

# Bases farmacológicas para a associação fixa de drogas

Luiz Aparecido Bortolotto

## Resumo

A associação fixa de drogas pode aumentar a efetividade no tratamento da hipertensão arterial por combinar doses baixas de drogas que agem em diferentes sistemas, aumentando assim o efeito anti-hipertensivo sem piorar os efeitos colaterais e, conseqüentemente, melhorando a aderência ao tratamento. Esta associação fixa pode contrabalançar os

mecanismos de contra-regulação desencadeados quando uma determinada medicação é iniciada e aumenta a tolerabilidade, pois uma droga da associação fixa pode antagonizar alguns dos efeitos adversos da segunda droga. Além disso, duas drogas combinadas podem ter ação sinérgica sobre as lesões de órgãos-alvo da hipertensão arterial, potencializando os efeitos protetores de cada uma delas.

**Palavras-chave:** Associação fixa de drogas; Tratamento da hipertensão arterial; Hipertensão arterial.

Recebido: 24/08/03 – Aceito: 16/09/03

Rev Bras Hipertens 10: 260-264, 2003

## Introdução

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso. Assim, os medicamentos anti-hipertensivos a serem utilizados no tratamento devem permitir não somente a redução dos níveis tensionais, mas também a redução da taxa de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. A pressão arterial-alvo para atingir estes objetivos é um valor inferior a 140/90 mmHg, respeitando-se as características individuais, a co-morbidade e a qualidade de vida

dos pacientes<sup>1</sup>. Em hipertensos com insuficiência renal, diabetes e doença cerebrovascular ou coronariana, para se obter proteção máxima, a terapia anti-hipertensiva deve ser iniciada em níveis de PA acima de 130/85 mmHg buscando atingir uma pressão-alvo tão baixa quanto 120/75 mmHg, conforme as evidências recentemente publicadas<sup>2,3</sup>. Para atingir estes objetivos, quase sempre é preciso a associação de múltiplas medicações. Esta necessidade de associações de medicações para o melhor controle da PA tem motivado o desenvolvimento e o uso de combinações fixas de baixa dose de diferentes classes terapêuticas.

O uso racional destas combinações de baixas doses fixas no tratamento de hipertensão arterial é relacionado em parte ao conceito de que a eficácia anti-hipertensiva pode ser aumentada quando duas classes de agentes são combinadas, mas sem aumento dos efeitos colaterais que seriam observados com o aumento da dose de cada droga isoladamente. Este efeito pode ser obtido devido às diferenças das curvas doses-resposta para efeitos terapêuticos e tóxicos (colaterais) como mostradas na figura 1<sup>4</sup>. Ao se utilizar baixa dose de uma determinada droga, é obtido apenas um efeito terapêutico parcial (ponto A),

---

### Correspondência:

Luiz Aparecido Bortolotto  
Instituto do Coração – InCor – Unidade de Hipertensão  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César  
CEP 05403-000 – São Paulo, SP  
Telefax: (11) 3069-5084  
E-mail: hipluiz@incor.usp.br

e os efeitos adversos são mínimos; mas se a dose é aumentada, um efeito terapêutico maior (B) será acompanhado por mais efeitos adversos (B'). Ao combinar duas medicações, cada uma numa dose próxima do ponto A, um maior efeito anti-hipertensivo é determinado (até o ponto B), mas como os efeitos colaterais não são aditivos para diferentes classes farmacológicas de medicação, eles permanecem no ponto A' da curva do efeito tóxico.

## Associação de drogas e eficácia anti-hipertensiva

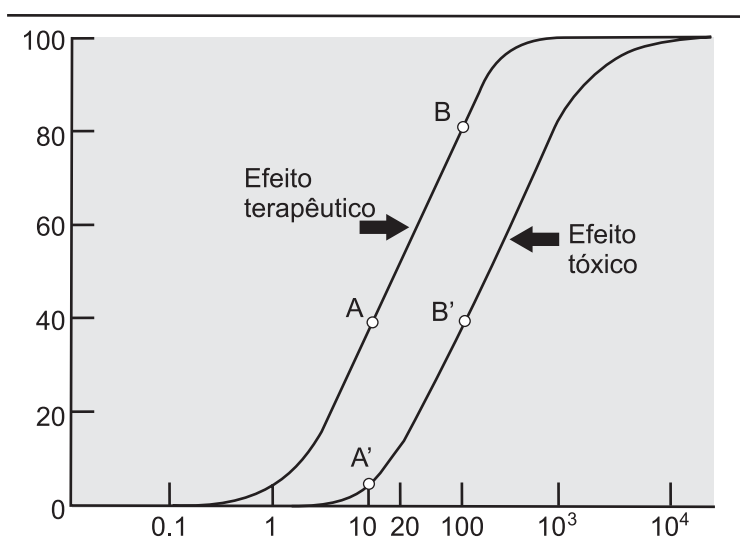
Pode-se atingir um bom controle pressórico em uma proporção maior de pacientes com o uso de baixas doses de duas drogas que agem em diferentes sistemas fisiológicos, pois a hipertensão arterial é desencadeada por mecanismos fisiopatológicos que envolvem vários sistemas. Assim, atividade simpática aumentada, excesso de sódio e de volume intracelular, aumento de vasoconstritores e diminuição de vasodilatadores, aumento de intensificação da atividade do sistema renina-angio-

