

Revista Brasileira de  

**HIPERTENSÃO**  
 Brazilian Journal of Hypertension

**PUBLICAÇÕES DE 2005**

Número 1 – Janeiro / Março  
**Variabilidade da pressão arterial:  
 aspectos fisiopatológicos e clínicos**  
 Rubens Fazan Júnior

Número 2 – Abril / Junho  
**Bases farmacológicas para o  
 tratamento da hipertensão arterial**  
 Zuleica Bruno Fortes

Número 3 – Julho / Setembro  
**Síndrome metabólica**  
 Heno Ferreira Lopes

Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial:  
 fisiopatologia e implicações terapêuticas**  
 Hélio César Salgado

**PUBLICAÇÕES DE 2004**

Número 1 – Janeiro / Março  
**Estudos que mudaram paradigmas na Hipertensão**  
 Evandro Tinoco Mesquita

Número 2 – Abril / Junho  
**Nutrição e Hipertensão Arterial**  
 Estelamaris Tronco Monego e Paulo César Veiga Jardim

Número 3 – Julho / Setembro  
**Rigidez Arterial**  
 Marcos Vinícius B. Malachias

Número 4 – Outubro / Dezembro  
**Hipertensão Refratária**  
 Fernando Antônio de Almeida

**EXPEDIENTE****Editor**

Fernando Nobre

**Editores-Assistentes**

Álvaro Avezum  
 Andréa Araújo Brandão  
 Celso Amodeo  
 Flávio D. Fuchs  
 Marcelo Correia  
 Nereida Kilza da Costa Lima  
 Rubens Fazan Júnior

**Editor Convidado**

**Suplemento 1, 2005**  
 Osvaldo Kohlmann Jr

**Secretária Executiva**

Aparecida Luiza Rufato

**Conselho Editorial**

Álvaro Avezum (SP)	Dante M. A. Giorgi (SP)	Hélio C. Salgado (SP)	Marcus V. B. Malachias (MG)
Antônio Carlos P. Barreto (SP)	Décio Mion Júnior (SP)	Hilton Chaves Jr. (PE)	Michel Batlouni (SP)
Antônio Carlos P. Chagas (SP)	Edgard P. Melo (PE)	Ínes Lessa (BA)	Odair Marson (SP)
Antônio S. Sbissa (SC)	Eduardo B. Coelho (SP)	Joel Heimann (SP)	Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)
Armênio C. Guimarães (BA)	Eduardo M. Krieger (SP)	Jorge Pinto Ribeiro (RS)	Paulo César B. Veiga Jardim (GO)
Ayrton Pires Brandão (RJ)	Eliudem G. Lima (ES)	José Antonio F. Ramirez (SP)	Paulo Toscano (PA)
Carlos Alberto Machado (SP)	Emílio A. Francischetti (RJ)	José Eduardo Krieger (SP)	Rafael Leite Luna (RJ)
Celso Amodeo (SP)	Flávio D. Fuchs (RS)	José Gastão R. Carvalho (PR)	Robson A. S. Santos (MG)
Celso Ferreira (SP)	Gilson Soares Feitosa (BA)	José Márcio Ribeiro (MG)	Rogério Baumgratz de Paula (MG)
Dalton Vassalo (ES)	Hélio B. Silva (SP)	Maurício Wajngarten (SP)	Wille Oigman (RJ)

## Sociedade Brasileira de Cardiologia



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

<i>Presidente</i>	Antônio Felipe Simão
<i>Presidente-Futuro</i>	José Pércles Esteves
<i>Presidente-Passado</i>	Juarez Ortiz
<i>Vice-Presidente</i>	Dário Celestino Sobral Filho
<i>Diretor Administrativo</i>	José Geraldo de Castro Amino
<i>Diretor de Relações Governamentais</i>	Oscar Francisco Sanchez Osella
<i>Diretor Financeiro</i>	César Cardoso de Oliveira
<i>Diretor de Comunicação</i>	Carlos Eduardo Suaide Silva
<i>Diretor de Qualidade Assistencial</i>	Fábio Sândoli de Brito
<i>Diretor Científico</i>	Dikran Armaganijan
<i>Diretor Executivo da SBC/FUNCOR</i>	Raimundo Marques Nascimento Neto
<i>Diretor de Relações com Estaduais e Regionais</i>	José Benedito Buhatem
<i>Coordenador de Normatizações e Diretrizes</i>	Jorge Ilha Guimarães
<i>Coordenador dos Departamentos</i>	Jadelson Pinheiro de Andrade

### **Conselho Fiscal**

<i>Membros Efetivos</i>	Aristóteles Comte de Alencar Filho João David de Souza Neto Paulo Ernesto Leães
<i>Membros Suplentes</i>	Mauricio Batista Nunes Renato Abdala Karam Kalil Ricardo Quental Coutinho



### *Diretoria (Biênio 2004/2005)*

<i>Presidente</i>	Marco Antônio Mota Gomes
<i>Vice-Presidente</i>	Andrea Araujo Brandão
<i>Secretário</i>	Oswaldo Passarelli Junior
<i>Tesoureiro</i>	Marcio Kalil

Revista Brasileira de  
**HIPERTENSÃO**  
Brazilian Journal of Hypertension

S4 **CARTA DO EDITOR**

**APRESENTAÇÃO**

- S5 Associações fixas de anti-hipertensivos: a nova tendência  
*Artur Beltrame Ribeiro*

**ARTIGOS ORIGINAIS**

- S7 Estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 – o estudo EMBATES  
*Marco Antonio Mota Gomes, Paulo César V.B. Jardim, Altamiro Reis, Wille Oigman, Osvaldo Kohlmann Jr*
- S16 Estudo aberto, não-comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lípidos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES  
*Wille Oigman, Rogério Baumgratz de Paula, Andrea Araujo Brandão, Gilson Soares Feitosa, Osvaldo Kohlmann Jr*
- S23 Estudo aberto não-comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES  
*Roberto D. Miranda, Marco Antonio Andrade, Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, Frida Liane Plavnik, Osvaldo Kohlmann Jr*
- S32 Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – subestudo do estudo EMBATES  
*Rosângela Milagres, Marcelo Hiroshi Uehara, Maria Teresa Zanella, Frida Liane Plavnik, Osvaldo Kohlmann Jr*
- S42 Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado a clortalidona e atenolol, no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES  
*Roberto Jorge da Silva Franco, José Márcio Ribeiro, Fernando Antonio Almeida, Frida Liane Plavnik, Osvaldo Kohlmann Jr*
- S51 Avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2  
*Natalino Salgado Filho, Maria das Dores Acioly de Lima, Rogério Andrade Mulinari, Wille Oigman, Osvaldo Kohlmann Jr*



**E**ste **Suplemento** (número 1, 2005) da **Revista Brasileira de Hipertensão** traz artigos originais produzidos no Brasil, por pesquisadores brasileiros, todos com larga experiência em pesquisa clínica.

São apresentados textos que abordam aspectos relevantes em hipertensão arterial e que seguramente contribuirão para um aprimoramento na compreensão de vários aspectos ligados ao tratamento da hipertensão arterial.

A cada dia mais informações têm sido acrescentadas com relação aos benefícios obtidos no tratamento da hipertensão arterial, com as associações fixas, via de regra em baixas doses de seus componentes.

Em recente metanálise conduzida por Law *et al.* (*BMJ* 2003;326:1427-34), conclui-se que a associação de baixas doses pode concorrer para o dobro da ação anti-hipertensiva das medicações empregadas isoladamente. Assim, em decorrência dessa avaliação pode-se chegar aos resultados abaixo apresentados com relação ao uso isolado de monoterapia e da associação fixa de drogas.

Com monoterapia

4% a 8% de redução no valor da pressão

PA de 160 x 95 mmHg

PAS = - 7 a 13 mmHg

PAD = - 4 a 8 mmHg

Com associação

8% a 15% de redução no valor da pressão

PA de 160 x 95 mmHg

PAS = - 12 a 22 mmHg

PAD = - 7 a 14 mmHg

Esses dados são apontados em diretrizes que orientam no sentido de utilizar-se as associações até mesmo como terapia inicial, sobretudo nos pacientes classificados com estágio II e III.

Uma análise importante da associação fixa de medicamentos anti-hipertensivos é feita com base em conclusões do Estudo Embate, além de outros aspectos peculiares decorrentes desse estudo, nesse **Suplemento**.

Assim, temos a convicção plena de que se trata de assunto de relevância para os leitores da **Revista Brasileira de Hipertensão**.

**Fernando Nobre**  
Editor

# Associações fixas de anti-hipertensivos: a nova tendência

Artur Beltrame Ribeiro<sup>1</sup>

Por um longo período de tempo, cientistas tentaram esclarecer “o mecanismo” responsável pela hipertensão arterial, assim como, farmacologistas da indústria farmacêutica tentaram descobrir “o medicamento” para o paciente hipertenso. Com o conhecimento acumulado desde a década de 1950, quando o aparecimento dos diuréticos tornou possível o tratamento generalizado da hipertensão arterial, ficou evidente que não há “o mecanismo” responsável pela hipertensão arterial, bem como, não há “o medicamento” mágico para o controle do paciente hipertenso.

A hipertensão arterial essencial é uma condição onde há desbalanço entre mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores, havendo o predomínio destes últimos. Tratar pacientes hipertensos significa restaurar o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição ou pelo menos diminuir o predomínio deste último. O grande número de agentes anti-hipertensivos, atualmente disponíveis, é um reflexo do esforço de se promover mais vasodilatação. Apesar do grande progresso na terapêutica anti-hipertensiva, que tornou possível a quase erradicação da hipertensão maligna, por exemplo, os resultados em termos de percentual de pacientes hipertensos controlados na população não são tão favoráveis como seria de se esperar<sup>1</sup>. Para alguns, esta constatação decorreria da necessidade de medicamentos ainda mais eficazes, enquanto que para outros, fatores relacionados à informação dos pacientes a uma melhor motivação dos médicos estaria limitando nossa eficácia terapêutica. Paralelamente a esta situação, está ficando cada vez mais evidente que, ao tratarmos nossos pacientes, devemos perseguir níveis mais baixos de pressão arterial, especialmente nos pacientes com maior risco. Assim, em nossa prática, não só temos que melhorar o percentual de pacientes controlados, como também devemos ser mais rigorosos, estabelecendo metas com menores

níveis tensionais do que as tradicionais. Como poderemos cumprir estes objetivos? Entendemos que a associação fixa de medicamentos pode ser uma boa resposta. Ao analisar-se os grandes estudos prospectivos, fica evidente que praticamente todos tiveram que recorrer à associação de medicamentos para o controle da pressão arterial<sup>2,3</sup>. Esta constatação reflete o caráter multifatorial da hipertensão arterial e confirma que a monoterapia, com qualquer classe de medicamentos anti-hipertensivos, só diminui as pressões sistólicas e diastólicas em 4% a 8% dos respectivos valores iniciais<sup>4</sup>. Assim, um paciente que apresentasse 160 x 95 mmHg apresentaria, sob tratamento em monoterapia, redução de 7 a 13 mmHg na pressão sistólica e de 4 a 8 mmHg na pressão diastólica. Este mesmo paciente, se tratado com combinação ou associação de dois anti-hipertensivos, apresentaria redução de 8% a 15% nos níveis pressóricos. Assim, teríamos redução de 12 a 22 mmHg na pressão sistólica e 7 a 14 mmHg na diastólica e o paciente atingiria a meta de normalização da pressão arterial.

## VANTAGENS NA ASSOCIAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

### MAXIMIZAR A EFICÁCIA

Ao combinar mecanismos anti-hipertensivos diferentes pode-se aumentar a probabilidade de obter um controle pressórico mais rapidamente e sair da faixa de 30% a 40% de normalização com monoterapia para 70% a 80%. Na associação, deve-se escolher o medicamento que complementa a ação anti-hipertensiva ao outro medicamento. Exemplo clássico está na combinação de um diurético, que tem sua ação anti-hipertensiva limitada pela ativação do sistema renina-angiotensina, com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (I-ECA) ou um bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA).

Recebido: 11/05/2005 Aceito: 10/06/2005

<sup>1</sup> Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Correspondência para: Rua Borges Lagoa, 960, Hospital do Rim e Hipertensão – 04038-001 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5087-8011; e-mail: artur.ribeiro@hrim.com.br

**MINIMIZAR OU ANTAGONIZAR EFEITOS COLATERAIS**

Ao utilizar associações pode-se obter melhor controle pressórico com doses menores, provocando menos efeitos colaterais. Além disso, um dos componentes pode minimizar os efeitos colaterais do outro: por exemplo, um betabloqueador pode diminuir a taquicardia de um antagonista de cálcio.

**FACILITAR A ADESÃO AO TRATAMENTO**

Com dois fármacos em um único comprimido, facilitamos a adesão ao tratamento. Conforme se sabe, o número de tomadas é um grande limitante da adesão ao tratamento<sup>5</sup>.

Quais as combinações sinérgicas no tratamento anti-hipertensivo?

Tendo em vista os mecanismos de ação sinérgicos e os resultados favoráveis obtidos de vários estudos, as associações eficazes que trazem benefício aos pacientes hipertensos estão listadas na tabela 1.

Observa-se que para melhor controle pressórico não se recomenda a associação diurético com antagonistas de cálcio e um I-ECA ou BRA com betabloqueadores. Evidentemente,

a associação de betabloqueador com I-ECA ou BRA é extremamente útil no tratamento da insuficiência cardíaca.

Neste suplemento da *Revista Brasileira de Hipertensão*, são apresentados os resultados da associação entre um antagonista de cálcio (anlodipino) e um inibidor da enzima conversora (enalapril).

A complementaridade destes dois anti-hipertensivos fica evidente. A associação fixa foi eficaz, comparável ao potente anti-hipertensivo anlodipino, porém, com dose menor deste agente. Outro benefício da associação, além da grande eficácia, foi a evidente diminuição de edema, medido pelo volume das pernas e a neutralidade metabólica (não alteração dos metabolismos lipídicos e glicídicos). Finalmente, a associação anlodipino-enalapril, além da grande eficácia, demonstra claramente a vantagem de bloquear o sistema renina-angiotensina, uma vez que a associação foi mais eficaz na regressão da hipertrofia cardíaca e na regressão da microalbuminúria. Em síntese, melhor proteção cardíaca e renal.

Certamente, outras associações tão exitosas estarão no nosso armamentário terapêutico em futuro próximo.

**Tabela 1. Tratamento da hipertensão arterial.**

**Combinações fixas e eficazes de anti-hipertensivos  
– combinações eficazes**

Diurético e betabloqueador
Diurético e I-ECA
Diurético e bloqueador do receptor da All
Antagonista de cálcio e betabloqueador
Antagonista de cálcio e I-ECA
Antagonista de cálcio e bloqueador do receptor da All

## REFERÊNCIAS

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, *et al.* Prevalence and treatment among persons 35-64 years old in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 289:2363-9, 2003.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 359:995-1003, 2002.
3. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, *et al.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981-97, 2002.
4. WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. *J hypertension* 17:151-183, 1999.
5. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, *et al.* The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*, 150:1881-4, 1990.

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

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

Marco Antonio Mota Gomes<sup>1</sup>; Paulo César V. B. Jardim<sup>2</sup>, Altamiro Reis<sup>3</sup>, Wille Oigman<sup>4</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>5</sup>

## RESUMO

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

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

## PALAVRAS-CHAVES

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

## ABSTRACT

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

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

1 Escola de Ciências Médicas de Alagoas.

2 Universidade Federal de Goiás.

3 Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

4 Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

5 Universidade Federal de São Paulo.

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



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

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

#### KEY-WORDS

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

## INTRODUÇÃO

Entre os anti-hipertensivos atualmente disponíveis, os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I ocupam lugar de destaque, pois além de eficazes, têm capacidade de proteção dos órgãos-alvos e apresentam baixa incidência de efeitos colaterais. Além disso, são medicamentos que apresentam bom perfil metabólico e também revertem ou previnem fenômenos tróficos, como a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e a hipertrofia vascular<sup>1-4</sup>.

Os principais efeitos colaterais, destas duas classes de anti-hipertensivos, são a tosse induzida pelos inibidores da ECA<sup>5</sup> e o edema de membros inferiores, acarretado pelos antagonistas dos canais de cálcio<sup>6</sup>.

O uso associado destas duas classes de anti-hipertensivos potencializa o efeito hipotensor, permitindo mais adequado controle da pressão arterial, mesmo quando cada um dos fármacos é utilizado em doses baixas<sup>7-9</sup>.

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

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

Desse modo, entidades científico-normativas, tais como, o Joint National Committee americano, a Organização Mundial da Saúde, a Sociedade Internacional de Hipertensão e a Sociedade Brasileira de Hipertensão, na re-edição de seus guias normativos para o tratamento da hipertensão arterial, apontam enfaticamente para a necessidade da obtenção de rigoroso controle da pressão arterial e inclusive estabelecem um novo limite superior para a normalidade da pressão arterial, isto é, 130 x 85 mmHg, significativamente inferior ao limite anterior que era de 140 x 90 mmHg<sup>11-13</sup>.

Entretanto, a experiência clínica tem demonstrado que a obtenção de níveis pressóricos inferiores a esses novos limites de normalidade é muito difícil, quando se emprega a monoterapia. Grandes estudos populacionais têm demonstrado que para a obtenção de pressão arterial abaixo de 130 x 85 mmHg torna-se necessário o emprego da associação de anti-hipertensivos em cerca de 70% da população com hipertensão arterial leve à moderada<sup>14</sup>.

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

Assim, o emprego de combinações fixas de anti-hipertensivos tem a vantagem de tornar a terapêutica mais simples, permitindo uma maior adesão do paciente ao tratamento hipotensor crônico<sup>15</sup>.

Estudo prévio com combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica única, demonstrou que a mesma é segura, de alta eficácia anti-hipertensiva e com perfil de tolerabilidade superior ao do inibidor da ECA e do antagonista de cálcio empregados isoladamente, especialmente no que se refere à presença de edema de membros inferiores<sup>9</sup>.



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

## MATERIAL E MÉTODOS

### Estudo EMBATES

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabela 1. Características basais da população do estudo.**

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

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

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

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

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

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

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

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

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

## RESULTADOS

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

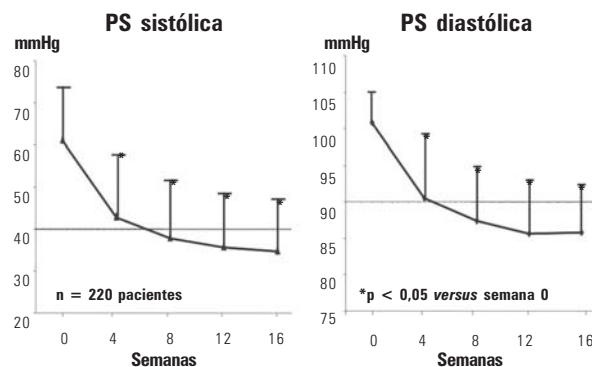
mg), 87 pacientes (39,6%) a dose intermediária (5 +10 mg) e os restantes 57 pacientes (25,9%) a dose mais elevada (5 + 20 mg), resultando na média das doses de 4,1 + 12,6 mg de anlodipino e enalapril diários, respectivamente.

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

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

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

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



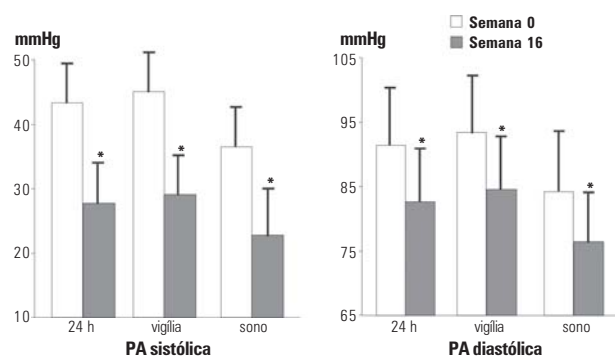
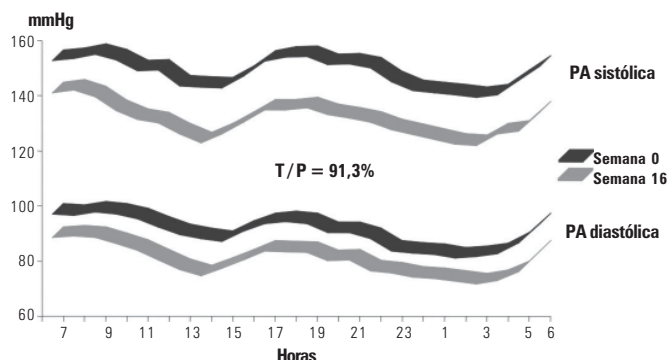
**Tabela 2.** Eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril de acordo com o critério de normalidade da pressão arterial diastólica.

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

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

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

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

**Figura 2.** Combinação fixa de anlodipino e enalapril. MAPA.**Figura 3.** MAPA – médias dos valores horários.

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

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

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

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

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

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

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo multicêntrico confirmam e expandem as observações de estudo prévio com a combinação fixa de anlodipino e enalapril<sup>9</sup>, demonstram que esta combinação fixa apresenta alta eficácia anti-hipertensiva, independentemente da faixa etária do paciente hipertenso e da presença associado de diabetes melito do tipo 2. Observou-se que entre 73,7%

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

Atualmente, com base em inúmeros estudos de desfecho clínico, tem-se preconizado que menores níveis da pressão arterial devam ser almejados no tratamento, se possível, de todos os pacientes hipertensos e especialmente para aqueles considerados de risco cardiovascular alto, com diabetes melito associado e doença cardiovascular e renal estabelecida. As diretrizes atuais para o tratamento da hipertensão arterial têm preconizado o alcance de metas de redução da PAD para valores < 85 mmHg ou mesmo < 80 mmHg para estes pacientes<sup>11-13</sup>.

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

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

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

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

Modernamente, sabe-se que a eficácia anti-hipertensiva de um fármaco deve ser avaliada não só pela pressão de consultório, mas também por seus efeitos sobre a pressão arterial nas 24 horas, avaliada através da MAPA. Além disto, como os fármacos que compõem a combinação fixa deste estudo apresentam, quando empregados isoladamente, duração do efeito hipotensor diversa, isto é, a duração do efeito hipotensor com o enalapril é menor que 24 horas, ao passo com anlodipino ultrapassa esse período, era imperiosa a análise do efeito hipotensor da combinação fixa em estudo pela MAPA. Os resultados neste multicêntrico confirmam as observações prévias feitas pelos autores<sup>9</sup>, que a eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril mantém-se nas 24 horas, com um índice vale/pico de 91,3% oferecendo, portanto, proteção contra os níveis tensionais elevados durante os períodos de vigília, assim como, durante o sono.

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

Ao lado de uma alta capacidade de reduzir a pressão arterial, mantendo-a em níveis controlados, um fármaco anti-hipertensivo deve ter um bom perfil de tolerabilidade, uma vez que, a presença de efeitos adversos pode diminuir o grau de adesão do paciente ao regime terapêutico, levando inclusive a abandono do tratamento. Os resultados deste estudo demonstram e confirmam dados prévios de que a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em doses baixas, apresenta perfil de tolerabilidade muito bom, com pequena incidência de eventos adversos. Mais ainda, quando presentes estes eventos adversos foram na sua grande maioria de intensidade leve, visto que em apenas uma parcela muito pequena daqueles que apresentaram eventos adversos houve a necessidade de interrupção do tratamento. Os eventos adversos mais frequentes neste estudo multicêntrico com a combinação fixa de anlodipino e enalapril foram os esperados para cada uma das classes de fármacos da combinação ou seja edema de membros inferiores e tosse ao lado da cefaléia, sendo as incidências destes eventos semelhante àquelas observadas no estudo anterior, quando uma população menor de pacientes havia sido tratada com a combinação fixa, confirmando, desse modo, perfil de eventos adversos bastante favorável à combinação. Vale a pena ressaltar que, a incidência destes eventos adversos relatada neste e no estudo prévio, coordenado pelos autores<sup>9</sup>, é bem menor que a observada quando se emprega os mesmos fármacos da combinação, mas em monoterapia.

Em parte, a boa tolerabilidade da combinação pode ser explicada pela utilização de menores doses de cada um dos hipotensores, uma vez que, é conhecida a existência de forte relação entre a dose utilizada de um hipotensor e a frequência de eventos adversos<sup>16</sup>.

