anti-hipertensiva.
Resultados avaliados	Avaliação após seis semanas. Avaliação de efeitos adversos e de resposta de PA (redução PAD para < 90 mmHg ou de 10 mmHg em relação ao nível basal). Subgrupo para avaliação de PA: pressão arterial sistólica (PAS) > 179 mmHg.
Resultados obtidos	Redução média de PAS de 35,8% (11,8 mmHg) no grupo anlodipino mais valsartana e 31,8% (14,7 mmHg) no grupo paralelo. Redução média de PAD de 28,6% (7,7 mmHg) no grupo anlodipino mais valsartana e 27,6% (8,6 mmHg) no paralelo. Todas significativas (p < 0,001). Taxa de controle de PAD de 79,7% no grupo anlodipino mais valsartana e de 77,3% no paralelo. No subgrupo com PAS mais alta, a primeira combinação foi mais efetiva, mas sem significância estatística. Efeitos adversos em 40,6% dos pacientes para anlodipino mais valsartana e 31,8% para lisinopril mais hidroclorotiazida.

Interpretação: Ambas as combinações foram efetivas para redução de PA, com efeitos adversos aceitáveis em pacientes de PA elevada e provável resistência à monoterapia. O estudo mostra que a combinação de dois medicamentos é bastante eficaz.

Estudo 1.2¹⁸

Condições iniciais	Pacientes com hipertensão moderada: PAD entre 95 e 110 mmHg. Estudo 1: PA média de 152,8/99,3 mmHg; idade média de 54,4 anos; peso médio de 88,8 kg; n = 1.022. Estudo 2: PA média de 156,7/99,1 mmHg; idade média de 56,9 anos; peso médio de 79,7 kg; n = 1.250.
Substâncias em estudo	Estudo 1: anlodipino 2,5 ou 5,0 mg; valsartana 40 a 320 mg; anlodipino 2,5 ou 5,0 mg mais valsartana 40 a 320 mg; placebo. Estudo 2: anlodipino 10 ou 5 mg; valsartana 160 ou 320 mg; anlodipino 10 mg mais valsartana 160 ou 320 mg; placebo. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade das combinações em relação às monoterapias, com variações de doses.
Resultados avaliados	Avaliação após oito semanas. Avaliação de resposta de PA, redução de PAD e PAS e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Houve reduções maiores significativas (p < 0,05) de PAD e PAS nas combinações (exceto as com anlodipino 2,5 mg) <i>versus</i> monoterapia ou placebo. Redução de PA foi dose-dependente. Estudo 1: Taxa de resposta satisfatória de 91,3% na combinação de doses mais altas (anlodipino 5 e valsartana 320 mg), contra 40,9% em placebo e 71,9% e 73,4% nas respectivas monoterapias. Estudo 2: Taxa de resposta média de 88% nas combinações (10/160 e 10/320 mg), contra 49,3% em placebo, 86,9% em anlodipino 10 mg e 74,9% e 72,0% para valsartana em monoterapias de 160 e 320 mg, respectivamente. Nos dois estudos não houve diferença estatisticamente significativa de efeitos adversos entre combinações, monoterapia com anlodipino ou placebo; houve, porém, diferença significativa (p < 0,05) entre combinação e monoterapia com valsartana. Edema periférico nas combinações ocorreu em 5,4% dos pacientes, e cefaleia em 4,3%. Observou-se redução significativa de edema periférico na combinação (5,7%) comparada à monoterapia com anlodipino (8,7%), mas não significativa em comparação com placebo. Ocorreu redução significativa de cefaleia na combinação (4,3%) comparada a anlodipino em monoterapia (7,6%), p < 0,001. A descontinuação de tratamento por efeito adverso na combinação foi equivalente a placebo.

Interpretação: A combinação de anlodipino com valsartana em dose de 5/40-320 mg foi superior às monoterapias dessas substâncias para redução de PA, sugerindo preferência por combinação desses anti-hipertensivos. É importante notar que o mesmo não se observou para combinações de baixas doses. Edema periférico foi reduzido nas combinações, fato talvez explicado pela dilatação venular por valsartana, compensando a redução de resistência arteriolar dos bloqueadores de canal de cálcio e, assim, diminuindo o extravasamento de fluido para o interstício. Isso pode indicar benefício adicional do uso de combinação de bloqueador de canal de cálcio com um antagonista de receptor de angiotensina II.

