

Estudo nacional, multicêntrico, aberto, randomizado e comparativo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação de valsartana e anlodipino *versus* anlodipino isoladamente no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada

A national, multicentric, open label, randomized, and comparative study to evaluate efficacy and tolerability of the combination of valsartan and amlodipine *versus* amlodipine alone in the treatment of mild to moderate hypertension

Wille Oigman¹, Frida L. Plavnik², Fernando A. Almeida³, Abrão Abuhab⁴, Pelle Stolt⁵, Suely Goldflus⁶

RESUMO

Este estudo avaliou os efeitos na redução da pressão arterial (PA) da combinação de valsartana 80 mg mais anlodipino 5 mg (V80A5) comparado a anlodipino (A5) isoladamente, em dose única diária, em uma população de pacientes portadores de hipertensão arterial leve a moderada. Este estudo foi realizado em 24 centros de pesquisa no Brasil. Pacientes com idade entre 21 e 70 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial essencial (PA diastólica média na posição sentada [PADMS] ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg), foram elegíveis. Após um período de *wash-out* de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receber V80/A5 ou A5 isoladamente, uma vez ao dia, em um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, comparativo, de grupos paralelos, com um período de tratamento ativo de 8 semanas. O desfecho primário foi a variação em relação ao basal na PADMS. Os desfechos secundários foram a média da PA sistólica na posição sentada (PASMS), taxa de resposta, PA sistólica e a diastólica médias na posição ortostática. As avaliações de segurança incluíram a incidência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento relatados durante o estudo. A população da análise intenção de tratar (ITT) consistiu em 273 pacientes (V80A5, 88 homens, 185 mulheres; idade média [DP] de 54,0 [9,6] anos; e

276 pacientes [A5], 95 homens, 181 mulheres; idade média [DP] de 54,2 [9,4] anos). No grupo V80A5, os valores da média da PAS e PAD (DP) foram, respectivamente, 155,8 (11,8) e 100,3 (3,8) mmHg no basal e 131,9 (14,5) e 84,8 (8,6) mmHg ao final do período de tratamento. No grupo A5, as médias da PAS e PAD (DP) foram, respectivamente, 154,2 (11,4) e 99,9 (3,4) mmHg no basal e 134,4 (12,8) e 86,0 (7,6) mmHg ao final do período de tratamento. A variação média na PAS e PAD no grupo V80A5 ao final do tratamento foi - 23,9 e - 15,3 mmHg ($p < 0,0001$), respectivamente, e - 19,9 e - 13,7 mmHg ($p < 0,0001$), respectivamente, no grupo A5. As taxas de resposta foram de 77,7% vs. 72,8% nos grupos V80A5 e A5, respectivamente. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos, com tendência para um maior número de eventos no grupo A5 (17,4%) comparado ao grupo V80A5 (14,7%), principalmente decorrente de edema pré-tibial. Nossos dados mostraram que a combinação V80A5 foi bastante eficaz na redução da PA nessa população, e as doses podem ser mantidas relativamente baixas, garantindo um melhor perfil de tolerabilidade.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, anlodipino, valsartana, terapia combinada.

Recebido: 16/3/2007 Aceito: 19/4/2007

1 Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

2 Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo.

3 Professor de Nefrologia do Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba.

4 Gerente médico Novartis Pharma – Brasil.

5 Médico Basileia, Suíça.

6 Médico São Paulo, Brasil.

Correspondência para: Dr. Abrão Abuhab. Novartis Biociências S.A. Av. Professor Vicente Rao, 90 – 04706-900 – São Paulo, SP. Fone: (11) 5532-4333. Fax: (11) 5532-4228.

E-mail: abrao.abuhab@novartis.com

ABSTRACT

This study evaluated the blood pressure (BP) lowering effects of a once daily regimen of a combination of valsartan 80 mg plus amlodipine 5 mg (V80A5) versus amlodipine 5 mg (A5) alone in a mild-to-moderate essential hypertensive population. This study was conducted in 24 centers in Brazil. Patients aged between 21 and 70 years with essential hypertension (mean sitting diastolic BP [MSDBP] ≥ 95 mmHg and < 110 mmHg) were eligible. Following a 2-weeks wash-out period, patients were randomly assigned to receive V80/A5 or A5 alone, once daily in a multicenter, open-label, randomized, comparative, parallel-group design for 8-weeks of active treatment period. The primary outcome was the change from baseline in MSDBP. Secondary outcomes were mean sitting systolic BP (MSSBP), response rate, mean standing diastolic and systolic BP. Safety assessments included the incidence and severity of adverse events treatment-related reported during the study. The intent-to-treat analysis consisted of 273 patients (V80A5, 88 men, 185 women; mean (SD) age, 54.0 (9.6) years; and 276 patients (A5), 95 men, 181

women; mean (SD) age, 54.2 (9.4) years). In V80A5 group, the mean (SD) SBP and DBP were, respectively, 155.8 (11.8) and 100.3 (3.8) mmHg at baseline and 131.9 (14.5) and 84.8 (8.6) mmHg at the end of treatment period. In A5 group, the mean (SD) SBP and DBP were, respectively, 154.2 (11.4) and 99.9 (3.4) mmHg at baseline and 134.4 (12.8) and 86.0 (7.6) mmHg at the end of treatment period. The mean change in SBP and DBP in V80A5 group at the end of treatment was - 23.9 and - 15.3 mmHg ($p < 0.0001$) respectively and - 19.9 and - 13.7 mmHg, ($p < 0.0001$) respectively in A5 group. Response rates were 77.7% vs. 72.8% in V80A5 and A5 respectively. The incidences of adverse events were similar in both treatment groups, with a trend toward higher rates in the A5 group (17.4%) than V80A5 group (14.7%), mainly due to pedal oedema. Our data showed that V80A5 combination was highly effective in lowering BP in this population, and doses may be kept relatively low to ensure better tolerability profile.

