

Ritmo Circadiano da Pressão Arterial e o Uso da Amlodipina em Hipertensão Primária

Nelson Spritzer
Porto Alegre, RS

Objetivo - Avaliar a eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da amlodipina em dose única diária administrada nos períodos matutino e vespertino

Métodos - Foram avaliados 15 pacientes hipertensos através de estudo aberto, não comparativo de 18 semanas de duração. Todos os participantes foram submetidos a retirada de outras drogas anti-hipertensivas (wash-out) durante 2 semanas. Após este período, aqueles que apresentaram níveis pressóricos de acordo com os critérios de inclusão, iniciaram o tratamento com amlodipina 5mg, titulada até um máximo de 10mg. Atendida a dose ideal, os pacientes permaneceram 8 semanas em fase de manutenção, usando-se a amlodipina às 8h e às 20h.

Resultados - A maioria dos pacientes (n= 9; 60%) necessitou apenas 5mg e os dados de 24h revelaram as seguintes médias de pressão arterial sistólica (em mmHg): V2 (final do wash-out) = 149,3 ± 4,8; V3 (dose matutina) = 150,4 ± 3,8; V4 (dose noturna) = 134,1 ± 2,9; V5 (final do estudo) = 129,5 ± 6,1 (ANOVA: p= 0,000; teste de Bonferroni: p< 0,05; teste t de Student : p= 0,013, comparando V2 (final do wash-out) com V4 (dose noturna) e V5 final do estudo). As médias de pressão diastólica foram (em mmHg): V2 (final do wash-out) = 96 ± 3,2; V3 (dose matutina) = 96,2 ± 2,7; V4 (dose noturna) = 81,9 ± 2,6; V5 (final do estudo) = 77,7 ± 7,5 (ANOVA: p= 0,000; teste de Bonferroni: p= 0,05; teste t: p= 0,05. Foram verificados os seguintes percentuais de leituras sistólicas acima dos valores normais (140 mmHg = das 7 às 23h; 130 mmHg = das 0 às 7h): V2 (final do wash-out) = 73,3% de dia e 71,1% à noite; V3 (dose matutina) = 76% de dia e 75,6% à noite; V4 (dose noturna) = 29,3% de dia e 39,3% à noite; 20,9% de dia e 23% à noite. Considerando os limites de diastólica para o dia, 90 mmHg e para a noite, 80 mmHg, foram verificados os seguintes percentuais de leituras de pressão superiores aos limites de normalidade: V2 (final do wash-out) = 77,8% de dia e 91,8% à noite; V3 (dose matutina) = 80% de dia e 92,6% à noite; V4 (dose noturna) = 6,7 de dia e 15,6% à noite). Três pacientes tiveram reações adversas que cederam espontaneamente e/ou não implicaram em interrupção do estudo.

Circadian Rhythm of Blood Pressure and the Use of Amlodipine in Primary Hypertension

Purpose - To evaluate the anti hypertensive efficacy and tolerability of amlodipine given once daily either morning and evening doses.

Methods - Fifty hypertensive patients were admitted into an open non comparative 18 weeks study. All patients were submitted to wash out period of 2 weeks. Afterwards, those with BP inclusion criteria started 5mg amlodipine, which was titrated until a maximum of 10mg Upon reaching the ideal dosage, patients were kept 8 weeks with drug given at 8:00 am and then 8:00 pm.

Results - The majority of patients (60%) needed only 5mg and 24 hours data revealed the following mean systolic BP: V2 (final of wash-out) = 149,3 ± 4,8; V3 (morning dose) = 150,4 ± 3,8; V4 (night dose) = 134,1 ± 2,9; V5 (final of the study) = 129,5 ± 6,1 (ANOVA p= 0,000; Bonferroni test: p< 0,05; test t of Student: p= 0,13, comparing V2 (final of wash-out) with V4 (night dose) and V5 (final of study). The mean diastolic BP wore V2 (final of wash-out) = 96 ± 3,2 (morning dose) = 96,2 ± 2,7; V4 (night dose) = 81,9 ± 2,6; V5 (final of the study) = 77,7 ± 7,5 (ANOVA: p= 0,000; Bonferroni test : p= <0,05; test t: p=0,05). The following systolic percentage over normal values were observed (140 mmHg from 7:00 am to 11:00 pm; 130 mmHg from midnight to 7:00 am): V2 (final of wash-out) = 73,3% during the day and 71,1% at night; V3 (morning dose) = 76% in the morning and 75,6% at night; V4 (night dose) = 29,3% during the day and 39,3% at night; 20,9% during the day and 23% at night. Considering the limits of diurnal diastolic BP 90 mmHg and nocturnal, 80 mmHg, the following percentage of readings over normal limits were observed: V2 (final of wash-out) = 77,8% during the day and 91,8% at night; V3 (morning dose) = 80% during the day and 92,6% at night; V4 (night dose) = 6,7% during the day and 15,6% at night. Three patients presented adverse events, which disappeared spontaneously and discontinuation of treatment was not necessary.