tensina-aldosterona são alterações freqüentemente descritas como mecanismos desencadeantes do processo hipertensivo<sup>5</sup>. Associar duas medicações que atuem separadamente em um destes mecanismos promoverá maior redução da pressão arterial do que a utilização de uma medicação que atua isoladamente em um mecanismo.

Além de aumentar o efeito anti-hipertensivo por ações sinérgicas, a terapia de combinação fixa pode contrabalançar os mecanismos de contra-regulação que são desencadeados toda vez que uma intervenção farmacológica é iniciada. É bem estabelecido que, quando uma medicação anti-hipertensiva é administrada para atenuar ou contrabalançar os efeitos de um dos mecanismos fisiopatológicos que medeiam a hipertensão, são evocados mecanismos contra-regulatórios que agem para limitar o efeito da intervenção farmacológica<sup>6</sup>. Por exemplo, quando depleção de sódio é induzida por diuréticos, há estimulação do sistema nervoso simpático e estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que poderiam atenuar um melhor efeito anti-hiper-

tensivo dos diuréticos. Em outro exemplo, quando um antagonista de cálcio é utilizado, há um aumento do tono simpático, além de uma resposta natriurética paradoxal, principalmente com os diidropiridínicos. Em ambos os exemplos, uma combinação terapêutica, por adicionar uma segunda droga, que age para atenuar ou contrabalançar estes mecanismos contra-regulatórios, um inibidor de enzima conversora da angiotensina ou betabloqueador no primeiro caso, e um betabloqueador ou bloqueador adrenérgico central no segundo, aumentaria os efeitos anti-hipertensivos do primeiro agente<sup>7</sup>. Um exemplo deste mecanismo foi demonstrado em cães, nos quais a associação de beta-bloqueador (timolol) e diurético (hidroclorotiazida) promoveu maior redução da pressão arterial que cada droga isoladamente, e houve supressão significativa da atividade de renina plasmática, sugerindo que a supressão, pelo betabloqueador, da liberação de renina induzida por diurético, aumenta a eficácia anti-hipertensiva<sup>8</sup>. Este efeito da atenuação dos mecanismos contra-regulatórios de determinadas drogas anti-hipertensivas é reconhecido há muito tempo. Sem a associação de diuréticos, bloqueadores adrenérgicos centrais como a metildopa e vasodilatadores de ação direta como a hidralazina promovem retenção de sódio e o efeito anti-hipertensivo é atenuado. Em parte, este efeito pode ser explicado pela presença da relação pressão renal-natriurese anormal na hipertensão primária e, pelo efeito anti-hipertensivo principal destas medicações. Exatamente quando mais pressão é necessária para excretar uma dada carga de sódio em um indivíduo hipertenso, uma diminuição da pressão arterial para valores normais estimula a retenção de sódio. Neste caso, o uso de diuréticos contrabalança esta retenção.

Além de contrabalançar estes mecanismos contra-regulatórios, algumas



**Figura 1** – Curvas teóricas doses-resposta lineares logarítmicas dos efeitos tóxico e terapêutico. O eixo horizontal é uma escala logarítmica com unidades de doses arbitrárias e o eixo vertical é uma escala linear mostrando porcentagem máxima de respostas possível (adaptado de Fagan<sup>4</sup>).

classes de drogas podem agir melhor por causa destes mecanismos. Por exemplo, os inibidores da enzima conversora apresentam maior efeito hipotensor quando o sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado<sup>9</sup>. Como os diuréticos aumentam a atividade de renina plasmática em resposta a diminuição do volume plasmático e são vasodilatadores, a combinação destes dois grupos de drogas torna-se lógica<sup>10</sup>.