KEY WORDS

Hypertension, amlodipine, valsartan, combination therapy.

INTRODUÇÃO

O fato de cerca de dois terços dos pacientes hipertensos precisarem de dois ou mais agentes anti-hipertensivos para alcançar as metas de controle tem sido demonstrado em estudos clínicos prospectivos e confirmado nas diferentes diretrizes em hipertensão¹⁻⁵.

A instituição da terapia anti-hipertensiva mediante o uso de um agente em dose baixa ou por meio da combinação de dois agentes em doses baixas dependerá das características do paciente, tais como resposta insatisfatória ao tratamento prévio, níveis pressóricos basais e presença de fatores de risco cardiovascular adicionais⁶.

Para se obter o controle pressórico adequado, contamos com diversos anti-hipertensivos disponíveis, porém há ainda uma constante preocupação com os efeitos colaterais potenciais, os possíveis efeitos metabólicos e a inércia do médico como fatores que contribuem para as taxas de controle inadequadas entre os pacientes hipertensos tratados⁷.

Muitos estudos que utilizam medicamentos em combinação incluem o diurético tiazídico como um de seus componentes. Apesar de os tiazídicos serem amplamente recomendados no tratamento de pacientes hipertensos, principalmente naqueles com hipertensão mais grave, como um dos componentes de

uma terapia combinada ou de doses fixas, outras combinações devem ser avaliadas como opção terapêutica àqueles pacientes em que o uso de um diurético tiazídico não é o mais adequado, assim como aos pacientes com insuficiência renal, hiperuricemia, hipocalcemia ou gota.

O efeito aditivo da combinação de medicamentos permite o uso de doses menores de cada composto, com menor número de efeitos colaterais comparado às doses mais altas em monoterapia⁸. Isto é particularmente verdadeiro para medicamentos como os bloqueadores dos canais de cálcio da classe dos diidropiridínicos (BCCDHs), que têm um perfil de eficácia reconhecido em virtude da potente atividade de vasodilatação arterial, mas quando titulados para doses mais altas, são frequentemente limitados pela presença de edema periférico⁴.

Esse efeito colateral é explicado pela ausência de venodilatação concomitante, o que gera um desequilíbrio na pressão hidrostática nos capilares periféricos, facilitando o extravasamento de fluido para o espaço intersticial e podendo resultar em edema pré-tibial em razão da força gravitacional⁹.

Tem-se demonstrado que os inibidores da enzima convertora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina (BRA) diminuem a intensidade desse efeito por promover venodilatação. Os bloqueadores do receptor da

angiotensina promovem dilatação tanto arterial quanto venosa e, conseqüentemente, essa classe de medicamentos promove um equilíbrio na pressão hidrostática nos leitos capilares da periferia, com diminuição do extravasamento de fluido para o interstício^{10,11}.

A maioria dos estudos de redução dos níveis pressóricos tem se concentrado em populações caucasianas, com poucas pesquisas avaliando populações negras somente^{12,13}. Assim, não se sabe ao certo quanto dos resultados observados em um grupo étnico pode ser adequadamente extrapolado para populações de diferentes origens étnicas. Por exemplo, países como Brasil apresentam uma população cuja característica principal é o elevado grau de miscigenação, com apenas metade de sua população sendo descrita como de etnia caucasiana¹⁴.

Estudos clínicos prévios com anti-hipertensivos em populações brasileiras têm indicado que os resultados podem diferir em graus variáveis daqueles observados nos estudos europeus ou americanos¹⁵. Assim, o presente estudo tem por objetivo investigar a eficácia e tolerabilidade de uma combinação de valsartana e anlodipino comparada a anlodipino isoladamente, administrados em dose única diária, em uma população de pacientes hipertensos no Brasil.

DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo nacional, multicêntrico, aberto, randomizado, de grupos paralelos em pacientes portadores de hipertensão arterial leve a moderada. O desenho do estudo é mostrado na Figura 1.

<i>Washout</i>	Tratamento aberto		
(2 semanas)	(8 semanas)		
Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Semana -2	Semana 0	Semana 4	Semana 8
	Valsartana 80 mg + anlodipino 5 mg, uma vez ao dia		
	Anlodipino 5 mg, uma vez ao dia		

Figura 1. Desenho do estudo.

Depois da avaliação inicial para elegibilidade, os pacientes entraram num período de *washout* de 2 semanas (visita 1, semana -2) que se seguiu de um período de tratamento ativo de 8 semanas. Ao final do período de *washout* (visita 2, semana 0), os pacientes que apresentavam níveis pressóricos sem controle adequado (pressão arterial diastólica média na posição sentada [PADMS] ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg) foram randomizados numa razão 1:1 para receber valsartana mais anlodipino (80 + 5 mg) ou anlodipino (5 mg) como monoterapia, uma vez ao dia. A randomização ocorreu em blocos de quatro pacientes e foi

determinada por um sistema computadorizado e validado por um estatístico. A combinação de valsartana mais anlodipino foi fornecida como comprimidos separados e anlodipino, como comprimidos de 5 mg.

