

**ESTUDO COMPARATIVO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, CRUZADO, CONTROLADO
COM PLACEBO, DA EFICÁCIA DE NIFEDIPINA RETARD EM PACIENTES
REFRATÁRIOS À TERAPÊUTICA BASAL ANTI-HIPERTENSIVA**

AUGUSTO E. Z. BOZZA, FRANCISCO J. L. GUIMARÃES, FRANCISCO J. DE CARVALHO,
LUIZ C. S. SANTOS, FÁBIO M. PELLON, RENATO F. DE CASTRO, RUBEN R. BALBUENA

Foi efetuado um estudo cruzado comparativo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, para avaliar a eficácia da nifedipina retard quando adicionada à terapêutica basal anti-hipertensiva que não tenha conseguido baixar os níveis da pressão sanguínea diastólica até valores normais. Trinta e seis pacientes de ambulatório com hipertensão leve e moderada receberam nifedipina ou placebo durante 4 semanas, após um período de "washout" de 4 semanas. Esse procedimento foi seguido por uma semana de placebo e 4 semanas de nifedipina ou placebo. Os pacientes foram avaliados semanalmente. Nifedipina retard foi administrada na dose de 20 mg, 2 vezes ao dia. O placebo foi administrado em regime idêntico. Em ambos os grupos, a nifedipina provocou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0.01$) nas pressões sistólica e diastólica. Não foram registradas alterações significativas na frequência cardíaca com nifedipina nem alterações significantes da pressão sanguínea ou frequência cardíaca quando se associou placebo à terapêutica basal. A tolerância foi boa, porém houve casos de discreta cefaléia, edema maleolar e rubor, em alguns pacientes.

A nifedipina é o mais potente agente vasodilatador entre os bloqueadores de canal de cálcio, uma família heterogênea de compostos químicos¹. A nifedipina é uma droga eficaz no tratamento da angina de peito clássica e espasmo coronário². Os bloqueadores de canal de cálcio inibem o influxo de cálcio através do, assim chamado, canal lento da membrana celular. O cálcio tem uma importância fundamental no mecanismo desencadeante da contração muscular³ e, por essa razão, está profundamente envolvido com a manutenção do tono vascular periférico. Por antagonizar a ação do cálcio no músculo vascular liso, a nifedipina provoca um relaxamento muscular e uma redução da resistência periférica. Portanto, pode ser usada também como um agente redutor de pós-carga⁴⁻⁶.

Foi proposto que uma alteração da membrana celular que provoque um desequilíbrio na composição eletrolítica intracelular possa estar envolvida com o início e estabelecimento da hipertensão essencial^{7,8}. Blaustein⁹ relatou um aumento no tono periférico vascular encontrado na hipertensão essencial até um aumento da concentração intracelular de cálcio resultante de uma alteração da

bomba de sódio-cálcio na membrana. A atividade anti-hipertensiva dos bloqueadores do canal de cálcio está provavelmente direcionada contra uma das últimas etapas da via fisiológica para a regulação do tono vascular.

A intensa eficácia anti-hipertensiva da nifedipina sublingual, 10 mg, tem sido demonstrada no tratamento de crises hipertensivas^{10,11}. No tratamento crônico de hipertensão, deve-se administrar cápsulas de nifedipina, cada 6 horas¹². Para maior comodidade, a Bayer AG (Leverkusen/Alemanha) lançou comprimidos de 20 mg de liberação prolongada ("slow release tablets"), com capacidade de manter níveis séricos adequados da droga por 7 horas¹³.

O propósito de nossa investigação foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva de nifedipina, nesta nova fórmula, em pacientes que não estivessem reagindo adequadamente à terapêutica anti-hipertensiva ótima prévia.

MATERIAL E MÉTODOS

Trinta e seis pacientes com hipertensão leve a moderada, com uma média de idade de 48,5 anos

foram selecionados como participantes do estudo, com base nos seguintes critérios: tratamento inadequado de hipertensão essencial, com pressões diastólicas acima de 105 mm Hg, apesar das doses ótimas da terapêutica prévia, durante um período suficiente de tempo para fornecer resultados que proporcionassem uma resposta; (a aderência à terapêutica prévia também foi avaliada); consentimento do paciente obtido após uma completa explanação do novo tratamento e suas possíveis vantagens; ausência de qualquer alteração dos níveis de pressão após o período de “washout” de 4 semanas; níveis normais de eletrólitos e creatinina no soro antes da adoção do novo tratamento. Foram excluídos do estudo pacientes com angina de peito, perturbações na frequência cardíaca e no ritmo cardíaco.

