

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA DA NITRENDIPINA POR 24 HORAS

NELSON SPRITZER, CLÁUDIO M. MEDEIROS, THAYS S. SPRITZER, NEYLA K. MEDEIROS
Porto Alegre, RS

Objetivo: Estudar a eficácia anti-hipertensiva da nitrendipina por 24 horas.

Material e Métodos: Vinte indivíduos com hipertensão arterial primária leve a moderada. O estudo foi do tipo duplo-cego, com 90 dias de duração. Após 15 dias sem drogas, os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) uso de nitrendipina 20 mg por 30 dias; 2) uso de placebo por 30 dias. Após outros 15 dias de "wash out", os grupos foram cruzados. A pressão arterial foi avaliada por monitorização ambulatorial de 24 horas.

Resultados: A pressão arterial sistólica média das 24 horas, da fase com nitrendipina foi significativamente ($p < 0,0001$) menor ($127,7 \pm 8$ mmHg) do que a com placebo ($139,2 \pm 8$ mmHg); a pressão arterial diastólica média de 24 horas foi significativamente ($p < 0,0001$) menor com nitrendipina ($84,6 \pm 4$ mmHg) do que com placebo ($90,7 \pm 5$ mmHg). As demais médias de 24 horas não diferiram significativamente entre si.

Conclusão: A nitrendipina mostrou-se anti-hipertensivo seguro e eficaz durante as 24 horas. A droga reduz as cifras tensionais mantendo o ritmo circadiano da pressão arterial sem produzir períodos de hipotensão arterial.

Palavras chave: nitrendipina, monitorização ambulatorial, hipertensão arterial.

ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF NITRENDIPINE FOR 24 HOURS

Purpose: To evaluate the efficacy of nitrendipine 20 mg OD in mild to moderate hypertensive subjects.

Patients and Methods: Twenty patients followed for 90 days. The protocol was a double blind placebo control trial using 24 hours ambulatory blood pressure monitoring system for pressure and heart rate observations. After 15 days without any drug patients were randomly assigned to the study divided into two subgroups: one remained 30 days using placebo and the other nitrendipina. After a new 15 days washout period there was a cross over of the study groups and then other 30 days of follow-up.

Results: The 24 hours mean systolic blood pressure decreased ($p < 0.0001$) with nitrendipine (127.7 ± 8 mmHg) in relation to placebo (139.2 ± 8 mmHg); the mean diastolic blood pressure decreased ($p < 0.0001$) with nitrendipine (84.6 ± 4 mmHg) in relation to placebo (90.7 ± 5 mmHg). There were no significant changes on heart rate and body weight.

Conclusion: Nitrendipine seems to be a safe and efficient antihypertensive agent for 24 hours blood pressure control. The drug can decrease blood pressure levels without significant changes over the circadian pattern of the 24 hours blood pressure curve and without unwanted drop of blood pressure levels.

Key words: Nitrendipine, ambulatory monitoring, arterial hypertension.

Arq Bras Cardiol. 55/1: 71-74—Julho 1990

O grande objetivo terapêutico na hipertensão arterial sistêmica (HAS) é reduzir o risco cardiovascular e impedir danos em órgãos-alvo, e não, a simples redução das cifras tensionais¹.

A literatura é rica em estudos sobre terapêutica, cuja avaliação tem por base medida casual da pressão arterial, portanto ocasional. Há poucas publicações, relativamente, sobre eficácia de droga anti-hipertensiva, ao longo das 24 horas. Mais escas-

sas são as análises de esquemas com uma ou duas tomadas ao dia.

Recentemente, a disponibilidade da monitorização ambulatorial da pressão arterial com equipamentos totalmente automatizados e de elevada confiabilidade, possibilitou verificar a repercussão das intervenções terapêuticas em todas as fases do dia e da noite.

Os antagonistas do cálcio são agentes anti-hipertensivos efetivos^{2,3}, entretanto, as avaliações da pressão arterial habitualmente baseiam-se em medições casuais.

A nitrendipina, antagonista do cálcio de última geração, tem se mostrado anti-hipertensivo eficaz,

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.
Correspondência: Nelson Spritzer—Instituto de Cardiologia do RS —
Av. Princesa Isabel, 395—90620—Porto Alegre—RS.

tanto em animais ou em humanos⁴⁻⁸.