O medicamento do estudo era ingerido por via oral entre 6 e 8 horas no período da manhã, exceto nos dias das visitas ao centro de estudo, para que o efeito na pressão arterial fosse avaliado entre 24 e 26 horas após a tomada da última dose. Não se efetuou nenhuma titulação nas doses dos medicamentos do estudo durante todo o estudo.

O estudo foi realizado em conformidade com as boas práticas clínicas e a revisão atual da Declaração de Helsinque¹⁶. O protocolo do estudo e o termo de consentimento informado livre e esclarecido foram revisados e aprovados pelos Comitês de Ética de cada centro. Cada paciente potencial assinou um formulário de consentimento antes da realização de qualquer procedimento e recebeu uma cópia para seus arquivos pessoais.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os principais critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos com idade entre 21 e 70 anos. Os pacientes deviam ter diagnóstico prévio de hipertensão arterial essencial definida como PADMS ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg e PASMS < 180 mmHg. No início do estudo (visita 1), pacientes virgens de tratamento deveriam ter PADMS ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg, enquanto os pacientes previamente tratados deveriam ter PADMS < 110 mmHg. Na visita 2, todos os pacientes deveriam ter PADMS ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg.

Os principais critérios de exclusão foram: hipertensão grave (PAD ≥ 110 mmHg e/ou PAS ≥ 180 mmHg) ou hipertensão maligna; demonstrarem incapacidade de descontinuar todos os medicamentos anti-hipertensivos totalmente de forma segura por um período mínimo de 2 semanas; história de encefalopatia hipertensiva, acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, revascularização miocárdica de qualquer tipo nos 12 meses que precederam a visita 1; bloqueio cardíaco de 2º ou 3º graus, angina de peito refratária, insuficiência cardíaca clinicamente significativa, arritmia cardíaca com potencial risco de morte; evidência de hipertensão arterial de etiologia secundária; diabetes melito do tipo 1 ou 2 não controlado; contra-indicações conhecidas a algum componente ou medicamento do estudo; evidência de disfunção hepática ou renal; gravidez, mulheres lactantes ou com potencial para engravidar que não estivessem fazendo uso de método contraceptivo medicamente aceitável; pacientes com insuficiência venosa periférica grave; níveis séricos de potássio $\geq 5,5$ mEq/l ou $\leq 3,5$ mEq/l; e uso de qualquer medicamento concomitante conhecido por afetar a pressão arterial.

AVALIAÇÕES DE EFICÁCIA

A variável primária de eficácia foi a variação em relação ao basal na PADMS ao final do estudo (visita 4, semana 8). A PA na posição sentada e a na ortostática foram medidas com esfigmomanômetro com coluna de mercúrio padrão, de acordo com as recomendações da American Heart Association¹⁷. O braço em que se detectou a pressão arterial diastólica mais elevada na posição sentada foi utilizado para as avaliações subseqüentes ao longo do estudo.

A medida da pressão arterial de cada paciente foi realizada pela mesma pessoa treinada, no centro de estudo (investigador ou enfermeira do estudo), a cada visita, no mesmo horário do dia com o mesmo equipamento. Os pacientes permaneceram em repouso, na posição sentada, durante 5 minutos antes da primeira medida da pressão arterial. A PA sistólica e a diastólica eram aferidas em triplicata, com intervalo de 1 a 2 minutos entre elas. O paciente, então, ficava em pé e, depois de 2 minutos, efetuava-se medida da pressão arterial. A média das três medidas na posição sentada foi usada para a análise. Não foram permitidos arredondamentos nos valores pressóricos obtidos.

Os parâmetros secundários de eficácia foram variação em relação ao basal na pressão arterial sistólica média na posição sentada (PASMS), PA sistólica e a diastólica na posição ortostática, frequência cardíaca nas posições sentada e ortostática, percentual de controle da PA e taxa de resposta ao final da fase de tratamento ativo.

Definiu-se controle classicamente como PADMS < 90 mmHg ou PADMS < 85 mmHg (critério baseado nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹⁸), em virtude do elevado número de pacientes que apresentavam fatores de risco ou condições comórbidas como diabetes tipo 2 e dislipidemia, e definiu-se a taxa de respondedores como pacientes que alcançaram redução ≥ 10 mmHg ou PAD < 90 mmHg em relação ao basal (visita 2).

AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA

As avaliações de segurança consistiram no monitoramento de todos os eventos adversos e eventos adversos sérios, a partir da randomização até o final do estudo. As avaliações laboratoriais (glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicérides, HDL-C, LDL-C, creatinina sérica, ALT, AST) foram realizadas em um laboratório central nas visitas 2 e 4 (Laboratório Fleury, São Paulo), exceto para o teste de gravidez e ECG, que foram realizados no centro de estudo na visita 1.

OUTRAS AVALIAÇÕES ESPECIAIS

Sabe-se bem que o edema pré-tibial é um dos efeitos colaterais mais comuns com o uso de anlodipino. Assim, avaliamos o acúmulo de fluido na região perimaleolar por meio da medida do

deslocamento do volume de água quando o paciente colocava os pés em um balde de água. O volume de água deslocado era medido em uma balança e o resultado expresso em quilogramas (kg), com base no princípio de Arquimedes, com o uso de dois baldes plásticos. O balde 1 tinha um orifício de drenagem colocado a 550 mm acima do chão.

Em síntese, a técnica era a seguinte: o balde 1 foi colocado em uma superfície plana e preenchido com água, sob temperatura ambiente até a borda do orifício aberto. Um outro balde plástico (balde 2) foi colocado em uma balança de precisão calibrada no zero. Então, posicionou-se o balde 2 sob o orifício de drenagem do balde 1. O paciente entrava no balde 1 com as duas pernas e permanecia em pé com distribuição de seu peso igualmente dividida em suas pernas. A água era drenada para o balde 2. Quando a água parava de drenar do balde 1, o paciente era retirado do balde. O peso do balde 2 era, então, aferido.

Repetiu-se esse procedimento duas vezes e registrou-se a média desses dois valores de deslocamento de volume. Se a diferença fosse maior que 5% entre as duas medidas, uma terceira medida adicional era, então, realizada.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para testar se a combinação de valsartana 80 mg + anlodipino 5 mg era, no mínimo, tão eficaz (hipótese de nulidade) quanto anlodipino 5 mg/dia em monoterapia, estimou-se uma diferença mínima de 2 (8) mmHg para o cálculo do tamanho da amostra. Considerando um nível de significância de 5%, um poder de 80% e uma taxa de abandono de 15%, planejou-se a inclusão de 552 pacientes neste estudo.

Para os pacientes prematuramente descontinuados do estudo, isto é, antes da visita 4, os valores da PA considerados para a análise utilizaram a última avaliação antecipada (*last observation carried forward method [LOCF]*). Utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes e para determinar se as variáveis quantitativas nas características basais e demográficas eram homogêneas ou não entre os grupos (V80A5 e A5). Efetuou-se uma análise exploratória usando os dados descritivos e o teste da análise de variância (ANOVA). Para as variáveis categóricas, usaram-se tabelas de contingência e o Teste do Qui-quadrado.

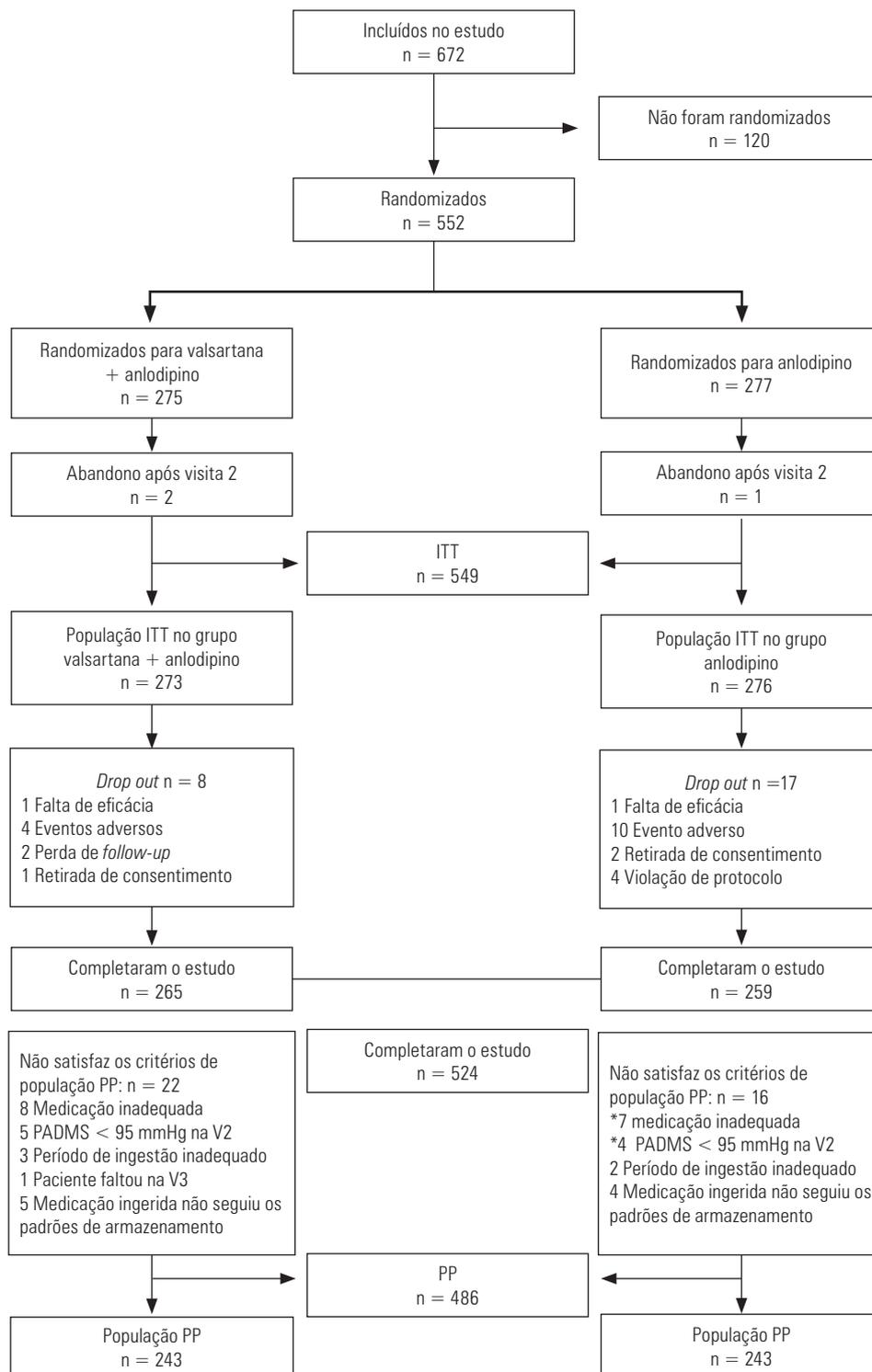
Para a análise da eficácia primária [PADMS] na visita 4, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. Construiu-se um intervalo de confiança de 95% para a diferença média entre os tratamentos. Para as variáveis secundárias, também se aplicou um teste de proporção, e seu respectivo intervalo de confiança foi construído a um nível de significância de 95%¹⁹. Finalmente, as análises intragrupo foram realizadas usando o teste t de Student.

RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Um total de 672 pacientes foi admitido no estudo na visita 1 e 552 foram randomizados (Figura 2). Dos 120 pacientes que não foram randomizados, as razões mais comuns para a des-

continuação foram problemas administrativos, PADMS inferior a 95 mmHg na visita 2 ou resultados laboratoriais anormais. Três pacientes adicionais foram descontinuados do estudo após a visita 2, mas eles não chegaram a receber o medicamento do estudo. Portanto, a população intenção de tratar (ITT) foi formada por 549 pacientes.



PP: população per protocolo; ITT: população intenção de tratar.

Figura 2. Disposição da população de pacientes no estudo.

A população ITT foi constituída por 273 pacientes no grupo de tratamento V80A5 (88 homens, 185 mulheres; idade média [DP] de 54,0 [9,6] anos) e 276 no grupo de tratamento A5 (95 homens, 181 mulheres; idade média [DP] de 54,2 [9,4] anos). Diabetes melito do tipo 2 (15,0% e 12,6%, no V80A5 e A5, respectivamente) e dislipidemia (43,7% e 48,5%, no V80A5 e A5, respectivamente) foram as condições comórbidas mais freqüentes. Os grupos de tratamento se mostraram homogêneos com relação a idade, peso, estatura e etnia. As características demográficas dos dois grupos são apresentadas na Tabela 1.

No basal (visita 2, semana 0), as médias (DP) da PAS e PAD foram, respectivamente, 155,8 (11,8) e 100,3 (3,8) mmHg no grupo V80A5 e 154,2 (11,4) e 99,9 (3,4) mmHg no grupo A5. A freqüência cardíaca expressa como a mediana e seu IC de 95% foi 76 (47-108) e 76 (50-108) bpm nos grupos V80A5 e A5, respectivamente.

Tabela 1. Características demográficas no basal (população ITT)

Variável	V80A5 (n = 273)	A5 (n = 276)
Idade, anos		
Média (DP)	54,0 ± 9,6	54,2 ± 9,4
Limites	24-70,3	24-70,2
Sexo (%)		
Homens	32,2	34,4
Mulheres	67,8	65,6
Estatura, cm		
Média (DP)	160 (10)	160 (9)
Limites	139-190	137-186
Peso, kg		
Média (DP)	74,1 (14)	73,7 (13,9)
Limites	45,4-121,9	42,7-117
Etnia, %		
Brancos	46,2	52,5
Multirracial	31,1	27,2
Afro-brasileiros	22,0	18,8
Asiáticos	0,7	1,5

V80A5: valsartana 80 mg mais anlodipino 5 mg; A5: anlodipino 5 mg.

EFICÁCIA

VARIÁVEL DE EFICÁCIA PRIMÁRIA

Os resultados da variável primária de eficácia mostraram que os dois grupos apresentaram reduções estatisticamente significantes na PADMS ($p < 0,0001$) ao final do período de tratamento do estudo. No grupo de tratamento V80A5, a PADMS foi reduzida para 84,8 (8,6) mmHg, uma redução de aproximadamente 15,4% (15,3 mmHg). No grupo de tratamento A5, também observamos

redução estatisticamente significativa nos níveis da PADMS para valores de 86 (7,6) mmHg, $p < 0,0001$, uma redução de aproximadamente 13,7% (13,7 mmHg) ao final do estudo. A variação média na PADMS no grupo de tratamento V80A5 (na população ITT) foi estatística e significativamente maior que no grupo de tratamento A5 ($p < 0,05$), como mostra a figura 3.

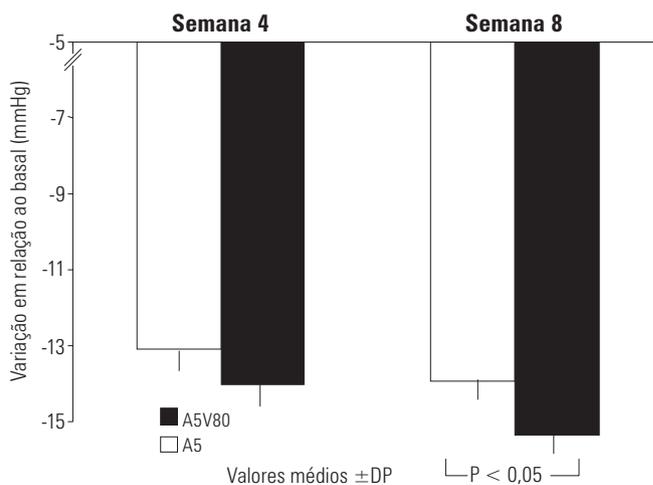


Figura 3. Variação em relação ao basal na média da PAD na posição sentada, nas semanas 4 e 8, respectivamente, com valsartana 80 mg mais anlodipino 5 mg (barras fechadas) e anlodipino 5 mg em monoterapia (barras abertas).

VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS DE EFICÁCIA

Os efeitos sobre a PA sistólica na posição sentada também foram significativamente maiores no grupo de tratamento V80A5 que no grupo A5 no final do estudo. No grupo V80A5, houve redução de 23,9 mmHg em relação ao basal (155,8 [11,8] para 131,9 [14,5], $p < 0,0001$), correspondendo a uma variação de 15,3%. No grupo de tratamento A5, houve redução de 19,9 mmHg (154,2 [11,4] para 134,4 [12,8], $p < 0,0001$) e variação percentual de 12,9. A variação média na PASMS também foi estatisticamente maior no grupo V80A5 que no grupo A5 ($p < 0,0001$) (Figura 4).

Para os valores de PA na posição ortostática, observaram-se reduções semelhantes nos dois grupos ao final do estudo. No grupo V80A5, houve redução de 23,6 mmHg na PA sistólica (de 155,2 [12,5] para 131,6 [15,0] mmHg, $p < 0,0001$) e de 14,4 mmHg na PA diastólica (de 100,6 [4,9] para 86,3 [9,5] mmHg, $p < 0,0001$). No grupo de tratamento A5, houve redução de 19,5 mmHg na PA sistólica (de 153,7 [12,5] para 134,2 [13,7] mmHg, $p < 0,0001$) e 12,5 mmHg na PA diastólica (de 99,9 [4,3] para 87,4 [9,4] mmHg, $p < 0,0001$). As diferenças médias na posição ortostática entre grupos foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$) a favor do grupo de tratamento V80A5 para a PAS, mas não se detectou nenhuma diferença para a PAD.

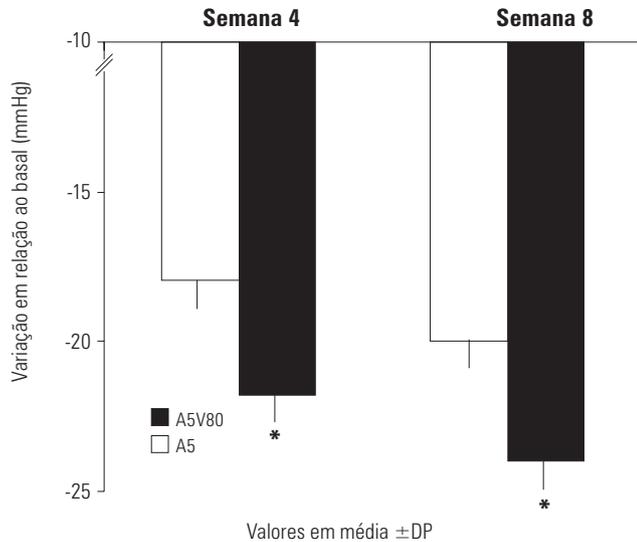


Figura 4. Variação em relação ao basal na média da PAS na posição sentada nas semanas 4 e 8, respectivamente, com valsartana 80 mg mais anlodipino 5 mg (barras fechadas) e anlodipino 5 mg, em monoterapia (barras abertas). Os asteriscos indicam diferença significativa entre os grupos com valor de $p < 0,001$.

As taxas de resposta na população ITT foram estatisticamente similares entre os dois grupos de tratamento. A taxa geral de resposta na pressão arterial diastólica foi de 77,7% vs. 72,8% nos grupos V80A5 e A5, respectivamente, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Usando um critério mais conservador, 71,1% dos pacientes indicados para o grupo V80A5 atingiram PADMS < 90 mmHg, enquanto com o emprego de um critério mais rigoroso (PAD < 85 mmHg), 55,3% dos pacientes no grupo V80A5 atingiram a meta de PA e 49,3% dos pacientes no grupo A5, PADMS < 85 mmHg. Considerando apenas o controle pressórico (PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg), 65,9% dos pacientes no grupo V80A5 alcançaram essa meta, enquanto no grupo A5 isso ocorreu em 62,2% dos pacientes, com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$) (Figura 5).

A avaliação do edema periférico por meio do deslocamento da água nos grupos de tratamento V80A5 ou A5 não mostrou diferença entre os grupos. Ambos os regimes de tratamento resultaram em redução no deslocamento de volume inferior a 1% em relação ao basal. Não se observaram diferenças na frequência cardíaca ao longo de todo o estudo. Parâmetros laboratoriais e ECG não mostraram nenhuma alteração clinicamente significativa ao longo do estudo.

Ambos os regimes de tratamento demonstraram um perfil de tolerabilidade satisfatório. As taxas de EA relacionadas ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos, 111 versus 98 eventos relatados nos grupos A5 e V80A5, respectivamente. Edema periférico e dor de cabeça foram os eventos adversos

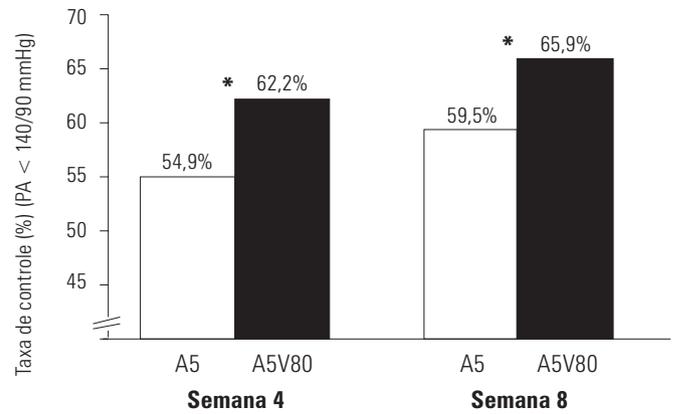


Figura 5. Taxas de controle (PAS/PAD < 140/90 mmHg) nos grupos de tratamento A5 e V80A5, respectivamente, nas semanas 4 e 8. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre os grupos de monoterapia e terapia combinada, com valor de $p < 0,05$.

mais freqüentemente relatados. Edema foi relatado por 11% dos pacientes no grupo de tratamento V80A5 comparado a 13% no grupo A5 (NS). Outros eventos adversos freqüentemente relatados foram dislipidemia, tontura e dor nas costas (em menos de 1%). A descontinuação em função de eventos adversos ocorreu em 9 pacientes randomizados para o grupo de tratamento A5 e em 4 pacientes no grupo V80A5 (NS).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo nacional, multicêntrico, aberto, randomizado e planejado para comparar, em uma população de pacientes hipertensos brasileiros, a eficácia anti-hipertensiva e o perfil de segurança de uma combinação de baixa dose de valsartana, um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) combinado a anlodipino, um bloqueador dos canais de cálcio (BCC), comparado a anlodipino isoladamente.

Nossos dados mostraram que valsartana mais anlodipino resultaram numa redução mais significativa da pressão arterial sistólica e da diastólica que o anlodipino usado como monoterapia durante um período de tratamento de 8 semanas. De fato, esse efeito sobre a redução na pressão arterial já era passível de ser evidenciado 4 semanas após a randomização com uma continuidade da redução pressórica até o final do estudo. A redução na PADMS na semana 4 no grupo de tratamento V80A5 era de 14 (7) mmHg, com redução adicional de 1,3 mmHg até a semana 8, enquanto no grupo A5 a principal redução foi observada no início do estudo (13,1 [7,0] mmHg, semana 4) com redução adicional de apenas 0,4 mmHg até a semana 8. Observou-se o mesmo perfil para a pressão sistólica média na posição sentada.

Dados prévios já haviam mostrado que a combinação de BRA com BCC é uma boa opção para o tratamento em longo prazo

de pacientes com hipertensão arterial leve a moderada, assim como de pacientes hipertensos em estágio 2^{20,21}.

O benefício desse regime terapêutico relaciona-se ao mecanismo de ação anti-hipertensivo aditivo quando esses dois medicamentos são combinados, assim como a seu efeito protetor para eventos cardiovasculares. Sabe-se que os BCC são vasodilatadores arteriais potentes que promovem redução precoce nos níveis pressóricos; os BRAs são conhecidos por terem um efeito similar na pressão arterial, por exercerem um papel cardioprotetor e nefroprotetor, e para a vasculatura de modo geral, ao bloquearem o sistema renina-angiotensina, protegem, desta forma, os pacientes hipertensos de eventos cardiovasculares²²⁻²⁴.

Essa combinação permitiu uma significativa otimização na eficácia da redução pressórica em relação à monoterapia com anlodipino, sem incremento nos efeitos adversos.

Como resultado da redução pressórica eficaz, ambos os tratamentos atingiram altas taxas de resposta com 77% dos pacientes no tratamento da combinação, mostrando níveis diastólicos menores que 90 mmHg e 72,3% naqueles randomizados para anlodipino. Além disso, o controle da pressão arterial não se fundamenta apenas em níveis diastólicos, visto que, em indivíduos acima dos 50 anos, o controle da pressão arterial sistólica se mostra mais relevante². Setenta por cento e 63% de nossos pacientes que tinham idade média superior a 50 anos nos grupos V80A5 e A5, respectivamente, atingiram níveis pressóricos inferiores a 140 mmHg ao final do estudo, o que confirma o benefício do uso de um tratamento combinado de modo a melhorar as taxas gerais de controle pressórico.

Além disso, os resultados são relevantes para países cujas populações diferem daquela de países europeus ou dos Estados Unidos, onde a maioria dos estudos em hipertensão costuma ser conduzida. A composição étnica da população do estudo é um excelente reflexo da população brasileira.

O último censo brasileiro¹⁴ forneceu uma porcentagem geral de brancos na faixa de 54%, negros numa faixa de 6% e etnia mista (principalmente negros/brancos) na faixa de 38%. Apesar de as distinções étnicas e atribuições terem uma característica mais sociológica que biológica, devendo, portanto, ser interpretadas com cautela, o fato de a metade ou menos da população do estudo ter sido classificada como branca é notável.

Não se elucidou como os indivíduos miscigenados respondem ao tratamento anti-hipertensivo. No presente estudo, um número maior de pacientes negros e de etnia mista foi incluído no grupo de terapia combinada; contudo, eles atingiram um grau significativamente maior de redução adicional da PA que o grupo monoterapia. Assim, nossos dados mostram que a combinação de BRA/BCC é altamente eficaz em uma população de etnia muito variada e miscigenada.

Uma vantagem adicional da combinação de tratamentos anti-hipertensivos é que as doses podem ser mantidas relativamente baixas, o que confere melhor tolerabilidade ao mesmo tempo que aumenta a eficácia em comparação aos regimes comumente usados em monoterapia.

Esse argumento é mais relevante para as terapias com BCC que para os BRAs, uma vez que os BRAs são amplamente reconhecidos por terem um perfil de tolerabilidade semelhante ao do placebo¹¹. Os bloqueadores dos canais de cálcio, quando usados em altas doses, associam-se a taxas relativamente mais altas de edema. No presente estudo, observamos um número menor de pacientes que relatou edema de tornozelo no grupo V80A5 que no grupo A5.

Esse achado é consistente com o mecanismo de ação descrito para os BRAs que envolve uma vasodilatação mais completa (venosa e arterial) que o anlodipino, onde ocorre uma vasodilatação predominantemente arterial. Além disso, atribui-se estimulação simpática secundária aos BCCs, levando a uma liberação aumentada de catecolaminas e, conseqüentemente, mais vasoconstrição^{9,25}. Um outro estudo recentemente publicado avaliou o efeito de valsartana 160 mg ou anlodipino 10 mg isoladamente, ou suas combinações no efeito do volume tornozelo-pé e pressão do tecido subcutâneo pré-tibial.

Os autores observaram que a monoterapia com anlodipino aumentava de forma significativa tanto o volume tornozelo-pé como a pressão do tecido subcutâneo pré-tibial, mas não a valsartana como monoterapia, e a combinação dessa combinação de doses mais altas produziu um aumento menos pronunciado no volume tornozelo-pé e na pressão do tecido subcutâneo pré-tibial que o anlodipino isoladamente.

Os autores concluíram que os BRAs se contrapõem parcialmente às alterações microcirculatórias responsáveis pela formação de edema induzido pelos bloqueadores dos canais de cálcio²⁶. Esta é uma observação interessante que sugere a existência de benefícios na tolerabilidade mediante a combinação de doses baixas de BCCs e BRAs, fazendo que os BCC sejam ainda mais bem tolerados do que a mesma dose em monoterapia.

Seria interessante avaliar o controle em longo prazo da PA com o mesmo regime anti-hipertensivo, como o usado neste estudo. Espera-se que uma eficácia adicional sem a adição de efeitos colaterais obtida mediante a combinação de valsartana com anlodipino como terapia inicial se traduza em melhor controle pressórico em longo prazo comparado às monoterapias em doses mais altas.

Nossos dados mostraram que a combinação de valsartana e anlodipino em doses relativamente baixas é eficaz na obtenção das metas do controle pressórico em uma grande parcela de pacientes hipertensos brasileiros, uma população com etnia mista, com bom perfil de tolerabilidade.

Declaração de conflito de interesses: Dr. Wille Oigman recebe honorários referentes à pesquisa clínica da Novartis, Pfizer, Boehringer, Astra-Zeneca e Sanofi-Aventis e por palestrar em conferências organizadas pela Novartis, Boehringer e Pfizer. Dr. Fernando A. Almeida recebe honorários referentes à pesquisa clínica da Novartis, Boehringer e Sanofi-Aventis e por palestrar em conferências organizadas pela Novartis.

Dr. Abrão Abuhab e Pelle Stolt trabalham para a Novartis.

Dra. Frida L. Plavnik não tem conflito de interesses com as indústrias farmacêuticas e Dra. Suely Goldflus trabalhava na Novartis na época da realização do estudo.

REFERÊNCIAS

- McInnes GT. Hypertension control – An old song resung. *Blood Pressure* 2004;13:69-71.
- 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.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens* 2003;5:291-4, 297.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, *et al.*; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, *et al.* Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *Journal of Human Hypertension* 2004;18:139-85.
- Pouter N. Are current therapies for hypertension achieving their goal? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7(Suppl)2:S3-6.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, *et al.* Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427-33.
- 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.
- Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2004;47:34-57.
- See S. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2001;2(11):1795-804.
- Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, *et al.*; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.
- Weir MR, Smith DHG, Neutel JM, *et al.* Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: relation to salt intake. *Am J Hypertens* 2001;14:665-71.
- (IBGE) IBGE. Demographic Census 2000. In: <<http://www1.ibge.gov.br/home>>; 2000. Accessed July 29 2005.
- Franco RJ, Goldflus S, McQuitty M, *et al.* Efficacy and tolerability of the combination valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in a mild-to-moderately hypertensive Brazilian population. *Blood Press* 2003;Suppl 1(2):41-7.
- The World Medical Association. Declaration of Helsinki 2002: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2002; <<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>>.
- Perloff D, Grim C, Flack J, *et al.* Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-70.
- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2002; pp. 1-40.
- Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, *et al.* *Applied Linear Statistical Models*. 3. ed. Boston: WCB MacGraw-Hill, 1996.
- Kohlmann Jr O, Oigman W, Mion Jr D, *et al.* The “LOTHAR” Study: Evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:39-51.
- Poldermans D, Glazer R, Karagiannis 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. *Clinical Therapeutics* 2007;29:279-89.
- Weber MA. Angiotensin receptor blockers and the cardiovascular continuum: what future is indicated by recent successes? *Eur Heart J* 2003;5:C1-C4.
- Volpe M. Hypertension therapy: mixing, matching, and meeting targets. *Adv Ther* 2004; 21(2):107-22.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
- van Hamesvelt HW, Kloke HJ, de Jong DJ, *et al.* Oedema formation with the vasodilators nifedipina and dyazoxide: direct local effect or sodium retention. *J Hypertens* 1996;14(8):1041-5.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G, *et al.* Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220-4.