Conclusion - Amlodipine was considered effective and well tolerated and the majority of patients needed only 5mg daily and no reflex tachycardia was observed. Amlodipine effectively reduced BP throughout 24h and the circadian rhythm kept unaltered and the evening

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre - RS

Correspondência: Nelson Spritzer - Instituto de Cardiologia do RS -

Av. Princesa Isabel 395 - 90000 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 3/1/93

Aceito em 12/3/93

Conclusão - A amlodipina mostrou-se eficaz e bem tolerada e a maioria dos pacientes utilizou a dose de 5mg. Em nenhum caso a droga levou à taquicardia reflexa; em nenhum caso; mesmo reduzindo a pressão arterial eficazmente nas 24h, manteve o ritmo circadiano inalterado. Sua tomada no início da noite produz maior queda de descenso noturno que quando tomada pela manhã, não havendo diferenças quanto aos demais períodos.

Palavras-chave: hipertensão, amlodipina, monitorização ambulatorial.

administration led to a greater nocturnal fall than the morning administration. The remaining periods did not show differences.

Key-words: hypertension, amlodipine, 24h ambulatory monitoring

Arq Bras Cardiol, volume 60, nº 5, 361-367, 1993

Os últimos 20 anos assistiram a chegada de inúmeras opções terapêuticas, especialmente a cardiologia, e nesta, a área de hipertensão em especial. Entre as mais importantes aquisições, uma nova classe de drogas se destacou, os chamados antagonistas do cálcio¹. São drogas que demonstraram ter um efeito inibitório altamente específico sobre receptores voltagem-dependentes que regulam a entrada de cálcio na parede celular da musculatura lisa vascular e do miocárdio¹.

Por seus efeitos cálcio-antagônicos, estas novas drogas foram inicialmente estudadas quanto ao seu potencial efeito sobre a vasculatura coronariana e seu papel na cardiopatia isquêmica. Mais adiante, verificou-se, especialmente com o subgrupo dos dihidropiridínicos, do qual a nifedipina é a droga mais antiga, que tais agentes possuem excelente ação vasodilatadora em toda a rede arterial e arteriolar, o que chamou a atenção para sua utilidade em portadores de hipertensão arterial sistêmica².

De fato, os antagonistas do cálcio se revelaram excelentes agentes anti-anginosos e cardioprotetores, uma vez que a entrada de cálcio no miocárdio está diretamente relacionada com o dano (isquemia e necrose) tecidual observada nas várias situações clínicas da cardiopatia isquêmica³⁻⁵. A mais notável vantagem, porém, está na hipertensão. Tais drogas alteraram dramaticamente o esquema de decisão terapêutica que antes era chamado "escalonado" e hoje é liberal e individualizado.

Teoricamente, os novos antagonistas do cálcio, bem como os inibidores da enzima convertase são drogas com um potencial de proteção e reversão de danos em órgãos - alvo que não foi visto com as drogas anti-hipertensivas clássicas. Os primeiros ensaios clínicos com as novas drogas têm sido encorajadores, apesar de que ainda não dispomos de suficientes dados e seguimento para uma conclusão definitiva³⁻⁵.