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

Assim, sabe-se que os antagonistas do cálcio diidropiridínicos são potentes vasodilatadores arteriais sem, no entanto, dilatarem na mesma proporção o território venoso. Mais ainda tem sido demonstrado que estes agentes podem acarretar, em graus variáveis, estimulação simpática secundária, aumentando a liberação de catecolaminas que, por fim, promoveriam venoconstrição<sup>17</sup>. Desse modo, em pacientes tratados com diidropiridínicos haveria o aumento da pressão hidráulica no território capilar, sobrepujando a pressão oncótica, com conseqüente extravasamento de líquidos para o espaço intersticial e, portanto, com a formação de edema. Por ação gravitacional, este edema tende a localizar-se nos membros inferiores, especialmente na região maleolar, embora inclusive anasarca já tenha sido descrita em pacientes em uso de antagonistas de cálcio diidropiridínicos. Este evento adverso dos antagonistas de cálcio diidropiridínicos, em geral, é de aparecimento tardio (após seis a oito semanas de tratamento), se intensifica durante o dia e no período do verão.

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

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

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

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



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

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

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

## ESTUDO EMBATES

Coordenador: Osvaldo Kohlmann Jr – Universidade Federal de São Paulo

### CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPAIS

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

## REFERÊNCIAS

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



# Estudo aberto, não-comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lípidos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudos do estudo EMBATES

Open label, non comparative study for evaluation of effects of fixed combination of amlodipine and enalapril upon glucose and lipid metabolisms and echocardiographic parameters in stages 1 and 2 essential hypertensive patients – sub-studies of the EMBATES trial

Wille Oigman<sup>1</sup>, Rogério Baumgratz de Paula<sup>2</sup>, Andrea Araujo Brandão<sup>1</sup>, Gilson Soares Feitosa<sup>3</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>4</sup>

## RESUMO

Com o objetivo de avaliar os efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre os metabolismos da glicose e dos lípidos em 20 pacientes do estudo EMBATES, tratados com esta combinação fixa de anti-hipertensivos por 16 semanas consecutivas determinou-se a sensibilidade à insulina durante o teste oral de tolerância à glicose e os lípidos plasmáticos antes, durante e ao final do tratamento. Em outro subestudo, avaliou-se em 16 pacientes hipertensos, com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), os efeitos do tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre parâmetros morfométricos e funcionais cardíacos através de ecocardiografia bidimensional com Doppler. O tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril não alterou o metabolismo da glicose, nem o perfil dos lípidos plasmáticos. Nos pacientes com HVE, o tratamento com esta combinação fixa proporcionou controle pressórico adequado e regressão da HVE, com diminuição significativa do índice de massa de VE e das espessuras do septo interventricular e parede posterior

do ventrículo esquerdo. Observou-se também tendência de melhora de parâmetros da função diastólica que, entretanto, não alcançaram significância estatística. Concluiu-se que a combinação fixa de anlodipino e enalapril apresenta perfil metabólico neutro, podendo ser utilizada com segurança em pacientes com síndrome metabólica, dislipidemia e diabetes melito e que proporciona regressão da hipertrofia de VE diminuindo assim o risco cardiovascular do paciente hipertenso.

## PALAVRAS-CHAVE

Combinação fixa de anti-hipertensivos, sensibilidade à insulina, lípidos, hipertrofia ventricular esquerda.

## ABSTRACT

To evaluate the metabolic effects of the fixed combination of amlodipine and enalapril we measured the insulin sensitivity during an oral glucose tolerance test and the serum lipid profile in 20 patients of the multicenter EMBATES study at baseline and after 16 weeks of treatment with the fixed combination. Also in

Recebido: 14/04/2005 Aceito: 26/05/2005

1 Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

2 Universidade Federal de Juiz de Fora.

3 Hospital Santa Isabel – Escola Bahiana de Medicina.

4 Universidade Federal de São Paulo.

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

another sub-study of the EMBATES trial in 16 hypertensive patients with left ventricle hypertrophy (LVH), we evaluated the effects of 24 weeks of treatment with the fixed combination of amlodipine and enalapril upon structural and functional heart parameters measured through a bidimensional echocardiogram with doppler. Measured parameters for both metabolisms of glucose and lipids were unchanged by the antihypertensive treatment. In hypertensive patients with LVH, treatment with the fixed combination of amlodipine and enalapril yielded to a good blood pressure control and regression of LVH with significant reductions in left ventricle mass index and thickness of the septum and posterior wall of left ventricle. We also

observed some degree of improvement in the diastolic left ventricle function parameters that however did not reached statistical significance. We concluded the fixed combination of amlodipine and enalapril has neutral metabolic profile and thus can be safely used for treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome, dyslipidemia and diabetes mellitus and also provides regression of LVH diminishing therefore the cardiovascular risk of patients with essential hypertension.

#### KEY WORDS

Fixed combination of antihypertensive drugs, insulin sensitivity, lipids, left ventricular hypertrophy.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é hoje entendida como uma síndrome da qual faz parte o aumento dos níveis tensionais, a presença de diferentes graus de alterações do metabolismo lipídico, intolerância à glicose e diabetes melito do tipo 2, sobrepeso e obesidade, alterações da coagulação sanguínea, alterações funcionais vasculares, como a disfunção endotelial e alterações tróficas, como a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a hipertrofia e hiperplasia da parede vascular e aterosclerose. Este quadro recebe o nome de síndrome metabólica, tem como elemento central resistência à insulina e hiperinsulinemia e os diferentes componentes desta síndrome frequentemente aparecem associados<sup>1-3</sup>. Assim, sobrepeso e obesidade estão presentes em mais de 60% dos pacientes hipertensos e quanto maior o índice de massa corporal maior a frequência de dislipidemia. A incidência de hipertensão arterial aumenta significativamente com a instalação da intolerância à glicose e está presente em praticamente 100% dos pacientes com diabetes tipo 2. Nesta última condição, é muito freqüente o encontro de níveis séricos elevados de triglicérides, e do LDL-colesterol e de redução dos níveis de HDL-colesterol<sup>1-6</sup>.

Por outro lado, sabe-se que os anti-hipertensivos apresentam impactos variados sobre elementos da síndrome metabólica. Desse modo, os diuréticos e betabloqueadores, especialmente quando utilizados em doses mais elevadas, podem agravar e ou induzir distúrbios, tanto do metabolismo da glicose reduzindo a sensibilidade à insulina, como aumentar os níveis do colesterol sérico. Já, os fármacos da classe dos antagonistas dos canais de

cálcio diidropiridínicos mostram perfil metabólico neutro e inibidores da ECA e podem melhorar a sensibilidade à insulina<sup>6-9</sup>.

A hipertensão arterial ao longo do tempo determina lesão de diferentes órgãos e territórios do sistema cardiovascular e renal. O coração é freqüentemente acometido pela hipertensão arterial como, por exemplo, o desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) que é tão mais freqüente quanto mais severo é o quadro hipertensivo<sup>10-12</sup>. A presença de HVE compromete a função cardíaca e magnifica o risco cardiovascular do paciente hipertenso<sup>10,13</sup>.

Deste modo, torna-se importante, ao tratar o paciente hipertenso, procurar reverter a HVE, restaurando a arquitetura e o funcionamento cardíaco.

Também nesse aspecto, diferem o impacto das várias classes de anti-hipertensivos. Os inibidores da ECA e bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II são fármacos com maior potencial de reversão da HVE. Segue-se em ordem decrescente os antagonistas dos canais de cálcio, simpatolíticos de ação central, os betabloqueadores e, por último, os diuréticos<sup>14</sup>.

Na escolha do anti-hipertensivo, deve ser considerado além da sua eficácia e perfil de tolerabilidade, seu impacto sobre a síndrome metabólica e capacidade de reversão de fenômenos tróficos como a HVE.

Com base em conhecimentos gerados por estudo de desfecho clínico, aprendeu-se a necessidade do controle mais intenso da pressão arterial, sendo hoje recomendado a sua redução para níveis inferiores a 130 x 85 mmHg, especialmente para pacientes com múltiplos fatores de risco, lesão de órgão ou doença cardiovascular progressa.

Em geral para consecução deste objetivo, necessita-se lançar mão mais de um fármaco anti-hipertensivo. Tem sido cada vez mais freqüente a indicação de uso de combinações fixas de anti-hipertensivos. Existem várias combinações eficazes de fármacos anti-hipertensivos, sendo uma delas a combinação de um antagonista dos canais de cálcio e um inibidor da ECA.

Em estudo prévio<sup>15</sup>, com uma combinação fixa do antagonista de canais de cálcio, anlodipino e o inibidor da ECA, enalapril, em população restrita de pacientes hipertensos observou-se que, além da alta eficácia e boa tolerabilidade, esta combinação fixa não modificou o perfil metabólico dos pacientes e propiciou certo grau de redução da massa e espessura do ventrículo esquerdo.

O objetivo do presente estudo foi confirmar e expandir as observações prévias dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre os metabolismos da glicose, através da análise da sensibilidade à insulina e lipídico, pela determinação do perfil dos lipídeos plasmáticos e a sobre a estrutura e função cardíacas pela determinação de parâmetros ecocardiográficos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### ESTUDO EMBATES

O estudo EMBATES (Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Tolerabilidade e Eficácia de Sinergen®) foi um estudo aberto, multicêntrico realizado em 17 centros de pesquisa brasileiros, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em única formulação galênica, empregada no tratamento de pacientes hipertensos estágio 1 e 2. Foi constituído de oito subestudos, que tiveram o objetivo de avaliar a eficácia anti-

hipertensiva, a tolerabilidade e os efeitos no metabolismo da glicose e perfil lipídico, em parâmetros da estrutura cardíaca, sobre a excreção urinária de albumina e controle glicêmico de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. A metodologia e características da população do estudo EMBATES já foram descritas anteriormente.

### EFEITO DA COMBINAÇÃO FIXA DE ANLODIPINO E ENALAPRIL (SINERGEN®) SOBRE O METABOLISMO DA GLICOSE E LÍPIDES DE PACIENTES HIPERTENSOS ESTÁGIOS 1 E 2

Em um subestudo do estudo EMBATES, foram avaliados, em dois centros de pesquisa, 20 pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2, de ambos os sexos, os efeitos do tratamento por 16 semanas consecutivas, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre parâmetros do metabolismo de glicose e perfil plasmático dos lipídeos.

Os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes nesse subestudo e o delineamento do estudo foram os mesmos já descritos anteriormente para o estudo EMBATES.

O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos centros envolvidos e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As características basais da população de pacientes estudados encontram-se na tabela 1.

Os parâmetros metabólicos foram avaliados no período basal (semana 0, após duas a quatro semanas de descontinuação do tratamento anti-hipertensivo prévio) e ao final do período de tratamento (16ª semana) com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em doses crescentes de 2,5 + 10 mg a 5 + 20 mg de anlodipino e enalapril, respectivamente, que eram reajustadas a cada quatro semanas, de acordo com a necessidade.

**Tabela 1.** Características basais da população dos subestudos.

	<b>Subestudo Metabólico (n = 20)</b>	<b>Subestudo HVE (n = 16)</b>
Idade (anos)	43,9 ± 8,9 (29 – 58)	49,4 ± 6,8 (33-58)
Sexo		
Masculino	5 (25%)	3 (18,8%)
Feminino	15 (75%)	13 (81,3%)
Etnia		
Branca	11 (55%)	6 (37,5%)
Negra/parda	9 (45%)	10 (62,5%)
Peso (kg)	68,3 ± 11,4	70,5 ± 12,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 4,2	27,6 ± 4,1
PA sistólica - seleção (mmHg)	153,0 ± 10,2	151,4 ± 15,4
PA diastólica -seleção (mmHg)	101,5 ± 4,4	95,6 ± 7,6
FC - seleção (bat/min)	76,2 ± 6,8	74,8 ± 8,7
PA sistólica - randomização (mmHg)	153,9 ± 9,0	158,2 ± 10,6
PA diastólica - randomização (mmHg)	101,7 ± 4,7	101,3 ± 4,7
FC - randomização (bat/min)	77,2 ± 7,8	71,5 ± 10,6

O metabolismo da glicose foi avaliado através do Teste de Tolerância Oral a Glicose (TTOG) realizada na semana 0 (basal) e 16 (final) do estudo clínico. Para tanto, após jejum de 12 horas, era coletada uma amostra de sangue para a determinação dos valores basais de glicose e insulina plasmática. A seguir, os pacientes recebiam uma sobrecarga oral de 75 gramas de glicose, diluídas em 180 ml de água, sendo coletadas novas amostras de sangue para determinação dos níveis plasmáticos de glicose e insulina após 30, 60, 90 e 120 minutos da sobrecarga oral de glicose. Os valores plasmáticos da glicose foram determinados através de método bioquímico automatizado e a insulinemia, através de radio-imunoensaio.

De posse dos valores plasmáticos destes parâmetros, no período basal e durante a sobrecarga de glicose, calculou-se a área sob as curvas da glicemia (ACG) e insulinemia (ACI) e o índice de sensibilidade à insulina (ISI), pela fórmula  $ISI = 100.000/ACG \times ACI$ .

Amostras sanguíneas para determinação dos valores plasmáticos do colesterol total e das frações LDL-colesterol, HDL-colesterol e das triglicérides, através de método bioquímico automatizado, também foram obtidas no período basal (semana 0) e ao final do tratamento (semana 16) em todos pacientes.

**EFEITO DA COMBINAÇÃO FIXA DE ANLODIPINO E ENALAPRIL (SINERGEN®) SOBRE PARÂMETROS DA ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACA DE PACIENTES HIPERTENSOS ESTÁGIOS 1 E 2 COM HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO ESQUERDO**  
Em outro subestudo do estudo EMBATES, avaliou-se, em dois centros de pesquisa, os efeitos do tratamento por 24 semanas consecutivas, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre parâmetros estruturais e funcionais cardíacos de 16 pacientes de ambos os sexos, com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 e com HVE, avaliada através de ecocardiografia bidimensional com Doppler. Os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes neste subestudo e o delineamento do estudo foram os mesmos já descritos anteriormente para o estudo EMBATES. O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos centros envolvidos neste subestudo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As características basais da população de pacientes estudados encontram-se na tabela 1.

Os parâmetros ecocardiográficos foram avaliados no período basal (semana 0, após duas a quatro semanas de descontinuação do tratamento anti-hipertensivo prévio) e ao final do período de tratamento (24ª semana), com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em doses crescentes de 2,5 + 10 mg até 5 + 20 mg de anlodipino e enalapril, respectivamente, que eram reajustadas a cada quatro semanas, de acordo com a necessidade para o adequado controle da pressão arterial.

Os parâmetros estruturais e funcionais cardíacos foram obtidos através de equipamento de ecocardiografia bidimensional com Doppler, guiado por modo M (Esaote – SIM 5000), sendo determinados: a massa do ventrículo esquerdo, através da fórmula de Devereaux modificada, o índice de massa do ventrículo esquerdo (corrigido para a superfície corporal), as espessuras da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular e parâmetros da função diastólica como relação entre ondas de enchimento ventricular (E/A), o tempo de desaceleração atrial (TDA) e tempo de relaxamento interventricular (IVRT).

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

## RESULTADOS

Os pacientes deste dois subestudos apresentaram redução da pressão arterial durante o tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril de magnitude semelhante à observada para grupo total de pacientes tratados com esta combinação no Estudo EMBATES e que já foi apresentada anteriormente. Da mesma forma, os aspectos de tolerabilidade e segurança do uso desta combinação, nestes dois subestudos, não diferiu daqueles observados para o grupo total de pacientes tratados no estudo multicêntrico.

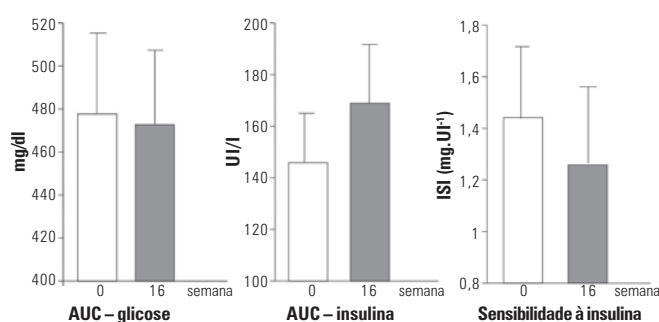
Os valores de glicemia e insulinemia no teste de tolerância oral à glicose no período basal e durante o tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril estão apresentados na tabela 2. No figura 1, encontram-se os valores das áreas sob a curva de glicose e insulina, durante o teste de tolerância oral à glicose e o índice de sensibilidade à insulina no período basal (semana 0) e ao final do estudo (semana 16).

Como se pode observar, o tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril não induziu alterações significativas dos parâmetros do metabolismo da glicose avaliados neste estudo. Assim, os valores da glicemia e insulinemia de jejum e durante a sobrecarga oral de glicose não sofreram alterações significativas com o tratamento anti-hipertensivo empregado neste estudo. Do mesmo modo, as áreas sob as curvas de glicose e insulina e o índice de sensibilidade à insulina não se modificaram de forma significativa com o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril.

A tabela 3 apresenta os valores dos parâmetros lipídicos determinados neste estudo, antes (semana 0) e ao final do tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril (semana 16). Os valores séricos de todos os parâmetros avaliados, isto é, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides eram respectivamente  $223,2 \pm 53,3$  mg/dl,

**Tabela 2.** Valores médios da glicemia e da insulinemia, durante o teste de tolerância oral a glicose no período basal (semana 0) e ao final do estudo (semana 16).

	Glicemia (mg/dl)		Insulinemia (UI/l)	
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16
Jejum	92,0 ± 7,4	87,3 ± 10,3	11,5 ± 5,6	9,6 ± 4,3
30 minutos	135,4 ± 16,7	128,0 ± 38,8	48,5 ± 26,6	57,2 ± 38,9
60 minutos	124,5 ± 30,2	125,9 ± 36,8	38,6 ± 24,9	47,4 ± 21,5
90 minutos	116,6 ± 22,5	120,0 ± 36,5	37,5 ± 20,8	40,3 ± 29,7
120 minutos	110,2 ± 25,8	109,9 ± 30,8	31,1 ± 23,7	38,0 ± 27,5

**Figura 1.** Parâmetros do metabolismo da glicose.

reduções dos valores médios destes parâmetros que, atingiram significância estatística para o índice de massa de VE (de  $154,6 \pm 20,6 \text{ g/m}^3$  para  $138,7 \pm 23,2 \text{ g/m}^3$ ), espessura da parede posterior do VE (de  $1,15 \pm 0,2 \text{ mm}$  para  $0,99 \pm 0,1 \text{ mm}$ ) e espessura do septo interventricular (de  $1,15 \pm 0,2$  para  $1 \pm 0,1 \text{ mm}$ ).

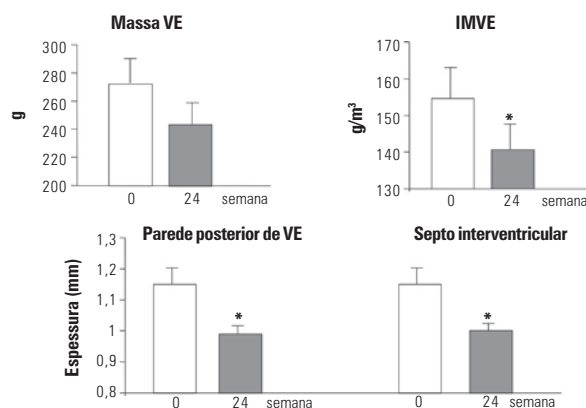
A tabela 4 apresenta os valores médios dos parâmetros de função diastólica, medidas ao ecocardiograma bidimensional com Doppler, no período basal e após 24 semanas de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Observa-se pequenos aumentos nos valores médios da

**Tabela 3.** Valores médios dos parâmetros do perfil lipídico antes (semana 0) e durante o tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril (semana 16).

	Semana 0	Semana 16
Colesterol Total (mg/dl)	223,2 ± 53,3	207,9 ± 39,4
LDL-Colesterol (mg/dl)	144,5 ± 46,2	134,5 ± 37,2
HDL-Colesterol (mg/dl)	53,2 ± 12,1	50,2 ± 11,7
Triglicérides (mg/dl)	129,6 ± 87,9	114,5 ± 69,5

$144,5 \pm 46,2 \text{ mg/dl}$ ,  $53,2 \pm 12,1$  e  $129,6 \pm 87,9 \text{ mg/dl}$ , no período basal e não se modificaram significativamente com o tratamento anti-hipertensivo utilizado neste estudo.

A figura 2 apresenta os valores médios da massa de ventrículo esquerdo, do índice de massa de ventrículo esquerdo e das espessuras da parede posterior do VE e do septo interventricular, obtidas através do ecocardiograma antes do tratamento (semana 0) e após 24 semanas de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Como se pode observar, no período basal os pacientes apresentavam valores dos quatro parâmetros avaliados acima do limite superior da normalidade, confirmando a presença de HVE. O tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, durante seis meses consecutivos, propiciou

**Figura 2.** Parâmetros da estrutura cardíaca ao ecocardiograma.



**Tabela 4.** Parâmetros de função diastólica do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma antes (semana 0) e durante o tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril (semana 24).

	Semana 0	Semana 24
Relação ondas E/A	1,17 ± 0,4	1,24 ± 0,3
Tempo de desaceleração atrial (TDA, ms)	192,6 ± 49,8	163,9 ± 54,1
Tempo de relaxamento interventricular (IVR, ms)	126,4 ± 26,7	137,6 ± 43,1

relação E/A e do tempo de relaxamento interventricular e diminuição do tempo de desaceleração atrial que, entretanto, não atingiram significância estatística

## DISCUSSÃO

Sabe-se que, ao lado dos aspectos eficácia e tolerabilidade de um fármaco anti-hipertensivo deve-se, também, avaliar seus efeitos sobre parâmetros metabólicos, especialmente da glicose e de lipídios, pois, com muita frequência estes se encontram alterados em pacientes hipertensos. Aliás, hipertensão arterial está frequentemente associada à síndrome metabólica e a frequência desta associação aumenta com a idade<sup>1-3,6,7</sup>.

Por outro lado, sabe-se que alguns fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, como os diuréticos e betabloqueadores, podem promover alterações deletérias do metabolismo de lipídeos e especialmente do metabolismo da glicose. Já os agentes farmacológicos da classe dos antagonistas dos canais de cálcio apresentam perfil metabólico neutro e em alguns estudos que utilizaram inibidores da enzima de conversão para tratamento de pacientes hipertensos foi relatado impacto positivo sobre o metabolismo da glicose, com melhora inclusive da sensibilidade à insulina<sup>7,9</sup>.

Em nosso estudo, observou-se que o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril não alterou os parâmetros do metabolismo glicídico, nem dos lipídeos plasmáticos, possuindo deste modo um perfil metabólico neutro.

Os resultados deste estudo multicêntrico confirmam e expandem as observações de estudo prévio com a combinação fixa de anlodipino e enalapril<sup>15</sup>, permitindo afirmar que esta modalidade terapêutica é segura e adequada para o tratamento de pacientes hipertensos com síndrome metabólica, diabetes melito e dislipidemias.

Neste estudo, pode-se observar, também, que o uso da combinação fixa de anlodipino enalapril por seis meses em pacientes hipertensos com HVE proporcionou, ao lado do adequado controle da pressão arterial dos pacientes, importante e significativa regressão desta hipertrofia do VE, com redução da massa ventricular e normalização da espessura septal e da parede posterior do VE. Estes resultados confirmam e expandem as observações prévias<sup>15</sup> quando se observa que, mesmo pacientes

hipertensos sem HVE, o tratamento por seis meses, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, se acompanhou de tendência de diminuição da massa de VE e da espessura do septo interventricular e parede posterior do VE.

Sabe-se que a presença de HVE é freqüente na hipertensão arterial, aumenta sua incidência com a severidade do estado hipertensivo e proporciona importante aumento no risco cardiovascular do paciente hipertenso<sup>10-12</sup>. A presença de HVE facilita o aparecimento de arritmias, morte súbita, angina microvascular, miocardioesclerose e insuficiência cardíaca congestiva<sup>10,11,13</sup>.

Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado que regressão da HVE reduz o risco cardiovascular e que maiores regressões associam-se a reduções mais intensas do risco cardiovascular do paciente hipertenso<sup>16-19</sup>.

Dentre os anti-hipertensivos, sabe-se que os agentes farmacológicos que bloqueiam o sistema renina angiotensina, como os inibidores da enzima de conversão, proporcionam o maior grau de reversão da HVE, seguido dos bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos<sup>14,16</sup>. Como já afirmado, o tratamento com a combinação fixa de um antagonista dos canais de cálcio diidropiridínicos, o anlodipino com um inibidor da ECA, o enalapril utilizado neste estudo se acompanhou de significativa redução do grau de HVE, propiciando desse modo, redução significativa do risco cardiovascular destes pacientes.

