

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial Com Um Novo Inibidor da ECA - Cilazapril

Nelson Spritzer, Wille Oigman
Porto Alegre, RS

Objetivo - Avaliar a tolerabilidade e eficácia anti-hipertensiva nas 24h do novo inibidor da ECA: cilazapril.

Métodos - Num estudo aberto e não comparativo foram avaliados 20 pacientes (16 mulheres, idade entre 30 e 60 (média 49,4) anos, durante 6 semanas (2 de wash out e 4 de tratamento: cilazapril 5mg OD). A pressão arterial (PA) foi avaliada por método casual e por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

Resultados - As médias de MAPA, comparando as fases pré droga e com droga, mostraram que tanto para pressão arterial sistólica (PAS) como diastólica (PAD), houve significativa redução de cifras, nas 24h, no período do dia e no da noite. Não houve redução significativa no sub-período da "ascensão rápida da PA" no fim da madrugada. A frequência cardíaca média mostrou redução quando comparadas as médias das 24h e do dia, sem significância estatística nos demais sub-períodos. Os efeitos adversos foram leves e resolveram espontaneamente (n=3,15%).

Conclusão - O cilazapril parece ser um eficaz anti-hipertensivo. A tolerabilidade foi excelente. Houve preservação do ritmo circadiano apesar da significativa redução das cifras tensionais em todos os períodos avaliados exceto o início da manhã (ascensão rápida da PA). Um discreto efeito bradicárdico notado durante o dia precisa ser melhor observado.

Palavras-chave: hipertensão arterial, anti-hipertensivos, cilazapril

Ambulatory Blood Pressure Monitoring with Cilazapril. A New ACE Inhibitor

Purpose - To evaluate the tolerability and 24 hours efficacy of a new anti-hypertensive drug: cilazapril.

Methods - In an open non comparative study 20 hypertensive patients (16 females, age from 30 to 60 years, average= 49,4) were followed for 6 weeks: 2 wash out and 4 treatment (5mg OD). Blood pressure (BP) was measured by casual and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) readings.

Results - Comparing washout and treatment periods, ABPM averages both for systolic and diastolic BP (mmHg) showed significant decrease in 24 hours, during day and night sub periods. The decrease was not significant between averages considering the "early morning rising pressure" sub period. Heart rate averages showed significant reduction at all sub periods except during night. Adverse effects were mild and resolved spontaneously (n=3,15%).

Conclusion - Cilazapril seems to be efficacious as antihypertensive. Tolerability is excellent. It preserved circadian rhythm despite significantly reducing blood pressure at all periods evaluated except early morning. A bradycardic effect observed mostly during day period should be better evaluated.

Key-words: hypertension, antihypertension drugs, cilazapril

Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 3, 195-198, 1993

A monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h (MAPA) foi introduzida para aplicação em estudos clínicos há pouco tempo. Esse método, tanto direto (intra-arterial) como indireto¹⁻³, dá preciosas informações sobre o curso do tempo, os fenômenos cíclicos e periódicos, a distribuição dos eventos pressóricos entre o dia e a noite, o perfil circadiano da pressão arterial (PA). Ao

contrário das medidas causais, as medidas de PA em diversas circunstâncias da vida normal, tais como trabalho, casa, sono, exercícios, podem dar informações importantes quando se quer conhecer a realidade do indivíduo estudado e saber melhor qual o efeito de drogas anti-hipertensivas.

Conway e Coats⁴ mostraram que cerca de 10 a 30% dos pacientes diagnosticados como hipertensos pela técnica esfigmomanométrica são, na verdade, normotensos, constituindo o grupo dos chamados "hipertensos do avental branco". Muitos destes pacientes tem PA ambulatorial normal e não mostram redução da PA significativa quando sob tratamento anti-hipertensivo. Ao contrário, muitos exibem diversos efeitos adversos à terapia ins-

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

Correspondência: Nelson Spritzer - Instituto de Cardiologia do RS

Av. Princesa Isabel, 395 - CEP 90620-001- Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 5/4/93

Aceito em 21/7/93

tituída⁵. Assim, muitos indivíduos normotensos podem ser descobertos entre os supostos hipertensos, em estudos clínicos, quando a MAPA é empregada⁶⁻¹⁰.