A amlodipina é uma recente aquisição aos antagonistas do cálcio, um dihidropiridínico de última geração, apresentando várias propriedades que a distingue de outros do seu grupo. A amlodipina é praticamente isenta de efeitos depressores sobre o tecido de condução cardíaco (ao contrário do verapamil e derivados e do diltiazem e derivados⁶⁻¹⁰). O controle satisfatório da pressão arterial ao longo das 24h tem sido muito enfatizado nos últimos tempos, com justa razão, já que as doenças cardiovasculares costumam apresentar padrões variáveis e rítmicos nas 24h, com períodos de maior ou menor estresse cardiovascular e de risco. A amlodipina tem um perfil de ação bastante prolongada, proporcionando atividade cálcio-antagonista por 24h após uma única tomada, dispensando várias tomadas, ao contrário de outros antagonistas do cálcio disponíveis. A ação muito rápida de outros agentes tem se associado aos freqüentes efeitos adversos observados com aquelas drogas: cefaléia, rubor e hipotensão aguda. Por seu perfil farmacodinâmico, a amlodipina tem efeito com ação vasodilatadora obtida de maneira mais lenta e mais sustentada^{3,11,12}. É de se esperar que os efeitos adversos da ação rápida não existam com a amlodipina.

O presente estudo visa avaliar a ação anti-hipertensiva e a tolerabilidade da amlodipina, verificar sua dose eficaz na maioria dos pacientes estudados e avaliar sua ação durante as 24h em portadores de hipertensão arterial primária não complicada, comparando a tomada da droga pela manhã e à noite, e a repercussão sobre o ritmo circadiano da pressão arterial.

Métodos

Trata-se de um estudo aberto, não comparativo de 18 semanas de duração, incluindo duas semanas de "wash-out": V1 e V2, 6 semanas de titulação de dose de amlodipina (V2a, V2b e V2c), e 2 períodos de 4 semanas cada, onde se usou a amlodipina às 8h (V3 e V4) e às 20h (V4 a V5). Todos os pacientes iniciaram o estudo usando 5mg de amlodipina. As doses foram aumentadas para 7,5 e 10mg de acordo com a resposta pressórica observada na monitorização ambulatorial da pressão arterial (PA) de 24h.

Na admissão foram obtidos dados de identificação e medidas antropométricas. A PA foi medida em cada visita, na posição sentada, através de esfigmomanômetro de mercúrio, sendo registrada a média de 3 medidas. Em cada visita a dose da droga era checada e ajustada, sendo registrados peso corporal e frequência cardíaca. Eventuais efeitos adversos eram avaliados e registrados em todas as visitas.

A monitorização ambulatorial da PA de 24h foi realizada nas visitas V2, V3, V4 e V5, com pressurômetro Del Mar Avionics IV, por método auscultatório, com acoplamento da onda R de ECG, calibrado antes e após a monitorização de 24h (3 medidas) com esfigmomanômetro de mercúrio. O aparelho foi programado para registros a cada 15 min durante a vigília (das 7h às 24h) e a cada 30 min à noite (das 0h às 7h). Para fins de registro na ficha clínica foram anotadas as médias horárias.

Para serem incluídos no estudo, os pacientes poderiam ser de ambos os sexos, com idade entre 25 a 65 anos, portadores de hipertensão arterial sistêmica primária, cuja diastólica, após pelo menos 2 semanas isentos de medicação anti-hipertensiva, estivesse entre 95 e 115 mmHg (média de 3 medidas casuais). Foram excluídos os pacientes portadores de hipertensão secundária, gestação, aleitamento, mulheres em idade fértil que não faziam uso de método anticoncepcional confiável, infarto do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico há menos de 1 ano, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva, hepática ou renal (creatinina sérica > 2,0 mg%), hipersensibilidade aos dihidropiridínicos, doença pulmonar ativa.

As medidas de PA, frequência cardíaca (FC) e peso corporal foram avaliadas estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) e, quando houvesse significância, eram submetidos também ao teste de Bonferroni para identificar entre quais visitas havia diferenças estatisticamente para $p < 0,05$. A análise da posologia da

amlodipina foi feita distribuindo-se os pacientes por categorias de dose prescrita (5; 7,5; 10 mg) em cada visita. A análise dos dados da monitorização ambulatorial da PA de 24h e da FC através deste método, foi feita agrupando-se as médias horárias em cinco períodos, segundo as horas do dia: descenso noturno (0 - 5h), ascensão rápida da manhã (9h - 12h), manhã (10 - 12h), tarde (13 - 19h), noite (20 - 24h).

