

## ESTUDO COMPARATIVO DUPLO CEGO, CRUZADO E RANDOMIZADO DA ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA DA NIFEDIPINA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL PRIMÁRIA

JOSÉ VIEIRA DE MENDONÇA \*, JOLIO DE CASTRO FILHO \*

---

*Os autores observaram, através de um estudo comparativo duplo cego, cruzado e randomizado, contra placebo, a atividade anti-hipertensiva de uma nova apresentação de liberação lenta de nifedipina, em comprimidos de 20mg. Quarenta pacientes ambulatoriais com hipertensão primária leve e moderada foram agrupados ao acaso para receber inicialmente placebo por 4 semanas e, a seguir, nifedipina por 6 semanas e 6 semanas do mesmo placebo e vice-versa.*

*Administraram-se 20 mg de nifedipina duas a três vezes ao dia.*

*A nifedipina causou uma queda importante na pressão arterial sistólica e diastólica quando comparada com placebo ( $p < 0,01$ ), bem como uma diminuição significativa na frequência cardíaca ( $p < 0,01$ ). A tolerância à droga foi boa, porém alguns pacientes apresentaram cefaléia, rubor facial e náusea.*

---

A hipertensão arterial é um dos maiores problemas médico-sociais da atualidade. Um importante passo foi dado com a introdução de drogas anti-hipertensivas mais modernas. A partir daí, a incidência de hipertensão arterial maligna tem sido substancialmente reduzida mesmo levando-se em conta a fraca aceitação da terapêutica anti-hipertensiva pelo paciente.

Uma vez que uma droga anti-hipertensiva ideal não foi ainda encontrada, a pesquisa nessa área é intensa. A nifedipina tem-se mostrado uma droga anti-hipertensiva eficaz quando administrada por via sublingual<sup>1-5</sup>.

Ainda não se encontram na literatura médica publicações acerca da atividade anti-hipertensiva da nifedipina de liberação lenta (formulação retardada) no tratamento de hipertensão arterial primária leve e moderada. O objetivo do presente estudo foi o de avaliar se essa nova formulação é eficaz nesse tipo de tratamento.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Cinquenta pacientes de ambulatório, portadores de hipertensão essencial leve ou moderada foram incluídos neste estudo de acordo com os seguintes critérios: a) consentimento do paciente após explicação sobre o tratamento, os possíveis riscos e

benefícios; b) nenhuma modificação nos níveis iniciais de pressão arterial após o “wash out” inicial de 4 semanas com placebo e pressão arterial diastólica, após esse período, entre 95 e 120 mm Hg; c) valores normais de eletrólitos séricos e níveis de creatinina antes do tratamento. Foram excluídos pacientes com “angor pectoris”, insuficiência cardíaca e arritmias. A repercussão orgânica da hipertensão foi avaliada através de radiografia do tórax (área cardíaca), exame de fundo de olho (classificação de Keith-Wagener) e eletrocardiograma.

O estudo foi conduzido como randomizado, duplo cego e cruzado. Após avaliação e seleção dos pacientes, a terapêutica anti-hipertensiva prévia foi suspensa e placebo foi administrado durante o período de “wash-out” de 4 semanas. Aqueles pacientes que responderam ao placebo (10 pacientes) foram excluídos no final desse período, quando se processou à randomização. O grupo A recebeu inicialmente nifedipina por 6 semanas e, depois, placebo. O grupo B recebeu inicialmente placebo por 6 semanas e, depois, nifedipina. Nenhum outro agente anti-hipertensivo foi administrado. Dieta hipossódica (100 mEq/dia) foi mantida durante o estudo.

Na tabela I constam as características de cada grupo de 20 pacientes. Os grupos foram considerados comparáveis porque nenhuma diferença esta-

---

\* Cardiologistas do PRONTOCOR - Belo Horizonte/MG.

tisticamente significativa foi apurada no que se refere à idade, peso, sexo, duração da hipertensão e tratamento anti-hipertensivo prévio.

Observa-se que quase 50% dos pacientes do grupo B usavam previamente uma combinação de diuréticos e vasodilatador, enquanto que, nos paciente do grupo A, se nota uma distribuição homogênea na terapêutica anti-hipertensiva prévia, com 3 grupos principais.: uso isolado de diurético, associação de diurético com metildopa e diurético associado a vasodilatador.