O presente estudo propôs-se a avaliar a eficácia anti-hipertensiva da nitrendipina ao longo das 24 horas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 20 portadores de HAS não complicada, com níveis de pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 e 114 mmHg, em três medições consecutivas, em pelo menos duas ocasiões diferentes. Corresponderam a 12 (60%) mulheres, 17 (85%) brancos, com idades entre 32 e 57 (média 46,6) anos, peso médio de 68,660 kg e altura média de 1,64 m. Os portadores de HAS secundária, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e de outras doenças graves, bem como mulheres grávidas ou em uso de anticoncepcional oral foram excluídos.

Os pacientes ficaram 15 dias sem drogas anti-hipertensivas e a seguir, segundo modelo duplo-cego e através de números aleatórios, receberam ou placebo ou 20 mg de nitrendipina, em tomada única, por 30 dias. Seguiu-se mais um período de "wash-out" por 15 dias, para reiniciar novo período de tratamento por 30 dias, cruzando-se os grupos. Durante todo o estudo não foi permitido o uso de qualquer outro medicamento.

Os controles clínicos e os exames complementares foram realizados aos finais dos 15 primeiros dias de "wash-out" e dos 30 primeiros e últimos dias da tomada de droga. Na avaliação clínica, verificaram-se pressão arterial por método casual, frequência cardíaca, peso corpóreo e eventuais efeitos adversos. Os exames de sangue realizados foram leucograma, glicemia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total e HDL, bem como exame de urina comum. A monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas foi efetuada através do equipamento Pressurometer IV modelo 1990, Del Mar Avionics, com onda R acoplada. Os intervalos de medida foram estabelecidos durante o dia (8-22 hs), a cada sete minutos e durante a noite (23-7 hs) a cada 15 minutos.

A análise estatística incluiu o cálculo das médias e desvio-padrão e o teste "t" de Student = Fisher para dados emparelhados. Nível de 5% foi considerado para a rejeição da hipótese da nulidade.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes nos grupos nitrendipina e placebo foi homogênea quanto às variáveis sexo, idade, cor, peso, altura, pressão arterial sistólica (PAS), PAD e frequência cardíaca (FC).

As médias das medidas casuais de pressão arterial e da FC ao longo do estudo estão na tabela I e as das obtidas durante a monitorização de 24 horas estão representadas nas figuras 1, 2 e 3, respec-

	PAS	PAD	FC
Pré-estudo	150 ± 4	100 ± 6	84 ± 2
Placebo	148 ± 5	99 ± 4	78 ± 2
Nitrendipina	140 ± 4	91 ± 2	82 ± 1

PAS—Pressão arterial sistólica; PAD—Pressão arterial diastólica;
FC—Frequência cardíaca

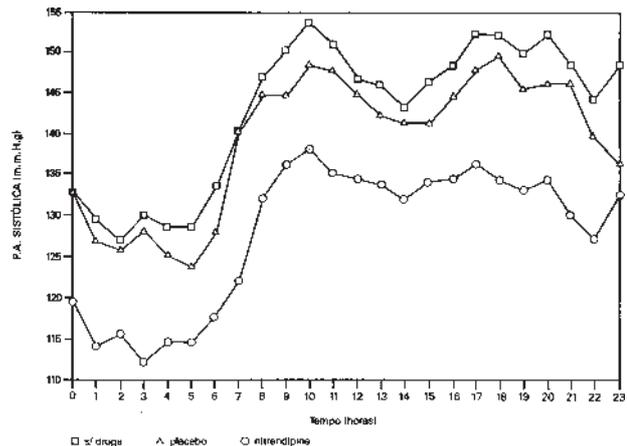


Figura 1 - Medidas da PAS durante monitorização Ambulatorial da pressão por 24 horas

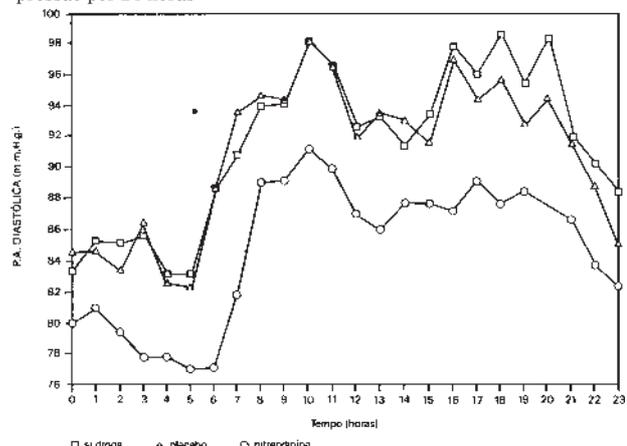


Figura 2 - Medidas da PAD durante monitorização Ambulatorial da pressão por 24 horas.