Apenas os pacientes no estágio WHO (Organização Mundial de Saúde) I ou II de hipertensão foram incluídos. A repercussão da hipertensão foi avaliada através do exame de fundo de olho (classificação Keith-Wagener), eletrocardiograma e radiografia do tórax.

Os pacientes foram avaliados semanalmente. A pressão sanguínea, e a frequência cardíaca foram determinadas 3 vezes nas posições ereta e supina, após um período de repouso de 5 minutos, normalmente na mesma hora do dia e pelo mesmo observador. Em seguida, calculou-se a média das 3 determinações. A pressão sanguínea foi medida com um esfigmomanômetro de mercúrio segundo recomendações da American Heart Association¹⁴.

As condições clínicas e o peso corporal também foram avaliados e foi mantida uma vigilância quanto a reações adversas. Quando se conseguia uma queda satisfatória da pressão com a introdução de nifedipina, a terapêutica prévia era suspensa ou reduzida.

Os pacientes que preencheram as exigências para admissão receberam placebo durante 4 semanas. Depois disso, conforme sorteio, alguns pacientes receberam nifedipina, enquanto outros continuaram sob placebo por mais 4 semanas. Uma semana de administração de placebo foi interposta entre o período mencionado acima e uma segunda fase que durou outras 4 semanas, durante a qual a ordem de administração foi invertida. O grupo N-P foi composto por pacientes que receberam nifedipina inicialmente, e depois placebo. Os pacientes do grupo P-N receberam placebo inicialmente.

O grupo N-P incluía 17 pacientes (10 mulheres) com uma média de idade de 46 anos (variando entre 36 e 65 anos) e um peso corporal médio de 73,6 kg (valores extremos 51 a 98 kg). Nove pacientes foram classificados no estágio WHO I e 8 no estágio II de hipertensão. A duração média da hipertensão era 75,4 meses (valores extremos 15 a 360 meses).

Ao grupo P-N, pertenciam 16 pacientes (5 mulheres com uma média de Idade de 51,1 anos

(valores extremos 31 a 63 anos) e peso corporal médio de 70,2 kg (valores extremos 47 a 81 kg). De acordo com a classificação WHO, 7 pacientes classificavam-se no estágio I e 9 pacientes no estágio II de hipertensão. A duração média da hipertensão era 112,3 meses (valores extremos 8 a 360 meses).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos com referência à idade ($t = 1,57$), peso corporal, $U = 0,86$), distribuição quanto ao sexo, ($X^2 = 2,52$) estágio da hipertensão ($Or = 0,73$) e duração da hipertensão ($X^2 = 0,73$). A terapêutica basal anti-hipertensiva, assim como a restrição de sódio (100 mEq/dia) foram mantidas durante o estudo.

Os componentes mais comumente administrados durante a terapêutica anti-hipertensiva prévia no grupo N-P foram diuréticos (7 pacientes) e uma combinação de diurético e alfa-metildopa (6 pacientes). Dois pacientes receberam apenas metildopa e outros 2 pacientes foram mantidos sob reserpina. No grupo P-N, 10 pacientes foram submetidos a uma combinação, 1 apenas com 1 diurético, 3 com metildopa e 2 com reserpina. Os diuréticos empregados com maior frequência foram furosemida (40 mg/dia), hidroclorotiazida (50 mg/dia) e clortalidona (100 mg/dia).

A nifedipina foi administrada em sua nova fórmula retard, na forma de comprimidos de 20 mg 2 vezes ao dia. Placebos idênticos foram fornecidos pela Bayer do Brasil S/A.

Para a análise dos dados foram utilizadas análise de variância, distribuição qui-quadrado e t de Student.

RESULTADOS

Um paciente de cada grupo retirou-se do tratamento por razões ignoradas. No grupo N-P, um paciente suspendeu o tratamento na primeira semana do tratamento com nifedipina em virtude de tontura, que melhorou sob placebo. Esse sintoma foi seguido por uma significativa redução nas pressões sistólica ($\Delta = 50$ mm Hg) e diastólica ($\Delta = 20$ mm Hg).

As frequências cardíacas médias iniciais não foram significativamente diferentes nos 2 grupos (74,6 bpm para o grupo N-P e 80,3 bpm para o grupo P-N, com $t=1,57$).

A análise de variância não demonstrou diferenças significativas entre as médias dos períodos semanais dentro de cada grupo (grupo N-P, $F = 0,55$ no período de nifedipina e $F = 0,21$, no período placebo; grupo P-N, $F = 0,36$ no período placebo e $F = 0,15$, no período nifedipina). Os valores do controle (0) e “washout” (WO) não foram significativamente diferentes tanto em um como em outro dos grupos (grupo N-P, $t = 0,58$ grupo P-N, $t = 0,49$).