**Tabela I - Características dos grupos.**

Grupos	A	B	
Número	20	20	
Idade média (anos)	55,2(38-62)	52,2(30-64)	t=1,41 n.s.
Média de peso (kg/p.c)	73,6(54-85)	74,1(52-88)	T=0,14 n.s.
Sexo: feminino	11	12	X <sup>2</sup> =0,02 n.s.
Masculino	9	8	1
Duração (meses)	17,9(8-84)	13,3(8-18)	t=1,83 n.s.
Tratamento anti-hipertensivo			
Prévio			
Diurético	6	8	
Diurético e metildopa	5	1	
Diurético e beta-bloqueador	1		x=7,42 n.s.
Diurético e vasodilatador	6	11	
Nenhum	2		

n.s. = não significante

Os pacientes foram examinados a cada 3 semanas. As medidas de frequência cardíaca e pressão arterial foram realizadas na posição supina e ortostática após 3 min e, geralmente, no mesmo horário e sempre pelo mesmo observador. A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro de mercúrio de acordo com as recomendações da American Heart Association<sup>6</sup>. Registraram-se também os dados relacionados com a condição clínica e peso corporal. Foram avaliadas as concentrações séricas de: transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, uréia e creatinina, assim como, a de eletrólitos e de glicemia de jejum. Esses testes foram realizados antes e depois de cada período do tratamento.

Foram utilizados comprimidos idênticos de 20 mg de nifedipina \* de liberação lenta e de placebo. A dose inicial de 2 comprimidos ao dia poderia, ser aumentada até 3 comprimidos ao dia (60 mg) com o intuito de reduzir a pressão diastólica para um valor, menor do que 95 mm Hg.

A análise estatística foi realizada através do teste t emparelhado e independente de amostragem, da análise de variância, do teste do X quadrado e do teste de Tukey.

## RESULTADOS

A tabela II mostra os valores médios da frequência, cardíaca durante o estudo. Os valores de controle (o) são similares. Não se constatou diferença

\* Adalat retard - comprimido de 20 mg - Bayer do Brasil S.A.

**Tabela II - Variação da frequência cardíaca valores médios (bpm)**

Tempo (s)	0	3. <sup>a</sup>	6. <sup>a</sup>	9. <sup>a</sup>	12. <sup>a</sup>
Grupo A	82,1	79,7	77,6	79,6	81,6
Grupo B	83,3	83,9	84,6	82,5	80,7

O tempo 0 significa o valor controle após o período de "washout"; s = semana. Os valores de controle não são estatisticamente diferentes (t=0,7 n.s.).

estatisticamente significativa entre as médias no grupo A. Contudo, no grupo B, registrou-se redução da frequência cardíaca com o uso de nifedipina (p < 0,05). A avaliação global dos dados revelou uma redução estatisticamente significativa na frequência cardíaca com o uso de nifedipina quando comparado ao uso de placebo (p < 0,001).

Não houve diferença significativa da pressão arterial sistólica entre os grupos, no tempo 0 (t = 0,4, n.s.). Quanto ao grupo A, a comparação do valor de controle com os valores obtidos durante o uso de nifedipina mostrou uma importante redução (p < 0,01), a partir da 3.1 semana (q = 4,4). No período seguinte, a pressão sanguínea novamente elevou-se. Comparando-se os valores da 6.<sup>a</sup> semana com os dados subseqüentes, registrou-se um aumento importante na pressão arterial sistólica com placebo (p < 0,01) (tabela III). No grupo

**Tabela III - Alterações na pressão arterial sistólica e diastólica (mm Hg).**

Tempo (s)	A		B	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
0	169,2	114,1	170,3	112,0
3. <sup>a</sup>	156,9	102,4	169,9	111,6
6. <sup>a</sup>	145,7	91,6	166,6	110,4
9. <sup>a</sup>	159,0	100,9	153,7	101,2
12. <sup>a</sup>	168,7	112,7	147,6	95,7

B, nenhuma diferença importante foi notada quando se comparou a pressão arterial na 3.<sup>a</sup> e 6.<sup>a</sup> semanas com os níveis sistólicos de controle. Contudo, verificou-se uma importante queda na pressão arterial com o uso de nifedipina (p < 0,01) a partir da 9.1 semana (q = 7,3). A avaliação global mostrou uma diferença importante com nifedipina (F = 144,3; p < 0,01; q = 5,1).

Os valores de controle não apresentaram diferença estatisticamente significativa (t = 0,8 n.s.).

No grupo A, ocorreu uma importante diferença entre as drogas (P = 62,3; p < 0,01). Essa diferença tomou-se significativa a partir da 6 \* 1 semana (q = 3,5). A nifedipina reduziu de modo importante a pressão diastólica em relação ao valor de controle (F = 73,8; p < 0,01), a partir da 3.<sup>a</sup> semana (q = 4,4); (tabela III).

Houve um aumento expressivo de pressão diastólica com placebo (p < 0,01), a partir da 9.<sup>a</sup> semana (q = 4,1). No outro grupo, ocorreu o inverso: enquanto que, sob uso de placebo; não se

notou diferença estatisticamente significativa em relação ao controle ( $f = 0,2$  n.s), verificou-se uma importante queda com a nifedipina  $Q = 14,4$ ;  $p < 0,01$ ), a partir da 9.1 semana ( $q = 6,6$ ). Uma importante diferença foi notada quando todos os dados foram comparados ( $f = 42,1$ ;  $p < 0,01$ ).

A avaliação laboratorial não mostrou nenhuma alteração de: transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, uréia, creatinina, eletrólitos e glicemia de jejum, que mantiveram os níveis anteriores ao tratamento. As reações adversas foram, principalmente, devidas a sua atividade vasodilatadora: cefaléia, rubor facial e tontura. Contudo, verificou-se também a ocorrência moderada e discreta e dispepsia (náusea e queimação retrosternal). Não houve necessidade de interromper o tratamento em nenhum caso.

## DISCUSSÃO

Os bloqueadores dos canais lentos de cálcio farmacologicamente ativos têm sido usados, até o presente momento, no tratamento da cardiopatia isquêmica crônica. A atividade anti-hipertensiva da nifedipina foi estudada por Murakami e col.<sup>1</sup>, em 1972, e Aoki e col.<sup>2</sup>, em 1976.

Sabe-se que a resistência vascular periférica aumentada é a principal causa de pressão arterial elevada, na maioria dos pacientes com hipertensão crônica. Por outro lado, sabe-se também que a pressão arterial pode ser reduzida, seja pela diminuição do débito cardíaco, seja pela redução da resistência periférica.

Em nossa experiência prévia, a nifedipina (cápsulas de 10 mg), administrada por via oral, produziu rápida queda na pressão arterial em emergências hipertensivas. Esse efeito aparece 30 min após a ingestão ou após 10 min, quando o conteúdo da cápsula é administrado por sonda nasogástrica.

Em casos de encefalopatia hipertensiva, a nifedipina pode ser administrada com sucesso por esta via. A despeito de um acentuado e rápido efeito anti-hipertensivo, taquicardia reflexa raramente ocorre. Sintomas subjetivos, devidos ao mesmo efeito, não têm sido observados.

O quadro clínico, desencadeado pelos altos níveis da pressão arterial, melhora com a sua redução. Contudo, a duração do efeito anti-hipertensivo da nifedipina é relativamente curto: o efeito máximo é alcançado em 30 a 60 min, mas, sem dúvida, diminui em 180 min após a ingestão. Alguns estudos clínicos controlados têm demonstrado que esse efeito não excede 3 horas<sup>7</sup>. No entanto, outras Publicações mostraram que a atividade anti-hipertensiva da nifedipina pode durar de 7 a 8 horas<sup>2</sup>.

Uma vez que a diminuição na resistência vascular periférica tem sido associada à queda da pressão arterial, a vasodilatação periférica deve ser responsável pela eficácia anti-hipertensiva da nifedipina<sup>3</sup>. A ação da nifedipina nos vasos arteriais já

foi demonstrada, no entanto, sua ação, nos vasos de capacitância, é ainda discutível.

Ueda e col.<sup>8</sup> observaram que a dimensão final do ventrículo esquerdo permaneceu inalterada após administração de nifedipina e que a redução da pós-carga poderia ter um papel importante na fração de ejeção aumentada; não foi possível confirmar nem excluir um efeito inotrópico positivo benéfico.

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio bloqueiam especificamente a penetração do cálcio através da membrana celular para dentro do espaço intracelular, bem como a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, diminuindo a concentração de cálcio disponível para a ATP-se que, na ausência desse íon, não pode liberar a energia para promover a contração da musculatura lisa vascular. A redução da atividade contrátil do coração, bem como a vasodilatação coronária e sistêmica causada pelos agentes bloqueadores dos canais de cálcio explica a utilidade desses agentes no tratamento da angina de peito<sup>4</sup>. Conseqüentemente, a redução no tônus muscular dos vasos periféricos de resistência pode ser responsável pelo efeito anti-hipertensivo desses agentes. Estes fatores provocam um grande interesse médico em relação à administração desses agentes no tratamento de hipertensão S. Entre esses compostos, a nifedipina recebe maior interesse<sup>9</sup>. Embora não haja dados conclusivos na literatura médica acerca do efeito anti-hipertensivo da administração oral de nifedipina a longo prazo nem da administração de nifedipina de liberação lenta, dados evidentes sobre o efeito anti-hipertensivo agudo de nifedipina sublingual são fornecidos principalmente nas emergências hipertensivas<sup>7,10-14</sup>.

Em nossa experiência, a administração oral de nifedipina (cápsulas de 10 mg) tem se mostrado bastante eficaz na redução da pressão arterial na hipertensão arterial primária moderada e severa. Utilizamos 60 a 120 mg por dia, em 3 a 4 tomadas. Essa observação foi obtida pela avaliação de somente 20 pacientes, 10 com hipertensão moderada a 10 com hipertensão severa, que usam 60 a 80 e 100 a 120 mg por dia, respectivamente. O desenvolvimento dessas observações será tema de publicações futuros.

## SUMMARY

Nifedipine retard has been quite promising. The administration of 20 mg two to three times daily caused an important fall in the blood pressure both in mild and moderate hypertension and was well tolerated.

Nifedipine seems to be a very effective anti-hypertensive agent. The formulation of nifedipine retard enhances the patient's compliance. This drug must be observed quickly and relentlessly be-

cause it represents an important step on the management of hypertension.

#### REFERÊNCIAS

1. Murakami, M.; Murakami, C.; Takekoshi, N.; Tsuchiya, M.; Kin, J.; Onoe, T.; Takeuchi, N.; Funatsu, T.; Hara, S.; Ishise, L.; Mifure, J.; Maeda, M. - Antihypertensive effect of 4-(2Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4 dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (nifedipine BAY a 1040) a new coronary dilator. *Jap. Heart J.* 13: 128, 1972.
2. Aoki, K.; Yoshida, T.; Kato, S.; Tazumi, X.; Sato, I.; Takikawa, K.; Hotta, K. - Hypotensive action and increased plasma renin activity by  $Ca^{++}$  antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Jap. Heart J.* 17: 479, 1976.
3. Bartorelli, C.; Guazzi, M. - Cardiovascular effects in man of nifedipine; therapeutic implications. In: International Adslat Panel Discussion. New Experimental and Clinical Results. Tokyo, 1978, Excerpta Medica ICS Nr. 474, 103, 1978.
4. Chibonnier, M.; Bonnet, F.; Corvol, P. - Antihypertensive effect of fractionated sublingual administration of nifedipine in moderate essential hypertension. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* Springer Verlag, 1980.
5. Aoki, H.; Kondo, S.; Mochizuki, A.; Yoshida, T.; Kato, K.; 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, 1978.6.
6. Kirkendall, W. M.; Burton, A. L.; Epstein, F. H.; Freis, E. D. - Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation*, 36: 980, 1967.
7. Kuwajima, I.; Ueda, K.; Kamata, C.; Matsushita, S.; Kuramoto, K.; Murakami, M.; Hada, Y. - A study on the effects of nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. *Jap. Heart J.* 19: 455, 1978.
8. Ueda, K.; Kuwajima, T.; Ito, H.; Kumamoto, K.; Murakami, M. - Nifedipine in the management of hypertension. New experimental and clinical results. Springer-Verlag, Tokyo, September, 1978.
9. Lederballe Pedersen, O. - Does verapamil have a clinically significant antihypertensive effect? *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 13: 21, 1978.
10. Guazzi, M.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Florentini, C.; Magrini, F.; Moruzzi, P. - Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 528, 1977.
11. Koch-Weser, J. - Current concepts. Hypertensive emergencies. *N. Engl. J. Med.* 290: 211, 1974.
12. Guazzi, M. - Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation*, 49: 1056, 1979.
13. Pedersen, L. O.; Mikkelsen, E. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 14: 375, 1978.
14. Koch-Weser, J. - Vasodilator drugs In the treatment of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 133: 1017, 1974.