Estudo 1.3¹⁹

Condições iniciais	Pacientes que não atingiram controle de PAS (< 140 mmHg) após 5 semanas com felodipino 5 mg e ramipril 5 mg. Braço único, não randomizado. n = 105.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino 10 mg mais valsartana 160 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Avaliação após cinco semanas. Avaliação de resposta de PA, redução de PAS e PAD e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Observadas redução de PAS de 15,4 mmHg (p < 0,001) e redução de PAD de 7 mmHg (p < 0,001). Não houve caso de edema periférico.

Interpretação: O estudo demonstrou eficácia superior da combinação anlodipino mais valsartana em pacientes hipertensos de difícil controle. Constitui possível corroboração da hipótese de uma combinação atenuar os efeitos adversos dos bloqueadores de canais de cálcio, especialmente edema periférico. Apresenta, no entanto, limitações de delineamento, pois não houve grupo paralelo para comparação.

Estudo 1.4²⁰

Condições iniciais	Pacientes hipertensos com falha de controle de PA em monoterapia (com beta-bloqueador, bloqueador de canais de cálcio, bloqueador de receptor de angiotensina II ou inibidor de enzima conversora de angiotensina). n = 894. Randomizado, duplo-cego.
Substâncias em estudo	Anlodipino mais valsartana (5/160 mg) <i>versus</i> anlodipino mais valsartana (10/160 mg). Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Após 16 semanas. Avaliação do controle da PA. Efeitos adversos.
Resultados obtidos	Resposta satisfatória foi obtida em 72,0% dos pacientes sob dose de 5/160 mg e de 74,8% sob 10/160 mg. A resposta se deu independentemente de condição prévia (diabetes, anti-hipertensivo de uso prévio, gravidade da hipertensão, índice de massa corporal — IMC). A redução média de PA foi maior no grupo de dose mais alta (20/17,5 mmHg) que no de dose menor de anlodipino (11/10 mmHg). Adição de hidroclorotiazida foi necessária em 11,5% e 19,5%, respectivamente, nos grupos de menor e maior dose, após a 8ª semana. Edema periférico ocorreu em 8,1% sob menor dose de anlodipino <i>versus</i> 25,1% sob dose maior.

Interpretação: O controle satisfatório de PA em ambos os grupos sugere benefício de terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio (anlodipino) e bloqueador de receptor de angiotensina II (valsartana) em pacientes que não conseguem atingir níveis adequados com monoterapia diversa. Indiferença em relação à gravidade da hipertensão e mais efeitos adversos com maior dose de anlodipino sugerem vantagem da menor dose (5/160 mg). A adição de hidroclorotiazida foi necessária nos pacientes com hipertensão mais severa, o que indica a necessidade de terapia tripla nesses pacientes. A incidência de edema periférico foi proporcional à dose de anlodipino.

Estudo 1.5²¹

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, PAS entre 160 e 180 mmHg, sem resposta satisfatória em 4 semanas à monoterapia com anlodipino 5 mg ou felodipino 5 mg (PAS > 140 mmHg). Não randomizado, braço único. n = 181 (Alemanha).
Substâncias em estudo	Anlodipino 5 mg mais valsartana 160 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Redução de PAS e PAD, efeitos adversos e perfil metabólico.
Resultados obtidos	Houve redução de PAS de 13,1 mmHg (p < 0,0001) e redução de PAD de 5,3 mmHg (p < 0,0001). A resposta atingiu nível satisfatório em 51,1% dos pacientes após 4 semanas (contra 13,0% sob anlodipino e 9,0% sob felodipino em monoterapia). Embora sem análise estatística, ocorreu redução de efeitos adversos, inclusive de edema periférico e cefaleia, da fase de monoterapia para a combinada. Não houve alterações significativas em exames laboratoriais.