Observou-se ainda no estudo ecocardiográfico destes pacientes tendência de melhora dos parâmetros da função diastólica do VE que, entretanto, não atingiu significância estatística. Os parâmetros de função diastólica refletem as propriedades passivas do VE, isto é, rigidez e relaxamento da fibra miocárdica e essas propriedades, em geral, são muito afetadas no processo de HVE, em parte devido ao acúmulo de fibrose intersticial e perivascular no miocárdio. Existem na literatura demonstrações que o emprego de inibidores da enzima de conversão da angiotensina I proporcionam regressão da fibrose miocárdica, ao mesmo tempo em que regride a HVE, propiciando melhora das propriedades passivas do VE e, portanto, dos parâmetros da função diastólica<sup>17</sup>. É possível que a tendência de melhora da função diastólica do VE, obser-

vada em nosso estudo, decorra da ação do inibidor da ECA, o enalapril, presente na combinação fixa utilizada neste estudo sobre as propriedades passivas do VE. Nossos dados não permitem avaliar esta hipótese.

Em resumo, nossos resultados demonstram que o tratamento de pacientes hipertensos, estágios 1 e 2, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, ao lado do adequado controle da pressão arterial, não induz alterações significativas do perfil metabólico glicídico e lipídico e promove regressão da HVE de pacientes hipertensos com HVE.

## REFERÊNCIAS

1. Weber MA. Hypertension as a risk factor syndrome: therapeutic implications. *Am J Med* 1993;94(4 A):24S-31S.
2. Weber MA, Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *Am J Med* 1991;91(1A):4S-10S.
3. Reaven GM, Lithel H, Landsberg GL. Mechanism of disease hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympatho adrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-82.
4. Gaziano JM, Sesso HD, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE. Relation between systemic hypertension and blood lipids on the risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84:768-73.
5. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2140-7.
6. Ferranini E, Buzzigolli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
7. Kohlmann Jr O. Resistência a insulina e hipertensão arterial: relevância clínica. *Hipertensão* 1998;1(2):50-4.
8. Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Met Clin North Am* 1998;27(3):677-97.
9. Polare T, Lithell H; Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipids metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:868-73.
10. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham Heart Study. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 2):S3-S9.
11. Kannel WB. Results of treatment in malignant hypertension. A 7 year experience in 94 cases. In prevention of Coronary heart Disease. Edited by Kaplan NM, Staimler J. Philadelphia: WB Saunders, 1983.
12. Rosa EC, Moysés VA, Sesso RC, et al. Avaliação da Hipertrofia Ventricular Esquerda em Obesos hipertensos. Impacto dos critérios de indexação da Massa ventricular. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:341-6.
13. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787-92.
14. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
15. Kohlmann Jr O, Kohlmann NEB, Batista MC, et al. Estudo multicêntrico brasileiro de eficácia e tolerabilidade da associação de anlodipino e enalapril em formulação galênica única no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada. *J Bras Nefrol* 2000;22(Suppl 4):1-16.
16. Dahlof B, Pennert K, Hansson. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metanalyses of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
17. Habib GB, Mann DI, Zoghbi WA. Normalization of cardiac structure and function after regression of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1994;128:333-43.
18. Dahlof B, Devereux R; Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
19. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension. *Lancet* 2002;359:1004-10.



# Estudo aberto não-comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES

An open-label, non-comparative study to evaluate the efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril in the treatment of stages 1 and 2 essential hypertension in elderly patients – sub-study of EMBATES trial

Roberto D. Miranda<sup>1</sup>, Marco Antonio Andrade<sup>1</sup>, Sebastião Rodrigues Ferreira Filho<sup>2</sup>, Frida Liane Plavnik<sup>1</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo deste estudo aberto, não-comparativo, multicêntrico, de 20 semanas, foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica, uma vez ao dia, em pacientes idosos (> 60 anos), com hipertensão arterial essencial leve à moderada. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD ≤ 90 mmHg (critério clássico) e PAD ≤ 85 mmHg (novo critério).

**Métodos:** Foram avaliados 29 pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, apresentando pressão arterial diastólica > 95 mmHg. Após quatro semanas de *washout*, os pacientes receberam a combinação fixa de anlodipino e enalapril, na dose de 2,5 x 10 mg, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham suas doses de anlodipino e enalapril em combinação aumentadas para 5 x 10 mg ao dia ou 5 x 20 mg ao dia, a cada quatro semanas sempre que fosse detectado um valor

para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas. Os pacientes foram submetidos à avaliação adicional, através da monitorização residencial de pressão arterial (MRPA).

**Resultados:** 24 pacientes (82,8%) atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério clássico (PAD ≤ 90 mmHg) e 16 (55,2%) pelo novo critério (PAD ≤ 85 mmHg). As reduções pressóricas observadas foram de 168,7 ± 17,3 x 98,9 ± 3,1 mmHg (final do *washout*) para 138,5 ± 17,0 x 84,9 ± 7,6 mmHg (16 semanas de tratamento ativo), p < 0,00001. À MRPA, tanto a PAS, quanto a PAD sofreram reduções estatisticamente significativas (p < 0,0005). Os eventos adversos mais frequentes foram tosse (oito ocorrências), edema (cinco ocorrências) e cefaléia (três ocorrências). Dos 58 eventos reportados, 12 (20,7%) foram considerados relacionados ao medicamento em estudo.

**Conclusão:** Os resultados mostraram que a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em dose única diária, promoveu redução significativa da pressão arterial em pacientes idosos hipertensos leves a moderados. A avaliação da MRPA confirma a redução pressórica nos

Recebido: 18/04/2005 Aceito: 26/05/2005

1 Universidade Federal de São Paulo.

2 Universidade Federal de Uberlândia.

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

três diferentes períodos do dia. Finalmente, a combinação fixa de anlodipino e enalapril mostrou excelente perfil de tolerabilidade, não interferindo na qualidade de vida dos pacientes idosos.

#### PALAVRAS-CHAVE

Anlodipino e enalapril em combinação fixa, hipertensão, eficácia, tolerabilidade, pacientes idosos.

#### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this 20-weeks, open-label, non-comparative, multicentric study was to evaluate the efficacy and tolerability of a fixed-combination of amlodipine and enalapril in a single formulation, once a day, in elderly hypertensive subjects (> 60 years of age) presenting mild to moderate hypertension. The antihypertensive efficacy for this combination was assessed considering two different criteria for blood pressure normalization: DBP  $\leq$  90 mmHg (classical criteria) and DBP  $\leq$  85 mmHg (new criteria).

**Methods:** Twenty-nine patients of both sexes, older than 60 years presenting a diastolic blood pressure > 95 mmHg were evaluated. After a washout phase of 4 weeks, those who remained with a DBP > 95 mmHg received the fixed-combination of amlodipine and enalapril in a dose of 2.5/10 mg given once daily. Patients who had a diastolic blood pressure equal to or lower than 90 mmHg remained in the same dose throughout the study or had their doses of study medication uptitrated to 5/10

mg/day or 5/20 mg/day every 4 weeks whenever a diastolic blood pressure value was observed as being above 90 mmHg. Patients were also additionally evaluated through home-blood pressure monitoring (HBPM).

**Results:** 24 (82.8%) patients achieved the normalization target according to classical criteria (DBP  $\leq$  90mmHg) and 16 (55.2%) according to the new criteria (DBP  $\leq$  85 mmHg). Blood pressure were significantly decreased after 16 weeks of active treatment, from  $168.7 \pm 17.3/98.9 \pm 3.1$  mmHg (end of washout) to  $138.5 \pm 17.0/84.9 \pm 7.6$  mmHg (after 16 weeks of active treatment),  $p < 0.00001$ . At HBPM, both SBP and DBP showed statistically significant reductions ( $p < 0.0005$ ). The most common adverse events were cough (8), leg edema (5), and headache (3). There were 58 adverse events reported from which 12 (20.7%) were considered as related to study medication.

**Conclusion:** Our results showed that the fixed-combination of amlodipine and enalapril given in a single daily dose yielded a significant blood pressure reduction in mild to moderate hypertensive elderly patients. This finding was also confirmed by HBPM in the three different periods of the day. Finally, the combination of amlodipine and enalapril had an excellent profile of tolerability, and did not interfere in quality of life in this population.

#### KEY WORDS

Amlodipine and enalapril in association, hypertension, elderly patients, efficacy, tolerability.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é reconhecidamente uma doença que envolve diversos mecanismos e importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares. Sabe-se que a hipertensão arterial tem sua prevalência elevada à medida que a população envelhece, sendo relatada em mais de 60% dos pacientes com idade superior a 60 anos. De acordo com o JNC-VII<sup>1</sup>, indivíduos normotensos aos 55 anos de idade terão um risco de 90% de desenvolver hipertensão ao longo da vida. Considerando-se que a população mundial tem atingido uma longevidade maior, a chance de haver mais pacientes hipertensos nas próximas décadas torna-se um grande problema de saúde pública. Por outro lado, a redução dos níveis pressóricos, por meio de tratamento farmacológico,

tem melhorado a sobrevida dos pacientes, quer prevenindo o desenvolvimento das lesões em órgãos-alvo da doença hipertensiva, quer retardando a evolução para estágios mais avançados da doença, e dessa forma, reduzindo a morbimortalidade cardiovascular<sup>2</sup>.

Tem-se demonstrado que o controle dos níveis pressóricos com o uso de monoterapia é pouco eficaz, e de modo geral, independente da classe de agentes anti-hipertensivos utilizados, é de cerca de 50% para a população de pacientes hipertensos estágio 1<sup>3</sup>. Por outro lado, diversos estudos, realizados nas últimas duas décadas, têm confirmado a necessidade de duas ou mais drogas, para que se atinja a meta desejada ( $\leq 140 \times 90$  mmHg)<sup>4,5</sup>. Entretanto, à medida que o número de agentes anti-hipertensivos se eleva, no sentido

de otimizar o controle pressórico, eleva-se também o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais das drogas, que por sua vez, contribui para a menor adesão a tratamento.

Uma forma de minimizar tal fato é a utilização de agentes combinados em doses fixas, composto por agentes de diferentes classes que agem em diferentes mecanismos, o que permite uma redução pressórica mais eficaz, sem o risco de desenvolvimento dos efeitos adversos da monoterapia, uma vez que as doses usadas nessas combinações costumam ser doses baixas de cada um dos compostos. A resposta esperada para essas combinações é que a combinação seja mais eficaz que cada um dos compostos isoladamente, com o perfil de tolerabilidade no mínimo equivalente a cada composto na maior parte dos pacientes hipertensos<sup>1</sup>. Entre as diferentes combinações disponíveis, aquela que combina um inibidor da enzima conversora (IECA) a um bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínicos (BCCDHP) tem-se mostrado bastante eficaz, com perfil de tolerabilidade e segurança excelentes<sup>6-8</sup>.

Uma das vantagens da combinação de um IECA com um BCCDHP diz respeito ao seu papel farmacológico, isto é, os BCCDHP, ao exercerem seu efeito anti-hipertensivo, causam ativação em graus variáveis, tanto do sistema nervoso simpático, quanto do sistema renina-angiotensina, entretanto, esta ativação é minimizada pela co-administração do inibidor da ECA. Além disso, os BCCDHP têm propriedade natriurética intrínseca, induzindo a estado de balanço negativo de sódio, o que por sua vez acentua o efeito do IECA<sup>9</sup>. Outra vantagem, é que a vasodilatação arterial ocasionada pelos BCCDHP resulta em potente redução pressórica, enquanto a ação dos IECA reduz o volume vascular e causa ao mesmo tempo vasodilatação arterial e venosa. Por esse motivo, a combinação destas duas classes de agentes anti-hipertensivos, em doses baixas, permite melhor eficácia terapêutica, com melhora do edema associado com os BCCDHP. Além disso, essas drogas têm como características oferecer proteção dos órgãos-alvo e exercer perfil metabólico neutro (BCC) ou favorável (IECA), minimizando, assim, o impacto nas alterações metabólicas que cursam em grande número de pacientes hipertensos.

As atuais diretrizes para o tratamento da hipertensão arterial têm focado a necessidade de controle mais rigoroso da pressão arterial, visto que a sua redução para níveis inferiores a 130 x 85 mmHg traz benefícios adicionais, tanto no que se refere à proteção de órgãos-alvo, traduzida na prática clínica pela redução na morbidade, quanto na mortalidade cardiovascular. Grandes estudos populacionais têm demonstrado que para a obtenção de pressão arterial abaixo de 130 x 85 mmHg torna-se necessário o emprego da associação de anti-hipertensivos em cerca de 70% da população com hipertensão arterial leve à moderada.

Assim, o emprego de associações de hipotensores em uma única formulação galênica tem a vantagem de tornar a terapêutica mais simples, permitindo, dessa maneira, maior adesão do paciente ao tratamento hipotensor crônico.

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

Portanto, o objetivo deste estudo multicêntrico foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em uma única formulação galênica em pacientes idosos (> 60 anos), com hipertensão arterial essencial leve à moderada. A eficácia anti-hipertensiva da combinação foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD  $\leq$  90 mmHg (critério clássico) e PAD  $\leq$  85 mmHg (novo critério).

## METODOLOGIA

### SELEÇÃO DE PACIENTES

Para este estudo foram selecionados 33 pacientes, de ambos os sexos, portadores de hipertensão arterial essencial leve à moderada (95 mmHg < pressão arterial diastólica < 115 mmHg), com idade superior a 60 anos, que ao final de duas a quatro semanas, sem tratamento anti-hipertensivo apresentavam nível de pressão arterial diastólica (PAD) superior a 95 mmHg. Dos 33 pacientes inicialmente avaliados, quatro foram descontinuados ou por terem violado o protocolo ou porquê não mostraram aderência aos procedimentos do estudo, ou ainda, porquê apresentaram algum evento adverso ao tratamento do estudo. Assim, o total de pacientes avaliados ao término do tratamento era de 29. Este estudo foi um subestudo do estudo principal, cujo acrônimo é EMBATES, portanto, os critérios de exclusão para este subestudo foram os mesmos do estudo principal e encontram-se descritos em detalhes em outro artigo deste suplemento.

O tempo de seguimento dos pacientes, neste estudo, foi de 20 semanas, sendo as quatro primeiras utilizadas como período de retirada (*washout*) da terapia anti-hipertensiva prévia. Nas 16 semanas subsequentes, os pacientes foram tratados com doses crescentes da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica única.

Os medicamentos usados neste estudo foram como segue: combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica única, nas doses 2,5 x 10 mg, 5 x 10 mg e 5 x 20 mg.

Na avaliação inicial (visita 1), antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo, cada paciente recebeu

uma explicação detalhada do objetivo e procedimentos a serem realizados no estudo. O consentimento informado livre e esclarecido, para participar do estudo, foi assinado, pelo que o paciente recebeu cópia. O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética de cada centro participante.

As 20 semanas de avaliação foram divididas em cinco consultas no centro de pesquisa, havendo um intervalo de quatro semanas entre elas. O fluxograma do estudo, bem como, o esquema de titulação para obtenção da meta estabelecida para o estudo seguiu o estudo principal, como descrito anteriormente.

Resumidamente, em todas as consultas foram aferidos: o peso corporal, a pressão arterial nas posições supina após um repouso de três a cinco minutos e ortostática depois de dois minutos, frequência cardíaca, bem como, o relato de algum evento adverso (especialmente com relação à presença de edema em membros inferiores) e, ao final do período de *washout* e ao término das 16 semanas de tratamento ativo, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para determinação da creatinina plasmática, potássio plasmático, glicemia, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides.

Além das medidas de pressão arterial, foi solicitado que os pacientes fizessem medidas residenciais de pressão arterial.

#### MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL DE CONSULTÓRIO

A medida da pressão arterial de consultório seguiu as normas de padronização recomendadas pela American Heart Association<sup>10</sup>. As medidas de pressão arterial foram realizadas com o paciente na posição supina, após três a cinco minutos de repouso, e na posição ortostática após dois minutos da mudança postural, em triplicata, e a média destes valores foi utilizada para a análise posterior dos dados. Foi realizada também uma medida da frequência cardíaca (medida em 30 segundos, expressa em batimentos por minuto) nas duas posições.

#### MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MRPA)

O aparelho utilizado na MRPA era da marca Omron®, validado de acordo com os critérios da AAMI e BHS. Cada paciente deveria fazer três medidas nos períodos da manhã, tarde e noite, nos dias -1, 1 e durante a semana 15. Deveriam ser obtidas 27 medidas de cada paciente durante o estudo, para verificar a resposta pressórica ao tratamento do estudo.

## VARIÁVEIS DE EFICÁCIA DO ESTUDO

A eficácia anti-hipertensiva do anti-hipertensivo em estudo foi avaliada considerando-se dois limites de normalidade.

#### PRIMÁRIA

- a) Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentavam níveis da PAD na posição supina  $\leq 90$  mmHg (critério clássico); e

- b) Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentavam níveis da PAD na posição supina  $\leq 85$  mmHg (novo critério).

#### SECUNDÁRIA

- c) A estes percentuais foi somado o percentual de pacientes que, mesmo sem ter atingido normalização da pressão arterial, tivessem mostrado ao final do estudo redução na PAD na posição supina  $\geq 10$  mmHg.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expressos pela média e desvio padrão e, quando apropriado, em função das características de distribuição da amostra, pela mediana e seus intervalos de confiança. Para a análise estatística dos resultados foram utilizados o teste T de *Student* e a análise de variância complementada pelo teste de *Mann-Whitney* ou *Scheffé*, conforme apropriado. Os resultados foram considerados significativos quando o valor de P era  $< 0,05^{11-13}$ .

## RESULTADOS

#### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

No total, foram incluídos 29 pacientes na análise de eficácia, sendo considerados os pacientes que completaram as 16 semanas de observação, aqueles que interromperam o acompanhamento devido a eventos adversos apresentados e vários pacientes que ficaram sem medicação anti-hipertensiva por tempo menor que 14 dias e superior a 28 dias.

A idade média foi de  $69 \pm 4$  anos (60 a 75 anos), sendo que 82,8% eram do sexo feminino. Com relação à etnia, 58,6% eram brancos, 27,6% negros, 10,3% mulatos e 3,4% de origem asiática. Quanto aos antecedentes pessoais nenhum dos pacientes era tabagista ou consumia bebidas alcoólicas e somente nove pacientes (31%) referiram algum tipo de atividade física. Com relação à presença de doenças concomitantes, 62,1% referiram alguma doença concomitante sendo que 55,2% faziam uso de alguma medicação para essas doenças.

O tempo médio de diagnóstico da hipertensão era de  $13,7 \pm 10,5$  anos, sendo que 65,5% dos pacientes foram classificados como portadores de hipertensão arterial leve e 34,5% como portadores de hipertensão arterial moderada. A grande maioria dos pacientes (96,6%) referia uso prévio de algum agente anti-hipertensivo e apenas um paciente (3,4%) não estava em uso de anti-hipertensivos no momento da inclusão ao estudo. Como o período de *washout* poderia variar de 14 a 28 dias, o tempo médio, no qual os pacientes permaneceram sem nenhum anti-hipertensivo, foi de  $22,4 \pm 6,7$  dias.

Com relação aos dados do exame físico dos pacientes, pode-se observar que não houve diferença no peso dos pacientes ao longo do estudo ( $66,8 \pm 9,3$  kg versus  $65,2 \pm$



9,5 kg, ao final do *washout* e ao término do tratamento ativo, respectivamente), assim como, nenhuma alteração nos diferentes sistemas.

A dose média de anlodipino usada durante o estudo foi de  $3,9 \pm 1,3$  mg e para enalapril foi de  $11,7 \pm 3,8$  mg. A tabela 1 mostra a progressão da titulação dos medicamentos do estudo e a dose utilizada pelos pacientes.

A média dos valores pressóricos e frequência cardíaca ao final do período de *washout* e em cada avaliação realizada a intervalos de quatro semanas para o grupo todo são apresentadas na tabela 2 e figuras 1 e 2. Como se pode observar houve redução estatisticamente significativa ( $p < 0,00001$ ), tanto para a PAS quanto para a PAD, desde o primeiro mês de tratamento ativo, em relação ao final do período de *washout*. Para a frequência cardíaca não foi observada nenhuma diferença significativa.

Com relação ao percentual de controle pressórico, baseado nos critérios clássicos, 24 pacientes (82,8%) atingiram a meta de normalização da pressão arterial já no primeiro mês de tratamento ativo. Com o critério novo (PAD  $\leq 85$  mmHg), 16 pacientes (55,2%) atingiram o controle, porém, isto foi evidenciado após 12 semanas de tratamento. As tabelas 3 e 4 apresentam as médias e DP dos valores da

pressão arterial para cada um dos critérios de eficácia estabelecidos para o estudo, na posição supina e ortostática.

Na MRPA foram desconsideradas as informações do primeiro dia, contando portanto, com 18 medidas de PAS e PAD. A PAS sofreu redução estatisticamente significativa nos três períodos do dia (manhã,  $p < 0,0005$ ; tarde,  $p < 0,00001$ ; e noite,  $p < 0,00005$ ). A mesma resposta foi observada para a PAD, nos três diferentes períodos de avaliação (manhã,  $p < 0,0005$ ; tarde,  $p < 0,00005$ ; e noite,  $p < 0,00005$ ). As reduções na pressão arterial estão ilustradas nas e figuras 3 e 4. A média das pressões antes do início do tratamento era mais baixa que as obtidas no consultório, considerando-se os três períodos de MRPA ( $168,3 \pm 17,3 \times 98,9 \pm 3,1$  mmHg [PA consultório] versus  $148,8 \pm 22,2 \times 88,9 \pm 10$  mmHg, para o período da manhã,  $141,2 \pm 19,8 \times 87,9 \pm 11,6$  mmHg para o período da tarde, e  $147 \pm 21,9 \times 89,7 \pm 10,9$  mmHg para o período noturno). Na 15ª semana de tratamento, a MRPA mostrou controle pressórico ainda mais importante que aquele observado nas medidas de consultório ( $129,1 \pm 12,4 \times 80,5 \pm 7,1$  mmHg para o período da manhã;  $120,0 \pm 14,4 \times 75,4 \pm 8,4$  mmHg para o período da tarde e  $125,7 \pm 25,7 \times 77,1 \pm 9,3$  mmHg para o período noturno).

Com relação ao desenvolvimento de edema após o uso dos medicamentos do estudo, foi observado que três

**Tabela 1.** Necessidade de titulação da dose dos medicamentos durante o estudo e percentual de pacientes utilizando cada uma das doses da formulação galênica.

Semana	4	8	12	16
Titulação da dose	N = 29	N = 28	N = 26	N = 29
Não	18 (62,1)	21 (75,0)	23 (88,5)	29 (100)
Sim	11 (37,9)	7 (25,0)	3 (11,5)	–
Posologia				
2,5 mg/10 mg	18 (62,1)	13 (46,4)	11 (42,3)	13 (44,8)
5 mg/10 mg	11 (37,9)	12 (42,9)	10 (38,5)	11 (37,9)
5 mg/20 mg	–	3 (10,7)	5 (19,2)	5 (18,2)

**Tabela 2.** Média  $\pm$  DP dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca, nas posições supina e ortostática, ao final do período de *washout* e após 16 semanas de tratamento ativo (n = 29).

	Pós-washout	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16
Supina					
PAS	$168,3 \pm 17,3$	$144,3 \pm 13,8$	$144,7 \pm 14,0$	$139,2 \pm 12,4$	$138,5 \pm 17,0$
PAD	$98,9 \pm 3,1^*$	$87,6 \pm 6,2$	$88,6 \pm 8,2$	$85,7 \pm 6,7$	$84,9 \pm 7,6$
Ortostática					
PAS	$171,3 \pm 19,5$	$145,7 \pm 17,2$	$144,3 \pm 14,2$	$140,7 \pm 16,6$	$138,4 \pm 15,2$
PAD	$101,5 \pm 4,9^*$	$88,1 \pm 8,5$	$89,4 \pm 8,1$	$87,0 \pm 6,4$	$87,2 \pm 7,9$
FC					
Supina	$71,6 \pm 9,3$	$73,6 \pm 9,9$	$73,1 \pm 8,0$	$74,6 \pm 12,0$	$71,7 \pm 8,1$
Ortostática	$75,5 \pm 8,9$	$75,7 \pm 8,9$	$77,9 \pm 9,0$	$78,3 \pm 11,0$	$74,1 \pm 9,1$

\* $P < 0,00001$  versus semanas 4, 8, 12 e 16 (ANOVA) para PAS e para PAD (Friedman).