Tais valores, agrupados conforme os períodos, foram avaliados através da ANOVA e teste de Bonferroni (quando apropriado). Estes mesmos valores dos períodos foram comparados, período a período, entre as visitas V4 e V5, pelo teste t de Student para dados pareados. Considerou-se ainda o número de leituras de 140 mmHg para sistólica e acima de 90 mmHg para diastólica, no intervalo entre 8 e 22 h, e valores superiores a 80 mmHg de diastólica (mantendo o limite dos 140 para a sistólica) entre às 23 e às 7h.

Resultados

A amostra estudada foi composta de 15 pacientes, com idades entre 37 e 63 (média de $48,0 \pm 6,6$) anos. As características demográficas da amostra estudada estão na tabela I. Todos os pacientes deram seu consentimento para participar do estudo.

As PA sistólicas e diastólicas medidas por esfigmomanômetro mostraram uma redução significativa ao longo do estudo, a partir da visita V2 e daí em diante (tab II e III).

A sistólica média foi reduzida de 159 ± 10 mmHg (V2) para 141 ± 10 mmHg (V2a) e 135 ± 7 mmHg (V5) - (ANOVA = $p < 0,001$; teste de Bonferroni = $p < 0,05$).

Tabela I - Características demográficas da amostra.

Características	Pacientes (n= 15)	
Sexo	homens	9
	mulheres	6
Cor	brancos	9
	pretos	4
	mestiços	2
	(anos: média \pm dp)	$48 \pm 6,6$
Idade	amplitude	37 - 63
	(cm: média \pm dp)	$166 \pm 7,5$
Altura	amplitude	152 ± 178

Tabela II- Pressão arterial sistólica casual ao longo do estudo

PA Sistólica (mmHg)		
Visitas	X + dp	amplitude
1	159,6 ± 11,1	142 - 174
2	158,9 ± 9,9-	138 - 168
2a	141,3 ± 9,9 -	124 - 154
2b	137,6 ± 9,7-	118 - 150
2c	137,1 ± 9,2-	122 - 154
3	135,6 ± 9,1 -	120 - 152
4	135,1 ± 8,3 -	122 - 152
5	134,9 ± 7,2-	120 - 148

ANOVA: p < 0,001.
+ T de Bonferroni comparado com V1 : p < 0,05
- Idem comparado com V2

Tabela III - Pressão arterial diastólica casual ao longo do estudo.

PA Diastólica (mmHg)		
Visitas	X ± dp	amplitude
1	107,7 ± 3,8	102 - 114
2	104,8 ± 2,7 -	100 - 108
2 ^a	87,2 ± 7,8 -	76 - 102
2b	84,5 ± 4,8 -	78 - 94
2c	83,6 ± 3,2 -	78 - 88
3	84,8 ± 4,8 -	76 - 92
4	84,1 ± 3,2 -	78 - 90
5	83,7 ± 2,8 -	80 - 88

ANOVA : p < 0,001
+ T de Bonferroni comparado com V1 : p < 0,05
- Idem comparado com V2

A diastólica foi reduzida de 105 ± 3 mmHg (V2) para 87 ± 8 mmHg (V3) e 84 ± 3 mmHg (V5) (ANOVA = p < 0,001; t de Bonferroni = p < 0,05). As FC mostraram redução significativa entre as visitas V2a e V2b e entre V4 e V5. Os valores, em bpm, foram, respectivamente: V1 = $72,3 \pm 11$; V2 = $72,8 \pm 6$; V2a = $79,2 \pm 7$; V2b = $78,5 \pm 9$; V2c = $76,1 \pm 9$. O peso corporal praticamente não mostrou modificações dignas de nota. Variou com os seguintes valores (em Kg): $72,4 \pm 9$ (V1); $72,2 \pm 9$ (V2); $72,4 \pm 9$ (V2a); $72,8 \pm 9$ (V2b); $72,7 \pm 9$ (V2c); $72,5 \pm 9$ (V3); $72,7 \pm 8$ (V4); $72,6 \pm 8$ (V5).