A comparação dos períodos de tratamento não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa tanto no grupo N-P (F = 0,7) como no grupo P-N (P = 0,01). A tabela I mostra os valores absolutos da frequência cardíaca, durante o estudo.

Ambos os grupos eram comparáveis quanto a valores de controle da pressão sanguínea sistólica (t = 0,48). A média dos valores de controle era 159,4 mm Hg para o grupo N-P e 167,8 mm Hg para o grupo P-N. Após 1 semana de tratamento, a pressão sistólica havia caído para 145,0 mm Hg, atingindo seu nível mais baixo na 4.ª semana (135,9 mm. Hg para o grupo N-P tabela ID. Sob nifedipina, no grupo P-N, a pressão sanguínea foi reduzida de 157,8 mm Hg (WO) para 142,5 mm Hg, na P semana, atingindo o nível mais baixo de 136,6 mm Hg.

TABELA I - Valores médios da frequência cardíaca conforme a fase da pesquisa, em bpm, nos pacientes submetidos ao estudo comparativo entre nifedipina e placebo na hipertensão arterial.

Tempo	0	1	2	3	4	WO	1	2	3	4 semana
N-P	74,6	79,4	77,8	78,4	78,5	75,6	76,0	74,6	75,1	77,5
P-N	80,3	82,4	81,5	78,5	82,3	79,4	80,5	81,8	80,3	79,9

Tempo 0 = valor de controle após período “wash-out” inicial; WO = valor após o segundo período “wash-out” (os valores foram comparados em bases semanais); N-P = grupo de pacientes que receberam primeiro nifedipina e depois o placebo; P-N = grupo de pacientes que receberam primeiro placebo.

Uma significativa redução (p < 0,01) foi observada no grupo N-P durante a administração de nifedipina. Após um período de WO, a pressão sanguínea retomou a um nível de 152,9 mm Hg, que era comparável ao nível do controle (t = 1,27) e durante a fase de placebo, não ocorreu nenhuma alteração estatisticamente significativa (F = 0,13). No período de nifedipina, os níveis de pressão foram significativamente mais baixos do que na fase de placebo (p < 0,05).

No grupo P-N, não foi observada qualquer diferença significativa durante a administração de placebo CP = 0,70). O nível WO era comparável ao nível do controle (t = 0,83).

Sob nifedipina, observou-se que as diferenças não eram significativas, apesar da importante queda na pressão sanguínea sistólica, manifestada na 1.ª semana de administração.

Apesar disso, a comparação entre os 2 grupos mostrou uma diferença estatisticamente significativa (p < 0,01) a favor do período de nifedipina.

Alterações nos níveis da pressão sanguínea. diastólica são também mostradas na tabela II. Os valores de controle eram 107,6 mm Hg para o grupo N-P e 110,51 mm Hg para o grupo P-N. Esses valores eram equivalentes (t = 0,97). No grupo N-P, a pressão diastólica caiu com nifedipina para 97,9 mm Hg na primeira medida e para 90,6 mm Hg na quarta medida. No grupo P-N, a pressão diastólica passou de um nível WO inicial de 107,5 mm, HZ para 96,6

mm Hg na 1.ª semana e .89,6 (nível mais baixo) na 3.ª semana, com uma pequena elevação (4,5 mm Hg) ocorrendo uma semana mais tarde.

Tabela II - Alterações nas pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas (mm Hg), nos pacientes submetidos ao estudo comparativo entre nifedipina, e placebo na hipertensão arterial.

Grupos	N-P		P-N	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Tempo				
0	159,4	107,6	167,8	110,51
1	145,0	97,9	153,8	101,6
2	143,5	93,8	156,9	104,1
3	140,6	93,7	154,0	101,0
4	135,9	90,6	155,6	103,8
WO	152,9	103,5	157,8	107,5
1	148,8	101,4	142,5	96,6
2	147,9	100,9	142,2	94,1
3	151,2	99,0	136,6	89,6
4	150,1	101,2	145,9	94,1

Os níveis de controle (0) assim como os níveis de controle e “wash-out” (WO) foram comparáveis para os 2 grupos. N-P = grupo recebendo primeiro nifedipina e depois placebo; P-N = grupo recebendo primeiro placebo.

Sob nifedipina, foi observada uma significativa redução (p < 0,01) no grupo N-P. Os níveis de controle e WO eram equivalentes.

As reduções observadas com placebo (WO 103,5 mmHg, após 4 semanas = 101,4 mmHg, 100,9 mm Hg, -99,0 mm. Hg e 101,2 mm Hg) não foram significativas (F = 0,31).