Interpretação: Os resultados mostraram superioridade da combinação de anlodipino mais valsartana sobre monoterapia com bloqueador de canais de cálcio na redução de PA e redução quantitativa de efeitos adversos após adição de valsartana. O estudo reafirma a maior eficácia da terapia combinada com bloqueador de canais de cálcio e o bloqueador de receptor de angiotensina II valsartana, e ainda sugere que a combinação contribui para redução de efeitos adversos. Após oito semanas, não houve alteração significativa nos exames laboratoriais.

Estudo 1.6²²

Condições iniciais	Sequência do estudo 1.2. Pacientes hipertensos leves a moderados, com PAD < 96 e PAS < 151 mmHg após estudo anterior. Idade média de 56,9 anos, maioria de caucasianos. Duas semanas iniciais com anlodipino 2,5 mg mais valsartana 160 mg. Não randomizados. n = 403.
Substâncias em estudo	Anlodipino 5 mg mais valsartana 320 mg. Teste de sustentação de controle de PA após tratamento em estudo anterior.
Resultados avaliados	Avaliação durante 54 semanas. Avaliação de redução de PA sustentada em relação ao basal e efeitos adversos.
Resultados obtidos	Foram obtidas reduções médias de PAD de 17,0 e de PAS de 24,2 mmHg ao final. Níveis semelhantes a estes foram sustentados desde a segunda semana. Houve edema periférico em apenas 1,2% dos pacientes e nenhuma morte.

Interpretação: Observou-se que em pacientes hipertensos previamente controlados com outras doses das mesmas substâncias em monoterapia ou em combinação em estudo anterior, a combinação de anlodipino 5 mg mais valsartana 320 mg mantém o controle pressórico a longo prazo, desde as primeiras semanas. Possivelmente, a redução da dose de anlodipino (em relação à média do estudo principal) resultou na diminuição de edema periférico, mais uma vantagem para a adesão ao tratamento a longo prazo e sustentação de níveis ideais de PA.

Estudo 1.7²³

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, que mantiveram PAD entre 90 e 110 mmHg após 4 semanas sob valsartana 160 mg. Idade média de 54,6 anos. Randomizado. Duplo-cego. n = 947.
Substâncias em estudo	Anlodipino 50 mg mais valsartana 160 mg <i>versus</i> anlodipino 10 mg mais valsartana 160 mg <i>versus</i> valsartana 160 mg (monoterapia). Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.
Resultados avaliados	Avaliação após oito semanas da redução de PAS e PAD. Efeitos adversos.
Resultados obtidos	Houve maiores reduções de PAS/PAD nas combinações (10/160 mg, 5/160 mg) que em monoterapia: 14,3/11,5 mmHg, 12,2/9,6 mmHg, 8,3/6,7 mmHg, respectivamente, (p < 0,0001). Diferenças significativas também foram observadas para as taxas de resposta (PAD < 90 mmHg): 81, 68 e 57%, respectivamente. Maiores respostas se deram em pacientes acima de 65 anos. Edema periférico, respectivamente em 9,1, 0,9 e 1,3% dos pacientes.

Interpretação: Este estudo reforça a hipótese da superioridade da adição de bloqueador de canais de cálcio em pacientes que não atingem PA ideal somente com bloqueio do sistema renina angiotensina com valsartana, especialmente idosos. Mostra ainda que dose de anlodipino de 10 mg combinada com valsartana 160 mg tem maior efeito para alcance de níveis ideais de PA que a de 5 mg combinada; porém, na dose mais alta houve aumento do edema periférico e maior interrupção do tratamento. Tais informações sugerem preferência por combinação com menor dose de anlodipino e avaliação de risco-benefício do aumento da dose em casos mais resistentes.

Estudo 1.8²⁴

Condições iniciais	Pacientes hipertensos, sem controle, após 4 semanas sob 5 mg de anlodipino. n = 393.
Substâncias em estudo	Combinação de anlodipino mais valsartana 5/80 mg, depois 10/160 mg <i>versus</i> combinação de anlodipino mais atenolol 5/50 mg, depois 10/100 mg. Teste de redução de PA central e impacto na pressão e velocidade de pulsos arteriais.
Resultados avaliados	Avaliação após 24 semanas. Medidas de PAS central, pressão de pulso ajustada à frequência cardíaca e velocidade de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral.