Após a titulação da amlodipina, todos os pacientes tiveram sua PA adequadamente controlada, ou seja, a diastólica ficou igual ou inferior a 90 mmHg. A maioria dos pacientes (n = 9; 60%) necessitou de apenas 5 mg; 26,7% (n = 4) necessitaram de 7,5 mg e apenas 13,3% (n = 2) usaram 10 mg.

Os dados da monitorização de 24h revelaram as seguintes médias de PA sistólica nas 24h (em mmHg): V2 = $149,3 \pm 4,8$; V3 = $150,4 \pm 3,8$; V4 = $134,1 \pm 2,9$; V5 = $129,5 \pm 6,1$ (teste t de Student: p = 0,013, comparando V5 com V4).

As médias pressão diastólica foram (em mmHg): V2 = 96 3,2; V3 = 96,2 2,7; V4 = 81,9 2,6; V5 = 77,7 7,5 (teste t de Student: p = 0,05, comparando-se V4 e V5). Os dados de cada período em separado tanto para sistólica como para diastólica e FC, estão nas tabelas IV, V, VI).

Considerando 140 mmHg como limite de normalidade de pressão sistólica para o período do dia (8 - 22h) e 130 mmHg para a noite (23 - 7h), foram verificados os seguintes percentuais de leituras pressóricas acima destes limites, nos respectivos períodos: V2 = 73,3% de dia e 71,1% à noite; V3 = 76% de dia e 75,6% à noite; V4 = 29,3% de dia e 39,3% à noite; 20,9% de dia e 23% à noite. Considerando os limites de diastólica para o dia: 90 mmHg e para à noite: 80 mmHg, foram verificados os seguintes percentuais de leituras de pressão superiores aos limites de normalidade: V2 = 77,8% de dia e 91,8% à noite; V3 = 80% de dia e 92,6% à noite; V4 = 6,7% de dia e 15,6% à noite.

Três pacientes tiveram reações adversas: 1 com cefaléia leve que durou 3 dias e cedeu espontaneamente, usava 5 mg de amlodipina; outro paciente teve rubor facial e palpitações classificadas como intensos, tendo durado praticamente todo o período em que usou a droga ativa (3 meses), não necessitando de modificação posológica e nem suspensão da droga (dose usada = 7,5 mg); o último paciente com reação adversa registrou náusea e pirose leves que duraram um mês (dose usada = 5 mg) e igualmente não necessitou qualquer mudança na posologia e/ou medicamento.

Discussão

O tratamento dos portadores de HA sistêmica tem acompanhado a evolução farmacológica dos últimos anos. Mesmo assim, até há bem pouco tempo, não se dispunha de um tratamento comprovadamente eficaz, não apenas de reduzir a PA, coisa que praticamente todos os anti-hipertensivos atuais o fazem, mas também, retardar, prevenir ou reverter danos nos chamados órgãos-alvo da hipertensão: coração, cérebro, rins, retina e vasos em geral^{4,5,12}. Os anti-hipertensivos atuais, apesar de eficazes em reduzir a PA, têm decepcionado quanto à prevenção e reversão das cardio e vasculopatias secundárias ou con-comorantes com a hipertensão.

Nos últimos tempos a busca de um tratamento mais capaz de tais ações tem sido empreendida com muita persistência. Alguns novos grupos têm se mostrado promissores, entre estes os chamados antagonistas do cálcio têm sido apontados como dos mais úteis. As limitações comuns aos agentes deste grupo são a frequência com que estas drogas devem ser tomadas (2,3 e até 4 diárias) e a alta incidência de efeitos indesejáveis, tais como rubor facial, taquicardia e cefaléia. As drogas de última geração

dentro do grupo dos antagonistas do cálcio, tais como a amlodipina, surgiram para tentar manter os melhores benefícios sem as limitações do grupo.

A amlodipina é o resultado desta busca, sendo uma de uma série de moléculas sintetizadas com a intenção de se produzir uma droga com o perfil farmacológico da nifedipina mas com maior biodisponibilidade e duração de ação mais prolongada.