## Associação de drogas e a tolerabilidade

Outra possível vantagem da terapia de combinação em dose fixa é a melhor tolerabilidade, baseada no conceito de que uma droga da combinação fixa pode antagonizar alguns dos efeitos adversos da segunda droga. Bons exemplos de potenciais efeitos contrabalançados incluem a atenuação das perdas urinárias de potássio induzidas por diuréticos tiazídicos, tanto pela associação de diuréticos poupadores de potássio, quanto pela associação de betabloqueadores ou inibidores da enzima conversora; a redução da taquicardia induzida por hidralazina pelo uso de reserpina ou de betabloqueador; a prevenção da redução do débito cardíaco induzida pelo propranolol com a associação de hidralazina e a prevenção do edema induzido pelos antagonistas de cálcio diidropiridínicos com o uso de inibidor da ECA<sup>9</sup>. O edema induzido pelos antagonistas de canais de cálcio ocorre como conseqüência da predominante vasodilatação arterial desta classe de drogas, com pouco efeito sobre o sistema venoso. A dilatação arterial aumenta a pressão capilar e causa uma síndrome de “escape” capilar e conseqüente edema periférico<sup>3</sup>. Os inibidores da ECA, por sua vez, causam dilatação arterial e venosa, e,

ao promoverem abertura do sistema venoso, a pressão nos capilares diminui e há uma redução no edema.

## Associação de drogas e a proteção de órgãos-alvo

A associação de medicações em dose fixa pode atuar sinergicamente sobre as lesões de órgãos-alvo da hipertensão arterial independentemente da melhor eficácia da ação anti-hipertensiva atingida. Têm sido demonstrados vários benefícios das combinações de diferentes classes de anti-hipertensivos sobre as repercussões renais, cardíacas e vasculares da hipertensão arterial<sup>11-20</sup>. Na associação fixa de diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina tem sido demonstrado efeito protetor vascular, como relatado em um estudo com “minipigs” com hiper-homocisteinemia induzida, em que a associação hidroclorotiazida-captopril impediu alterações elásticas da parede arterial induzidas pelo excesso de homocisteína<sup>11</sup>. De outra parte, a combinação betabloqueador com antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos tem se mostrado adequada para diminuição da isquemia em pacientes hipertensos coronariopatas, pois as duas classes apresentam modos complementares de ação<sup>12</sup>. O efeito antiisquêmico dos betabloqueadores é conseqüência, principalmente, da diminuição da frequência cardíaca e do inotropismo, com decorrente redução do trabalho e da demanda do músculo cardíaco, enquanto os diidropiridínicos promovem redução da pós-carga e vasodilatação coronária. Além disso, os betabloqueadores antagonizam a atividade simpática reflexa induzida pelos diidropiridínicos<sup>12</sup>. Além deste efeito sinérgico funcional, esta associação pode ter efeitos protetores vasculares estruturais, como relatado em estudo experimental, no

qual a combinação nifedipina/atenolol inibiu a migração e a proliferação de células musculares lisas da aorta de ratos<sup>13</sup>. Outra associação em que se tem demonstrado efeito aditivo sobre as lesões de órgãos-alvo é a do inibidor da ECA com um antagonista de canais de cálcio<sup>14</sup>. Em pacientes com insuficiência renal, em particular na nefropatia diabética, tanto estudos clínicos<sup>15,16</sup> como experimentais<sup>17</sup> têm demonstrado efeitos benéficos desta associação. Por um lado, os inibidores da ECA protegem contra progressiva lesão renal e reduzem proteinúria devido aos seus efeitos preferenciais sobre a resistência arteriolar eferente, reduzindo a pressão intraglomerular mais especificamente do que qualquer outro agente. De outra parte, os antagonistas dos canais de cálcio, diminuindo a resistência arteriolar aferente, podem não reduzir proteinúria porque o fluxo intraglomerular aumenta, mas podem preservar a perfusão e filtração glomerular. Além deste efeito benéfico sobre o rim, algumas evidências sugerem efeitos aditivos desta associação para a preservação do coração<sup>18,19</sup>. Em estudo realizado em cães com insuficiência cardíaca, os autores demonstraram que um inibidor de ECA (ramiprilato) e um antagonista de canais de cálcio (amlodipina) agem sinergicamente na regulação do consumo de oxigênio miocárdico por modular a liberação de óxido nítrico mediada por cinina<sup>19</sup>, enquanto em outro estudo Arita et al. demonstraram que a combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de canais de cálcio potencializa a diminuição na síntese de colágeno em ratos espontaneamente hipertensos<sup>18</sup>. Outra associação fixa de drogas que também tem apresentado efeito benéfico sobre órgãos-alvo da hipertensão, apesar de agirem no mesmo sistema, isto é, sistema renina-angiotensina-aldosterona, é a de um inibidor de ECA e de um antagonista de receptor AT-1 de angiotensina II.

Em pacientes com hipertensão leve não complicada, tratamento com combinação de baixa dose de um inibidor de ECA e um antagonista AT-1 foi mais efetivo em influenciar a regulação autonômica do coração do que a dose recomendada para monoterapia com cada droga isoladamente, sugerindo uma redução relativa da atividade simpática do coração obtida com o bloqueio completo da angiotensina II ocorrido nesta associação<sup>20</sup>.