Resultados obtidos	Houve redução média de PAS central na combinação com valsartana de 13,7 mmHg <i>versus</i> 9,7 mmHg com atenolol, diferença de 4 mmHg, p < 0,0001. Foi observada redução de pressão de pulso ajustada significativa na combinação com valsartana. Não houve diferença de velocidade de onda de pulso e de PA braquial entre os dois grupos.
--------------------	---

Interpretação: A adição de bloqueador de receptor de angiotensina II ao bloqueador do canal de cálcio (anlodipino) foi mais eficaz que o betabloqueador (atenolol), a despeito de resultados similares em redução de PA braquial, no controle da PA central e da pressão de pulso.

2. ESTUDOS COM USO DE NIFEDIPINO GITS (SISTEMA TERAPÊUTICO GASTRINTESTINAL) (TABELA 2)**Estudo 2.1²⁵**

Condições iniciais	Pacientes com doença coronariana estável. Em pacientes sob angiografia coronariana, medida de diâmetro de coronária sem lesão significativa, sob ação de acetilcolina. Pacientes randomizados no pico de tratamento com estatina, estudo duplo-cego (redesenho após retirada de cerivastatina do mercado). n = 226.
Substâncias em estudo	Nifedipino (GITS) 30 – 60 mg <i>versus</i> placebo. Teste de relação da função endotelial com volume de placas de aterosclerose em dois anos.
Resultados avaliados	Avaliação após 18 a 24 meses. Avaliação da PA, colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL; medidas de diâmetro de coronária no início do estudo e de aumento de volume de placas por ultrassom intracoronário.
Resultados obtidos	Em comparação com placebo, houve redução de PA de 5,8/2,1 mmHg (p < 0,0001), colesterol total e LDL reduzidos, porém sem diferença significativa para placebo, mas aumento de HDL de 3,5 mg/dL (p = 0,026). Registrou-se redução de 13,9% de constricção à acetilcolina na coronária estudada (<i>versus</i> placebo com redução de 7,7%, p < 0,0088). Observou-se aumento do volume da placa de 1,0% para nifedipino GITS e de 1,9% para placebo, diferença não significativa estatisticamente.

Interpretação: A redução significativa de vasoconstricção coronariana no braço nifedipino GITS sugere melhora da função endotelial. A redução de PA no grupo nifedipino GITS já era esperada.

Estudo 2.2

Condições iniciais	Pacientes com PA > 149/94 mmHg ou PAS > 160 mmHg, de 55 a 80 anos, e com pelo menos mais um fator de risco cardiovascular. Titulação adicional, quando necessária, com dobro de dose da mesma substância ou adição de medicamentos de outra classe. Atenolol e enalapril foram adicionados quando necessário. Randomizado; duplo-cego. n = 6.321 (Europa e Israel).
Substâncias em estudo	Nifedipino GITS 30 mg <i>versus</i> combinação de amilorida e hidroclorotiazida (2,5/25,0 mg). Teste de relação com eventos cardiovasculares.
Resultados avaliados	Avaliação de seguimento por 51 meses. Avaliação na incidência de desfechos cardiovasculares combinados: morte cardiovascular, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC.

Resultados obtidos Ocorreram eventos em 6,3% dos pacientes sob nifedipino GITS e 5,8% sob os diuréticos, sendo a diferença geral não significativa estatisticamente, mas com redução de cerca de 35% do esperado. Nestes pacientes, houve 0,5% de infarto fatal no grupo nifedipino GITS contra 0,2% ($p = 0,017$) e 0,8% de insuficiência cardíaca não fatal contra 0,3% ($p = 0,028$). Registrou-se 8% de desistência devido a edema periférico sob nifedipino GITS ($p < 0,0001$), porém eventos mais graves ocorreram no braço dos diuréticos ($p = 0,02$). A redução da PA foi semelhante.