A amlodipina é altamente solúvel em água. Ao contrário da nifedipina, a amlodipina não possui o substitutivo nitro o que a faz isenta da fotolabilidade da nifedipina^{3,8,10,13,14}. Difere dos outros antagonistas do cálcio em vários aspectos. Tem um poder de ligação protéica mais lento, tanto para associar-se como para dissociar-se e interage tanto como os receptores de nifedipina como com os de diltiazem^{2,7,15}. Os experimentos pré clínicos e clínicos têm mostrado que a amlodipina tem um efeito antihipertensivo de início lento, sustentado, capaz de atuar nos vasos e quase nula ação sobre o miocárdio, exceto que possui grande capacidade de reversão da eventual hipertrofia existente^{16,18}. A droga produz dilatação da artéria renal bem como efeito natriurético e diurético¹².

A dose útil descrita na literatura varia de 5 a 10 mg/dia, produzindo efeito hipotensor sustentado nas 24h^{8-10,11,13,19}. A segurança e a tolerabilidade têm sido consideradas como muito boas com a amlodipina²⁰.

Estudos que também usaram a monitorização ambulatorial para a avaliação da ação da amlodipina no tratamento de hipertensos mostraram, tal como o presente estudo, que há uma nítida e gradual queda da PA após uma única tomada da droga, e que tal efeito se mantém nas 24h^{19,20}.

Vários estudos da prevalência e incidência de vários eventos cardiovasculares têm denunciado uma predileção de certos eventos para certos períodos do dia ou da noite. Sensivelmente, o período conhecido com o do fim da madrugada (início da manhã), tem sido reconhecido como quando ocorre a maior incidência de angina, infarto do miocárdio, acidentes encefálicos, entre outros eventos mórbidos²². Tal período é concomitante com vários fenômenos orgânicos nem sempre fisiológicos. Entre os fenô-

menos patológicos observados neste período cita-se a acentuação da ascensão rápida da PA como um dos mais importantes agravos, já que o fenômeno quando atingindo níveis exagerados produz um estresse circulatório que equivale a um teste de esforço cada vez que o indivíduo acorda pela manhã. Daí a necessidade de drogas capazes de fazer uma espécie de atenuação de tais fenômenos. Drogas com tal capacidade são muito bem vindas e, teoricamente, poderiam impedir e/ou reverter algumas das situações clínicas mais freqüentemente associadas a mortalidade e morbidade em indivíduos hipertensos¹².

Os valores de PA sistólica verificados durante a monitorização ambulatorial somente mostraram mudanças significativas em relação a V1 e/ou V2, na visita V5 (ANOVA $p < 0,001$), sendo significantes os contrastes entre o descenso noturno e o período da manhã, tarde e noite, ou seja, o ritmo circadiano existente durante a fase só com placebo foi mantido, porém, com cifras mais baixas.

Comparando as visitas V4 e V5, notam-se diferenças significantes nos valores de descenso noturno e da ascensão rápida da manhã, bem como nos valores totais para as 24 h (tab IV).

Os valores de PA diastólica medidos durante as 24 h igualmente foram significativamente distintos da fase com placebo apenas na visita V5.

Entretanto, os contrastes foram significativos entre o descenso noturno e todos os demais períodos, e as médias observadas na ascensão rápida da manhã em relação às médias da manhã, tarde e noite. Na comparação entre os dados das visitas V4 e V5, houve diferenças significantes quanto ao descenso noturno e ascensão rápida da manhã, bem como nos valores totais para as 24 horas (tab V).

A monitorização da FC mostrou diferenças significantes nas visitas V2, V3 e V5 (ANOVA $p = 0,028$, $p = 0,017$ e $p = 0,026$), respectivamente, mas só houve contraste significativo entre os períodos de descenso noturno e ascensão rápida matinal.

Na comparação entre os períodos circadianos semelhantes de V4 e V5, não houve diferenças estatisticamen-

Tabela IV - Médias de pressão arterial sistólica registradas durante a monitorização ambulatorial de 24h (2 ± dp).