## Associação de drogas com novos fármacos

Além desses efeitos benéficos de associações fixas de classes de anti-

hipertensivos disponíveis para uso clínico, estudos experimentais com associações que incluem novos fármacos ainda não-disponíveis têm mostrado resultados promissores. Assim, em estudo experimental recentemente publicado demonstrou-se que antagonismo do receptor ET-1 da endotelina com bosentam diminuiu mais a pressão sistólica ventricular e aórtica em cães com hipertensão perinefrítica em uso de inibidor da ECA. Uma possível explicação para este efeito aditivo é que a inibição da ECA pode ser incompleta neste modelo de hipertensão e a pequena geração de angiotensina II seria suficiente para estimular a produção de endotelina 1, cujo efeito seria inibido pelo bosentam<sup>21</sup>.

## Comentários finais

Em resumo, do ponto de vista farmacológico, a associação fixa de drogas para o tratamento da hipertensão arterial se baseia na melhor eficácia anti-hipertensiva obtida com drogas em baixa dosagem atuando em diferentes mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial, sem aumento dos efeitos colaterais indesejáveis, que podem inclusive ser atenuados pelo efeito da droga associada. Estudos clínicos são necessários para comprovar o real benefício da associação fixa de drogas sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular de pacientes hipertensos.

### Abstract

#### Pharmacological basis of fixed-dose association

Fixed-dose association can increase the efficacy in blood pressure control through combination of low doses of drugs acting in different systems, thus increasing antihypertensive effect without impairment of adverse effects, and consequently improving compliance of the

treatment. This fixed-dose association can counterbalance the counter-regulatory mechanisms stimulated when a drug is initiated, and also, increase the tolerability because one drug of fixed-dose association can antagonize one of the adverse effects of the second drug. Besides, two combined drugs can act synergistically on the end-organ damage of arterial hypertension, increasing the protective effects of each drug.

**Keywords:** Fixed-dose association; Arterial hypertension treatment; Arterial hypertension.

**Rev Bras Hipertens 10: 260-264, 2003**

## Referências

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321: 412-9.
3. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 646-61.
4. Fagan TC. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch Intern Med* 1994;154:1430-1.
5. Kaplan N. Systemic hypertension: Therapy. In: Braunwald E, Ziper DP, Libby P (eds.). *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; pp. 972-94.
6. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertensive treatment. *Am Heart J* 1995; 130:359-66.
7. Fenichel RR, Lipicky RJ. Combination products as first-line pharmacotherapy. *Arch Intern Med* 1994;154:1429-30.
8. Sweet CS, Mandradjieff M. Enhancement of the antihypertensive effect of hydrochlorothiazide in dogs after suppression of renin release by beta-adrenergic blockade. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48(2):147-51.
9. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-

- dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1969-78.
10. The Enalapril-Hydrochlorothiazide in Essential Hypertension Canadian Working Group: Enalapril and enalapril-hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther* 1993; 15:364-73.
  11. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91:1161-74.
  12. Pharmacological and therapeutic basis for combined administration of beta-blockers and calcium channel blockers in the treatment of stable chronic angina. *Br J Clin Pract Suppl* 1997;88:17-22.
  13. Corsini A, Quarato P, Raiteri M et al. Effect of the nifedipine-atenolol association on arterial myocyte migration and proliferation. *Pharmacol Res* 1993;27:299-307.
  14. Kaplan N. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. *Am J Hypertens* 2001;14:8S-11S.
  15. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 2158-65.
  16. ter Wee PM, Epstein M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic chronic renal disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:1749-59.
  17. Munter K, Hergenroder S, Jochims K, Kirchengast M. Individual and combined effects of verapamil or trandolapril on glomeruloprotection in the stroke prone rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:681-6.
  18. Arita M, Horinaka S, Frohlich ED. Biochemical components and myocardial performance after reversal of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1993; 11:951-9.
  19. Mital S, Loke KE, Slater JP, Addonizio L, Gersony WM, Hintze TH. Synergy of amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitors in regulating myocardial oxygen consumption in normal canine and failing human hearts. *Am J Cardiol* 1999;83:92H-98H.
  20. Franchi F, Lazzeri C, Foschi M, Tosti-Guerra C, Barletta G. Cardiac autonomic tone during trandolapril-irbesartan low-dose combined therapy in hypertension: a pilot project. *J Hum Hypertens* 2002; 16(8):597-604.
  21. Donckier JE, Massart PE, Hodeige D et al. Additional hypotensive effect of endothelin-1 receptor antagonism in hypertensive dogs under angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1997;96(4):1250-6.