Muitos estudos mostraram que a aferição da PA pela MAPA é livre do chamado “efeito placebo”^{11,12}. Waeber e col¹³ mostraram a estreita relação entre as medidas observadas em 34 pacientes ao final de 4 semanas sem drogas e após 4 semanas com placebo. Como não há efeito placebo o desenho dos estudos clínicos pode ser muito simplificado e medidas antes e após determinado tratamento são plenamente justificadas. A variabilidade das medidas observadas em um mesmo indivíduo, nos estudos clínicos com medidas casuais, é reduzida significativamente com a MAPA¹⁴⁻¹⁷. Assim, é possível se detectar modestas reduções da PA com número pequeno de pacientes incluídos nos estudos^{13,18-22}.

Com a MAPA é possível confirmar o diagnóstico da hipertensão arterial (HA), acessar a severidade do processo, prever o curso clínico da doença²³ e guiar a terapia farmacológica²⁴. Com essa técnica é possível determinar a duração do efeito anti-hipertensivo de determinada droga²⁵, particularmente se a droga for de tomada única; avaliar a relação dose-resposta permitindo estabelecer a dose mínima útil para cada fármaco; avaliar os efeitos dos anti-hipertensivos sobre a variabilidade pressórica^{26,27}.

Um agente anti-hipertensivo de excelência deve, antes de mais nada, reduzir a resistência vascular periférica associada a maioria dos estados hipertensivos e, desta forma, reduzir a PA. Tal agente deve ser capaz de manter os fluxos sanguíneos regionais, prevenir a retenção de sal e/ou água, evitar a estimulação reflexa do sistema simpático, manter a estabilidade metabólica e a função renal. Finalmente, um agente ideal não deve interferir com outras formas de terapia concomitante e nem interferir na função do sistema nervoso central, mantendo o desempenho psicossocial sem prejuízos. Os chamados inibidores da enzima de conversão (IECA) são drogas que, surgidas nos anos 80, conquistaram o mercado anti-hipertensivo pelas suas qualidade e perfil farmacológico muito útil em diversas situações clínicas, especialmente na HA. Os ECA são efetivos no controle da HA, conseguindo uma notável redução da resistência vascular, sem interferências no perfil metabólico, lipídico ou de função neuro psico-social dos indivíduos. São drogas de excelência na preservação da função renal. Por tudo isso são de extrema valia no tratamento de indivíduos hipertensos. Vários estudos mostraram que o cilazapril, um novo IECA, dado em dose única diária, foi efetivo em reduzir a PA durante as 24h²⁸. O presente estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do cilazapril no controle da PA durante 24h num grupo de portadores de HA primária não complicada.

Métodos

Foram incluídos 20 pacientes no estudo, 4 do sexo masculino (20,0%) e 16 do feminino (80,0%). A idade variou de 30 a 64 (média de 49,4) anos (desvio-padrão=9,5). O estudo foi aberto não comparativo. A dose de cilazapril utilizada foi de 5mg OD tomada pela manhã. A MAPA foi realizada com aparelhos Del Mar Avionics modelo PIV (método auscultatório) e Spacelabs modelo 90207 (método oscilométrico). Os aparelhos foram programados para medições a cada 15min durante o dia (7-22h) e a cada 30min durante a noite (23-6h). Além dos períodos mencionados, o período conhecido como “ascensão rápida da pressão no início da manhã” (5-8h) também foi especialmente avaliado quanto às medidas de PA e de frequência cardíaca. Os pacientes permaneciam em suas atividades habituais. O estudo previu 6 semanas de seguimento: 2 semanas de *wash out* e 4 de tratamento. A MAPA foi realizada no final de cada período estudado. Foram incluídos pacientes portadores de pressão arterial diastólica (PAD), por critério casual (média de três medidas) maior que 90mmHg e menor que 115mmHg. Foram excluídos pacientes portadores de causas secundárias de HA, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e/ou hepática, acidente vascular cerebral e/ou infarto agudo do miocárdio há pelo menos 1 ano e portadores de diabete melito.

Os cálculos estatísticos avaliaram as medidas de tendência central (médias) e de dispersão (desvios-padrão). As médias antes e após o tratamento testado foram avaliadas através do teste “t” de Student-Fisher para dados emparelhados. Um α de 5% foi utilizado para aferir significância estatística.