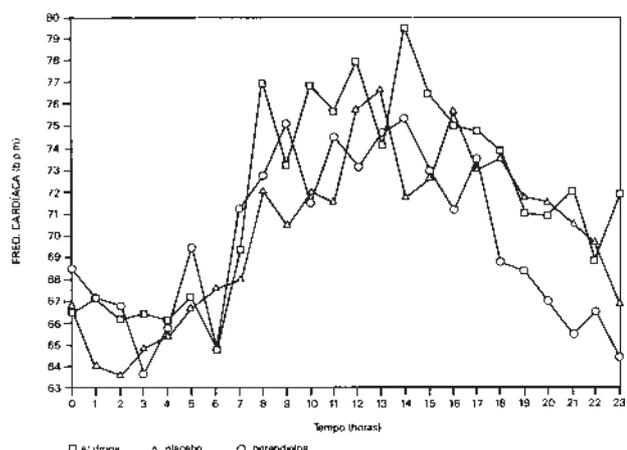


Figura 3 - Medidas da FC durante monitorização Ambulatorial da pressão por 24 horas.

TABELA II—Médias de dosagens sanguíneas ao longo do estudo

	Leucograma 10 ³	Glicemia mg%	Creatinemia mg%	Calemia mEq/L	Colesterolemia mg%	HDL mg%
Pré-estudo	4680 ± 1640	78 ± 12	1,1 ± 0,3	3,8 ± 0	218 ± 23	38 ± 9
Placebo	5320 ± 1280	82 ± 10	1,0 ± 0,2	3,9 ± 0	214 ± 20	36 ± 8
Nitrendipina	4860 ± 1340	80 ± 8	1,0 ± 0,2	3,8 ± 0	220 ± 18	35 ± 9

tivamente.

A PAS média das 24 horas da fase com nitrendipina foi significativamente ($t_c = 4,6323$, $p < 0,0001$) menor ($127,7 \pm 8$ mmHg) do que a com placebo ($139,2 \pm 8$ mmHg). Da mesma forma, a PAD média de 24 horas foi significativamente ($t_c = 4,4613$, $p < 0,0001$) menor com nitrendipina ($84,6 \pm 4$ mmHg) do que com placebo ($90,7 \pm 5$ mmHg). As demais médias de 24 horas não diferiram significativamente entre si. Considerando apenas os períodos do dia e da noite, como medidas indiretas da vigília e do sono, verificou-se média de PAS de dia, menor ($t_c = 11,3943$, $p < 0,0001$) com nitrendipina ($135,5 \pm 2$ mmHg) do que com placebo ($144,9 \pm 3$ mmHg). À noite, a PAS foi igualmente inferior ($t_c = 4,244$, $p < 0,0001$) com nitrendipina ($117,9 \pm 6$ mmHg) do que com placebo ($129,7 \pm 5$). De dia, a média de PAD foi inferior ($t_c = 7,9164$, $p < 0,0001$) com nitrendipina ($87,8 \pm 1$ mmHg) do que com placebo ($93,9 \pm 1$). À noite, o comportamento foi semelhante ($t_c = 4,647$, $p < 0,0001$), $79,3 \pm 2$ mmHg e $85,6 \pm 3$ mmHg, respectivamente. As médias da FC durante as 24 horas, tanto de dia quanto à noite, não mostraram diferenças significativas entre nitrendipina ($69,6 \pm 3$ bpm-24 horas, 71 ± 3 bpm-de dia e 67 ± 2 bpm à noite) e placebo (70 ± 3 bpm-24 horas, 72 ± 2 bpm-de dia e 66 ± 1 bpm-à noite).

Houve um caso apenas de efeito adverso intolerável—cefaléia intensa e persistente—a ponto de provocar interrupção (grupo de nitrendipina). Nos demais, a ocorrência de efeitos indesejáveis foi semelhante nos dois grupos, esporádica, de baixa intensidade e não relacionável a placebo/droga ativa.