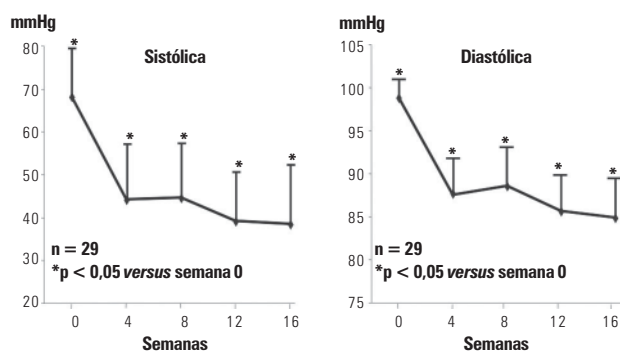


Figura 1. Pressão arterial – posição supina.

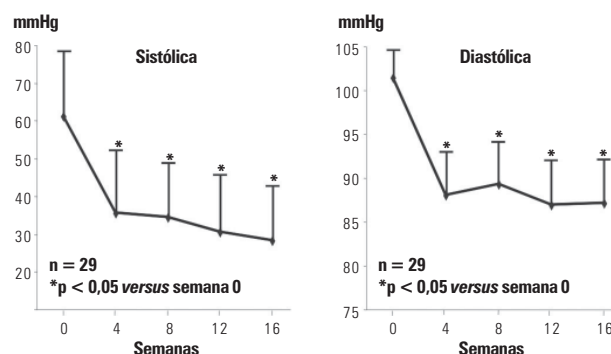


Figura 2. Pressão arterial – posição ortostática.

**Tabela 3.** Média  $\pm$  DP dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica na posição supina ao final do período de *washout* e após 16 semanas de tratamento ativo, de acordo com os critérios de normalização.

	Critérios de normalização			
	PAD $\leq$ 85 mmHg	85 < PAD $\leq$ 90 mmHg	PAD $\leq$ 90 mmHg	PAD > 90 mmHg
PAS	N = 16	N = 8	N = 24	N = 5
Semana 0	165,2 $\pm$ 16,1	162,2 $\pm$ 12,7	164,2 $\pm$ 14,8	188,0 $\pm$ 15,7
Semana 4	141,5 $\pm$ 11,2	144,3 $\pm$ 12,0	142,5 $\pm$ 11,3	153,2 $\pm$ 21,9
Semana 8	137,2 $\pm$ 12,3	154,5 $\pm$ 7,8	142,9 $\pm$ 13,7	155,1 $\pm$ 13,2
Semana 12	134,9 $\pm$ 9,9	138,5 $\pm$ 8,5	136,2 $\pm$ 9,4	155,8 $\pm$ 15,4
Semana 16	127,2 $\pm$ 8,9	144,2 $\pm$ 8,8	132,9 $\pm$ 11,9	165,3 $\pm$ 10,9
PAD	N = 16	N = 8	N = 24	N = 5
Semana 0	98,6 $\pm$ 2,9	98,6 $\pm$ 2,8	98,6 $\pm$ 2,8	100,1 $\pm$ 4,4
Semana 4	86,4 $\pm$ 5,8	88,4 $\pm$ 5,5	87,1 $\pm$ 5,7	90,3 $\pm$ 8,6
Semana 8	86,5 $\pm$ 8,5	93,2 $\pm$ 5,7	88,8 $\pm$ 8,2	87,8 $\pm$ 9,1
Semana 12	84,4 $\pm$ 7,4	84,9 $\pm$ 4,2	84,6 $\pm$ 6,3	92,0 $\pm$ 6,0
Semana 16	79,4 $\pm$ 3,2	87,7 $\pm$ 1,1	82,1 $\pm$ 4,8	97,9 $\pm$ 4,1

**Tabela 4.** Média  $\pm$  DP dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica na posição ortostática ao final do período de *washout* e após 16 semanas de tratamento ativo, de acordo com os critérios de normalização.

	PAD $\leq$ 85 mmHg	85 < PAD $\leq$ 90 mmHg	PAD $\leq$ 90 mmHg	PAD > 90 mmHg
PAS	N = 16	N = 8	N = 24	N = 5
Semana 0	166,8 $\pm$ 15,5	164,9 $\pm$ 15,5	166,1 $\pm$ 15,2	195,9 $\pm$ 20,9
Semana 4	140,2 $\pm$ 13,8	149,0 $\pm$ 15,6	143,1 $\pm$ 14,7	158,2 $\pm$ 24,2
Semana 8	138,2 $\pm$ 12,5	151,0 $\pm$ 12,2	142,4 $\pm$ 13,7	155,4 $\pm$ 14,2
Semana 12	136,9 $\pm$ 11,7	137,3 $\pm$ 12,1	137,0 $\pm$ 11,5	160,7 $\pm$ 27,1
Semana 16	128,8 $\pm$ 9,9	143,6 $\pm$ 8,4	133,7 $\pm$ 11,7	161,3 $\pm$ 6,8
PAD	N = 16	N = 8	N = 24	N = 5
Semana 0	100,8 $\pm$ 5,4	101,9 $\pm$ 4,0	101,2 $\pm$ 4,9	102,8 $\pm$ 5,4
Semana 4	86,6 $\pm$ 9,1	90,3 $\pm$ 7,7	87,8 $\pm$ 8,7	89,6 $\pm$ 8,1
Semana 8	87,5 $\pm$ 7,9	93,4 $\pm$ 8,6	89,5 $\pm$ 8,5	89,0 $\pm$ 6,4
Semana 12	86,7 $\pm$ 6,5	85,7 $\pm$ 5,4	86,3 $\pm$ 6,0	91,0 $\pm$ 8,3
Semana 16	82,9 $\pm$ 5,1	88,9 $\pm$ 4,4	84,9 $\pm$ 5,6	98,1 $\pm$ 8,4

pacientes apresentaram edema de leve intensidade (1+/4+) e dois pacientes apresentaram edema de intensidade moderada (2+/4+) ao término do tratamento, mas não foi determinada variação estatisticamente significativa nas médias das medidas do tornozelo (21,5  $\pm$  1,9 versus 21,3  $\pm$  2 e 21,5  $\pm$  2 versus 21,5  $\pm$  1,9, respectivamente MID e MIE).

#### ANÁLISE DE TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

Foram relatados 58 eventos adversos clínicos por 19 pacientes, durante a fase de tratamento ativo, sendo que a maioria dos eventos (53,4%) foi classificada como de intensidade leve, 43,1% moderados e apenas 1,7% graves. Não houve relato de evento adverso sério. Os eventos

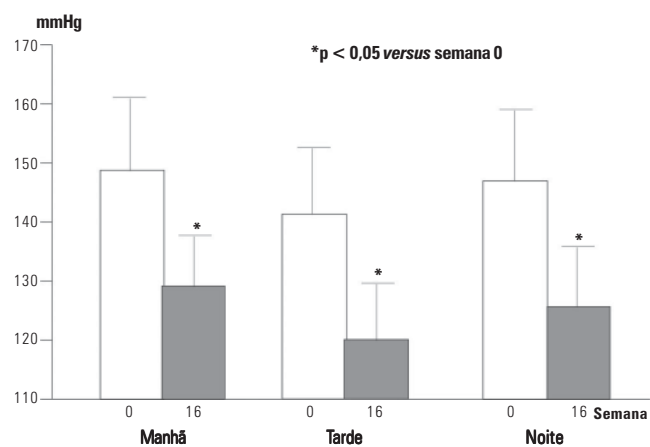


Figura 3. MRPA – pressão arterial diastólica.

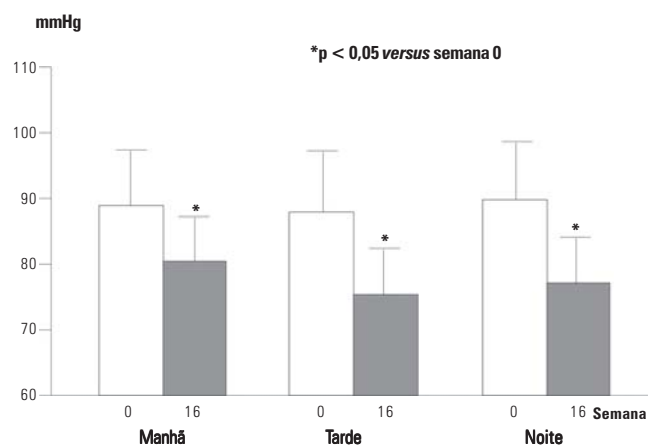


Figura 4. MRPA – pressão arterial sistólica.

adversos mais freqüentemente relatados foram tosse (8), edema (5), cefaléia e quadro gripal (3 cada). Dos 58 eventos reportados, 12 (20,7%) foram considerados de relação definitiva, possível ou provável com o medicamento em estudo, sendo seis casos de tosse, quatro casos de edema, um de cefaléia e um caso de zumbido.

Em relação aos parâmetros laboratoriais de segurança, o único exame que apresentou variação estatisticamente significativa, porém, sem relevância clínica, foi o nível de potássio, que variou de  $4,3 \pm 0,5$  mEq/L para  $4,6 \pm 0,4$  mEq/L, depois das 16 semanas de tratamento ativo ( $p < 0,01$ ). Os demais valores laboratoriais são apresentados na tabela 5.

## DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a eficácia e segurança da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica, em

uma população de pacientes hipertensos idosos. Esta formulação mostrou-se bastante eficaz na redução pressórica, que foi mais expressiva quando se utilizou o critério clássico de controle ( $< 90$  mmHg), do que quando foi avaliada a resposta de acordo com as normativas recentes que estipulam a normalização, quando a PAD é inferior a 85 mmHg. Para este novo critério de normalização o percentual de pacientes a atingir esta cifra foi de 55,2%.

Considerando-se as características clínicas dos pacientes, cabe ressaltar que a população de pacientes que constituiu este estudo era, em grande parte, composta de portadores de hipertensão arterial essencial leve ou como se denomina mais recentemente estágio 1, e que após quatro semanas de tratamento com doses fixas baixas das duas drogas (enalapril 10 + anlodipino 2,5 mg) houve redução de 24 mmHg na PAS e 11,3 na PAD, reduções estas que se

Tabela 5. Dados laboratoriais de segurança (média  $\pm$  DP) ao término do período de washout e após 16 semanas de tratamento ativo.

	SEMANA 0	SEMANA 16	Valor de P
Creatinina (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,2	
Potássio (mEq/dL)	4,3 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,4	P < 0,01
Glicemia (mg/dL)	86,7 $\pm$ 10,9	83,4 $\pm$ 11,6	
Ácido úrico (mg/dL)	5,1 $\pm$ 1,7	4,7 $\pm$ 1,1	
SGOT (U/l)	25,5 $\pm$ 10,9	22,9 $\pm$ 6,0	
SGTP (U/l)	21,2 $\pm$ 13,7	19,9 $\pm$ 10,7	
Bilirrubina total (mg/dL)	0,68 $\pm$ 0,29	0,68 $\pm$ 0,23	
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,15 $\pm$ 0,10	0,16 $\pm$ 0,07	
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,53 $\pm$ 0,26	0,52 $\pm$ 0,23	
Triglicérides (mg/dL)	107,4 $\pm$ 33,2	129,9 $\pm$ 118,2	
Colesterol total (mg/dL)	211,6 $\pm$ 36,4	217,2 $\pm$ 33,4	
HDL-colesterol (mg/dL)	47,3 $\pm$ 13,5	48,4 $\pm$ 11,9	
LDL-colesterol (mg/dL)	141,5 $\pm$ 28,2	146,8 $\pm$ 26,4	



acentuaram ao longo do estudo, atingindo ao final das 16 semanas de tratamento ativas reduções de 29,8 mmHg na sistólica e 14 mmHg na diastólica, quando apenas 18,2% dos pacientes precisaram das doses máximas de ambas as drogas.

A avaliação da resposta ao tratamento pela MRPA mostrou resultados ainda mais expressivos, pois mostrou que, primeiro, nesta população de pacientes, havia a diferença média de 20 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD, quando as medidas eram feitas no consultório comparadas às obtidas pela MRPA, para os três períodos de avaliação antes do início do tratamento. Em segundo lugar, as reduções pressóricas, na média, satisfizeram com sucesso os novos critérios de normalidade (< 130 x 85 mmHg) para os três períodos do dia avaliados, confirmando dessa forma a eficácia anti-hipertensiva desta formulação galênica, administrada em dose única diária, em uma população de idosos que, em sua maior parte precisou de doses baixas ou intermediárias para atingir as novas metas de normalização da pressão arterial.

Embora este estudo tivesse como objetivo avaliar pacientes idosos com hipertensão sistó-diastólica e a meta de redução fosse baseada nos valores da PAD, um achado extremamente importante neste estudo foi a acentuada redução da PAS. Como se sabe a PAS é hoje considerada mais importante em pacientes idosos que a PAD, em função das características do desenvolvimento da hipertensão em idosos. Assim, esta acentuada redução na sistólica corrobora com possível redução no risco de morbimortalidade nesta população.

A combinação do inibidor da ECA, com um BCCDHP, foi avaliada em vários outros estudos, e os resultados de eficácia têm-se mostrado consistentes, independentemente dos agentes usados nas combinações, sendo inclusive demonstrada eficácia superior àquela obtida com cada um dos compostos isoladamente<sup>14-16</sup>. Em um estudo conduzido por Messerli *et al.*<sup>14</sup>, as reduções observadas com a combinação de anlodipino e benazepril, em pacientes com idade acima de 65 anos, nas primeiras quatro semanas de tratamento foram semelhantes às observadas em nosso estudo, 18,1 mmHg *versus* 24 mmHg para a PAS e 13,1 mmHg *versus* 11,3 mmHg, para a PAD.

Com relação ao perfil de tolerabilidade, esta combinação fixa mostrou-se segura. Os eventos adversos mais comumente relatados foram aqueles relatados para cada uma das drogas utilizadas. O primeiro é o edema de membro inferior, ocasionado pela anlodipino e decorrente do aumento da pressão nos capilares, devido à intensa vasodilatação arterial sem equiparável vasodilatação venosa. Assim, ocorre acúmulo de líquido na periferia com formação de edema que associado à força gravitacional se faz preferencialmente nos membros inferiores, especialmente nos tornozelos. Descreve-se que cerca de 25% a 40% dos pacientes em uso isolado de anlodipino, que

necessitam de aumento na dose de 5 para 10 mg desenvolvem edema<sup>17</sup>. Portanto, o uso de combinações fixas em doses baixas minimiza o aparecimento do edema, mesmo quando há necessidade de aumento da dose, pois a associação com o inibidor da ECA permite vasodilatação arterial e venosa eficaz, reduzindo a possibilidade de retenção de líquido e conseqüentemente a formação do edema. Com relação ao efeito colateral mais típico dos IECA, a incidência de tosse nestes pacientes foi de 15%, pouco superior à descrita na literatura, que fica próximo dos 10%<sup>18</sup>. Entretanto, isso pode ser explicado pelo número pequeno de pacientes avaliados neste estudo, pois existem dados na literatura apontando para porcentagens bastante menores, em torno de 3,5%.

Quanto ao perfil laboratorial de segurança, os dados mostraram que a combinação fixa desses dois agentes mostrou-se bastante segura, com exceção da elevação nos níveis séricos de potássio, que não foi interpretada como de relevância clínica.

Em conclusão, o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica, para uso em dose única diária, mostrou-se muito eficaz no controle pressórico, quer pelos valores obtidos no consultório, quanto pelos valores obtidos pela MRPA. O controle pressórico, segundo os critérios clássicos, foi alcançado pela maioria dos pacientes, e em menor proporção pelo critério mais novo, porém um percentual muito superior ao que se obteria com monoterapia. A combinação também mostrou excelente perfil de tolerabilidade, com uma baixa incidência de eventos adversos que foram relacionados com as drogas da combinação. Além disso, a combinação não demonstrou alteração laboratorial clinicamente significativa. Finalmente, esta formulação galênica mostrou-se adequada para uso em pacientes idosos, cujo controle pressórico, especialmente da PAS, são extremamente importantes para a redução da morbimortalidade cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; Nat Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2004;43(1):1-3.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drugs trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
3. Sica DA. Fixed-Dose Combination Antihypertensive Therapy: Is This the Future? *J of Clin Hypertens* 2000;2:46-55.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.*, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
6. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1969-78.

7. Hilleman DE, Ryshon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens* 1999;13:477-83.
8. Grandman AH, Cutler NR, Davis PJ, et al. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril- Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol* 1997;79:431-5.
9. Calhoun DA, Zhu S. Pretreatment with enalapril blunts nicardipine-induced sympathetic activation in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens* 1999;17:507-12.
10. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88(5):2460-70.
11. Softwares: Statistica – versão 5.1/97, Microsoft Excel 97, Microsoft Word 97.
12. Siegel S. *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento*. McGraw-Hill do Brasil, Rio de Janeiro, pp. 84-93, 189-196, 1975.
13. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. McGraw-Hill, New York, pp. 205-220, 261-273, 1962.
14. Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination Therapy of Amlodipine/ Benazepril Versus Monotherapy of Amlodipine in a Practice-Based Setting. *Amer J of Hypertens* 2002;15:550-6.
15. Taylor AA, Sunthornyothin S. The case for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium-channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:446-53.
16. Sapienza S, Sacco P, Floyd K, DiCesare J, Doan QD. Results of a pilot pharmacotherapy quality improvement program using fixed-dose, combination amlodipine/benazepril antihypertensive therapy in a long-term care setting. *Clin Ther* 2003;25(6):1872-87.
17. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of the efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium channel antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-7.
18. Messerli FH, Feng Z. ACE inhibitor associated cough- how reliable is the information from the physicians desk reference (PDR) (abstract)? *J Hypertens* 2000;18(Suppl 4):S43.

## **Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – subestudo do estudo EMBATES**

**An open-label, randomized, comparative study of the fixed combination of amlodipine and enalapril versus amlodipine and enalapril alone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and stage 1 and 2 essential hypertension – sub-study of EMBATES trial**

*Rosangela Milagres<sup>1</sup>, Marcelo Hiroshi Uehara<sup>2</sup>, Maria Teresa Zanella<sup>2</sup>, Frida Liane Plavnik<sup>2</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>2</sup>*

### **RESUMO**

A eficácia anti-hipertensiva (medida da pressão arterial no consultório e pela MAPA), tolerabilidade e efeitos sobre o controle metabólico e excreção urinária de albumina da combinação fixa de anlodipino e enalapril foi avaliada de forma comparativa a anlodipino e enalapril isolados, em 58 pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, com microalbuminúria e creatinina plasmática inferior a 2 mg/dl, do estudo EMBATES. Quando necessário, era associado clortalidona aos três regimes terapêuticos, com o objetivo de alcançar a meta de controle pressórico. Os resultados demonstraram que, apesar das baixas doses de anlodipino e enalapril na combinação fixa, as reduções pressóricas (no consultório e na MAPA) foram semelhantes com os três regimes terapêuticos, sendo que o grupo que recebeu enalapril isolado, maior número de pacientes necessitou do uso associado de clortalidona. Nos pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, a frequência e intensidade de edema de tornozelo foram menores que no grupo tratado com a anlodipino. O controle metabólico não sofreu alteração significativa com os três tratamentos. A excreção urinária de albumina reduziu-se nos grupos tratados com enalapril e com a combinação fixa de

anlodipino e enalapril, ao passo que não se modificou nos pacientes tratados com anlodipino. Concluiu-se que, o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril em baixas doses é segura, bem tolerada, eficaz no tratamento de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e apresenta capacidade de nefroproteção com redução da excreção urinária de albumina.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Combinação fixa de anlodipino e enalapril, diabetes tipo 2, microalbuminúria, nefroproteção, eficácia, tolerabilidade.

### **ABSTRACT**

Antihypertensive efficacy (ABPM and office blood pressure), tolerability and effects upon metabolic control and urinary albumin excretion of the fixed combination of amlodipine and enalapril compared to amlodipine or enalapril alone was evaluated in 58 hypertensive type 2 diabetic patients from the EMBATES study. Whenever necessary to reach the blood pressure goal chlorthalidone was added to the antihypertensive regimens. Our results showed that the low dose combination of amlodipine and enalapril was as efficacious as the other

Recebido: 09/04/2005 Aceito: 18/07/2005

1 Universidade Federal de Minas Gerais.

2 Universidade Federal de São Paulo.

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

2 drug regimes (in both APM and office BP records) and that in the enalapril group addition of chlortalidone to the drug regimen was more frequent than in the remainders to reach BP goal. Frequency and severity of ankle edema were lower in patients treated with the fixed combination of amlodipine and enalapril. Metabolic control was unchanged in all antihypertensive regimens. The urinary albumin excretion rate reduced in patients treated with enalapril and with the fixed combination of amlodipine and enalapril, but remained unchanged in patients receiving amlodipine alone. We conclude that

the use of a low dose fixed combination of amlodipine and enalapril in the treatment of hypertensive type 2 diabetic patients is safe, well tolerate, presents high antihypertensive efficacy and offers renal protection reducing the urinary albumin excretion rate.

#### KEY WORDS

Fixed combination of amlodipine and enalapril, type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, renal protection, efficacy, tolerability.

## INTRODUÇÃO

A prevalência de diabetes melito, especialmente do tipo 2, vem crescendo de forma rápida nos países industrializados<sup>1</sup>. Vários fatores contribuem para esta prevalência aumentada, entre eles, a idade, a hipertensão arterial, a obesidade, e o sedentarismo<sup>2-3</sup>. Por outro lado, a prevalência da hipertensão arterial em pacientes diabéticos do tipo 2 acomete cerca de 70% dos pacientes, chegando a atingir 90% na presença de microalbuminúria<sup>4</sup>. Assim, a presença destas duas condições aumenta o risco de complicações macrovasculares, sendo responsável pela elevada mortalidade cardiovascular<sup>5,6</sup>.

Um ponto extremamente importante, na prevenção das complicações micro e macrovasculares, é o adequado controle pressórico. Diversos estudos de longa duração têm demonstrado que quanto menor a pressão arterial maior a sobrevida nesses pacientes<sup>7-9</sup>.

Recentemente foi demonstrado que pacientes diabéticos hipertensos com redução da função renal e proteinúria beneficiam-se da redução dos níveis pressóricos diastólicos para valores inferiores a 80 mmHg, observando-se também significativa diminuição na velocidade de progressão de doença renal. Assim, ficou estabelecido que em pacientes diabéticos do tipo 2, o nível pressórico deve ser reduzido para < 130 x 80 mmHg. O estudo UKPDS<sup>10</sup>, um estudo de longa duração em pacientes diabéticos, mostrou que o controle rigoroso da pressão arterial é fundamental e até mesmo mais importante que o controle dos níveis glicêmicos, na redução de eventos cardiovasculares.

Entretanto, da mesma forma que o controle rigoroso da pressão arterial é visto como um consenso, também é consenso a dificuldade em se atingir esses níveis de controle,

especialmente quando o tratamento é feito com monoterapia. Assim, o tratamento de pacientes diabéticos, em geral, requer o uso de duas ou três drogas, para obtenção do controle pressórico.

A presença de microalbuminúria tem-se mostrado forte preditor de mortalidade total e de morbimortalidade cardiovascular no diabetes tipo 2. Uma metanálise de estudos prospectivos, de pacientes com diabetes tipo 2 e vários estágios de albuminúria, observou que a microalbuminúria estava associada a uma maior razão de risco de mortalidade total<sup>2,4</sup> e de morbimortalidade cardiovascular<sup>2,10</sup>. Embora o mecanismo responsável pela associação entre a microalbuminúria e a mortalidade não seja totalmente esclarecido, a presença de microalbuminúria pode refletir um defeito generalizado da permeabilidade vascular, que leva à aterogênese<sup>11</sup>. Assim, a microalbuminúria seria um marcador de lesão endotelial, não só no rim, mas também em outros territórios vasculares. Os poucos estudos, até o presente, que tem avaliado o impacto dos inibidores da ECA (IECAs) e antagonistas do cálcio sobre a função endotelial em humanos mostram efeitos positivos especialmente para os IECAs.

As drogas usadas no tratamento anti-hipertensivo de pacientes diabéticos, deve visar, não somente o controle pressórico rigoroso, mas também oferecer benefícios que promovam proteção renal, cardíaca e vascular sem interferir negativamente nos parâmetros metabólicos dessa população.

Entre os agentes anti-hipertensivos usados atualmente, os inibidores da enzima conversora e os antagonistas de cálcio oferecem algumas vantagens sobre os demais agentes, pois além de oferecer controle pressórico satisfatório, são boa opção para uso em associação com outros anti-hipertensivos. Sabe-se que estas duas classes de hipoten-

sores apresentam bom perfil metabólico: os antagonistas de cálcio são neutros ao passo que para os inibidores da ECA tem sido demonstrada a capacidade de melhora do metabolismo dos carboidratos em função da melhora na sensibilidade à insulina.