Interpretação: Ambos os tratamentos provocaram cerca de 35% de redução na taxa esperada de eventos sem diferença significativa entre os grupos para o desfecho combinado. Os tratamentos não diferiram em prevenção dos eventos estudados, mas diferenças estatisticamente significativas em infarto fatal e insuficiência cardíaca sob nifedipino GITS sugerem necessidade de mais avaliação da relação da substância com esses eventos; ou, ainda, como explicado no estudo, pode ocorrer mascaramento ou atraso da insuficiência cardíaca com diuréticos. Há diferenças de tolerabilidade, principalmente afetando a adesão ao tratamento com nifedipino GITS, porém eventos menos graves ocorreram sob esta substância. A escolha da melhor dessas opções para a redução da PA pode ser feita com base em resposta individual. A maior incidência de eventos em Israel não foi explicada. Maior proteção para insuficiência cardíaca (IC) no grupo diuréticos pode ser explicada pela redução da volemia e possível retardo na evolução da doença.

Estudo 2.3²⁶

Condições iniciais Pacientes com doença coronariana moderada sem angioplastia ou revascularização programada (mas podendo ter prévias) e pelo menos um fator de risco cardiovascular, submetidos à arteriografia de coronárias. Foram selecionados aqueles com maioria de segmentos normais (para facilitar avaliação futura de lesões formadas). Idade até 65 anos. Contagem e avaliação prévias de gravidade de lesões. Randomizados por centro de pesquisa. $n = 348$.

Substâncias em estudo Nifedipino GITS 80 mg a partir da 16ª semana (progressão desde 5 mg) *versus* placebo. Teste de relação com progressão, regressão ou formação de lesões coronarianas (lesões distribuídas igualmente entre os grupos).

Resultados avaliados Seguimento médio de 4,9 anos. Avaliação de ocorrência de insuficiência cardíaca, AVC, intervenção coronariana (angiografia, angioplastia, revascularização). Comparação com resposta de PA ajustada após duas semanas de tratamento.

Resultados obtidos A adição de nifedipino GITS antes da análise ajustada para o controle da PA, mostrou redução de 28% de AVC debilitante, 30% de qualquer AVC, 30% de insuficiência cardíaca, 17% de angiografia coronariana e 22% de revascularização miocárdica. Após o ajuste, houve redução de 28% em qualquer AVC e de 21% em revascularização miocárdica, com aumento de 32% em revascularização periférica (contra 26% na análise anterior, sem significância estatística).

Interpretação: O objetivo do estudo foi pesquisar a associação da redução de PA com risco cardiovascular em pacientes com angina estável. No grupo com adição de nifedipino GITS foram demonstradas reduções importantes de AVC, insuficiência cardíaca e intervenções coronarianas. A redução nos desfechos cardiovasculares foi independente da redução na PA. Porém, a correlação dessas reduções com resposta a tratamento anti-hipertensivo não foi estatisticamente demonstrada, pois as duas diferenças de respostas significativas estatisticamente (qualquer AVC/acidente isquêmico transitório — AIT e revascularização miocárdica, antes e depois do ajuste para resposta de PA) foram pouco relevantes (2% e nula, respectivamente). Assim, somente é possível deduzir que a resposta de PA não foi acompanhada de redução de risco para esses dois eventos. O estudo, no entanto, reafirma a redução de risco cardiovascular (com aumento apenas de revascularização periférica para o grupo ajustado de resposta de PA) com a adição de nifedipino GITS a substâncias de outras classes no tratamento de pacientes com angina estável.

Estudo 2.4²⁷

Condições iniciais Subanálise do ensaio clínico ACTION. Pacientes com mais de 35 anos, com angina estável, sem insuficiência cardíaca, hipertensão incontrolável ou hipotensão. Randomizados. Duplo-cego. $n = 7.287$.

Substâncias em estudo Nifedipino GITS 30 – 60 mg, adicionada a uso de substâncias de outras classes para tratamento de angina estável, *versus* adição de placebo. Teste de relação de redução de PA com redução de eventos cardiovasculares.

Resultados avaliados Avaliação em análise por intenção de tratar no seguimento de 4,9 anos do estudo ACTION. Avaliação de redução de PA. Avaliação de eventos cardiovasculares: insuficiência cardíaca, AVC, intervenção coronariana (angiografia, angioplastia, revascularização).