Períodos	V2	V3	V4	V5	Teste T(V4,V5)
Descenso noturno	143,7 ± 19	146,2 ± 18	131,6 ± 15	121,6 ± 9	p=0,035
Ascensão matutina	152,1 ± 13	151,3 ± 14	133,2 ± 12	125,7 ± 6	p=0,037
Manhã(10-12)	152,8 ± 13	152,6 ± 13	136,0 ± 11	131,7 ± 10	p=0,276NS
Tarde(13-19)	150,2 ± 14	152,1 ± 13	134,8 ± 10	135,2 ± 9	p=0,913NS
Noite(20-24)	150,1 ± 15	151,2 ± 14	135,9 ± 8	133,2 ± 10	p=0,435NS
Total 24h	149,3 ± 5	150,4 ± 4	134,1 ± 3	129,5 ± 6	p 0,013
ANOVA	p=0,483 NS	p=0,758 NS	p=0,799 NS	p=0,000	
+ teste de Bonferroni: =p<0,05	0-5h = 10-12h 0-5h = 13-19h 0-5h = 20-24h				

Tabela V Médias de pressão arterial diastólica registradas com a monitorização ambulatorial de 24 h (x ± dp) em mmHg.

Períodos	V2	V3	V4	V5	TesteT (V4.V5)
Descenso noturno	92,2 ± 8	93,5 ± 9	79,1 ± 9	68,0 ± 7	p=0,000
Ascensão matutina	97,1 ± 6	97,2 ± 5	73,6 ± 6	73,6 ± 6	p=0,001
Manhã (10-12)	99,2 ± 6	97,9 ± 4	82,7 ± 4	81,8 ± 4	p=0,567NS
Tarde (13-10)	97,4 ± 7	98,0 ± 6	83,4 ± 3	84,1 ± 4	p=0,614NS
Noite (20-24)	95,7 ± 8	95,2 ± 8	83,3 ± 3	82,4 ± 3	p=0,455NS
Total 24h	96,0 ± 3	96,2 ± 3	81,9 ± 3	77,7 ± 3	p=0,050
ANOVA	p=0,100 NS	p=0,350 NS	p=0,169 NS	p=0,000=	
= Teste de Benferroni = p < 0,05	0-5h = 10-12h 0-5h = 13-19h 0-5h = 20-24h				

Tabela VI - Médias de frequências cardíacas registradas com a monitorização ambulatorial de 24 h (x ± dp) em bpm

Períodos	V2	V3	V4	V5	Teste T (V4.V5)
Descenso noturno	66,7 ± 6	65,2 ± 3	65,4 ± 5	63,1 ± 5	p=0,214NS
Ascensão matutina	72,9 ± 9	71,3 ± 8	66,3 ± 6	67,9 ± 6	p=0,464NS
Manhã (10-12)	73,6 ± 10	70,1 ± 9	69,3 ± 6	66,6 ± 7	p=0,269NS
Tarde (13-19)	72,2 ± 6	70,4 ± 5	70,2 ± 4	69,0 ± 3	p=0,377NS
Noite (20-24)	67,0 ± 6	65,6 ± 6	68,1 ± 6	67,9 ± 4	p=0,906NS
Total 24h	70,3 ± 4	68,5 ± 3	67,9 ± 3	66,9 ± 3	p=0,347NS
ANOVA	p=0,028	p=0,017	p=0,085NS	p=0,026*	
= Teste de Benferroni : p < 0,05	0-5h = 13-19h				

te significantes em nenhum deles (tab VI). O percentual de leituras de sistólica acima de 140 mmHg no intervalo entre às 8 e às 22h, e o valor superior a 130 mmHg no intervalo entre às 23 e às 7h diminuiu nas vistas V4 e V5, em relação V2 e V3. O mesmo foi verificado para a diastólica, em relação às leituras com valores superiores a 90 mmHg no intervalo entre às 8 e às 22 h, e valor superior a 80 mmHg no intervalo entre às 23 e às 7h.

O presente trabalho traz a experiência com um antagonista de cálcio de última geração: a amlodipina. Os dados obtidos, tanto através da medição de PA casual, como por monitorização de 24h, mostraram que a droga é extremamente eficaz em reduzir e manter a PA pelas 24h, após uma tomada única de não mais que 10 mg/dia. Interessante notar que tanto faz tomar a droga pela manhã, como à noite, pois o efeito anti-hipertensivo é satisfatório e semelhante nos dois esquemas. A única diferença situa-se no grau alcançado durante o descenso noturno que parece ser mais pronunciado com a tomada noturna. O benefício deste tipo da ação merece ser melhor avaliado.