No grupo P-N, documentou-se uma redução não significativa na pressão sanguínea com placebo (F = 1,44). Todavia, a administração de nifedipina provocou uma queda (p < 0,03) significativa na pressão diastólica. Os níveis de controle e WO eram equivalentes.

A comparação das fases de nifedipina e placebo apresentou diferença estatisticamente significativas entre os 2 grupos (p < 0,01).

A eficácia anti-hipertensiva da nifedipina adicionada à terapia anti-hipertensiva anterior foi considerada satisfatória quando a pressão sanguínea diastólica retomou aos níveis normais (p < 90 mm Hg) ou quando uma queda de 10 mm Hg ou mais era conseguida com o uso da droga. Em ambos os grupos, a nifedipina mostrou um grau satisfatório de eficácia anti-hipertensiva, em 82% e 76% dos pacientes, respectivamente, enquanto os valores para placebo situavam-se em 34% e 31%, respectivamente.

A nifedipina foi bem tolerada. As reações adversas que estavam relacionadas com a atividade vasodilatadora da droga foram: rubor, em 2 pacientes sob nifedipina e em nenhum sob placebo; edema maleolar, observado em 3 pacientes sob nifedipina e em 1 sob placebo; cefaléia, relatada por 5 pacientes sob nifedipina e em 1 paciente sob placebo. O tratamento foi suspenso em 1 paciente sob nifedipina em virtude de vertigem que foi aliviada quando a droga ativa foi substituída por placebo. Dois pacientes do grupo N-P não retomaram para

a avaliação a partir da segunda semana, apesar de uma significativa queda em suas pressões sangüíneas.

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostra que a nifedipina retard, em comprimidos de 20 mg, é eficaz na redução das pressões sangüíneas sistólica e diastólica, em pacientes com hipertensão essencial leve e moderada que não tenham respondido adequadamente à terapia anti-hipertensiva ótima prévia. Mendonça e col.* observaram a eficácia anti-hipertensiva dessa formulação, num estudo de plano similar ao nosso. Todavia, em seu estudo, nifedipina retard foi o único agente anti-hipertensivo usado.

Estes investigadores também observaram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$) na pressão sangüínea sob nifedipina, sem alterações significativas na frequência cardíaca. A tolerância dos pacientes foi muito boa e observaram poucos casos de cefaléia e rubor, assim como dispepsia, a qual não foi encontrada em nosso estudo.

A eficácia anti-hipertensiva de nifedipina em cápsulas de 10 mg administradas por poucas semanas foi documentada por vários investigadores. Pedersen e Mikkelsen⁵ encontraram uma redução significativa na pressão sangüínea com doses diárias de 30 a 60 mg, administradas durante um período de 6 semanas. Foi também demonstrada uma correlação entre os níveis plasmáticos de nifedipina e uma queda na resistência vascular estimada.

Aoki e col.¹⁶ e Corea e col.¹⁷ relataram significativo aumento na frequência cardíaca após a redução na pressão sangüínea. A adição de um betabloqueador aumentou o efeito anti-hipertensivo da nifedipina e moderou o aumento da frequência cardíaca e da atividade da renina plasmática (ARP), provavelmente em virtude do efeito inibitório do beta-bloqueador no sistema nervoso simpático. Pedersen e col.¹⁸ relatou comportamentos diferentes para a noradrenalina (norepinefrina) e ARP com administração crônica e aguda de nifedipina. Uma rápida queda na pressão sangüínea e um aumento concomitante na frequência cardíaca, noradrenalina plasmática e ARP foram observados após a administração de 10 a 20 mg de nifedipina. Todavia, sob um tratamento crônico de 6 semanas, nenhuma alteração consistente foi observada nos níveis de noradrenalina ou ARP. Esses fatos levaram o autor a sugerir que a ativação inicial do sistema adrenérgico diminuiu gradualmente durante a terapia crônica. Todavia a frequência cardíaca permaneceu elevada durante o estudo a longo prazo.

Guazzi e col.¹² estudaram a utilidade da nifedipina combinada com metildopa numa estrutura clínico envolvendo pacientes com hipertensão primária grave não complicada. A adição de metildopa

reduziu mais a pressão sangüínea. Esse efeito foi mediado por uma redução da resistência vascular periférica e um aumento do débito cardíaco, principalmente devido aos efeitos vasodilatadores e ao efeito redutor de pós-carga da nifedipina.