Resultados obtidos No grupo 1, os dados obtidos não alcançaram significância estatística. No grupo 2, observou-se diferença média de PAS de 4,1 e de PAD de 2,8 mmHg entre os grupos, mas sem significância estatística; houve significância, porém, para redução de 48% em AVC debilitante ($p < 0,02$) e de 14% em angiocoronariografia ($p < 0,05$). No grupo 3 houve redução adicional de PAS/PAD de 1,7/1,2 mmHg, $p < 0,02$, redução em qualquer evento cardiovascular de 22%, em insuficiência cardíaca recente de 53% e em AVC debilitante de 45% (todas significativas).

Interpretação: Os resultados do subgrupo 2 mostram que adição de nifedipino GITS, para pacientes com angina estável em tratamento com aquelas características do grupo, é possivelmente bastante benéfica, reduzindo a PA de forma mais intensa e, por este ou outros mecanismos, diminuindo também a incidência de AVC e a necessidade de nova angiografia de coronárias. No grupo 3, a característica de base da amostra, com pacientes com mais risco cardiovascular recebendo bloqueador de receptor de angiotensina II, compromete os resultados.

3. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS COMBINAÇÕES ANLODIPINO MAIS VALSARTANA E NIFEDIPINO GITS MAIS VALSARTANA

Estudo 3.1²⁸

Condições iniciais Pacientes com hipertensão essencial (PAS > 159 ou PAD > 99 mmHg para os nunca tratados, e PAS > 149 ou PAD > 94 mmHg para os já tratados). Excluídos os pacientes com PA > 200/120 mmHg e comorbidades cardiovasculares ou metabólicas graves. Idade de 25 a 79 anos. Randomizado, duplo-cego. $n = 505$.

Substâncias em estudo Anlodipino mais valsartana *versus* nifedipino GITS mais valsartana, a partir de monoterapia com nifedipino GITS ou anlodipino. Decisão de mudança de regime (dose) a cada quatro semanas, se nível de PA fosse insatisfatório. Braço nifedipino GITS: 20 mg; 20/40 mg; 40/40 mg; 40/80 mg. Braço anlodipino: 2,5 mg; 2,5/40,0 mg; 5,0/40,0 mg; 5,0/80,0 mg. Teste de eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.

Resultados avaliados Avaliação após 16 semanas. Avaliação de resposta satisfatória de PA e medidas de PAS e PAD. Alvos satisfatórios: abaixo de 130/85 mmHg para 25 – 59 anos; 140/90 mmHg para 60 – 69 anos; 150/90 mmHg para 70 – 79 anos. Avaliação de efeitos adversos.

Resultados obtidos A redução de PA foi maior ($p < 0,01$) nos grupos sob nifedipino GITS do que naqueles sob anlodipino (reduções médias respectivas de 34 e 20 mmHg em PAS e 27 e 15 mmHg em PAD). A resposta de PA foi mais satisfatória com nifedipino GITS, 61,2%, do que com anlodipino, 34,6% ($p < 0,001$). Não houve diferenças estatisticamente significativas em efeitos adversos, segundo os autores e 14,0% dos pacientes permaneceram em monoterapia com nifedipino GITS, sendo somente 6,8% com anlodipino; 23,0% progrediram para regime de mais altas doses com nifedipino GITS e, com anlodipino, esse percentual chegou a 38,6%.

Interpretação: O estudo corrobora a hipótese de que monoterapia com bloqueador de canais de cálcio é inferior à terapia combinada de bloqueador de canais de cálcio com bloqueador de receptor de angiotensina II, para tratamento da hipertensão. Indica ainda maior redução de PA com nifedipino GITS que com anlodipino, quando em associação com valsartana, em níveis comparáveis de doses (baixa-baixa, alta-alta) nessas combinações. Não relata diferença significativa de tolerabilidade, mostrando perfil de segurança aceitável em ambos os braços do estudo.

DISCUSSÃO DA SITUAÇÃO-PROBLEMA APÓS ANÁLISE DOS ESTUDOS

A opção por uma dentre as terapias anti-hipertensivas disponíveis depende, principalmente, de variáveis de resultados como eficácia anti-hipertensiva, prevenção de risco de eventos cardiovasculares futuros e efeitos adversos. Duas delas — eficácia anti-hipertensiva e efeitos adversos — parecem ter correlação positiva estreita com a dose de cada substância em uso.