Além disso, sabe-se que os inibidores da enzima de conversão têm perfil de nefroproteção e são de indicação obrigatória no tratamento de pacientes diabéticos do tipo 1, com nefropatia mesmo na fase incipiente (fase de microalbuminúria). Em pacientes diabéticos do tipo 2, estas drogas também promovem redução da excreção urinária de albumina.

Por outro lado, existem controvérsias na literatura quanto à capacidade dos antagonistas de canais de cálcio em conferir proteção renal a pacientes diabéticos hipertensos.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva, tolerabilidade e os efeitos sobre a pressão arterial nas 24 horas, em uma população de pacientes diabéticos hipertensos. Este estudo também avaliou as alterações no perfil metabólico e na excreção urinária de albumina, promovidas pela associação de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica, de forma comparativa a anlodipino e enalapril administrados isoladamente em uma população de pacientes hipertensos, com diabetes melito do tipo 2.

A eficácia anti-hipertensiva da associação foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD  $\leq$  85 mmHg (critério para pacientes diabéticos) e PAD  $\leq$  80 mmHg (critério preconizado para pacientes diabéticos, com lesão renal).

## METODOLOGIA

### SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram avaliados 58 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 20 a 70 anos, portadores de diabetes melito do tipo 2, tratado com dieta restrita em açúcar de absorção rápida, hipoglicemiante oral ou insulino-terapia e hipertensão arterial essencial estágio 1 e 2 (95 mmHg < pressão arterial diastólica < 115 mmHg). Outros critérios de inclusão no estudo foram: presença de microalbuminúria ou proteinúria, nível de creatinina plasmática até 2 mg/dl. Destes 58 pacientes, 19 foram alocados no grupo anlodipino (A), 19 no grupo enalapril (E) e 20 no grupo de combinação galênica de anlodipino e enalapril (AE). Um paciente no grupo A e um paciente no grupo E foram descontinuados por não aderência aos procedimentos do estudo. Dois outros pacientes (grupo A e AE, um de cada) foram descontinuados por apresentarem eventos adversos.

Este estudo foi um subestudo do estudo principal, cujo acrônimo é EMBATES, e portanto, os principais critérios de exclusão para este subestudo foram os mesmo do estudo principal e encontram-se descritos em detalhes em outro

artigo deste suplemento. Como critério de exclusão específico para este estudo, os pacientes não poderiam apresentar diabetes melito mal-controlado, definido como HbA<sub>1c</sub> > 10%.

O tempo de observação dos pacientes, neste estudo, foi de 28 semanas, sendo as quatro primeiras utilizadas como período de retirada (*washout*) da terapia anti-hipertensiva prévia.

Os medicamentos usados, neste estudo, foram como se segue: combinação fixa de anlodipino e enalapril em formulação galênica, administrado uma vez ao dia nas doses de 2,5 e 10mg; 5 e 10 mg; e 5 e 20 mg; anlodipino nas doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg; enalapril nas doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, e clortalidona 12,5 e 25 mg. Todas as drogas foram administradas em uma única tomada diária.

Na avaliação inicial (visita 1), antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo, cada paciente recebeu uma explicação detalhada do objetivo e procedimentos a serem realizados no estudo e um consentimento informado livre e esclarecido para participar do estudo foi assinado pelo paciente que recebeu uma cópia do mesmo. O protocolo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética de cada centro participante.

As 28 semanas de avaliação foram divididas em sete consultas no centro de pesquisa, havendo um intervalo de quatro semanas entre elas. O fluxograma do estudo, bem como, o esquema de titulação para obtenção da meta estabelecida para o estudo seguiram o estudo principal como descrito anteriormente.

Resumidamente, em todas as consultas foram aferidos: o peso corporal, pressão arterial nas posições supina após um repouso de três a cinco minutos e ortostática depois de dois minutos, frequência cardíaca, bem como, o relato de algum evento adverso (especialmente com relação à presença de edema em membros inferiores).

Na semana -4, foram determinados os níveis de glicemia de jejum e HbA<sub>1c</sub>. Nas semanas 0, 12 e 24 os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para determinação da bioquímica, consistindo de creatinina plasmática, microalbuminúria/proteinúria, potássio plasmático, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL e LDL-colesterol, triglicérides e ácido úrico. A glicemia capilar e a HbA<sub>1c</sub> foram medidas nas semanas 4, 8, 16, e 20, para auxiliar nos ajustes das medicações hipoglicemiantes, quando necessário. Uma coleta de urina para determinação da taxa de excreção urinária de albumina/proteína também foi realizada nessas semanas do estudo.

Os pacientes realizaram ainda monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) nas semanas 0, 12 e 24.

O esquema de titulação das doses, nos diferentes grupos de tratamento, obedeceu ao seguinte critério: na visita 2, após um período de *washout* de quatro semanas, os pacientes em cada



um dos grupos para os quais foram alocados passaram a receber associação de anlodipino e enalapril na dose de 2,5 e 10 mg, ou anlodipino 2,5 mg ou enalapril 10 mg administrados em uma única tomada diária. Os medicamentos hipoglicemiantes eram ajustados em cada visita, de acordo com o julgamento clínico. Nas visitas subsequentes, os pacientes que tivessem atingido a meta de PAD ( $\leq 85$  mmHg) permaneceram nas mesmas doses. Para pacientes com PAD acima de 85 mmHg, as dosagens dos anti-hipertensivos foram reajustadas para: combinação fixa de anlodipino e enalapril 5 e 10 mg e posteriormente 5 e 20 mg, anlodipino 5 mg, 10 mg, enalapril 20 e 40 mg, administrados em tomada diária única. Quando após a titulação máxima das drogas em estudo fosse detectado um nível de PAD  $> 85$  mmHg, os pacientes acrescentaram clortalidona na dose de 12,5 mg ao dia, titulada até 25 mg ao dia na visita subsequente, para que fosse atingida a PAD alvo do estudo ( $\leq 85$  mmHg).

## MÉTODOS

### MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL DE CONSULTÓRIO

A medida da pressão arterial de consultório seguiu as normas de padronização recomendadas pela American Heart Association<sup>12</sup>. As medidas de pressão arterial foram realizadas com o paciente na posição supina, após três a cinco minutos de repouso e na posição ortostática após dois minutos da mudança postural, em triplicata, e a média destes valores foi utilizada para a análise posterior dos dados. Foi realizada, também, uma medida da frequência cardíaca (medida em 30 segundos e expressa em batimentos por minuto) nas duas posições.

### MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) foi feita utilizando o aparelho de medição indireta, automático, SpaceLabs modelo 90207, cujas medidas são transmitidas ao sistema de análise do SpaceLabs modelo 90209 (Data Interface Unit), que realiza as medidas por método oscilométrico. O período das 24 horas foi dividido em vigília/diurno (compreendido entre o acordar/levantar até o dormir) e sono/noturno (compreendido entre o momento em que o paciente dormia até o despertar). Durante o período de vigília foram efetuadas medidas de PA a cada 15 minutos (quatro por hora) e durante o período do sono as medidas eram feitas a cada 20 minutos (três por hora). O monitor foi instalado pela manhã, entre as 8 e as 10 horas, sempre antes do paciente tomar a dose da medicação daquele dia. Os parâmetros avaliados foram: média da PAS/PAD nas 24 horas, média da PAS/PAD do período de vigília e sono. O exame era considerado válido quando houvesse mais de 80% das leituras disponíveis. Em caso de falha nas medidas em duas horas consecutivas ou seis horas não consecutivas, o exame deveria ser repetido.

### AValiação DA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA

Os pacientes foram instruídos a coletar uma amostra de urina de 12 horas, no período noturno para determinação da taxa de excreção urinária de albumina (EUA). A determinação da EUA foi feita pelo método imunoturbidimétrico, com anticorpo específico, automatizado no CobasMira Plus, Roche.

### VARIÁVEIS DE EFICÁCIA DO ESTUDO

A eficácia anti-hipertensiva nos três grupos será avaliada considerando-se dois limites de normalidade.

### PRIMÁRIA

- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentem valores de PAD na posição supina  $\leq 85$  mmHg (critério para pacientes diabéticos); e
- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentem valores de PAD na posição supina  $\leq 80$  mmHg (critério preconizado para pacientes diabéticos com lesão renal).

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expressos pela média e desvio padrão e, quando apropriado, em função das características de distribuição da amostra, pela mediana e seus intervalos de confiança. Especificamente para a EUA, a análise foi feita após transformação logarítmica, dada a distribuição não homogênea das amostras. Para a análise estatística dos resultados foram utilizados: teste T de *Student* e a análise de variância (ANOVA), complementada pelo teste de Kruskal-Wallis e Friedman, quando indicado. Os resultados foram considerados significativos quando o valor de P era  $< 0,05$ <sup>14-17</sup>.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

No total, foram incluídos 19 pacientes no grupo AE, 19 pacientes no grupo E e 18 pacientes no grupo A. Os grupos mostraram uma distribuição homogênea para todas as variáveis demográficas. A idade média no grupo AE foi de  $58,3 \pm 7,4$  anos, com 57,9% dos pacientes do sexo feminino e brancos; no grupo E, a idade média foi de  $56,6 \pm 7,9$  anos, 79% eram mulheres e 52,6% brancos; e no grupo A, a idade média foi de  $58,7 \pm 6,1$  anos, com 77,8% dos pacientes do sexo feminino e 38,9% brancos. Com relação aos antecedentes pessoais, 94,7%, 82,4% e 100% dos pacientes nos grupos AE, E, e A, respectivamente, eram não fumantes, 100%, 89,5% e 100%, respectivamente AE, E e A, não faziam uso de bebidas alcoólicas; atividade física regular foi relatada em 52,6%, 15,8% e 39,8%, respectivamente, para os grupos AE, E e A. Cem por cento dos pacientes nos três grupos de tratamento referiram doenças concomitantes para as quais estavam recebendo algum tipo de medicamento.

O tempo médio de diagnóstico da hipertensão era de  $13,4 \pm 7$  anos para o grupo AE,  $10,6 \pm 6,9$  anos para o grupo E e  $12,0 \pm 7,5$  para o grupo A. Quanto ao estágio da hipertensão, 89,5%, 84,2% e 94,4% foram classificados como portadores de hipertensão arterial moderada, sendo que mais de 95% dos pacientes estavam recebendo algum medicamento.

Com relação aos achados no exame físico, sinais vitais, incluindo a frequência cardíaca, nenhum paciente apresentou alterações clinicamente significativas, quer após o período de *washout* ou durante o estudo.

A dose média de cada um dos medicamentos usados no estudo para o grupo AE foi 5 mg ao dia para a anlodipino e 17,9 mg ao dia para o enalapril, no grupo E a média foi de 37,9 mg ao dia e no grupo A 9,6mg ao dia.

#### ANÁLISE DE EFICÁCIA

A PAD supina foi mantida em níveis  $\leq 85$  mmHg em 10 (52,6%), 9 (47,4%) e 9 (61,1%) dos pacientes dos grupos AE, E e A, respectivamente. Apenas dois pacientes dos grupos AE e E, e três pacientes do grupo A alcançaram a meta de PAD  $\leq 80$  mmHg após 24 semanas de tratamento. Para que a meta de controle fosse atingida houve necessidade de associação com clortalidona 12,5 mg em 3 pacientes (16,7%), e clortalidona 25 mg em 9 pacientes (50%) no grupo A; no grupo E apenas um paciente (5,3%) teve sua medicação acrescida de clortalidona 12,5 mg e 15 pacientes (78,9%) associaram clortalidona 25 mg; no grupo AE, dois (10,5%) necessitaram a associação com clortalidona 12,5 mg e 11 pacientes (57,9%) necessitaram a associação com clortalidona 25 mg. A tabela 1 resume o número de pacientes que precisou da associação com a clortalidona e quais doses foram utilizadas.

A tabela 2 e figuras 1 e 2 apresentam os dados referentes à resposta pressórica ao longo do estudo. Houve redução estatisticamente significativa ( $p < 0,000001$ ) para os valores da pressão arterial sistólica, nas posições supina e ortostática, nos três grupos de tratamento, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. Essas reduções foram observadas ao final do primeiro mês de tratamento.

A média das reduções para a PAS e PAD na posição supina, estratificado para PAD  $\leq 85$  mmHg foi de  $-31,1 \times -21,1$  mmHg para o AE,  $-26,3 \times -18,6$  mmHg para o grupo E, e  $-36,7 \times -16,4$  mmHg para o grupo A. Quando os pacientes foram conside-

rados dentro de cada grupo, sem estratificação para a PAD atingida, as médias das reduções na PAS e PAD na posição supina foram:  $-25,5 \times -13,4$  mmHg (grupo AE),  $-26 \times -15,8$  mmHg (grupo E), e  $-29,7 \times -16,4$  mmHg (grupo A). Na posição ortostática, considerando esses dois critérios (PAD  $\leq 85$  mmHg e grupo como um todo) as reduções foram equivalentes:  $-29,8 \times -19,9$  mmHg e  $-23,7 \times -13,7$  mmHg (grupo AE),  $-25,8 \times -18,7$  e  $-25,3 \times -14,8$  mmHg (grupo E), e  $-34,3 \times -18$  e  $-28,9 \times -13,9$  mmHg (grupo A).

#### ANÁLISE DE EFICÁCIA À MAPA

Para os três grupos de tratamento, ocorreram reduções estatisticamente significativas nos valores pressóricos obtidos à MAPA ( $p < 0,000001$ ), tanto para a sistólica, quanto para a diastólica, na média das 24 horas, para o período de vigília e para o período noturno (Tabelas 3 e 4, figura 3). A redução nos valores pressóricos foi observada na MAPA realizada na 12ª semana em todos os grupos, manteve-se na MAPA realizada ao término do estudo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento.

Verificou-se que a média da PAS nas 24 horas, vigília e sono, apresentou o mesmo comportamento nos três grupos e houve redução significativa na 12ª semana em todos os grupos. Já a PAD não apresentou homogeneidade e o emprego de testes não-paramétricos mostrou diferença do grupo AE e grupo A comparado ao grupo E, que apresentou níveis mais elevados da PAD na semana 12. De modo geral, todos os grupos reduziram a PAD de forma significativa.

As cargas pressóricas observadas à MAPA refletem a resposta ao tratamento ao longo dos diferentes períodos do dia, assim, houve redução estatisticamente significativa no percentual de medidas acima dos valores de corte para cada período. No grupo AE, as cargas pressóricas para a sistólica no período da vigília foram reduzidas de 86% para 36,8% ( $p < 0,0001$ ) e no período de sono de 100 a 71,4% ( $p < 0,005$ ). Para o grupo E, as cargas pressóricas foram reduzidas de 64,4% para 38% ( $p < 0,005$ ) no período de vigília e de 90,2% para 65,8% ( $p < 0,0005$ ) no período de sono, e no grupo A esses valores foram reduzidos de 74,4% para 35,0% ( $p < 0,000001$ ) no período de vigília e de 87,3% para 77,0% ( $p < 0,005$ ) no período do sono.

Para os valores da PAD, as cargas pressóricas foram reduzidas percentualmente de forma mais significativa, nos

**Tabela 1.** Descrição do número de pacientes que teve sua medicação de base associada à clortalidona.

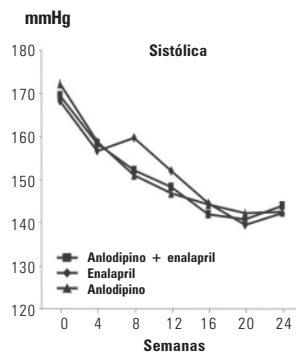
Grupo	Clortalidona 12,5mg	Clortalidona 25mg	Sem associação
AE	2 (10,5)	11 (57,9)	6 (31,6)
E	1 (5,3)	15 (78,9)	3 (15,8)
A	3 (16,7)	9 (50,0)	6 (33,3)



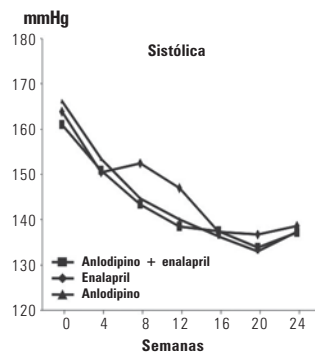
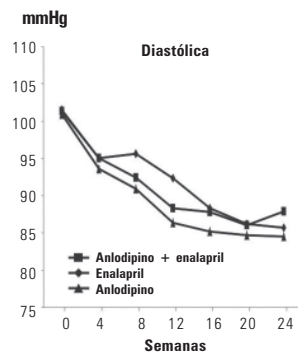
**Tabela 2.** Média ± DP dos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na posição supina e ortostática, ao final do período de *washout* e ao longo do tratamento ativo, nos três grupos de tratamento.

	Grupo AE (n = 19)	Grupo E (n = 19)	Grupo A (n = 18)
<b>PAS supina</b>			
Semana 0	169,5 ± 6,7*	168,2 ± 13,0*	172,2 ± 13,5*
Semana 4	158,3 ± 12,9	156,7 ± 17,2	158,8 ± 18,8
Semana 8	152,1 ± 13,9	159,7 ± 17,7	151,0 ± 17,3
Semana 12	148,3 ± 13,7	152,0 ± 18,6	146,8 ± 15,9
Semana 16	141,9 ± 12,1	144,5 ± 10,9	144,2 ± 16,7
Semana 20	140,7 ± 13,3	139,4 ± 14,5	142,2 ± 18,3
Semana 24	144,0 ± 13,7	142,2 ± 12,2	142,5 ± 17,0
<b>PAD- supina</b>			
Semana 0	101,3 ± 4,1*	101,5 ± 4,5*	100,9 ± 3,5*
Semana 4	95,0 ± 8,4	95,0 ± 8,3	93,6 ± 6,5
Semana 8	92,4 ± 11,0	95,6 ± 9,6	90,9 ± 7,1
Semana 12	88,3 ± 7,3	92,3 ± 9,4	86,4 ± 5,4
Semana 16	87,8 ± 10,3	88,3 ± 6,7	85,2 ± 7,0
Semana 20	86,0 ± 7,5	86,2 ± 6,0	84,7 ± 4,9
Semana 24	87,9 ± 12,3	85,7 ± 4,2	84,5 ± 5,0
<b>PAS-ortostática</b>			
Semana 0	160,9 ± 8,7*	163,9 ± 15,7*	166,2 ± 14,6*
Semana 4	150,9 ± 14,4	150,5 ± 16,9	153,5 ± 18,5
Semana 8	143,3 ± 13,7	152,5 ± 17,9	144,7 ± 15,7
Semana 12	138,4 ± 14,5	146,9 ± 17,7	140,0 ± 13,9
Semana 16	137,5 ± 13,1	137,3 ± 16,5	136,3 ± 12,7
Semana 20	133,9 ± 14,1	136,8 ± 17,4	133,0 ± 13,9
Semana 24	137,2 ± 12,5	138,6 ± 14,5	137,3 ± 13,1
<b>PAD- Ortostática</b>			
Semana 0	98,7 ± 6,0*	99,4 ± 5,9*	96,9 ± 6,4*
Semana 4	91,8 ± 10,1	91,8 ± 8,8	89,9 ± 6,9
Semana 8	87,7 ± 10,7	92,4 ± 8,8	88,1 ± 7,4
Semana 12	85,4 ± 7,1	90,0 ± 8,9	83,8 ± 5,9
Semana 16	85,4 ± 10,7	85,4 ± 5,9	81,7 ± 6,5
Semana 20	83,1 ± 7,9	85,4 ± 7,0	82,8 ± 5,2
Semana 24	85,0 ± 8,5	84,6 ± 6,3	83,0 ± 6,2

\*Efeito tempo de tratamento:  $F = 56,65 - p < 0,000001$ , (semana 0 ≠ semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24).



**Figura 1.** Diabetes melito tipo 2 – pressão arterial supina.



**Figura 2.** Diabetes melito tipo 2 – pressão arterial ortostática.

três grupos de tratamento. Para o grupo AE as cargas na vigília foram reduzidas de 50,4% para 16,8% e no período do sono de 56,6% para 26,7%,  $p < 0,005$  para ambos os períodos. Para o grupo E, essa redução foi de 35,9% para 17,8% no período da vigília e de 53,4% para 23,8% para o período do sono (ns). No grupo A, as reduções no período de vigília foram

de 32,8% para 7,3% ( $p < 0,00005$ ) e no período de sono de 47,3% para 24,8% ( $p < 0,005$ ).

Não houve diferença em nenhum dos três grupos de tratamento na avaliação do descenso noturno (DN) apresentado pelos pacientes. Na média, os pacientes dos três grupos não apresentavam descenso igual ou superior a

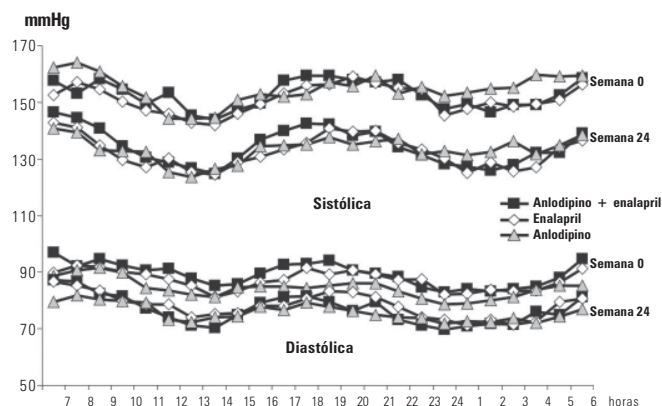
**Tabela 3.** Redução da pressão arterial sistólica à MAPA.

Grupo AE	24 horas	Vigília	Sono
Semana 0	153,4 ± 13,7*	155,1 ± 13,4*	149,8 ± 17,6*
Semana 12	136,6 ± 12,4	137,6 ± 11,7	134,6 ± 17,2
Semana 24	135,1 ± 13,0	137,1 ± 12,9	130,4 ± 15,9
<b>Grupo E</b>			
Semana 0	151,1 ± 20,1*	151,9 ± 20,9*	148,6 ± 19,3*
Semana 12	148,2 ± 14,7	149,3 ± 14,4	146,6 ± 19,1
Semana 24	132,7 ± 13,7	134,2 ± 14,5	128,3 ± 12,7
<b>Grupo A</b>			
Semana 0	154,6 ± 18,2*	154,4 ± 17,3*	155,5 ± 22,7*
Semana 12	137,2 ± 12,6	138,2 ± 13,7	136,3 ± 12,1
Semana 24	133,1 ± 12,0	133,3 ± 12,1	133,5 ± 15,4
<b>ANOVA</b>			
Efeito Tempo de tratamento	F = 59,16 p < 0,000001 (sem. 0 ≠ sem. 12 e 24)	F = 51,98 p < 0,000001 (sem. 0 ≠ sem. 12 e 24)	F = 53,07 p < 0,000001 (sem. 0 ≠ sem. 12 e 24)

**Tabela 4.** Redução da pressão arterial diastólica à MAPA.

Grupo AE	24 horas	Vigília	Sono
Semana 0	88,6 ± 11,0	90,6 ± 11,2	83,7 ± 12,0
Semana 12	79,2 ± 9,2	80,8 ± 9,4	75,1 ± 10,4
Semana 24	77,3 ± 7,3	79,1 ± 7,3	72,8 ± 8,7
<b>Grupo E</b>			
Semana 0	87,3 ± 13,9	88,7 ± 14,5	83,7 ± 12,6
Semana 12	86,1 ± 11,5	88,2 ± 11,8	81,9 ± 12,3
Semana 24	78,4 ± 9,8	80,6 ± 10,6	72,7 ± 7,8
<b>Grupo A</b>			
Semana 0	84,4 ± 9,7	86,0 ± 9,4	80,9 ± 11,2
Semana 12	77,4 ± 4,9	78,6 ± 4,8	74,3 ± 6,9
Semana 24	75,8 ± 5,1	77,0 ± 4,4	73,1 ± 8,6

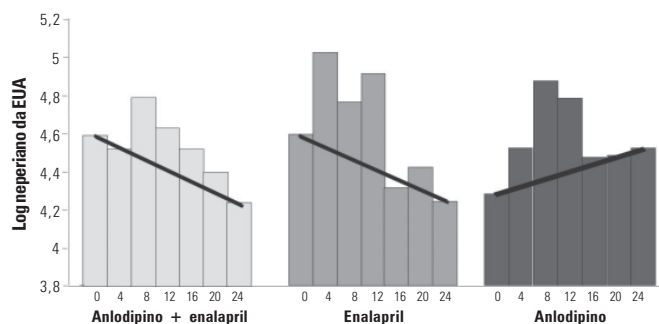
Teste de Friedman (Efeito tempo de tratamento): 24 horas, grupo AE p < 0,00011; grupo E p < 0,0086 e grupo A p < 0,000001. Vigília: grupo AE p < 0,00005; grupo E p < 0,020; grupo A p < 0,000001. Sono: grupo AE p < 0,0042; grupo E p < 0,0015; grupo A p < 0,0002.