Conquanto os dados acima sejam bastante valiosos na demonstração do efeito anti-hipertensivo da nifedipina, acreditamos que as alterações hemodinâmicas e hormonais já avaliadas sob administração crônica de nifedipina, em cápsulas de 10 mg, não possam ser prontamente aplicadas para nifedipina retard em forma de comprimidos de 20 mg. Na realidade, devem ser realizados outros estudos sobre o uso dessa mais nova fórmula.

Em nosso estudo, nifedipina foi bem tolerada pelos pacientes. As reações adversas observadas parecem ser relacionadas com nifedipina, uma vez que é sabido também ocorrerem no tratamento da angina de peito com essa droga. O edema maleolar pode ser atribuível a um aumento efetivo da transudação e permeabilidade capilar devido à vasodilatação arterial e a um efeito gravitacional.

A nifedipina parece ser um agente farmacológico muito promissor no tratamento da hipertensão refratária e poderia ser considerada muito útil como droga de segunda ou terceira linha.

SUMMARY

A comparative, double-blind, randomized, crossover study was undertaken to evaluate the effectiveness of nifedipine retard versus placebo, when added to the basic antihypertensive therapy that had failed to bring diastolic blood pressure levels back to baseline values. Thirty-six outpatients with mild and moderate essential hypertension received either nifedipine or placebo for four weeks, after a four-week washout period. This was followed by one week of either nifedipine or placebo. The patients were evaluated weekly. Nifedipine retard was administered in a dose of 20 mg b.i.d. Identical placebo was given in the same regimen. In both groups, nifedipine caused a significant reduction ($p < 0.01$) in the systolic and the diastolic blood pressures. No significant changes in heart rate were seen with nifedipine, nor in the blood pressure or the heart rate when placebo was added to the basic therapy. Tolerance was good, but mild headache, ankle edema and flushing occurred in some patients.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald, E. - Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 23: 1618, 1982.
2. Stone, P. H. - The promise of nifedipine. *J. Cardiovasc. Med.* 7: 28, 1982.
3. Henry, P. D. - Calcium ion (Ca^{++}) antagonist: Mechanisms of action and clinical application. *Pract. Cardiol.* 5: 145, 1979.
4. Polese, A.; Fiorentini, C.; Olivari, M. T.; Guazzi, M. D. Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am. J. Med.* 66: 825, 1979.

* Dados não publicados.

5. Kaltenbach, M.; Schulz, W.; Kober, G. - Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.* 44: 832, 1979.
6. Moretti, P.; Benussi, B.; Scard, S.; Klugmann, S.; Brower, R. W.; Camerini, P. - Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency. *Am. J. Cardiol.* 49: 1728, 1982.
7. Wardener, H. E.; MacGregor, G. A. - Dah'l hypothesis that a saluretic agent may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension. *Kidney Int.* 18: 1, 1980.
8. Overbeck, H. W. - The sodium pump in cardiovascular muscle in hypertension: Whose hypothesis? *Clin. Exper. Hypertension.* 1: 551, 1979.
9. Blaustein, M. P. - Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* 232, C 165, 1977.
10. Conen, D.; Bertel, O.; Dubach, V. C. - An oral calcium antagonist for treatment of hypertensive emergencies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: 5378, 1982.
11. Bartorelli, C.; Maguni, F.; Moruzzi, P.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Guazzi, M. - Haemodynamic effects of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in hypertension. Therapeutic implications. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55: 291S, 1978.
12. Guazzi, M.; Fiorentini, C.; Olivari, M. T.; Bartorelli, A.; Necchi, G.; Polese, A. - Short and long term efficacy of a calcium antagonistic agent (nifedipine) combined with methyldopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation*, 61: 913, 1980.
13. Thibonnier, M.; Corvol, P.; Banzet, P.; Menard, J. - Acute antihypertensive and hormonal effects of a calcium antagonist in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: S335, 1982.
14. Kirkendall, W. M.; Burton, A. C.; Epstein, F. H.; Preis, E. D. - Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. *Circulation*, 36: 980, 1967.
15. Pedersen, O. L.; Mikkeelsen, K. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 375, 1978.
16. Aoki, K.; Kondo, S.; Mochikusi, A.; Yoshida, T. Kato, S.; Takikawa, K. - Antihypertensive effect of cardiovascular Ca⁺⁺-antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart. J.* 96: 218, 1978.
17. Corea, L.; Alunni, G.; Bentivoglio, M.; Boschetti, E.; Cosmi, P.; Giaino, M. D.; Miele, N.; Motolese, M. - Acute and long term effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma catecholamines in controls and hypertensive patients before and after metoprolol. *Acta. Therap.* 6: 177, 1980.
18. Pedersen, O. L.; Mikkelsen, E.; Christensen, N. J.; Kornerup, H. J.; Pedersen, E. B. - Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15: 235, 1979.