A eficácia anti-hipertensiva também se correlaciona com a quantidade de sistemas e subsistemas fisiológicos em que se dá a intervenção farmacológica. Fato este que favorece a indicação do uso de medicamentos de diferentes classes em combinação.

Devido à ocorrência de efeitos adversos ser, em grande parte, também dose-dependente, o uso de substâncias de diferentes classes em combinação pode facilitar a administração de doses mais baixas de cada medicamento da combinação, reduzindo, assim, os riscos de efeitos adversos e consequente aumento na adesão ao tratamento.

Embora esteja bem estabelecido que a redução de risco de eventos cardiovasculares tem relação direta com a diminuição de níveis de pressão arterial, não é descartável que outros mecanismos também possam estar adicionalmente envolvidos, contribuindo para a diminuição de risco em menor ou maior proporção. Os estudos analisados acima indicam que, em alguns casos, houve diferença de reduções de risco

Tabela 1. Estudos de uso de anlodipino.

Desenho	Medicamentos estudados	Resultados avaliados
1.1 ¹⁷ Pressão arterial diastólica entre 110 e 120 mmHg n = 130	Anlodipino mais valsartana <i>versus</i> Lisinopril e Hidroclorotiazida	Eficácia Evento adverso
1.2 ¹⁸ Hipertensão moderada n = 1.250	Diferentes doses da associação <i>versus</i> monoterapia	Eficácia Evento adverso
1.3 ¹⁹ Hipertensos mal controlados n = 105	Felodipino e Ramipril <i>versus</i> Anlodipino e Valsartana	Eficácia
1.4 ²⁰ Hipertensos mal controlados com monoterapia n = 894	Valsartana 160 + Anlodipino 05 <i>versus</i> Valsartana 160 + Anlodipino 10	Eficácia Eventos adversos
1.5 ²¹ Hipertensos mal controlados com Anlodipino ou Felodipino n = 181	Valsartana e Anlodipino Eventos adversos	Eficácia
1.6 ²² Hipertensos leves e moderados mal controlados com Valsartana 160 e Anlodipino 2,5 n = 403	Ajuste da dose para Valsartana 320 e Anlodipino 5	Eficácia Eventos adversos
1.7 ²³ Pressão arterial diastólica entre 90 e 110 mmHg após 4 semanas de valsartana 160	Combinação de Valsartana 160 com Anlodipino 5 ou 10	Eficácia Eventos adversos
1.8 ²⁴ Pacientes mal controlados após 4 semanas de anlodipino 5 Velocidade de onda n = 393	Combinação de Valsartana e Anlodipino <i>versus</i> Anlodipino e Atenolol de pulso	Pressão arterial central

Tabela 2. Estudos de uso de nifedipino GITS.

Desenho	Medicamentos estudados	Resultados avaliados
2.1 ²⁵ Doença coronária estável em uso de estatina n = 226	Nifedipino GITS 30 ou 60 mg <i>versus</i> placebo	Volume da placa coronária por ultrassom intravascular
2.2 Hipertensão estágio 01 e 02 com outros fatores de risco cardiovasculares associados n = 6.321	Nifedipino GITS <i>versus</i> Amilorida 2,5 e Hidroclorotiazida 25	Desfechos cardiovasculares
2.3 ²⁶ Pacientes com Angina estável Subanálise do estudo ACTION <i>versus</i> placebo n = 7.287	Nifedipino GITS 30-60	Eficácia Desfechos cardiovasculares
2.4 ²⁷ Subanálise do estudo ACTION em pacientes com e sem o uso de BRA.	Nifedipino GITS <i>versus</i> placebo	Eficácia Desfechos cardiovasculares

BRA: bloqueadores do sistema renina angiotensina

cardiovascular de eventos específicos independentemente de diferença na redução de pressão arterial.

Eles ainda mostram que os hipertensos resistentes podem ter especial benefício com o uso de terapia combinada ou com modificação desta. Hipertensos de elevado risco cardiovascular, que precisam de redução mais agressiva de pressão arterial e manejo mais cuidadoso dos efeitos adversos também constituem uma opção para a estratégia terapêutica de combinação medicamentosa.