**Figura 3.** Diabetes melito tipo 2 – MAPA.

10%, e esse perfil foi mantido ao longo do tratamento, apesar da resposta pressórica observada com os diferentes tratamentos. No grupo AE, o DN no basal era de 3,8% e ao término do estudo permaneceu em 5,1%. Para o grupo E, esse percentual variou de 2,8% para 4,1%, e no grupo A de 0,2% para 0,2%.

#### ANÁLISE DA EUA

A análise da EUA no grupo AE mostrou tendência de melhora deste parâmetro, pois a EUA expressa em *ln* variou de  $4,52 \pm 1,18$  no final da fase de *washout* para  $4,01 \pm 1,73$  ( $p = 0,052$ ). No grupo E, os valores no basal foram de  $4,50 \pm 1,21$  para  $4,12 \pm 1,91$  ( $p < 0,03$ ), e para o grupo A, os valores foram de  $4,24 \pm 1,23$  no final do *washout* para  $4,54 \pm 1,60$  (ns). Assim, pode-se observar no figura 4 que, nos pacientes tratados com a combinação de anlodipino e enalapril ou com enalapril, houve clara tendência de redução dos níveis de albumina na urina. Já



**Figura 4.** Diabetes melito tipo 2 – excreção urinária de albumina.

no grupo anlodipino, observou-se tendência oposta, isto é, de aumento na excreção urinária de albumina.

Dos achados clínicos de relevância para este estudo, a avaliação da presença de edema recebeu atenção especial. Pode-se observar que apenas três pacientes (15,8%) do grupo AE apresentaram edema (+/4+) ao término do estudo, no grupo E apenas um paciente (5,3%) apresentou edema (+/4+) e para o grupo A, sete pacientes (41,2%) apresentaram edema, sendo seis de intensidade leve e apenas um paciente com edema de intensidade moderada.

#### ANÁLISE DE TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

Foram relatados 34 eventos adversos por 14 pacientes (70%) do grupo AE, 35 eventos adversos por 15 pacientes (78,9%) do grupo E e 37 eventos adversos por 14 pacientes (73,7%) no grupo A. A maioria dos eventos foi de intensidade leve,

sendo o edema o evento mais freqüente nos grupos AE e A; no grupo E o evento adverso mais freqüente foi a cefaléia. A ocorrência do edema no grupo A foi significativa comparada ao grupo E, que apresentou apenas uma ocorrência ( $p < 0,005$ ). A ocorrência da cefaléia foi semelhante nos três grupos (Tabela 5). A relação (provável ou possível) dos eventos adversos com a droga foi de 48,6% no grupo A, 17,2% no grupo E e 38,2% no grupo AE.

Com relação aos parâmetros laboratoriais de segurança, não foi evidenciada nenhuma alteração clinicamente relevante, quer na análise intragrupo ao longo do tempo, quer entre os três regimes terapêuticos.

## DISCUSSÃO

Este estudo foi planejado para avaliar a eficácia e segurança da combinação fixa de anlodipino e enalapril, em formulação galênica, com administração única diária *versus* enalapril e anlodipino isoladamente, em uma população de pacientes hipertensos diabéticos.

Um dado interessante na população avaliada neste estudo e que coincide com a prática clínica é a maior prevalência de hipertensão moderada, o que indica a necessidade de um número maior de drogas, no sentido de atingir as metas de pressão arterial preconizadas nas diretrizes mundiais mais recentes para esta população, que está exposta a maior risco cardiovascular.

Os dados mostraram que o grupo que atingiu o maior percentual de controle estratificando-se para a PAD  $\leq 85$  mmHg foi aquele tratado com anlodipino (61,1%), entretanto,

**Tabela 5.** Número (%) de eventos adversos relatados com incidência  $\leq 5\%$  em cada grupo de tratamento.

Grupo	Leve	Moderado	Grave	Total de eventos
<b>Grupo AE</b>				
Edema	9 (45,0)	-	-	9 (45,0)
Hipoglicemia	4 (20,0)	-	-	4 (20,0)
Tosse	3 (15,0)	-	-	3 (15,0)
Cefaléia	3 (15,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	6 (30,0)
Precordialgia	2 (10,0)	-	-	2 (10,0)
Tontura	1 (5,0)	-	1 (5,0)	2 (10,0)
<b>Total de eventos*</b>	27 (79,4)	3 (8,8)	4 (11,8)	34
<b>Grupo E</b>				<b>Total de eventos</b>
Câimbras	4 (21,1)	-	-	4 (21,1)
Cefaléia	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (5,3)	5 (26,3)
Dor MMII	2 (10,5)	1 (5,3)	-	3 (15,8)
Edema	2 (10,5)	-	-	2 (10,5)
Hipoglicemia	1 (5,3)	2 (10,5)	-	3 (15,8)
Precordialgia	2 (10,5)	-	-	2 (10,5)
Tosse	2 (10,5)	-	-	2 (10,5)
<b>Total de eventos*</b>	25 (71,4)	8 (22,9)	2 (5,7)	35
<b>Grupo A</b>				<b>Total de eventos</b>
Cefaléia	4 (21,1)	1 (5,3)	-	5 (26,3)
Edema	10 (52,6)	2 (10,5)	-	12 (63,2)
Hipoglicemia	3 (15,8)	-	1 (5,3)	4 (21,1)
Precordialgia	2 (10,5)	-	-	2 (10,5)
Tontura	2 (10,5)	-	1 (5,3)	3 (15,8)
<b>Total de eventos*</b>	28 (75,7)	6 (16,2)	3 (8,1)	37

em 12 pacientes (66,7%) houve necessidade de associação com clortalidona 12,5 ou 25 mg ao dia. As reduções observadas na PAS e na PAD, no grupo como um todo, foram de 29,7 x 16,4 mmHg e considerando-se o valor de corte para a PAD  $\leq$  85 mmHg, essas reduções foram de 36,7 x 16,4 mmHg ao longo das 24 semanas de tratamento ativo. Para o grupo tratado com enalapril, apenas 47,4% dos pacientes atingiram a meta preconizada sendo que 84,2% necessitaram da associação com a clortalidona. As reduções médias na PAS foram de 26 mmHg e para a PAD variaram de 18,6 a 15,8 mmHg. Dados de literatura mostram que em pacientes tratados com nifedipina (dose de 60 mg ao dia) ou enalapril (40 mg ao dia), pelo período de um ano, houve necessidade de associação com um diurético tiazídico em 14% e 76% dos pacientes, nos grupos nifedipina e enalapril, respectivamente, confirmando que a associação de um diurético tiazídico a um IECA promove melhor controle pressórico nessa população, em função do sinergismo de ação dessas duas drogas<sup>18</sup>.

Como se sabe os diuréticos tiazídicos potencializam a ação dos inibidores da ECA. Já a associação de antagonistas de cálcio do grupo diidropiridínicos, com um diurético tiazídico, tem interação menos compreendida, visto que esta classe de antagonistas de cálcio possui ação natriurética intrínseca.

Para o grupo da combinação fixa de anlodipino e enalapril, 52,6% dos pacientes atingiram a meta e a associação com clortalidona foi necessária em 68,4% dos pacientes. Esses resultados mostraram-se um pouco superiores aos dados de literatura, que evidenciaram controle pressórico com duas drogas em torno de 31% para pacientes em uso de duas drogas e 41% para pacientes em uso de três drogas<sup>19</sup>.

Um estudo comparativo entre enalapril e uma combinação fixa de anlodipino e benazepril mostrou que a taxa de controle pressórico, após três meses de tratamento, era superior no grupo tratado com a combinação *versus* o grupo com monoterapia (63% *versus* 37%, respectivamente) e que a associação da hidroclorotiazida no grupo enalapril não promoveu melhora nas taxas de controle, denotando superioridade no controle pressórico através do uso da combinação dos dois agentes (benazepril e anlodipino)<sup>20</sup>.

Considerando um valor de corte para a PAS de 130 mmHg, cabe ressaltar que apesar das importantes reduções observadas nos três grupos de tratamento, nenhum paciente atingiu esse valor, denotando a grande dificuldade em atingir um controle satisfatório, especialmente no tocante à pressão arterial sistólica, em pacientes diabéticos com nefropatia incipiente. Esta dificuldade já havia sido relatada em outros estudos, onde pacientes com graus variados de nefropatia também mostraram maior dificuldade em reduzir a PAS, apesar da múltipla terapia anti-hipertensiva utilizada<sup>21-23</sup>.

Nesses pacientes, a maior dificuldade em obter um controle pressórico mais rigoroso deve-se à presença de uma sensibilidade ao sal aumentada, expansão de volume e hipertensão arterial sistólica isolada.

Os achados relacionados à resposta pressórica à MAPA foram semelhantes aos das medidas de consultório, não havendo diferenças entre os três grupos de tratamento. Apesar das reduções observadas, não houve alteração no padrão do DN, em nenhum dos grupos de tratamento.

A avaliação do efeito dos diferentes tratamentos sobre a microalbuminúria mostrou que a combinação de anlodipino e enalapril preservou o efeito benéfico do enalapril na renoproteção desses pacientes, enquanto o grupo tratado com enalapril isoladamente promoveu redução significativa nos níveis da taxa de excreção urinária de albumina. Este efeito renoprotetor dos inibidores da ECA é bastante conhecido, em função da ação sobre a hemodinâmica glomerular. Já no grupo tratado com a anlodipino observou-se variação na taxa de excreção urinária de albumina no sentido oposto, isto é, tendência de aumento o que é consistente com a literatura, que tem mostrado dados controversos sobre a eficácia desta classe de drogas em pacientes diabéticos. De fato, alguns dados sugerem que os antagonistas de cálcio diidropiridínicos são menos vantajosos que outras classes de anti-hipertensivos, como agentes de primeira linha no tratamento de pacientes proteinúria<sup>24-26</sup>.

Os dados deste estudo diferem dos resultados apresentados por Fogari *et al.*<sup>27</sup> que mostraram redução mais eficaz da PA e da EUA nos pacientes que receberam a associação de anlodipino e fosinopril, entretanto, pode-se especular que essa diferença seja decorrente do tempo de observação, que foi de 48 meses.

Com relação aos efeitos colaterais apresentados nos três grupos de tratamento, a associação de anlodipino e enalapril em combinação fixa mostrou incidência menor de edema que o grupo tratado com anlodipino isoladamente, e o grupo enalapril apresentou mais relatos de cefaléia, embora não tenha sido diferente dos demais grupos de tratamento.

Ao longo do período de observação não foram evidenciadas alterações nos parâmetros laboratoriais clinicamente relevantes. A variação máxima nos níveis séricos de creatinina foi de 10%, mas dentro da faixa da normalidade, isto é, inferior a 1,2 mg/dL.

Em resumo, os resultados deste estudo mostraram que o controle da pressão arterial, neste grupo de pacientes, foi menos eficiente que o esperado, devido à gravidade do quadro. Mesmo assim, os três medicamentos reduziram a PAS e PAD significativamente, quer observada pelos dados da pressão de consultório quer pela MAPA. Esse achado reforça a necessidade de estratégia mais agressiva e sugere

que a terapia inicial, com uma combinação fixa, pode ser mais eficaz que o uso de drogas isoladas na obtenção das metas pressóricas neste grupo de pacientes, pois permite não apenas a manutenção dos efeitos renoprotetores dos inibidores da ECA, como confirma a importância do uso dos antagonistas de cálcio na redução da pressão, que é um importante fator na preservação e retardo da progressão da doença renal, além de promover número menor de efeitos colaterais indesejáveis, que podem comprometer a aderência dos pacientes ao tratamento. A combinação fixa de amlodipino e enalapril mostrou-se eficaz e segura no tratamento da hipertensão arterial de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2, mantendo um perfil de renoproteção.

## REFERÊNCIAS

- Muggeo M, Verlato G, Bobora E, et al. The Verona Diabetes Study: A population based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all cause mortality. *Diabetologia* 1995;38(3):318-25.
- Mykkinen L, Kuisi J, Pyorala K, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994;2:1425-32.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diab Care* 1995;18(2):258-68.
- Tarnow L, Rossing P, Gall MA, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994;17:1247-51.
- Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-18.
- Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996;125:304-10.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers et al. for the HOT Study Group: effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-61.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1413-8.
- Perloff D, Grim Carlene, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88(5):2460-70.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340:1111-1115, 1992.
- Softwares: Statistica – versão 5.1/97.
- Armitage P. *Statistical Methods in Medical Research*. John Wiley & Sons, New York, pp. 116-26, 1973.
- Winer BJ. *Experimental principles in experimental design*. McGraw-Hill, New York, pp. 205-20, 514-32, 1962.
- Siegel S. *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento*. McGraw-Hill do Brasil, Rio de Janeiro, pp. 84-93, 107-24, 189-96, 209-18, 1975.
- Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992; 305(6860):981-5.
- Agha A, Dillon D, Corbett M, Sreenan. Target blood pressure for patients with type 2 diabetes is difficult to achieve in the setting of a busy diabetes clinic. *S. Ir J Med Sci* 2003;172(4):168-70.
- Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens* 2003;5(3):202-9.
- Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-60.
- Mimran A, Insua A, Ribstein J, Bringer J, Monnier L. Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1988;11(10):850-3.
- Demarie BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990; 113(12):987-8.
- Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;54(3):889-96.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1042-9.



## Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado a clortalidona e atenolol, no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES

An open-label, randomized, comparative study of the efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril versus chlortalidone and atenolol in the treatment of stages 1 and 2 essential hypertension – sub-study of EMBATES trial

Roberto Jorge da Silva Franco<sup>1</sup>, José Márcio Ribeiro<sup>2</sup>, Fernando Antonio Almeida<sup>3</sup>, Frida Liane Plavnik<sup>4</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivos:** O objetivo deste estudo aberto, comparativo, multicêntrico, de 20 semanas foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica, uma vez ao dia, comparada ao atenolol e clortalidona, em pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD  $\leq$  90 mmHg (critério clássico) e PAD  $\leq$  85 mmHg (novo critério).

**Métodos:** Trinta e seis pacientes foram avaliados no grupo anlodipino + enalapril (Grupo AE), 18 pacientes no grupo clortalidona (Grupo C) e 19 no grupo atenolol (Grupo A). Após quatro semanas de *washout*, os pacientes receberam a combinação fixa de AE, A ou C em doses iniciais de 2,5 e 10 mg, 50 mg e 12,5 mg, respectivamente, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham as doses dos medicamentos do estudo aumentadas para 5 e 10 mg ao dia

ou 5 e 20 mg ao dia, 100 mg ao dia, e 25 mg ao dia, a cada quatro semanas, quando fosse detectado valor para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas. **Resultados:** 80,6% dos pacientes no grupo AE, 52,6% no grupo A e 72,2% no grupo C atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério clássico (PAD  $\leq$  90mmHg) e 44,5%, 26,3% e 38,9%, respectivamente, AE, A e C pelo novo critério (PAD  $\leq$  85mmHg). As reduções pressóricas foram de 23,2 x 15,2 mmHg no grupo AE ( $p < 0,000001$ ), 13,3 x 10,1 no grupo A ( $p < 0,001$ ), e 15,1 x 11,4 mmHg no grupo C ( $p < 0,00001$ ). As reduções na PAS foram estatisticamente diferentes no grupo A *versus* C e AE. Os eventos adversos mais frequentes foram tosse no grupo AE e cefaléia nos outros dois grupos.

**Conclusão:** Os resultados mostraram que os três agentes estudados reduziram a PAS e a PAD de forma significativa. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril foi maior que a da clortalidona e, especialmente, que do propranolol. Os tratamentos não diferiram quanto à tolerabilidade.

Recebido: 23/05/2005 Aceito: 25/07/2005

1 Universidade do Estado de São Paulo – Botucatu.

2 Instituto de Previdência Social do Estado de Minas Gerais.

3Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.

4 Universidade Federal de São Paulo.

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



**PALAVRAS-CHAVE**

Anlodipino e enalapril em combinação fixa, eficácia, tolerabilidade, hipertensão, atenolol, chlortalidona.

**ABSTRACT**

**Objectives:** The aim of this 20-week open-label, multi-center, active comparator study, was to evaluate the efficacy and tolerability of a fixed-combination of amlodipine and enalapril, *versus* atenolol and chlortalidone in stages 1 and 2 essential hypertensive patients. The antihypertensive efficacy for this combination was assessed considering two different criteria for blood pressure normalization: DBP  $\leq$  90 mmHg (classical criteria) and DBP  $\leq$  85 mmHg (new criteria).

**Methods:** Thirty-six (36) patients were evaluated in amlodipine plus enalapril group (Group AE), 18 patients at chlortalidone group (Group C), and 19 at atenolol group (Group A). After a washout period of 4 weeks, patients were given AE fixed-combination, A and C at starting doses of 2,5/10 mg, 50 mg and 12,5 mg, respectively, in a single daily dose. Patients who had a diastolic blood pressure equal to or lower than 90 mmHg remained in the same dose throughout the study or had their doses of study medication uptitrated to 5/10 mg/day or 5/20 mg/day, or 100 mg/day, and 25 mg/day

every four weeks, whenever a diastolic blood pressure value was observed as being above 90 mmHg. The total duration of the active treatment was 16 weeks.

**Results:** 80.6% of AE group, 52.6% at group A, and 72.2% at Group C achieved the normalization target according to classical criteria (DBP  $\leq$  90mmHg) while 44,4%, 26,3%, and 38,9%, AE, A and C respectively, achieved the normalization target according to the new criteria (DBP  $\leq$  85 mmHg). Blood pressure reductions were 23.2/15.2 mmHg in the Group AE ( $p < 0.000001$ ), 13.3/10.1 in group A ( $p < 0.001$ ), and 15.1/11.4 mmHg in group C ( $p < 0.00001$ ). Systolic blood pressure decreases were statistically different among A *versus* C and AE groups. Most common side effects were cough in AE groups and headache in the other two groups.

**Conclusions:** Our findings showed that all of the three regimes yielded a significant decrease for both systolic and diastolic blood pressure, that was somewhat greater in the fixed combination group. No differences regarding tolerability was observed among treatments regimen.

**KEY WORDS**

Amlodipine and enalapril fixed combination, efficacy, tolerability, essential hypertension, atenolol, chlortalidone.

**INTRODUÇÃO**

A hipertensão arterial é reconhecidamente uma doença multifatorial, cujos mecanismos fisiopatogênicos estão fortemente inter-relacionados, resultando na elevação dos níveis pressóricos. Apesar dos progressos obtidos ao longo do tempo, no sentido de se entender os diferentes mecanismos que contribuem para a elevação da pressão arterial, não é possível determinar um único mecanismo de forma individualizada para cada paciente, para o qual o bloqueio ou inativação resultaria em normalização dos níveis pressóricos. Assim, conceitualmente, sabe-se que, por exemplo, indivíduos hipertensos jovens por apresentarem um componente hiperkinético se beneficiariam do uso de agentes bloqueadores adrenérgicos ou bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, enquanto que indivíduos idosos mostrariam melhor resposta a diuréticos e antagonistas dos canais de cálcio<sup>1</sup>.

O que tem sido observado, com relação ao tratamento farmacológico na hipertensão arterial, é que mesmo em porta-

dores de hipertensão arterial leve ou estágio 1, como definem as diretrizes atuais, o uso de monoterapia é suficiente para controlar a pressão arterial em apenas 50% a 60% dos pacientes<sup>2</sup>, portanto, nas doses atualmente preconizadas, está-se deixando de atingir as metas desejadas em metade da população de hipertensos, o que viria a corroborar para o maior comprometimento dos órgãos-alvo da hipertensão e conseqüentemente, para o risco maior de complicações cardiovasculares, como o infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, desenvolvimento de nefropatia com evolução para insuficiência renal terminal e insuficiência cardíaca congestiva, que hoje constituem uma das principais causas de mortalidade na população mundial.

Os resultados dos estudos prospectivos, em grande número de pacientes e de longa duração, têm mostrado que para que se atinja um controle pressórico (PA  $\leq$  140 x 90 mmHg) em cerca de 70% a 80% dos pacientes hipertensos, há necessidade de dois a quatro agentes anti-hipertensivos<sup>3-4</sup>.

Diversos estudos têm discutido se os anti-hipertensivos tradicionais ou mais antigos, como os diuréticos tiazídicos e betabloqueadores, com os quais se tem maior experiência e conhecimento, são realmente suficientes para promover o controle pressórico adequado, em monoterapia, em portadores de hipertensão arterial estágios 1 e 2 ou se os agentes anti-hipertensivos mais novos, como os antagonistas de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina teriam lugar de destaque e, portanto, preferenciais, no tratamento da hipertensão arterial<sup>5-8</sup>.

As diretrizes atuais para o tratamento da hipertensão arterial indicam que as quatro classes de drogas, junto com os bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina, são as opções de primeira linha no tratamento da hipertensão. Algumas condições, entretanto, favorecem a indicação de uma ou outra classe, como por exemplo, pacientes pós-infarto que têm indicação para uso de betabloqueadores ou pacientes com insuficiência cardíaca que têm indicação de receber inibidores da enzima conversora, assim como, pacientes diabéticos com nefropatia.

Um dado extremamente importante, que resultou na redução da dose de alguns agentes anti-hipertensivos, foi a presença de efeitos colaterais indesejáveis, dose-dependente, quer clínicos, quer laboratoriais. Até a década de 1980, por exemplo, os diuréticos tiazídicos eram utilizados na dose máxima de 50 mg ao dia, sendo mesmo usados em doses de até 100 mg ao dia nas fases iniciais, entretanto, o que se observou é que com estas doses de 50 a 100 mg, havia a incidência de efeitos colaterais importantes, especialmente, relacionada a hipopotassemia, hiperuricemia, alterações no perfil glicêmico, lipídico e queixas de fraqueza e câimbras, sem a redução pressórica correspondente ao aumento da dose<sup>9</sup>. Assim, ficou estabelecido que a dose desses agentes não deveria ultrapassar 25 mg ao dia, pois o aumento da mesma somente acarretaria efeitos indesejados.

À medida que a hipertensão arterial foi mais bem compreendida como um componente da síndrome metabólica, foi observado também que tanto os diuréticos quanto os betabloqueadores apresentavam perfil metabólico negativo, isto é, ambas as classes de drogas interferiam ou na secreção de insulina pelo pâncreas ou na captação de glicose pela musculatura, o que em última análise, significava piora ou perpetuação do estado de hiperinsulinemia/resistência periférica à ação da insulina presente em grande parcela dos pacientes hipertensos.

Já os antagonistas de cálcio têm mostrado um perfil metabólico neutro, enquanto que os inibidores da enzima conversora da angiotensina demonstram um perfil metabólico favorável.

Assim, considerando-se os pontos mais relevantes no tratamento da hipertensão, isto é, o controle pressórico

adequado somado à baixa incidência de efeitos colaterais, cada vez mais tem sido proposto o uso de agentes combinados em baixas doses, pois estas combinações permitiriam ação sinérgica em diferentes mecanismos causadores da hipertensão arterial, sem o inconveniente dos efeitos adversos, clínicos ou laboratoriais encontrados quando do uso de doses mais altas de um único fármaco. Além disso, o uso de doses baixas em combinação fixa, uma vez ao dia, permite também maior aderência ao tratamento anti-hipertensivo.

Para tanto, este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa do anlodipino e enalapril, em única formulação galênica, comparada à clortalidona e atenolol em pacientes com hipertensão arterial essencial leve à moderada. A eficácia anti-hipertensiva da associação será avaliada considerando-se dois diferentes critérios de normalidade da pressão arterial: PAD  $\leq$  90 mmHg (critério clássico) e PAD  $\leq$  85 mmHg (novo critério).

## METODOLOGIA

### SELEÇÃO DE PACIENTES

Neste estudo, o total de 82 pacientes foi incluído, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, portadores de hipertensão arterial essencial leve à moderada (95 mmHg < pressão arterial diastólica < 115 mmHg) após quatro semanas de retirada da medicação anti-hipertensiva prévia. Destes, 82 pacientes inicialmente selecionados, 39 constituíram o grupo anlodipino + enalapril (AE), 21 o grupo clortalidona (C) e 22 o grupo atenolol (A). Três pacientes em cada grupo foram descontinuados e não considerados na análise final dos dados. As razões para a descontinuação foram a não aderência ao tratamento (grupos A e C) ou presença de eventos adversos (grupo AE). Assim o número final de pacientes em cada grupo de tratamento foi: AE (n = 36), C (n = 18) e A (n = 19).