Chama a atenção no presente estudo a ausência de taquicardia reflexa tão comum com outros anti-hipertensivos e especialmente com outros dihidropiridínicos. Neste estudo houve uma discreta redução da FC. O perfil farmacológico da amlodipina não justifica uma bradicardia notável. De qualquer modo é altamente dese-

jável contar com um vasodilatador no mínimo isento da taquicardia reflexa.

Concluindo, 1) a amlodipina mostrou ser agente anti-hipertensivo eficaz; 2) não ocorreu taquicardia reflexa junto à queda tensional, ao contrário, houve discreta redução da FC concomitante à administração da amlodipina; 3) a dose de 5 mg de amlodipina, na população estudada, mostrou-se eficaz e suficiente para o adequado controle tensional da maioria dos pacientes; 4) a amlodipina, mesmo reduzindo a PA eficazmente ao longo das 24h manteve o ritmo circadiano inalterado, preservando o descenso noturno e os fenômenos cíclicos fisiológicos; 5) a tomada da amlodipina no início da noite produz maior queda de descenso noturno do que quando tomada pela manhã, não havendo diferenças quanto aos demais períodos; 6) a tolerabilidade foi considerada excelente.

Referências

1. Nayler WG - Calcium Antagonists. London, Academic Press, 1988.
2. Purcell H, Waller DG, Fox K - Calcium antagonists in cardiovascular disease. Br J Clin Practice, 1989; 43:10.
3. Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein G - Amlodipine, a new 1,4 dihydropyridine calcium antagonist with a particularly strong antihypertensive profile. Am J Cardiol, 1989; 64: 211-341.
4. Hoff PT, Tamura Y, Lucchesi BR - Cardioprotective effects of amlodipine in ischemic reperfused hearts. Am J Cardiol, 1989; 64: 1011-61.

5. Nayler WG - The pharmacological protection of the ischemic heart: the use of calcium and beta adrenoceptor antagonists, *Eur heart J*, 1980; 1(suppl B): 5-13.
6. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD - Amlodipine in elderly hypertensive patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12: S60-3.
7. Burges RA, Gardiner DG, Gwilt M et al - Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular dihydropyridine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987; 9: 110-9
8. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG - Pharmacological profile of amlodipine. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 101-201.
9. Burges RA, Dodd MG - Amlodipine. *Cardiovascular Drugs Reviews*, 1990; 8: 25-44.
10. Dodd MG, Machin I - Anti-hypertensive effects of amlodipine, a novel dihydropyridine calcium channel blocker. *Br J Pharmacol*, 1985; 85(suppl): 335P.
11. Frick MH, McGibney D, Tyler HM et al - Amlodipine: a double-blind evaluation of dose-response relationship in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): S76-9.
12. Julius S - Amlodipine in hypertension: an overview of the clinical dossier. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): S27-33.
13. Elliott HL, Mererith PA, Reid JK - A comparison of the disposition of single oral doses of amlodipine in young and elderly subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): S64-7.
14. Stopher DA, Baesford AP, MacRae PV, Humprey MJ - The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in human and animals. *J Clin Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): 555-59.
15. Rigby JW, Gardiner DG, Greengrass PM, Burges RA - Amlodipine: interaction with calcium channel binding sites. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 6): S144.
16. Glasser SP, Chrysant SG, Graves T et al - Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1989; 2: 154-7.
17. Nayler WG - The effect of amlodipine on hypertension induced cardiac hypertrophy and reperfusion induced calcium overload. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): S41-4.
18. Walsh RA - The effects of calcium-entry blockade on left ventricular systolic and diastolic function. *Circulation*, 1987; 75(suppl V): 43-55.
19. Heber ME, Bridgen G, Al-Khawaja I, Raftery EB - Twenty four hour blood pressure control with the once daily calcium antagonist amlodipine. *Br J Clin Pharmacol*, 1989; 27: 359-65.
20. Osterloh I - The safety of amlodipine. *Am Heart J*, 1989; 118: 1114-20.
21. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS - A double blind evaluation of the effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): S79-84.
22. Willich SN, Levy D, Rocco B, Toffler GH et al - Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 801-6.