Além disso, a adição de bloqueador de canais de cálcio ao bloqueador de receptor de angiotensina II é benéfica para otimizar a redução e o controle da PA e também a redução dos desfechos cardiovasculares. A associação parece ter perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, e o risco de efeitos adversos pode ser ajustado em função de ajuste de dose, por ser, em grande parte, dose-dependente. Outro aspecto interessante da combinação de medicamentos dessas duas classes é a teoria de que o uso de bloqueador de receptor angiotensina II, por meio de dilatação venular, reduz a pressão hidrostática que facilita o edema periférico, contrabalançando, assim, o principal efeito adverso do uso de bloqueador de canais de cálcio.

As subanálises do estudo ACTION reforçam a hipótese de que adição de nifedipino GITS contribui para a redução de risco de eventos cardiovasculares específicos em pacientes com angina estável sob terapia medicamentosa considerada ótima e sob bloqueio do sistema renina angiotensina, e nos com hipertensão sistólica isolada. Tais benefícios podem ser não exclusivamente atribuídos ao efeito hipotensor do tratamento.

A comparação de eficácia anti-hipertensiva, redução de risco cardiovascular e efeitos adversos, entre as combinações anlodipino mais valsartana e nifedipino GITS mais valsartana, mostra maior eficácia da combinação com nifedipino GITS, menor proporção de progressão de doses com esta substância e que não há diferenças de tolerabilidade e segurança entre elas.²⁸

As limitações dos estudos mencionados acima referem-se principalmente às diferentes condições basais das amostras estudadas e, em alguns casos, ao número n de pacientes estudados. A primeira limitação é de fundamental importância, pois impede a análise dos resultados por meio de agregação estatística válida, além de, em determinados casos, invalidar grupos de resultados do próprio estudo, como descrito em algumas das interpretações.

CONCLUSÃO

Sem deixar de considerar as limitações inerentes a cada estudo analisado, os resultados reforçam a tese de que terapia combinada com anti-hipertensivos é mais eficaz para controle adequado de pressão arterial e redução de risco de eventos cardiovasculares. Além disso, a soma de ações em diferentes sítios fisiológicos permite uso de doses menores, com consequente redução de risco de efeitos adversos e de descontinuidade de tratamento. A associação dos bloqueadores de canais de cálcio com medicamentos que atuam bloqueando o sistema renina angiotensina constitui uma excelente opção para o tratamento e controle da hipertensão arterial.²⁹

REFERÊNCIAS

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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*. 2007;28:1462-536.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – VI DBHA. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17:1-64.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70.
- Jardim PCBV, Gondim MRP, Monego ET, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):452.
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6.
- Daugherty SL, Masoudi FA, Ellis JL, et al. Age-dependent gender differences in hypertension management. *J Hypertens*. 2011;29(5):1005-11.

8. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Prevalence of hypertension in Hispanic and non-Hispanic white populations. *Hypertension*. 2002;39(2):203-8.
9. Zhao D, Qi Y, Zheng Z, et al. Dietary factors associated with hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(8):456-65.
10. Kumada M, Lkhaqvasuren M, Utsumi N, et al. Genetic heterogeneity in a susceptible region for essential hypertension among demographically different local populations in Japan. *Community Genetics*. 2008;11(3):150-9.
11. Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press*. 2007;16(1):13-9.
12. Messerli FH; Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1827-34.
13. Arima H. Blood pressure-lowering treatment for primary and secondary prevention of different types of stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):627-36.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):754-62.
15. Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ*. 2011.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
17. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(2):279-89.
18. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(4):563-80.
19. Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl*. 2008;2:13-21.
20. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(3):185-94.
21. Brachmann J, Ansari A, Mahla G, Handrock R, Klebs S. Effective and safe reduction of blood pressure with the combination of amlodipine 5 mg and valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by calcium channel blocker monotherapy. *Adv Ther*. 2008;25(5):399-411.
22. Philipp T, Glazer RD, Zhao Y, Pospiech R. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):187-93.
23. Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, et al. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):315-24.
24. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22.
25. Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1590-7.
26. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366-72.
27. Lubsen J, Vokó Z, Poole-Wilson PA, Kirwan BA, de Brouwer S. Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(7):720-6.
28. Saito I, Fujikawa K, Saruta T. Cost-effectiveness analysis: controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1399-405.
29. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2011;13(3):146-54.