Este estudo foi um subestudo do estudo principal, cujo acrônimo é EMBATES, portanto, os critérios de exclusão para este subestudo foram os mesmo do estudo principal e encontram-se descritos em detalhes em outro artigo deste suplemento.

O tempo de observação dos pacientes, neste estudo, foi de 16 semanas, sendo as quatro primeiras utilizadas como período de retirada (*washout*) da terapia anti-hipertensiva prévia.

Os medicamentos usados, neste estudo, foram como se segue: combinação fixa de anlodipino e enalapril em formulação galênica única nas doses: 2,5 e 10 mg; 5 e 10 mg e 5 e 20 mg, para o grupo AE; clortalidona 12,5 a 25 mg ao dia para o grupo C; e atenolol nas doses de 50 a 100 mg ao dia, para o grupo A.

Na avaliação inicial (visita 1), antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo cada paciente recebeu uma explicação detalhada do objetivo e procedi-

mentos a serem realizados no estudo e um consentimento informado livre e esclarecido para participar do estudo foi assinado pelo paciente, que recebeu uma cópia do mesmo. O protocolo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética de cada centro participante.

As 20 semanas de avaliação foram divididas em cinco consultas no centro de pesquisa, havendo um intervalo de quatro semanas entre elas. O fluxograma do estudo, bem como, o esquema de titulação para obtenção da meta estabelecida para o estudo seguiram o estudo principal, como descrito anteriormente.

Resumidamente, em todas as consultas foram aferidos: o peso corporal, pressão arterial nas posições supina após repouso de três a cinco minutos e ortostática depois de dois minutos, frequência cardíaca, bem como, o relato de algum evento adverso (especialmente com relação à presença de edema em membros inferiores) e, ao final do período de *washout* e ao término das 16 semanas de tratamento ativo, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para determinação da creatinina plasmática, potássio plasmático, glicemia, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides.

O esquema de titulação das doses, nos diferentes grupos de tratamento, obedeceu ao seguinte critério: na visita 2 os pacientes, em cada grupo de tratamento, começaram a receber a dose mais baixa da combinação fixa de AE (2,5 e 10 mg ao dia), ou C (12,5 mg ao dia) ou A (50 mg ao dia). Após quatro semanas de tratamento (visita 3) aqueles pacientes que tinham atingido níveis para a pressão arterial diastólica (PAD  $\leq$  90 mmHg) permaneceram na mesma dose e aqueles que tinham PAD  $>$  90 mmHg foram titulados para a dose mais alta seguinte, isto era, 5 ao 10 mg de AE, 25 mg de clortalidona e 100 mg de atenolol. Nas visitas 4 e 5, aqueles pacientes que apresentassem PAD  $>$  90 mmHg no grupo AE tinham a dose titulada a dose máxima, 5 e 20 mg ao dia, e os pacientes nos outros dois grupos de tratamento permaneceram nas doses máximas já tituladas de 25 mg ao dia de clortalidona e 100 mg de atenolol até o término do estudo.

#### MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL DE CONSULTÓRIO

A medida da pressão arterial de consultório seguiu as normas de padronização recomendadas pela American Heart Association<sup>10</sup>. As medidas de pressão arterial foram realizadas com o paciente na posição supina, após três a cinco minutos de repouso e na posição ortostática após dois minutos da mudança postural, em triplicata, e a média destes valores foi utilizada para a análise posterior dos dados. Foi realizada também uma medida da frequência cardíaca (medida em 30 segundos e expressa em batimentos por minuto) nas duas posições.

#### VARIÁVEIS DE EFICÁCIA DO ESTUDO

A eficácia anti-hipertensiva nos três grupos será avaliada considerando-se dois limites de normalidade.

#### PRIMÁRIA

- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentem valores de PAD na posição supina  $\leq$  90 mmHg (limite clássico); e
- Percentual de pacientes que ao final do estudo apresentem valores de PAD na posição supina  $\leq$  85 mmHg (novo limite).

#### SECUNDÁRIA

- A estes percentuais foi somado o percentual de pacientes que, mesmo sem ter atingido normalização da pressão arterial, tivessem mostrado ao final do estudo redução na PAD na posição supina  $\geq$  a 10 mmHg.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expressos pela média e desvio padrão e quando apropriado, em função das características de distribuição da amostra, pela mediana e seus intervalos de confiança. Para a análise estatística dos resultados foram utilizados o teste T de *Student* e a análise de variância complementada pelo teste de Mann-Whitney ou Scheffé, quando indicado. Os resultados foram considerados significativos quando o valor de P era  $<$  0,05<sup>11-14</sup>.

## RESULTADOS

#### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

No total foram incluídos 36 pacientes no grupo AE, 18 pacientes no grupo C e 19 pacientes no grupo A. Com exceção da idade, distribuição por grupo racial e índice de massa corporal (IMC) no grupo clortalidona, os três grupos mostraram-se homogêneos (Tabela 1). O grupo C era composto por indivíduos mais jovens, em sua maioria de etnia branca comparado aos pacientes do grupo A ( $p <$  0,05) e apresentavam IMC mais elevado, quando comparado aos outros dois grupos ( $p <$  0,05). Com relação aos antecedentes pessoais 83,3%, 100% e 83,3% dos pacientes nos grupos AE, A e C, respectivamente, eram não-fumantes, 88,9%, 94,7% e 94,4% não faziam uso de bebidas alcoólicas, 77,8%, 89,5% e 72,2% não tinham atividade física regular nos grupos AE, A e C, respectivamente. Os pacientes do grupo A apresentavam percentual mais elevado de doenças concomitantes (31,6%) comparado aos outros dois grupos, porém, sem diferenças estatísticas, mais de 77% dos pacientes, em cada grupo de tratamento, recebia alguma medicação concomitante.

O tempo médio de diagnóstico da hipertensão era de 8,8  $\pm$  7,5 anos para o grupo AE, 9,8  $\pm$  7,5 anos para o grupo A, e 9,6  $\pm$  6,3 para o grupo C. Quanto ao estágio da hipertensão, cerca de metade dos pacientes foi classificada como leve e moderada nos grupos AE e A enquanto, que no grupo C 61,1% dos pacientes foram classificados como portador de hipertensão arterial leve. Aproximadamente 81%, 95% e 78%

**Tabela 1.** Características demográficas basais nos três grupos de tratamento.

	Grupo AE (n = 36)	Grupo Atenolol (n = 19)	Grupo Clortalidona (n = 18)	Valor de P
Idade (anos) Média ± DP	49,0 ± 8,9	52,5 ± 5,4	42,7 ± 10,4 *	p < 0,05
Sexo				
Masculino	11 (30,6)	4 (21,1)	6 (33,3)	ns
Feminino	25 (69,4)	15 (78,9)	12 (66,7)	
Etnia				
Branca	23 (63,9)	7 (36,8)	15 (83,3)*	P < 0,05
Negra	—	2 (5,6)	4 (21,1)	1 (5,6)
Amarela	—	—	—	
Parda	11 (30,6)	8 (42,1)	2 (11,1)	
Estatura (m) Média ± DP	1,62 ± 0,1	1,60 ± 0,1	1,62 ± 0,09	ns
Peso Corporal (kg) Média ± DP	72,0 ± 13,5	67,9 ± 8,8	78,3 ± 14,2	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média ± DP	27,5 ± 3,9	27,0 ± 3,2	29,7 ± 2,9**	p < 0,05

\*P < 0,05 versus grupo atenolol; \*\*p < 0,05 versus grupos atenolol e anlodipino + enalapril.

dos pacientes referiam uso prévio de medicação anti-hipertensiva, nos grupos AE, A e C, respectivamente. Como o período de *washout* poderia variar de 14 a 28 dias, o tempo médio no qual os pacientes permaneceram sem nenhum anti-hipertensivo foi de  $8,8 \pm 7,5$  dias para o grupo AE,  $17,7 \pm 4,8$  para o grupo A e  $17,8 \pm 4,5$  dias para o grupo C, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre esses períodos.

Com relação ao exame físico basal não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento, exceto por uma frequência cardíaca na posição supina, mais elevada e estatisticamente diferente para o grupo clortalidona:  $82,8 \pm 10,0$  bpm *versus*  $735,8 \pm 8,8$  bpm para o grupo A e  $76,9 \pm 8,8$  para o grupo AE ( $p < 0,05$ ). Ao término do estudo, não foram observadas alterações clinicamente relevantes no exame físico em nenhum dos três grupos de tratamento, exceto pela menor frequência cardíaca ( $p < 0,000001$ ) apresentada pelos pacientes no grupo A ( $66,6 \pm 6,8$  e  $68,1 \pm 7,2$  bpm, nas posições supina e ortostática, respectivamente) *versus* o grupo AE ( $77,9 \pm 8,3$  e  $81,2 \pm 8,5$  bpm, supina e ortostática, respectivamente) e *versus* o grupo C ( $79,2 \pm 9,1$  e  $83,7 \pm 8,1$  bpm, supina e ortostática, respectivamente).

A dose média de cada uma das drogas utilizadas no estudo foi de 4 mg de anlodipino, 11,1 mg de enalapril, 20,8 mg de clortalidona e 76,3 mg de atenolol. A tabela 2 mostra a progressão da titulação dos medicamentos do estudo e a dose utilizada pelos pacientes.

A tabela 3 e figuras 1 e 2 apresentam os dados referentes à resposta pressórica ao longo do estudo. Houve redução estatisticamente significativa ( $p < 0,000001$ ) para os valores

da pressão arterial sistólica na posição supina, nos três grupos de tratamento, entretanto, a comparação das reduções obtidas em cada um dos grupos mostrou que os pacientes tratados com atenolol tiveram redução estatisticamente menor que os outros dois grupos ( $p < 0,001$ ). Já a redução na PAS na posição ortostática foi igualmente significativa em relação à basal, nos três grupos de tratamento, e novamente o grupo atenolol mostrou redução estatisticamente menor em relação à clortalidona e à combinação fixa ( $p < 0,05$ ). As reduções da pressão arterial sistólica, nas posições supina e ortostática, do grupo tratado com a combinação fixa de anlodipino e enalapril (grupo AE), também foram maiores que as observadas com clortalidona, embora não tenha atingido diferença estatisticamente significativa.

A redução observada para a PAD, quer na posição supina, quer na posição ortostática, também foi estatisticamente significativa, em relação à basal, porém, não foram observadas diferenças entre os três grupos de tratamento. Do mesmo que relatado para a pressão sistólica, observou-se a tendência de maior redução da PAD em ambas as posições no grupo tratado com a combinação fixa de fármacos.

As reduções observadas nos três grupos de tratamento já se mostravam estatisticamente significativas a partir de quatro semanas de tratamento.

Considerando-se os critérios de eficácia, 29 pacientes (80,6%) no grupo AE atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério clássico ( $PAD \leq 90$ mmHg) e 16 (44,4%) pelo novo critério ( $PAD \leq 85$ mmHg). Apenas dois pacientes neste grupo tiveram a  $PAD > 90$ mmHg e redução  $\geq 10$  mmHg. No grupo A, 10 pacientes (52,6%) controlaram a pressão diastólica em níveis  $\leq 90$ mmHg e cinco (26,3%) em

**Tabela 2.** Necessidade de titulação da dose dos medicamentos durante o estudo e percentual de pacientes utilizando cada uma das doses nos diferentes grupos de tratamento.

Semana	4	8	12	16
<b>Grupo AE</b>				
Titulação da dose	N = 36	N = 34	N = 34	N = 36
Não	20 (55,6)	29 (85,3)	29 (85,3)	36 (100)
Sim	16 (44,4)	5 (14,7)	5 (14,7)	-
Posologia				
2,5mg/10mg	20 (55,6)	15 (44,1)	12 (35,3)	14 (38,9)
5mg/10mg	16 (44,4)	17 (50,0)	18 (52,9)	18 (50,0)
5mg/20mg		2 (5,9)	4 (11,8)	4 (11,1)
<b>Grupo A</b>				
Titulação da dose	N = 19	N = 18	N = 17	N = 19
Não	10 (52,6)	18 (100)	16 (94,1)	19 (100)
Sim	9 (47,4)	-	1 (5,9)	-
Posologia				
50 mg	10 (52,6)	10 (55,6)	9 (52,9)	9 (47,4)
100 mg	9 (47,4)	8 (44,4)	8 (47,1)	10 (52,6)
<b>Grupo C</b>				
Titulação da dose	N = 18	N = 18	N = 18	N = 18
Não	11 (61,1)	14 (77,8)	17 (94,4)	18 (100)
Sim	7 (38,9)	4 (22,2)	1 (5,6)	-
Posologia				
12,5 mg	11 (61,1)	7 (38,9)	6 (33,3)	6 (33,3)
25 mg	7 (38,9)	11 (61,1)	12 (66,7)	12 (66,7)

**Tabela 3.** Média  $\pm$  DP dos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na posição supina e ortostática ao final do período de washout e ao longo de 16 semanas de tratamento ativo, nos três grupos de tratamento.

	Grupo AE	Grupo A	Grupo C
<b>PAS supina</b>			
Semana 0	157,4 $\pm$ 13,4†	159,9 $\pm$ 10,1†	144,5 $\pm$ 16,0†
Semana 4	138,0 $\pm$ 18,2	149,9 $\pm$ 15,4	133,8 $\pm$ 17,9
Semana 8	133,4 $\pm$ 16,9	146,1 $\pm$ 14,8	133,8 $\pm$ 17,5
Semana 12	134,9 $\pm$ 15,5	146,4 $\pm$ 15,1	129,3 $\pm$ 14,4
Semana 16	134,2 $\pm$ 13,0	146,6 $\pm$ 15,2*	129,4 $\pm$ 12,1
<b>PAD supina</b>			
Semana 0	100,8 $\pm$ 4,0†	100,4 $\pm$ 3,6†	99,5 $\pm$ 4,3†
Semana 4	89,3 $\pm$ 10,2	91,8 $\pm$ 8,2	89,4 $\pm$ 10,5
Semana 8	86,4 $\pm$ 6,6	90,0 $\pm$ 7,7	90,6 $\pm$ 9,2
Semana 12	85,7 $\pm$ 9,2	89,3 $\pm$ 7,5	87,4 $\pm$ 9,7
Semana 16	85,6 $\pm$ 7,0	90,3 $\pm$ 9,8	88,1 $\pm$ 7,0
<b>PAS-ortostática</b>			
Semana 0	154,9 $\pm$ 12,7†	153,3 $\pm$ 13,8†	145,5 $\pm$ 14,6†
Semana 4	136,7 $\pm$ 18,9	147,4 $\pm$ 18,6	132,0 $\pm$ 12,8
Semana 8	130,4 $\pm$ 17,0	141,3 $\pm$ 19,0	131,9 $\pm$ 15,8
Semana 12	130,9 $\pm$ 16,5	142,0 $\pm$ 19,3	130,9 $\pm$ 13,5
Semana 16	130,7 $\pm$ 13,7	142,0 $\pm$ 18,4**	127,3 $\pm$ 10,9
<b>PAD ortostática</b>			
Semana 0	101,5 $\pm$ 4,0†	100,4 $\pm$ 3,2†	101,4 $\pm$ 4,3†
Semana 4	91,1 $\pm$ 10,0	93,3 $\pm$ 10,1	90,5 $\pm$ 9,2
Semana 8	88,8 $\pm$ 7,4	91,7 $\pm$ 10,1	92,8 $\pm$ 8,1
Semana 12	87,9 $\pm$ 9,0	91,2 $\pm$ 10,2	89,2 $\pm$ 7,0
Semana 16	87,2 $\pm$ 7,4	91,5 $\pm$ 10,4	89,5 $\pm$ 5,7

\* $p < 0,001$  versus grupos AE e C (ANOVA), \*\* $p < 0,05$  versus grupo C, † $p < 0,000001$  versus semanas 4, 8, 12 e 16 (efeito do tempo de tratamento).

níveis  $\leq 85$ mmHg, enquanto que no grupo C, 13 pacientes (72,2%) tiveram níveis de PAD  $\leq 90$  mmHg e sete (38,9%) com PAD  $\leq 85$ mmHg ao final do estudo (Figura 3). Portanto, as taxas

de eficácias foram um pouco maiores para o grupo tratado com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, especialmente quando comparado com o grupo que recebeu atenolol.



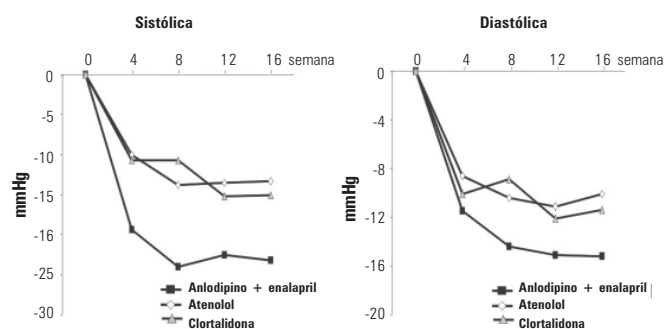


Figura 1. Redução da pressão arterial supina.

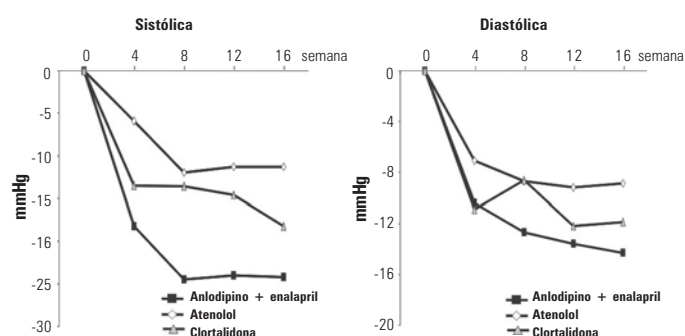


Figura 2. Redução da pressão arterial ortostática.

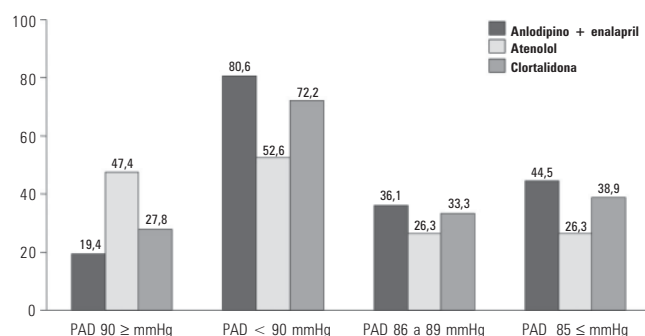


Figura 3. Freqüência relativa de distribuição da pressão arterial ao final do período de tratamento.

A tabela 4 apresenta as reduções observadas em cada um dos grupos de tratamento, quando estratificados para um ou outro critério de resposta, na posição supina.

#### ANÁLISE DE TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

Com relação aos eventos adversos, 20 (51,3%), 10 (50%) e 15 (75%) dos pacientes nos grupos AE, A e C, respectivamente, apresentaram algum tipo de evento adverso. A maioria dos eventos adversos no grupo AE (60%) e grupo A (77,8%) foi classificada como de intensidade leve e 53,3% dos eventos adversos relatados para o grupo C foram considerados de intensidade moderada. A tabela 5 apresenta os eventos adversos que ocorreram na freqüência  $\geq 5\%$ , em cada um dos grupos de tratamento. A relação com a droga do estudo foi de 50% para os grupo AE e C, e de 22,3% para o grupo A. Tosse foi o evento adverso mais freqüente no grupo AE (10), sendo estatisticamente diferente do grupo A (4) ( $p < 0,007$ ), mas não diferindo do grupo C (6).

Uma das variáveis clínicas observadas neste estudo foi a presença de edema em membros inferiores. Pôde-se observar que as medidas do tornozelo eram semelhantes no basal e ao longo do estudo apenas dois pacientes desenvolveram edema de tornozelo no grupo AE *versus* nenhum paciente nos outros dois grupos. O edema de tornozelo evidenciado no grupo AE foi de intensidade leve à moderada e ao término do estudo não estava mais presente. Portanto, a freqüência de edema de membros inferiores foi bastante reduzida no grupo tratado com a combinação fixa do antagonista do cálcio e inibidor da ECA.

Com relação aos parâmetros laboratoriais de segurança, não foram evidenciadas alterações clinicamente relevantes, exceto pela elevação nos níveis de glicemia de jejum no grupo A ( $96,6 \pm 11,2$  *versus*  $101,9 \pm 10,7$ ,  $p < 0,05$ ), comparada ao grupo AE ( $97,2 \pm 13,4$  *versus*  $98,1 \pm 14,3$ ) e grupo C ( $101,2 \pm 14,2$  *versus*  $104,4 \pm 17,0$ ).

Tabela 4. Redução (em mmHg) da pressão arterial sistólica e diastólica de acordo com os critérios de resposta.

	Grupo AE	Grupo A	Grupo C
<b>PAS supina (mmHg)</b>			
PAD $\leq 85$ mmHg	-29,4	-23,8	-24,1
85 < PAD $\leq 90$ mmHg	-22,0	-13,2	-8,1
<b>PAD supina</b>			
PAD $\leq 85$ mmHg	-21	-20,2	-19,6
85 < PAD $\leq 90$ mmHg	-11,8	-11,1	-9,6
<b>PAS ortostática</b>			
PAD $\leq 85$ mmHg	-32,6	-20,5	-21,6
85 < PAD $\leq 90$ mmHg	-20,6	-9,7	-13
<b>PAD ortostática</b>			
PAD $\leq 85$ mmHg	-19,2	-19,4	-17,1
85 < PAD $\leq 90$ mmHg	-12,7	-9,2	-10



**Tabela 5.** Número (%) de eventos adversos relatados com incidência e" 5% em cada grupo de tratamento.

Grupo AE	Leve	Moderado	Grave	Total de eventos
Cefaléia	4 (10,3)	3 (7,7)	-	7 (17,9)
Epigastralgia	1 (2,6)	1 (2,6)	-	2 (5,1)
Palpitação	2 (5,1)	-	-	2 (5,1)
Tontura	2 (5,1)	-	-	2 (5,1)
Tosse	4 (10,3)	5 (12,8)	1 (2,6)	10 (25,6)
<b>Total de eventos *</b>	<b>24 (60)</b>	<b>15 (37,5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>40</b>
<b>Grupo A</b>				
Cansaço	2 (9,1)	-	-	2 (9,1)
Cefaléia	4 (18,2)	-	-	4 (18,2)
Edema	2 (9,1)	-	-	2 (9,1)
Labirintite	1 (4,5)	1 (4,5)	-	2 (9,1)
Precordialgia	1 (4,5)	1 (4,5)	-	2 (9,1)
<b>Total de eventos *</b>	<b>14 (77,8)</b>	<b>3 (16,7)</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>18</b>
<b>Grupo C</b>				
Câimbras	1 (5,0)	1 (5,0)	-	2 (10,0)
Cefaléia	4 (20,0)	2 (10,0)	-	6 (30,0)
Prurido	2 (10,0)	1 (5,0)	-	3 (15,0)
<b>Total de eventos*</b>	<b>14 (46,7)</b>	<b>16 (53,3)</b>	<b>-</b>	<b>30</b>

## DISCUSSÃO

Nossos dados mostram inicialmente que os três tratamentos produziram reduções pressóricas significativas, entretanto, algumas considerações devem ser feitas para cada grupo de tratamento individualmente.

Os pacientes que receberam atenolol na dose média de 76,3 mg ao dia, apresentaram a menor taxa de controle pressórico, avaliada através do critério clássico para a PAD ( $\leq 90$  mmHg), sendo até mais importante, quando considerado o critério novo ( $\text{PAD} \leq 85$  mmHg), 52,6% e 26,3%, respectivamente, com reduções médias de -13,3 a -10,1mmHg. Os resultados diferem daqueles obtidos por Phillip *et al.*<sup>8</sup> que avaliaram pacientes hipertensos durante 48 semanas, em uso de hidroclorotiazida, ou atenolol, ou nitrendipina, ou enalapril. De acordo com os resultados, desses autores, após um ano de tratamento, atenolol foi mais eficaz no controle pressórico (48%), que a hidroclorotiazida (35,4%), nitrendipina (32,9%), mas não superior ao enalapril (42,7%).

Avaliando os resultados frente às características demográficas dos pacientes, pôde-se observar que o grupo tratado com atenolol foi constituído em sua maioria por pacientes não brancos (62%), o que poderia explicar, pelo menos em parte, a falta de resposta pressórica. Além disso, cerca de 50% dos pacientes, neste grupo, foram classificados como portadores de hipertensão arterial moderada, confirmando portanto, que mesmo com o uso da dose quase máxima, não foi possível obter o controle pressórico satisfatório neste subgrupo de pacientes.