O peso corpóreo não apresentou mudanças significativas, tanto com nitrendipina (média de $67,885 \pm 0,942$ kg) quanto com placebo (média de $68,523 \pm 0,879$ kg).

O comportamento de dados laboratoriais no pré estudo e durante as fases de placebo e de nitrendipina está expresso na tabela II.

DISCUSSÃO

A nitrendipina revela-se potente antagonista do cálcio, eficaz em dose única. O seu efeito anti-hipertensivo resulta da diminuição da resistência vascular periférica, aumento da distensibilidade arterial, com acentuação do fluxo sanguíneo para

músculos esqueléticos e rins, entre outros^{9,10}.

O presente estudo confirma a eficácia anti-hipertensiva da nitrendipina assinalada em vários relatos^{2,4-6,8,11}, persistente ao longo das 24 horas.

A observação dos dados obtidos ao longo das 24 horas mostra que a nitrendipina proporcionou nítida redução de PAS e PAD (fig. 1 e 2), tanto durante o dia (vigília), quanto à noite (sono), porém, bem mais intensa no primeiro período. As cifras medidas de forma casual resultaram mais elevadas do que as obtidas pela monitorização de 24 horas, embora ambas atestassem redução tensional provocada pela nitrendipina. A eficácia foi sustentada ao longo das 24 horas, conservando-se o ritmo circadiano de cada paciente.

A nitrendipina manteve o descenso tensional noturno de forma proporcional ao período com placebo. Verifica-se diminuição nítida da variabilidade da pressão arterial e redução equipotente tanto da PAS como da PAD. Dado extremamente relevante é a atenuação da ascensão rápida no início da manhã (“early morning rising pressure”) obtida pela nitrendipina, dado que sugere a possibilidade de prevenção efetiva de danos vasculares. Além disto, a nitrendipina atenuou os picos tensionais incidentes nas 24 horas.

Ruddel e col¹² publicaram raro estudo sobre avaliação da eficácia anti-hipertensiva da nitrendipina, utilizando monitorização ambulatorial. Empregaram método semi-automatizado, modelo Remler e avaliaram apenas o período habitual de trabalho (das 8 às 17 horas). Os autores não constatararam diferenças entre as cifras obtidas em consultório e as médias registradas pela monitorização, ao contrário de vários relatos que apontam deficiências do método casual e supervalorização das cifras tensionais, em comparação às medidas pelo método de monitorização¹³⁻¹⁵.

Nossos resultados foram alcançados com boa tolerabilidade à droga. De fato, apenas um paciente abandonou o tratamento, por efeito adverso (cefaléia intensa e persistente). Este comportamento está de acordo com comunicações sobre a baixa incidência de efeitos colaterais, predominando cefaléia e edema de tornozelo¹⁶⁻¹⁹ como também observada com outros agentes do grupo dos dihidropiridínicos (por exemplo, nifedipina).

Há controvérsias sobre elevação de FC com o uso de nitrendipina^{4,17,20,21}. Sabe-se que a nitrendipina pode causar, a curto prazo, algum grau de estimulação simpática reflexa, que se atenua ao longo do tempo, porém mantendo débito cardíaco mais elevado¹⁰. Em nosso material, o efeito anti-hipertensivo da nitrendipina foi mantido após 30 dias, sem mudanças significativas na frequência cardíaca (tabela I e figura 3).

Alguns estudos relatam possível atividade natriurética da nitrendipina²²⁻²⁴, o que parece ser característica dos antagonistas do cálcio do tipo dihidropiridí-

nico²⁵. Alguma redução do peso corpóreo, portanto, pode ser justificada com o uso da nitrendipina. Em nosso estudo, quanto em outros¹⁷, essa queda ponderal não foi documentada.

Em conclusão, a nitrendipina em dose diária única de 20 mg é anti-hipertensivo seguro e eficaz durante as 24 horas, capaz de manter o ritmo circadiano da pressão arterial e de atenuar a ascensão rápida dos níveis tensionais, o que a torna droga de excelência para o tratamento da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

1. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 1023-38.
2. Burris JF, Santangelo RP, Mroczek WJ—Effectiveness of a new calcium antagonist in severe hypertension. *J Clin Pharmacol*, 1986; 26: 593-7.
3. Moser M—Implications of recent trials in systemic hypertension: results of a multicenter trial of nitrendipine for mild to moderately severe systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1986; 58: 23D-26D.
4. Ferrara LA, Fasano ML, de Simone G, Soro S, Gagliardi R—Antihypertensive and cardiovascular effects nitrendipine: a controlled study vs placebo *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 434-8.
5. Fouad FM, Pedrinelli R, Bravo EL, Abi-Samra et al—Clinical and systemic hemodynamic effects of nitrendipine. *Clin Pharmacol Ther*, 1984; 35: 768-75.
6. Kobayashi K, Tarazi RC—Effect of nitrendipine on coronary flow and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension*, 1983; 5 (suppl II): II-45-II-51.
7. Kobrin I, Sesoko S, Pegram BL, Frohlich ED—Reduced cardiac mass by nitrendipine is dissociated from systemic or regional hemodynamic changes in rat. *Cardiovasc Res*, 1984; 18: 158-62.
8. Weber MA, Drayer JIM—The calcium channel blocker nitrendipine in single and multiple agent antihypertensive regimens: preliminary report of a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S141-S147.
9. Goa KL, Sorkin M—Nitrendipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs*, 1987; 33: 123-55.
10. Grossman E, Oren S, Garavaglia GE, Messerli FH, Frohlich ED—Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. *Circulation*, 1988, 78: 1394-400.
11. Ventura HO, Messerli FH, Oigman W, Dunn FG, Reisin E, Frohlich ED—Immediate hemodynamic effects of a new calcium channel blocking agent (nitrendipine) in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 783-6.
12. Ruddel H, Schmieder R, Langewitz, W, Neus J, Wagner O, Eiff AW—Efficacy of nitrendipine as baseline antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S1049-S1052.
13. Drayer JIM, Eber MA, Deyoung JL, Whyte FA—Circadian blood pressure patterns in ambulatory hypertensive patients. *Am J Med*, 1982; 73: 493-9.
14. Kennedy HL, Horan MJ, Sprague MK, Padgett NE, Shriver KK—Ambulatory blood pressure in healthy normotensive males. *Am Heart J*, 1983; 106: 717-22.
15. Pickering TG—Strategies for the evaluation and treatment of hypertension and some implications of blood pressure variability. *Circulation*, 1987; 76 (suppl I): I 77-I-82.
16. Fritschka E, Distler A, Gotzen R, Thiede HM, Philipp T—Crossover comparison of nitrendipine with propranolol in patients with essential hypertension *J Cardiovasc, Pharmacol*, 1984; 6: S1100-S1104.
17. Tourkantonis A, Lasardis A, Settas L—Clinical experience with long term nitrendipine treatment in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S1090-S1095.
18. Vanov SK, Pun EFC, Taylor RJ—The safety of nitrendipine in the treatment of essential hypertension—a review of 61 clinical studies. *Angiology*, 1988; 39: 113-22.
19. Fleckenstein A, Fleucknstein-Grun G, Frey M, Zorn J—Future directions in the use of calcium antagonists. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 177-B-187B.
20. Drayer JIM, Hall WD, Smith VE et al—Effect of the calcium channel blocker nitrendipine on left ventricular mass in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40: 679-85.
21. Pedrinelli R, Fouad FM, Tarazi RC, Bravo L, Texton SC—Nitrendipine, a calcium entry blocker: renal and humoral effects in human arterial hypertension. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 62-5.
22. Fukui K, Tamaki T, Yamamoto et al—Salidiuretic action of the calcium antagonist nitrendipine in dogs. *Arch Pharmacol*, 1987; 336: 572-7.
23. Hall CE, Hungerford S—Effects of nitrendipine on urine volume, osmolality and electrolyte excretion in normal, adrenal-enucleate and mononephrectomized rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S1028-S1031.
24. Metzantoniakis K, Tiliacos M, Haviaras V, Evdaimon E, Papachritou C—Effect of 7-day-treatment with nitrendipine on blood pressure, serum and urinary electrolytes, creatinine clearance, plasma cortisol renin activity and urinary VMA in hypertensive patients In: *Calcium Antagonisten in der Hockdrucktherapie* Schattauer, 1986. p. 113-20.
25. Zanchetti A, Leonetti G—Natriuretic effect of calcium antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985; 7 (suppl 4): 533-7.