
Nifedipina no tratamento da hipertensão arterial: o fim da controvérsia?

Flávio Danni Fuchs

Resumo

A implicação de nifedipina de pronta liberação com maior risco de infarto do miocárdio, comparativamente a outros anti-hipertensivos, principiou o questionamento da interpretação de que fármacos com efeito hipotensor equivalente são equieficazes em prevenir eventos clínicos. Em dois ensaios clínicos menores e em dois grandes estudos de prevenção primária de eventos cardiovasculares

em pacientes hipertensos, o *STOP-2* e o *INSIGHT*, acumularam-se evidências de que a própria nifedipina de liberação lenta e outros antagonistas do cálcio diidropiridínicos são menos eficazes que outros anti-hipertensivos para prevenir infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. À luz desses achados, esse grupo de fármacos anti-hipertensivos perde prioridade como primeira opção anti-hipertensiva, devendo ser reservados para pacientes não-controlados pela primeira opção.

Palavras-chave: Nifedipina; Antagonistas do cálcio; Risco de cardiopatia isquêmica.

Recebido: 26/05/01 – Aceito: 08/06/01

Rev Bras Hipertens 8: 230-3, 2001

Há cinco anos, encerrávamos uma revisão sobre a controvérsia da nifedipina¹ concordando com uma moratória postulada conjuntamente por editores dos periódicos líderes em hipertensão arterial², na qual requeriam aguardar o resultado de novos estudos para formar um juízo definitivo sobre o tema. Na época, a controvérsia provinha principalmente dos resultados de um estudo não-experimental, de delineamento de casos e controles, no

qual se identificara maior probabilidade de pacientes hipertensos acometidos de infarto do miocárdio estarem usando, antes do evento, nifedipina de pronta liberação em vez de diurético, betabloqueador ou inibidor da enzima de conversão da angiotensina³. Os organismos reguladores dos Estados Unidos posicionaram-se, então, pela restrição do emprego do fármaco⁴, decisão nunca tomada pelos órgãos equivalentes no Brasil.

Nestes cinco anos, publicaram-se inúmeros estudos e opiniões sobre o tema, incluindo novos estudos de caso, controles e ensaios clínicos de diferentes tamanhos e objetivos. Esses estudos estenderam o enfoque, internacionalmente, para uma questão pertinente a todos os anti-hipertensivos e não somente à nifedipina. Por essa questão se indaga se o efeito redutor da pressão arterial pode ser aceito como desfecho substituto satisfatório

Correspondência:

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2.350
CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS
Telefax: (0xx51) 3316-8420

dos reais efeitos que interessam no tratamento da hipertensão arterial, a redução do risco cardiovascular. Quando se agruparam os pacientes tratados nos grandes e clássicos ensaios clínicos de acordo com a primeira opção anti-hipertensiva empregada, emergiu nítida superioridade de diuréticos em baixa dose sobre diuréticos em alta dose e betabloqueadores para a prevenção de cardiopatia isquêmica⁵. Esse achado, incorporado pelo último relatório do Joint National Committee⁶, reforçou a idéia de que nem todos os hipotensores detêm eficácia similar na prevenção de eventos clínicos.

Vários ensaios clínicos mais recentes compararam diferentes anti-hipertensivos quanto ao efeito preventivo de eventos clínicos. Duas metanálises recentes desses ensaios chegaram a conclusões antagônicas, apesar de analisarem praticamente os mesmos estudos. Na metanálise de Pahor et al. concluiu-se que os antagonistas do cálcio diidropiridínicos foram inferiores a outros anti-hipertensivos⁷. A outra revisão, feita pelos autores de muitos dos ensaios clínicos originais, concluiu que por hora ainda não há evidência clara de superioridade de qualquer grupo de fármacos anti-hipertensivos⁸.

A conclusão díspare dessas revisões demonstra que as metanálises ainda não estão captando diferenças inequívocas de eficácia entre as diferentes intervenções. A avaliação separada desses ensaios clínicos, por outro lado, sugere fortemente que não só a nifedipina de pronta liberação, como a de liberação entérica e outros antagonistas do cálcio diidropiridínicos são menos eficazes que outros anti-hipertensivos para prevenir eventos coronarianos e insuficiência cardíaca.

A nitrendipina, um representante de longa ação, foi superior a placebo em ensaio clínico europeu em pacientes com hipertensão sistólica iso-

lada⁹. A magnitude de efeito foi similar à observada muitos anos antes em pacientes com hipertensão sistólica isolada nos Estados Unidos, com terapia baseada em diurético¹⁰. O ensaio clínico europeu é tido por muitos como demonstrativo da utilidade de antagonistas do cálcio, mas cabe lembrar que demonstrou a superioridade deste sobre o placebo, não comparando o efeito da nitrendipina com outros anti-hipertensivos.

Dois ensaios clínicos dirigidos a avaliar o efeito de anti-hipertensivos sobre a progressão de nefropatia diabética observaram incidência aumentada de eventos isquêmicos nos pacientes tratados com o antagonista do cálcio comparativamente aos tratados com um inibidor da ECA^{11,12}. Apesar de reproduzirem, no contexto de ensaio clínico, os achados dos primeiros estudos de casos e controles, não foram definitivos, pois tinham pequeno tamanho para avaliar eventos clínicos e, principalmente, tinham na avaliação de incidência desses eventos somente hipóteses secundárias de pesquisa.

Três grandes ensaios clínicos mais recentes permitiram a comparação de antagonistas do cálcio com outros anti-hipertensivos. O *NORDIL* comparou diltiazem com tratamento convencional (betabloqueador, principalmente, ou diurético), demonstrando eficácia similar de ambas as intervenções sobre o desfecho composto de doença cerebrovascular e coronariana fatal e não-fatal¹³. A grande diferença farmacodinâmica entre o diltiazem e os antagonistas diidropiridínicos, entretanto, impede a projeção dos resultados do *NORDIL* para os antagonistas do cálcio como grupo único.

O estudo conhecido pelo acrônimo *STOP-2*¹⁴ comparou um tratamento novo, constituído por um inibidor da ECA (enalapril ou lisinopril) ou um antagonista do cálcio (felodipina ou isradipina) com um tratamento convencional, constituído por um de

três betabloqueadores ou diurético. O protocolo previa a comparação primária entre tratamento convencional e novo tratamento e a comparação secundária entre os dois novos tratamentos. Não houve diferença significativa entre os tratamentos convencional e novo quanto à prevenção de vários eventos clínicos. A conclusão dos autores, de que novas e velhas drogas são equivalentes em seus efeitos preventivos de eventos clínicos, não se fundamenta nos dados apresentados. O primeiro deles, reconhecido pelos autores na discussão, é a vantagem de inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio quanto à prevenção de infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca, analogamente ao demonstrado nos dois ensaios clínicos anteriormente comentados^{11,12}. Além disso, só uma proporção não especificada de pacientes tratados com drogas convencionais recebeu diuréticos mais eficazes que betabloqueadores para a prevenção de eventos coronarianos⁵. O pindolol, um betabloqueador com atividade intrínseca parcial, vinculado ao aumento de incidência de eventos isquêmicos cardíacos em um antigo estudo de prevenção primária¹⁵, constituía-se em uma das opções do tratamento convencional, tendo sido utilizado por uma proporção não especificada de pacientes. Nossas críticas à interpretação desse estudo foram publicadas, sendo praticamente ignoradas pelos autores na réplica¹⁶.

O *INSIGHT* permitiu comparar a nifedipina de longa ação (com dispositivo de lenta liberação entérica, a apresentação OROS no Brasil) com uma associação de diurético tiazídico (hidroclorotiazida) com um diurético poupador de potássio (amilorida)¹⁷, alocados em condição duplo-cega. A formulação de liberação entérica visa a prevenir a taquicardia reflexa, produzida pela nifedipina convencional, possivelmente mediadora de alguns

de seus efeitos indesejáveis. Os principais resultados estão apresentados na figura 1. Como pode se observar ali, houve incidência relativamente similar de diversos desfechos clínicos nos pacientes tratados com uma ou outra opção, com exceção de infarto do miocárdio fatal e insuficiência cardíaca não-fatal mais freqüentes entre os tratados com nifedipina. Aproximadamente 23% dos pacientes abandonaram a nifedipina (principalmente devido a edema intolerável) *versus* 16% de abandono no grupo tratado por diuréticos (por razões diversas). Entre os que permaneceram no estudo, houve maior incidência de alguns efeitos metabólicos laboratoriais nos pacientes tratados com diuréticos.

O estudo *INSIGHT* atendeu a todos os pressupostos técnicos de realização de um ensaio clínico randomizado, exceto quanto à apresentação de resultados e divulgação. Por exemplo, os resultados principais, os eventos morbidos e fatais, só aparecem na figura

1 do trabalho publicado e são tratados superficialmente no texto. Neste, destaca-se a diferença de efeitos adversos entre os que toleraram os tratamentos, certamente um achado muito secundário, pois de pequena repercussão clínica e enviesado pela maior taxa de abandono no grupo da nifedipina. À luz do tema dessa revisão, certamente é o *INSIGHT* o estudo mais importante para responder à questão-título, pois demonstra que a nifedipina, mesmo em formulação de liberação lenta, não suplanta diuréticos em baixa dose como primeira escolha anti-hipertensiva.

Conclusão

Os estudos comentados demonstram que a observação não-experimental de Psaty et al.³ tinha captado uma real diferença entre anti-hipertensivos, desfavorável para a nifedipina e congêneres. Esses achados não significam que nifedipina de longa ação ou outros antagonistas do cálcio

diidropiridínicos confirmam risco cardiovascular, pois são certamente superiores ao não-tratamento ou a placebo. É possível, inclusive, que utilizadas como segunda ou terceira droga possam ser particularmente úteis. A hidralazina, a terceira droga empregada no primeiro e clássico estudo em que se demonstrou a intensa proteção cardiovascular propiciada pelo tratamento medicamentoso de hipertensos graves¹⁷, guarda certamente alguma similitude farmacodinâmica (de efeito) com esses antagonistas do cálcio. Por hora, entretanto, enquanto não se comparam as segundas ou terceiras opções em ensaios clínicos bem-desenhados, parece que não devem ser empregados como fármacos de primeira linha na maioria dos pacientes com hipertensão arterial, pois pelo menos diuréticos em baixa dose e inibidores da ECA parecem superiores em termos de prevenção de morbidade cardiovascular.

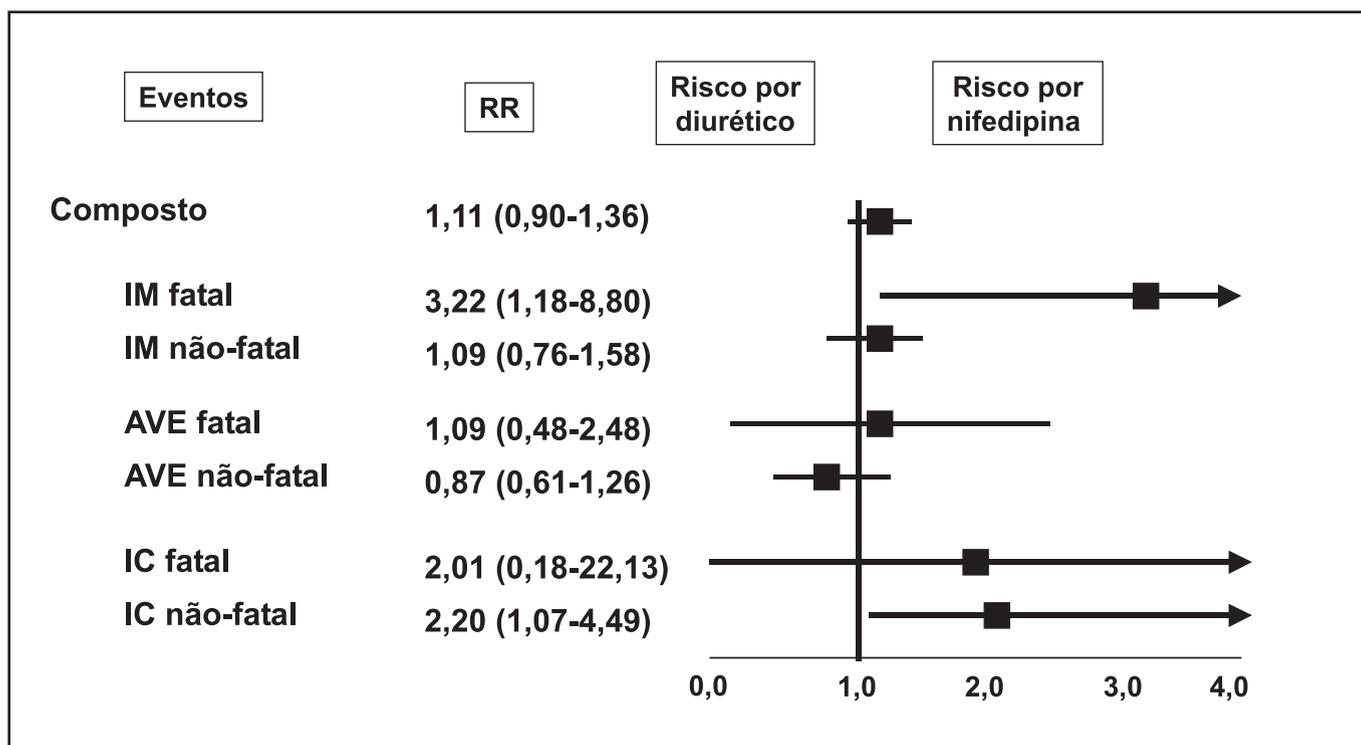


Figura 1 – Risco relativo (com intervalo de confiança de 95%) para eventos clínicos em pacientes tratados com nifedipina de longa ação ou diuréticos no *INSIGHT* (adaptado de Brown MJ et al. *Lancet* 356: 366, 2000).

Abstract

Nifedipine in the treatment of hypertension: a controversy at ending?

The identification that the fast releasing presentation of nifedipine was associated with risk of myocardial infarction, in comparison with other antihypertensive drugs, questioned the interpretation that a blood pressure lowering effect is a valid surrogate endpoint for antihypertensive drugs. The

results of two small clinical trials and two large trials, that aimed to evaluate the primary prevention of cardiovascular events by antihypertensive drugs, *STOP-2* and *INSIGHT*, showed that nifedipine and other dihydropyridines were less effective in terms of prevention of myocardial infarction and heart failure. Taking together, the results of these trials show that dihydropyridine calcium channel blockers should not be used as the first antihypertensive option, being reserved as the second or third step in patients not controlled by the first option.

Keywords: Nifedipine; Calcium channel blockers; Coronary heart disease risk.

Rev Bras Hipertens 8: 230-3, 2001

Referências

- Fuchs FD. Restrições para uso de nifedipina nos Estados Unidos: uma revisão dos fatos. *Arq Bras Cardiol* 67: 267-9, 1996.
- Frolich ED, Zanchetti A. Antihypertensive therapy: safety and efficacy of drug and publications. *Hypertension* 27: 317-18.2, 1996.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. *JAMA* 274: 620-5, 1995.
- McCarthy M. US NIH issues warning on nifedipine. *Lancet* 346: 589-90, 1995.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 277: 739-45, 1997.
- JOINT NATIONAL COMMITTEE: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC). *Arch Intern Med* 157: 2413-45, 1997.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg C. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 356: 1949-54, 2000.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356: 1955-64, 2000.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-64, 1997.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265: 3255-64, 1991.
- Estacio RO, Barriet W, Jeffers MS, Hiatt WB, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-52, 1998.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril *Versus* Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21: 597-603, 1998.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356: 359-65, 2000.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354: 1751-6, 1999.
- Strandberg TE, Salomaa UV, Naukkarinen VA et al. Cardiovascular morbidity and multifactorial primary prevention: fifteen-year follow-up of the Helsinki Businessmen Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 5: 7-15, 1995.
- Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet* 355: 651, 2000.
- Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 53: 335-42, 2000.