Este grupo mostrou também aumento nos níveis de glicemia de jejum, um efeito do tempo de tratamento, que

foi significativamente diferente dos demais grupos. Considerando-se os novos critérios de diagnóstico de diabetes (ADA) pôde-se observar que ao final da fase de *washout* a mediana dos valores de glicemia (94,7 mg/dL) estava dentro da faixa de normalidade e que ao término das 16 semanas de tratamento este valor sofreu discreto aumento (101 mg/dL), sugestivo de piora na tolerância à glicose.

O grupo clortalidona apresentou taxa de resposta menor, embora próxima do grupo AE. O percentual de respondedores neste grupo foi de 72,2% para o critério clássico e 38,9% para o critério novo de controle da PAD. As reduções médias foram de 15,1 a 11,4 mmHg em relação ao final da fase de *washout*. Estes dados são similares aos extraídos da literatura e apresentados em metanálise, onde se observou a redução de 15 x 7 mmHg, sistólica e diastólica, respectivamente, quando usados em dose alta e de 16 x 6 mmHg quando usados em dose baixa<sup>5</sup>, confirmando a eficácia da baixa dose de diuréticos tiazídicos no controle pressórico. De acordo com esta metanálise, o uso de dose baixa de diuréticos mostrou efeito benéfico, não apenas nas taxas de acidente vascular encefálico e eventos cardiovasculares totais, mas principalmente na redução da taxa de eventos por doença coronariana. A dose média de clortalidona utilizada para obter tais resultados foi de 20,8 mg ao dia, confirmando a eficácia desta dose para o controle pressórico.

Este grupo, entretanto, foi constituído em sua maioria por portadores de hipertensão arterial leve (61,1%) e este foi o que apresentou o maior percentual de eventos adversos clínicos (75%), sendo metade deles de intensidade moderada, relacionados ao tratamento. Nesta dose, não foi observado

nenhum evento adverso laboratorial, isto é, não foram evidenciadas alterações nos níveis de potássio, ácido úrico ou mesmo glicemia.

De acordo com os dados da literatura, estudos comparativos entre diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da ECA, a redução na pressão arterial sistólica foi significativamente maior com os tiazídicos, do que com betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio, enquanto a redução na pressão diastólica foi semelhante entre os grupos de drogas avaliados<sup>15</sup>.

Já o grupo que utilizou a combinação fixa de anlodipino e enalapril apresentou a melhor taxa de resposta, quer para o critério clássico (80,6%), quer para o critério novo (44,5%). Este grupo, à semelhança do grupo atenolol, foi constituído por hipertensos leves e moderados, em igual proporção. Isto reforça a necessidade do emprego de uma combinação fixa de duas drogas, para que se obtenha adequado controle pressórico em um número maior de pacientes, baseado nos novos critérios de controle.

A redução na PAS foi mais expressiva no grupo AE (-23,2 mmHg) que nos demais grupos, enquanto a redução na PAD foi similar entre os três grupos. A falta de diferença na redução da PAD, entre os três tratamentos, pode ser explicada pelo desenho do estudo, que visava a titulação da dose para um valor definido na PAD, não significando, necessariamente, uma diferença de efeito das diferentes drogas avaliadas.

Com relação ao perfil de segurança, a combinação fixa não levou a um número maior de eventos adversos, comparado aos outros dois regimes de tratamento. Tosse foi o evento adverso mais freqüente e significativamente diferente dos demais grupos. A presença de edema decorrente do uso de anlodipino não foi evidenciada e isto provavelmente deveu-se à ação do enalapril, que promove dilatação venosa e arterial equípóntes.

Apesar do resultado favorável em uma população de pacientes hipertensos sem complicações, é importante ressaltar que para se atingir as novas metas de controle pressórico, o

uso de uma única droga, atenolol ou clortalidona, não foi suficientemente eficaz, reforçando os conceitos adquiridos nos últimos anos, que as combinações fixas em baixas doses, representam a escolha mais indicada, no sentido de prevenir a evolução das lesões em órgãos-alvo e conseqüentemente a morbimortalidade cardiovascular, além de expor os pacientes à menor taxa de eventos adversos que culminam com a interrupção do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Bidiville J, Nussberger J, Waeber G, *et al.* Individual responses to converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Hypertension* 1988;11:166-73.
2. Plat F, Saini R. Management of Hypertension. The Role of Combination Therapy. *Am J Hypertens* 1997;10:262S-271S.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers, *et al.* for the HOT Study Group: effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
4. McVeigh GE, Flack J, Grimm R. Goals of antihypertensive therapy. *Drugs* 1995;49(2):161-75.
5. Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999;161:25-32.
6. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
7. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 march 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
8. Philipp T, Anlauf M, Distler A, *et al.* Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study, HANE Trial Research Group. *BMJ* 1997;315(7101):154-9.
9. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: What is the evidence? 1: Thiazide diuretics. *CMAJ* 2000;163(1):57-60.
10. Perloff D, Grim Carlene, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human Blood Pressure Determination by Sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88,(5):2460-70.
11. Softwares: Statistica – versão 5.1/97.
12. Armitage P. Statistical Methods in Medical Research. John Wiley & Sons, New York, pp. 116-26, 1973.
13. Winer BJ. Experimental principles in experimental design. McGraw-Hill, New York, pp. 205-20, 514-32, 1962.
14. Siegel S. Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento. McGraw-Hill do Brasil, Rio de Janeiro, pp. 84-93, 107-24, 189-96, 209-18, 1975.
15. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy. A 12-month comparison of ACE inhibitor and CA antagonist therapy in mild to moderate essential hypertension-the GLANT Study. *Hypertens Res* 1995;18:235-44.

# Avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2

Long term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril in the treatment of stages 1 and 2 essential hypertensive patients

Natalino Salgado Filho<sup>1</sup>, Maria das Dores Acioly de Lima<sup>2</sup>, Rogério Andrade Mulinari<sup>3</sup>, Wille Oigman<sup>4</sup>, Osvaldo Kohlmann Jr<sup>5</sup>

## RESUMO

Com o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva e o perfil de tolerabilidade em longo prazo, 101 pacientes do estudo multicêntrico EMBATES tiveram seu tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril estendido por 48 semanas, com visitas clínicas a cada oito semanas, quando eram avaliadas a pressão arterial na posição supina e ortostática, a frequência cardíaca e a presença de eventos adversos. Observou-se que a eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril é mantida em longo prazo não se observando escapes do controle pressórico e que inclusive a acentuação gradual da redução da pressão arterial ocorre ao longo do tempo, sem haver necessidade de aumento da dosagem da combinação fixa. Ao final de um ano de tratamento observou-se que mais de 60% dos pacientes atingiram a nova meta de controle da pressão arterial, isto é, pressão arterial diastólica  $\leq 85$  mmHg. Ao lado da manutenção e até mesmo acentuação da eficácia anti-hipertensiva, observou-se melhora da tolerabilidade ao tratamento com redução da incidência de eventos adversos, o que é benéfico para a adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo crônico. Concluiu-se que a combinação fixa de anlodipino e

enalapril constitui excelente opção terapêutica hipertensiva, permitindo o alcance da meta de redução da pressão arterial, atualmente preconizada pelas diretrizes de tratamento da mesma.

## PALAVRAS CHAVE

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

## ABSTRACT

To aim the long term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and enalapril, 101 patients from the multicenter EMBATES study entered in the extension phase of the study up to 48 weeks of follow-up, with clinic visits at 8 weeks interval when supine and standing blood pressure, heart rate and frequency of adverse events were registered. Antihypertensive efficacy of the fixed combination was kept in the long-term treatment without losses of blood pressure control. At the end of 1 year follow-up more than 60% of the patients reached the new blood pressure goal, e.g., DBP  $\leq 85$  mmHg. Besides the maintenance and or enhancement of the antihypertensive efficacy, it was observed an improve-

Recebido: 06/05/2004 Aceito: 08/07/2005

1 Universidade Federal do Maranhão.

2 Universidade Federal da Bahia.

3 Universidade Federal do Paraná.

4 Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

5 Universidade Federal de São Paulo.

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

ment in tolerability with fewer adverse events being reported what benefits the patient adherence to the treatment. We conclude that the fixed combination of amlodipine and enalapril is an excellent option for the treatment of stages 1 and 2 essential hypertension that

helps to reach the blood pressure goal suggested by the guidelines for treatment of hypertension.

## KEY WORDS

Fixed combination of antihypertensive drugs, amlodipine, enalapril, long-term efficacy, long-term tolerability.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é reconhecidamente o principal de risco cardiovascular e o seu tratamento com o adequado controle da pressão reduz consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>1-6</sup>.

Sabe-se, entretanto, que para obtenção deste benefício, o adequado controle da pressão arterial, deve ser mantido em muito longo prazo, mas a prática clínica ensina que esta tarefa nem sempre é muito fácil de ser alcançada<sup>7</sup>. Assim, com certa frequência, os esquemas terapêuticos têm de ser reajustados, quer nas doses, na classe de fármacos ou não progressiva associação de medicamentos anti-hipertensivos<sup>7-9</sup>.

Várias são as razões para esta necessidade de freqüentes ajustes na terapêutica, como, por exemplo, a mudança no mecanismo primordial da elevação pressórica. Assim, exemplificando, sabe-se que o envelhecimento propicia o aparecimento de maior sensibilidade ao sal e, portanto, de maior chance de retenção do íon sódio, que passa a desempenhar um papel preponderante na elevação dos níveis tensionais, havendo necessidade, neste caso, de medidas de restrição de ingestão do íon sódio ou de fármacos que propiciam maior excreção deste íon, como a adição de um diurético, ao esquema terapêutico do paciente. Do mesmo modo, a associação de fatores de risco como, por exemplo, a obesidade e a dislipidemia ao estado hipertensivo modificam a fisiopatogenia inicial da elevação pressórica e diferentes mecanismos pressores passam a tomar parte na elevação da pressão arterial e ou manutenção de níveis tensionais elevados.

Outras vezes, o emprego de um determinado fármaco propicia, ao longo do tempo, a ativação secundária de mecanismos pressores que passam a preponderar na elevação dos níveis tensionais, como o que acontece com o uso de doses mais elevadas de diuréticos ou de vasodilatadores arteriais diretos, como a hidralazina, que podem estimular secundariamente o sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático, fazendo com que o efeito hipotensor, inicialmente exercido pelo fármaco, seja tamponado perdendo-se, assim, o controle da pressão arterial.

Além disso, podem ainda influenciar, na perda de controle pressórico, o aparecimento de eventos adversos significativos que impedem o uso de doses adequadas de um determinado fármaco ou mesmo propiciando baixa adesão do paciente ao tratamento.

Desse modo, torna-se importante análise da eficácia anti-hipertensiva e da tolerabilidade de um esquema terapêutico em longo prazo.

Os objetivos deste estudo foram o de avaliar, em longo prazo, a capacidade anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos estágios 1 e 2, que haviam se beneficiado deste esquema terapêutico no estudo multicêntrico EMBATES, estendendo o período de tratamento por um ano (48 semanas).

## MATERIAL E MÉTODOS

### ESTUDO EMBATES

O estudo EMBATES (Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Tolerabilidade e Eficácia de Sinergen<sup>®</sup>) foi um estudo, aberto, multicêntrico realizado em 17 centros de pesquisa brasileiros, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em única formulação galênica, empregada no tratamento de pacientes hipertensos estágio 1 e 2. Foi constituído de oito subestudos, que tiveram o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade e os efeitos no metabolismo da glicose e perfil lipídico, em parâmetros da estrutura cardíaca e, sobre a excreção urinária de albumina e controle glicêmico de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2. A metodologia e características da população do Estudo EMBATES já foram descritas anteriormente.

Dos 220 pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 que completaram as 16 semanas de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, 111 entraram na fase de extensão do estudo, com seguimento adicional de 32 semanas, perfazendo o total de 48 semanas de tratamento. Dez pacientes foram excluídos da fase de extensão por perda de seguimento, violação de protocolo, ineficácia da terapêutica ou eventos adversos e, portanto, 101 completaram

os 12 meses de tratamento. As características basais destes pacientes estão contidas na tabela 1.

Na fase de extensão, os pacientes foram avaliados a cada oito semanas (semanas 24, 32, 40 e 48). Em cada visita, eram obtidos os valores da pressão arterial e frequência cardíaca nas posições supina e ortostática, o peso corporal e eram registrados os efeitos colaterais.

A dose da combinação fixa de anlodipino e enalapril, que os pacientes estavam recebendo no final da primeira fase do estudo, foi mantida no período de extensão, sendo que para os pacientes que não estavam utilizando a dose máxima da combinação era permitido o reajuste da dose, se necessário, para a obtenção e ou manutenção do controle pressórico.

O protocolo da fase de extensão do estudo EMBATES foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa dos centros envolvidos e todos os pacientes assinaram um novo termo de consentimento livre e esclarecido.

## RESULTADOS

As figuras 1 e 2 apresentam os valores da pressão arterial sistólica e diastólica, antes e durante o tratamento em longo prazo (48 semanas), com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, na posição supina (Figura 1) e ortostática (Figura 2) dos 101 pacientes que completaram a fase de extensão do estudo EMBATES.

Como se pode observar, o tratamento em longo prazo com esta combinação fixa, não só manteve a pressão arterial reduzida, como se acompanhou de reduções adicionais tanto da PA sistólica, quanto da diastólica. Assim, os valores da pressão arterial na posição supina eram no período basal  $163,6 \pm 13,0 \times 100,9 \pm 3,8$  mmHg, reduziram-se para  $134,7 \pm 13,5$

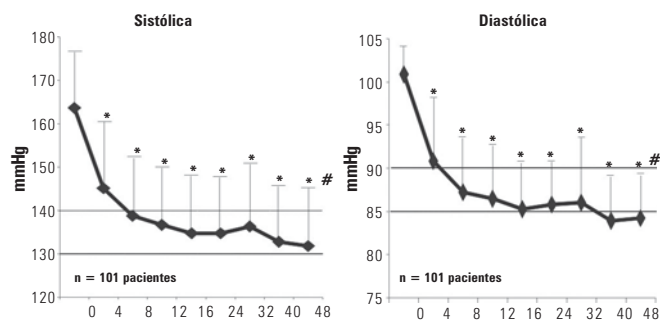


Figura 1. Pressão arterial supina em longo prazo (48 semanas).

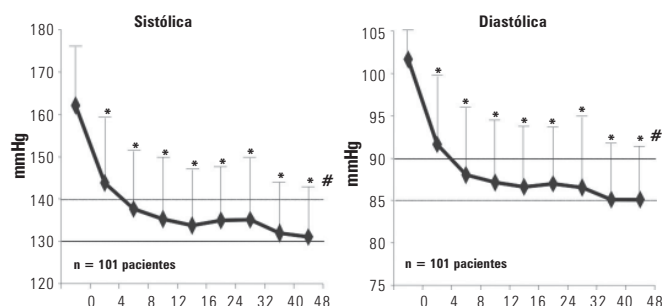


Figura 2. Pressão arterial ortostática em longo prazo (48 semanas).

$\times 85,3 \pm 7,8$  mmHg após 16 semanas de tratamento, atingindo níveis de  $131,8 \pm 13,6 \times 84,2 \pm 7,0$  mmHg, na 48ª semana do estudo. Comportamento semelhante foi observado na posição ortostática, sendo os valores da pressão arterial no período basal, 16ª e 48ª semanas de tratamento, respectivamente,

Tabela 1. Características basais da população de hipertensos primários que completaram a fase de extensão (n=101).

Idade (anos)	$54,3 \pm 10,8$ (30 a 75)
Sexo	
Masculino	31 (30,7 %)
Feminino	70 (69,3 %)
Etnia	
Branca	50 (49,5%)
Negra/parda	50 (49,5%)
Amarela	1 (1%)
Peso (kg)	$72,3 \pm 11,1$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$28,1 \pm 3,6$
PA sistólica – seleção (mmHg)	$155,7 \pm 15,5$
PA diastólica – seleção (mmHg)	$97,5 \pm 7,6$
FC – seleção (bat/min)	$77,1 \pm 8,5$
PA sistólica – randomização (mmHg)	$163,6 \pm 13$
PA diastólica – randomização (mmHg)	$100,9 \pm 3,8$
FC – randomização (bat/min)	$77,3 \pm 8,8$

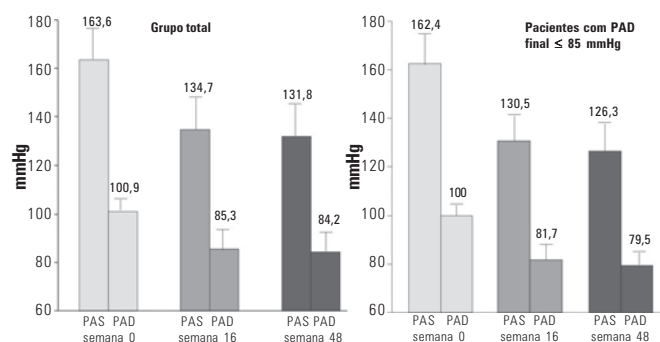


162,0 ± 14,0 x 101,6 ± 4,2 mmHg, 133,8 ± 13,8 x 86,6 ± 8,6 mmHg e 131,1 ± 13,5 x 85,1 ± 8,2 mmHg (Figura 3).

Além disso, como pode ser observado na tabela 2, ao final da 48ª semana um maior número de pacientes havia atingido a meta de redução da pressão arterial diastólica para valores ≤ 85 mmHg: 60,4% versus 54,4% na 16ª semana. Este incremento no percentual de controle pressórico ocorreu às custas de amplificação da redução da pressão arterial, em pacientes que tinham atingido cifras diastólicas entre 86 e 89 mmHg, na 16ª semana de

tratamento. Vale a pena ressaltar que, com o tratamento em longo prazo com combinação fixa do estudo não ocorreu escape do controle pressórico, uma vez que o número de pacientes com PAD ≥ 90 mmHg foi praticamente o mesmo na 16ª semana (15 pacientes) e 48ª semana do estudo (16 pacientes). Um outro dado que corrobora a ausência de escape do controle pressórico, foi a manutenção, neste estudo, das médias das doses de anlodipino e enalapril na combinação fixa, quando comparadas a 16ª semana de tratamento (4,2 ± 1,2 mg de anlodipino e 13 ± 4,3 mg de enalapril), com a 48ª semana do estudo (4,3 ± 1,2 mg e 13,6 ± 4,8 mg de anlodipino e enalapril, respectivamente).

No que concerne a tolerabilidade, a tabela 3 apresenta os principais eventos adversos e com incidência superior a 2% na 16ª semana de tratamento, para os 101 pacientes que completaram a fase de extensão do estudo EMBATES e suas incidências na 48ª semana. Como se pode notar, com exceção do evento adverso tosse, houve redução da incidência dos demais no tratamento em longo prazo com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Assim, a incidência de edema de tornozelo que era de 15,3% na 16ª semana, reduziu-se para 10,8% ao final do estudo. Do mesmo modo, a incidência de cefaléia diminuiu de 10,8% para 2,7% na semana 48. A incidência de tosse foi de 9% e 10,8% nas semanas 16 e 48, respectivamente. Vale a pena ressaltar que nenhum evento adverso (com incidência superior a 2%) foi



**Figura 3.** Pressão arterial em médio (16 semanas) e longo prazo (48 semanas).

**Tabela 2.** Frequência absoluta e relativa de pacientes nos diferentes extratos da pressão arterial diastólica, após tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, em médio prazo (16 semanas) e longo prazo (48 semanas).

	Semana 16	Semana 48
PAD ≤ 85 mmHg	55 pacientes (54,4%)	61 pacientes (60,4%)
PAD = 86 - 89 mmHg	31 pacientes (30,7%)	24 pacientes (23,8%)
PAD ≤ 90 mmHg	86 pacientes (85,1%)	85 pacientes (84,2%)
PAD ≥ 90 mmHg	15 pacientes (14,9%)	16 pacientes (15,8%)

**Tabela 3.** Principais eventos adversos da combinação fixa de anlodipino e enalapril em tratamentos em médio prazo (16 semanas) e longo prazo (48 semanas).

	Semana 16	Semana 48
Edema de tornozelo	15,3%	10,8%
Cefaléia	10,8%	2,7%
Tosse	9,0%	10,8%
Tontura	2,7%	1,8%
Vertigem	2,7%	0%
Dor articular – joelho	2,7%	0,9%
Gripe	2,7%	1,8%
Náusea	2,7%	0%
Parestesia	2,7%	0,9%



relatado na 48ª semana de estudo e não havia sido citado ou sua incidência era menor que 2% na 16ª semana.

## DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que a eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa de anlodipino e enalapril é mantida em longo prazo, não se observando escapes do controle pressórico. Pelo contrário, observou-se a acentuação gradual da redução da pressão arterial ao longo do tempo, sem haver necessidade de aumento da dosagem da combinação fixa. Ao final de um ano de tratamento, observou-se que mais de 60% dos pacientes atingiram a nova meta de controle da pressão arterial, isto é, pressão arterial diastólica  $\leq 85$  mmHg, sendo o valor médio da pressão arterial atingido, por estes pacientes, de 126,3 x 79,5 mmHg. Ao lado da manutenção e, até mesmo, acentuação da eficácia anti-hipertensiva, observou-se melhora da tolerabilidade ao tratamento, com redução da incidência de eventos adversos, o que seguramente tem impacto altamente positivo na adesão ao tratamento anti-hipertensivo em longo prazo.

Sabe-se que para efetiva redução do risco cardiovascular dos pacientes é necessário adequado e mantido controle da pressão arterial em longo prazo, o que só é passível de ser obtido com a estreita adesão do paciente ao tratamento crônico<sup>4-8</sup>.

Com base nestes resultados, pode-se inferir que, pela alta eficácia anti-hipertensiva mantida em longo prazo e perfil de tolerabilidade muito bom, a melhora com o decorrer do tempo de uso, somada ao adequado perfil metabólico e à

capacidade de regressão dos fenômenos tróficos a combinação fixa de anlodipino e enalapril constitui-se em excelente opção para o tratamento da hipertensão arterial em larga gama de pacientes hipertensos, com alto potencial de redução do risco cardiovascular do paciente hipertenso.

## REFERÊNCIAS

1. Sykowsky PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular Trends in Long Term Sustained Hypertension, Long Term Treatment and Cardiovascular Morbidity. The Framingham Heart Study 1950-1990. *Circulation* 1996;93:697-703.
2. Lessa I. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. Epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis*. São Paulo, HUCITEC/Abrasco, 1998, cap. 2, 5, 6, 14.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-77
4. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Hipertensão* 2003;5(4):126-63.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure-JNC 7 *Hypertension* 2003;42:1206-52.
6. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, et al. on behalf of HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. Basile JN. Combination Agents as a means of improving adherence and other aspects of the sixth Joint National Committee Report. *South Med J* 2000;93(5):534-6.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Brit Med J* 2003;326:1427-34.

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, catalogada na BIREME-LILACS do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, desde que **solicitados por seus editores** e analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos **solicitados pelos editores**, quando na forma impressa, devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão  
Av. Independência, 3767  
14.026-160 – Ribeirão Preto, SP

Se o envio do material for por meio eletrônico, deverá ser usado o seguinte e-mail: revbrashipertens@uol.com.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997; 336: 309-315.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para o que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores. Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio do disquete ou *CD Rom* devidamente identificados, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações.
4. A Revista Brasileira de Hipertensão **não publica artigos espontaneamente enviados**, exceto na Seção de Breves Comunicações, desde que atendidas as condições expressas no item 4.1.
- 4.1 **Comunicações Breves** – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto.
5. **Artigos originais** devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convitado**, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

5.1 **Página de rosto**, contendo:

5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;

5.1.2 Nomes completos dos autores;

5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (*key words*) utilizando, se possível, termos constantes do *Medical Subject Heading* listados no *Index Medicus*, assim como sua versão para o português;

5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

5.2 **Resumo**, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

5.3 **Abstract**, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

5.4 **Referências** citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de *et al*, se sete ou mais.

5.4.1 **Artigo e Revistas** – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al*) – Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª, última página, como no exemplo abaixo:  
Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, *et al*. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

5.5 **Legendas das Figuras** – Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

5.6 **Ilustrações** - Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x12cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photo Shop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras a cores é restrita a situações em que as cores são indispensáveis. A decisão e seleção ficarão a critério do Editor.

5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior.

6. **Situações não previstas**. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.

O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, sem interferências no seu significado e conteúdo. Os originais e disquetes somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal.