

## EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DE UM NOVO BLOQUEADOR DOS CANAIS DE CÁLCIO (NITRENDIPINA) NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

HENO FERREIRA LOPES, HÉLIO BERNARDES SILVA, GIOVANNI BELLOTTI, FULVIO PILLEGI  
São Paulo, SP

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da monoterapia por nitrendipina, 20 mg ao dia, em portadores de hipertensão arterial sistêmica leve ou moderada.

**Material e Métodos:** Vinte pacientes submetidos durante seis semanas a estudo aberto comparado (droga x placebo), avaliados através de pressão arterial em posição ortostática, supina e após manobra de "hand-grip" a cada duas semanas e exames laboratoriais no início e final do estudo.

**Resultados:** As pressões médias sistólica e diastólica apresentaram queda significativa no grupo tratado, nas posições supina (161 mmHg  $\pm$  11 para 138 mmHg  $\pm$  5 e 105 mmHg  $\pm$  5 para 81 mmHg  $\pm$  7 -p < 0,05), ortostática (153 mmHg  $\pm$  13 para 132 mmHg  $\pm$  13 e 104 mmHg  $\pm$  5 para 81 mmHg  $\pm$  7 -p < 0,05) e após "hand-grip" (170 mmHg  $\pm$  21 para 148 mmHg  $\pm$  22 e 108 mmHg  $\pm$  5 para 85 mmHg  $\pm$  7 -p < 0,05). O grupo placebo não apresentou variações significativas das pressões médias sistólica e diastólica em quaisquer das condições: supina (168 mmHg  $\pm$  8 para 168 mmHg 18 e 107 mmHg  $\pm$  5 para 107 mmHg  $\pm$  3 mmHg), ortostática (167 mmHg  $\pm$  9 para 163 mmHg  $\pm$  14 e 107 mmHg  $\pm$  5 para 107 mmHg  $\pm$  4) e após "hand-grip" (178 mmHg  $\pm$  17 para 173 mmHg  $\pm$  16 e 107 mmHg  $\pm$  4 para 108 mmHg  $\pm$  6). Não houve modificação significativa das médias da frequência cardíaca em ambos os grupos após o tratamento. A elevação da frequência cardíaca verificada após manobra de "hand-grip" também não se modificou. Dos eventuais efeitos adversos, observavam-se cefaléia, palpitação e tontura, que estiveram presentes em ambos os grupos (placebo e nitrendipina). Os exames eletrocardiográfico, radiológico e laboratorial não se alteraram ao longo do estudo.

**Conclusão:** A monoterapia com nitrendipina na dose de 20 mg/dia mostrou-se eficaz no controle da hipertensão arterial essencial leve ou moderada, tanto no repouso como no exercício.

**Palavras-chave:** Antagonistas do cálcio, hipertensão arterial, nitrendipina.

## EFFICACY AND TOLERABILITY OF A NEW CALCIUM ANTAGONIST (NITRENDIPINE) IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION.

**Purpose:** Assess the efficacy and tolerability of nitrendipine, 20 mg/day, in mild to moderate essential hypertension (diastolic blood pressure 95 to 114 mmHg).

**Material e Methods:** Twenty patients in an open comparative trial (drug x placebo) during six weeks. Blood pressure and heart rate were measured in ortostatic and supine position and after hand-grip manœuvre every two weeks.

**Results:** Systolic and diastolic blood pressure fell significantly in the treated group by the end of the study-supine (161 mmHg  $\pm$  11 to 138 mmHg  $\pm$  13 and 105  $\pm$  5 to 81 mmHg  $\pm$  7 p < 0,05) and ortostatic position (153 mmHg  $\pm$  13 to 132 mmHg  $\pm$  13 and 104 mmHg  $\pm$  5 to 81 mmHg  $\pm$  7, p < 0,05) and after hand grip manœuvre (170 mmHg  $\pm$  21 to 148 mmHg  $\pm$  22 and 108 mmHg  $\pm$  5 to 85 mmHg  $\pm$  7 p < 0,051. Significant modifications were not observed in systolic and diastolic blood pressure in placebo group under the following conditions: supine (168 mmHg  $\pm$  8 to 168 mmHg  $\pm$  17 and 107 mmHg  $\pm$  5 to 107 mmHg  $\pm$  3) and ortostatic positions (167 mmHg  $\pm$  9 to 163 mmHg  $\pm$  14 and 107 mmHg  $\pm$  5 to 107 mmHg  $\pm$  4) and after hand grip manœuvre (178 mmHg  $\pm$  17 to 173 mmHg  $\pm$  16 and 107 mmHg  $\pm$  4 to 108 mmHg  $\pm$  6). Significant changes in heart rate did not occur in both groups after treatment. Heart rate elevation observed after hand grip manœuvre did not change. Adverse effects like headache, palpitation and dizziness occurred in both groups. Eletrocardiogram, x-ray and blood chemistries were not modified during the trial.

**Key-words:** Calcium antagonist, hypertension, nitrendipine.

Arq. Bras. Cardiol. 54/3: 223-225—Março 1990

ou antiarrítmicos, atualmente vem sendo largamente utilizado como anti-hipertensivo. A sua ação hipotensora é atribuída à diminuição da resistência vascular periférica. Este efeito é mediado pela interferência sobre a entrada de cálcio na musculatura arteriolar e/ou no processamento intracelular deste íon<sup>2</sup>.

Intensas pesquisas no campo dos bloqueadores de cálcio têm permitido o aparecimento recente de drogas mais potentes e melhor toleradas, entre as quais a nitrendipina [ester 5 metílico do ácido 3-etil 1,4-dihidro 2,6 dimetil 1,4 (3 nitrofenil) piridino 3,5 dicarbono], ainda não comercializada no Brasil. O presente estudo tem por finalidade avaliar eficácia, tolerabilidade e principais efeitos metabólicos e cardiovasculares da nitrendipina utilizada isoladamente em portadores de hipertensão essencial ou leve ou moderada.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 20 pacientes, 11 (55%) do sexo feminino, com idades entre 30 e 60 (média 48 ± 11) anos, 15 brancos, 3 negros e 2 amarelos portadores de hipertensão arterial essencial leve e moderada (diastólica entre 95 e 114 mmHg). O estudo foi realizado no ambulatório de Hipertensão Arterial do Instituto do Coração. Foram selecionados os pacientes que após duas semanas de "washout" apresentaram hipertensão arterial diastólica na posição supina (fase V de Korotkoff), cuja média obtida de duas medidas consecutivas com intervalo de um minuto preencheram os critérios acima.

Formas secundárias de hipertensão arterial foram afastadas através de exame clínico e laboratorial (incluindo: dosagem de ácido vanil mandélico, cintilografia renal com DTPA-tecnécio, glicemia e creatininemia). Não fizeram parte do grupo, portadores de insuficiência cardíaca congestiva, doenças renais, tiropatias, desordens psiquiátricas, insuficiência coronariana aguda e crônica, doenças hepáticas, gota, diabetes melito insulino dependente e pacientes em uso de anticoncepcional oral, inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos

tricíclicos.

O estudo durou seis semanas. Após duas semanas de uso de placebo, os pacientes eram designados a tomar droga ativa (1 comprimido de 20 mg de nitrendipina) ou placebo (1 comprimido de substância inerte com formato e cor idênticos aos da droga ativa), formando assim dois grupos, um com 10 doentes tratados com nitrendipina e o outro com 10 tratados com placebo. Um dos pacientes deste último grupo foi retirado do estudo na primeira avaliação quinzenal por ter apresentado níveis de pressão acima dos critérios de inclusão. A dose da medicação não foi modificada até o final do estudo. A avaliação clínica (incluindo, além da medida pressão arterial em pé e deitado, uma medida após manobra de "hand-grip", com 0 o paciente usando um terço da força total durante 3 minutos) foi realizada a cada duas semanas. Os exames laboratoriais (hemograma, uréia, creatinina, sódio e potássio séricos, glicemia e urina tipo D, radiológico e eletrocardiográfico de controle foram realizados após o período de "washout" e no final do estudo. As modificações da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, bem como as variações laboratoriais eventuais foram analisadas pelo teste "t" de Student, adotando-se nível de significância de 5%.

### RESULTADOS

A nitrendipina na dose de 20 mg/dia reduziu significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica tanto em repouso, nas posições supina e ortostática, como após exercício isométrico, quando comparada com o uso de placebo. A frequência cardíaca em repouso bem como no exercício não variou significativamente em nenhum dos dois grupos (Tabela I).

Os exames laboratoriais não mostraram alterações significativas, conforme ilustra a Tabela II.

Sintomas adversos tais como cefaléia, tontura, palpitações estiveram presentes em três pacientes do grupo placebo e cinco do grupo tomando medicação (Tabela III).

TABELA I—Comportamento da Frequência Cardíaca e das Pressões Sistólica e Diastólica

	"Washout"			1° AVAL			2° AVAL			3° AVAL		
	SUP	ORT	PE	SUP	ORT	PE	SUP	ORT	PE	SUP	ORT	PE
Placebo												
FC	74 ± 10	—	88 ± 8	73 ± 4	—	92 ± 9	77 ± 6	—	88 ± 5	78 ± 7	—	90 ± 13
PAS	168 ± 8	167 ± 5	178 ± 17	171 ± 13	162 ± 16	184 ± 16	164 ± 7	165 ± 5	168 ± 24	168 ± 18	163 ± 14	173 ± 16
PAD	107 ± 5	107 ± 5	107 ± 4	108 ± 4	104 ± 7	110 ± 7	104 ± 7	105 ± 5	109 ± 5	107 ± 3	107 ± 4	108 ± 6
Nitrendipina												
FC	73 ± 7	—	85 ± 12	78 ± 6	—	88 ± 5	74 ± 9	—	85 ± 10	71 ± 9	—	84 ± 13
PAS	161 ± 13	153 ± 13	170 ± 21	140 ± 9*	137 ± 15	154 ± 16	146 ± 21*	144 ± 12	156 ± 20	138 ± 19*	132 ± 13	148 ± 22
PAD	105 ± 5	104 ± 5	108 ± 5	86 ± 9*	86 ± 9	90 ± 9	90 ± 12*	92 ± 11	94 ± 12	81 ± 7*	81 ± 7*	85 ± 7

\* p < 0,05 AVAL = Avaliação ORT = Ortostática SUP = Supina PE = Pós Exercício

PAS e PAD = Pressão Arterial Sistólica e Diastólica em mmHg FC = Frequência Cardíaca em Batimento/min.

**TABELA II—Exames Laboratoriais Antes e Após Tratamento com Nitrendipina**

Exames	Placebo		Nitrendipina	
	Antes	Após	Antes	Após
Hemoglobina	15,5 ± 1,4	16,0 ± 1,3	15,7 ± 1,3	16,3 ± 1,4
Hematócrito	46,4 ± 3,4	48,1 ± 3,5	47,8 ± 3,9	49,7 ± 3,7
Creatinina	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,22
Na-	139,5 ± 4,0	138,4 ± 2,6	140,0 ± 1,5	138,4 ± 2,5
K-	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,3
Glicemia	100,1 ± 16,2	105,1 ± 31,2	102,0 ± 19,3	99,7 ± 14,9

**TABELA III—Sintomas Adversos—Grupo Placebo e Grupo com Nitrendipina**

Sintomas	Placebo	Nitrendipina
Cefaléia	2	2
Tontura	1	1
Palpitações	—	2

## DISCUSSÃO

A hipertensão arterial nas suas várias formas clínicas e graus de severidade é mais frequentemente manifestada através do aumento da resistência vascular total que é mais ou menos uniformemente distribuída através de todo leito vascular<sup>3</sup>. A doença hipertensiva está associada com várias anormalidades do metabolismo do cálcio, apesar de não estar muito clara a maneira como estas anormalidades se relacionam com a elevação da pressão. Em pacientes hipertensos o nível de cálcio nos tecidos pode estar aumentado, diminuído ou inalterado quando comparado com os normotensos<sup>4</sup>. Manobras que alteram os níveis de cálcio podem também elevar ou diminuir a pressão sanguínea. Estudos recentes tem demonstrado que, pelo menos em parte, o aumento intracelular de cálcio e sódio participa da gênese da hipertensão arterial.

A possibilidade de que o cálcio participe na fisiopatogênese da hipertensão arterial essencial<sup>5</sup> tem incrementado cada vez mais o uso dos bloqueadores do canal de cálcio como agentes anti-hipertensivos.

Estes fármacos agem sobre a musculatura lisa, na entrada de cálcio na célula, ou no processamento intracelular de cálcio. Por conseguinte, eles baixam a pressão arterial por diminuir a resistência vascu-

lar periférica total<sup>8</sup>. Outrossim, há evidências de que diminui também a resistência vascular na maioria dos órgãos alvo da doença hipertensiva. Estes medicamentos, ao que parece, não modificam o débito cardíaco, preservam o fluxo sanguíneo para os órgãos e as respostas cardiovasculares reflexas sem reter fluídos, mesmo em tratamento a longo prazo. Existem indícios de que não estimulam a atividade da renina plasmática e também não modificam os níveis de aldosterona.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, em algumas situações, podem ser vantajosos na terapêutica da hipertensão arterial: como em idosos, diabéticos, anginosos e pacientes com níveis de renina plasmática diminuídos<sup>7</sup>. A nitrendipina é um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada e com propriedades diurética e natriurética<sup>8</sup>. Em nosso estudo, mostrou-se droga eficaz no controle da hipertensão arterial sistólica e diastólica tanto em repouso, como durante o exercício isométrico. Em nossos pacientes não houve alterações significativas do ponto de vista metabólico e eletrolítico.

Os resultados deste estudo demonstram que a nitrendipina é eficaz como droga isolada na terapêutica da hipertensão arterial essencial leve e moderada em pacientes tanto jovens, como idosos.

## REFERÊNCIAS

1. Calcium Antagonists in Hypertension—Annals of 25 anniversary international symposium Basle, Switzerland, 1988.
2. Chellingsworth M, Kendall MJ—Antagonistas do cálcio e o rim. — Arq Bras Med, 1988; 62: 316-6.
3. Frohlich ED—Clinical Pharmacology of Calcium Antagonists. Satellite Symposium on Calcium Antagonists. Hypertension, 1988 11: I-222-I-224.
4. Oshima T, Matsuura H, Kido K, et al—Intralymphocytic Sodium and Free Calcium and Plasma Renin in Essential Hypertension. Hypertension, 1988; 12: 26-31.
5. Kaplan NM—Clinical Hypertension; Williams and Wilkins, Baltimore, Fourth Edition, 1986.
6. Muller FB, Bolli P, Erne P, Kiowski W, Buhler FR—Calcium antagonism—a new concept for treating essential hypertension — Am J Cardiol, 1986; 58: 8D-11D.
7. MacMahon FG—Comparision of Nitrendipine with Propranolol and its use in Combined Cardiovascular Therapy—Am J Cardiol, 1986; 58: 8D-11D.
8. Luft FC, Aronoff GR, Sloan RS, Fineberg NS, Weinberger MH — Calcium Channel Blockade With Nitrendipine—Effects on Sodium Homeostasis, The Renin-Angiotensin System and The Sympathetic Nervous System in Humans—Hypertension, 1985; 7: 438-42.