Resultados

Os valores de pressão arterial sistólica (PAS), PAD (médias nos períodos estudados) e frequência cardíaca, e respectivos desvios-padrão estão na tabela I. A figura 1 mostra as médias horárias de PAS, PAD e frequência cardíaca antes e após o uso do cilazapril. Após o uso de cilazapril a PA tanto sistólica como diastólica e a frequência cardíaca mostraram significativas reduções. Em relação à PAS, apenas no período das 5-8h não houve redução significativa entre as médias antes e após o tratamento. A carga pressórica sistólica (percentual de pacientes com PA acima do valor “normal”), que antes do tratamento era de 69% >140mmHg, passou a 50,6% após o cilazapril. Ao contrário, antes do tratamento, havia 31% de pacientes com PAS \leq 140mmHg e passou para 49,5% após o tratamento. Quanto à PAD, novamente o intervalo das 5-8h não mostrou mudanças significativas, ao contrário dos demais períodos onde as mudanças foram importantes. A carga pressórica diastólica que antes do tratamento era de PAD >90mmHg = 69,8% passou para 52,2% após o cilazapril. Antes do tratamento 30,2% do pacientes tinham

Tabela I - Médias de pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) durante os períodos estudados.				
PAS (mmHg)	Dia(7-22h)	Noite(23-6h)	5-8h	Total 24h
antes	160,3±20	142,6±19	150,9±24	154,5±19
depois	149,8±22	134,9±22	147,1±25	144,8±21
teste t	3,8(<0,01)	3,2(<0,01)	1,4(ns)	3,8(<0,01)
PAD(mmHg)	Dia(7-22h)	Noite(23-6h)	5-8h	Total 24h
antes	102,8±9	90,6±10	96,1±10	96,7±9
depois	94,9±10	86,2±10	92,9±12	91,7±10
teste t	4,1(<0,01)	2,3(<0,05)	1,4(ns)	3,8(<0,01)
FC(bpm)	Dia(7-22h)	Noite(23-6h)	5-8h	Total 24h
antes	75±9	66,4±11	71,2±9	72,2±8
depois	71,5±7	64,3±7	68,4±8	68,9±7
teste t	3,9(<0,01)	1,4(ns)	1,9(<0,05)	3,5(<0,01)

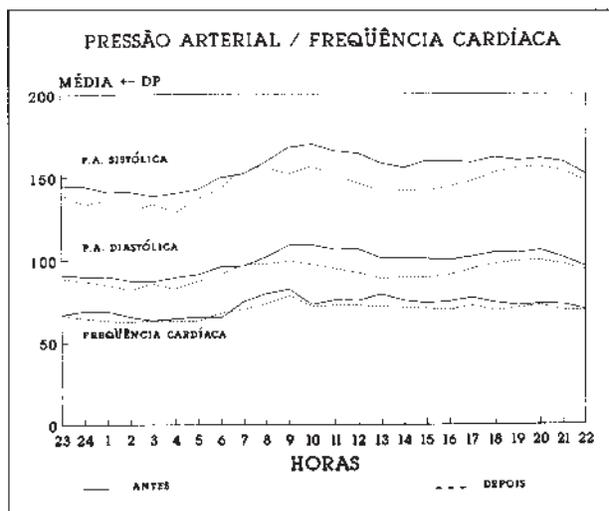


Fig. 1 - Médias horárias de PAS, PAD e frequência cardíaca antes e após o uso de cilazapril.

PAD 90mmHg e este número aumentou para 47,8% após o tratamento. A frequência cardíaca exibiu queda estatisticamente significativa comparando antes e após tratamento, no período do dia e no total das 24h. Não houve registros de efeitos colaterais durante o uso do cilazapril.

Discussão

A HA não pode mais permanecer como uma consequência natural do processo de envelhecimento. Os estudos epidemiológicos têm sugerido que os anti-hipertensivos podem prevenir o aumento da pressão com a idade e podem prevenir os danos em órgãos-alvo da hipertensão^{29,30}. A escolha do agente farmacológico deve ser feita baseada nos conhecimentos de eficácia, tolerabilidade e segurança de cada droga em cada paciente. A MAPA é um método seguro de se avaliar a resposta a um agente

anti-hipertensivo. Baseados nas evidências correntes, cilazapril administrado uma vez ao dia pode promover efetivo controle da PA durante 24h em pacientes hipertensos leves a moderados. Em particular, a redução observada no período noturno pode ser uma vantagem extra já que os hipertensos costumam ter o descenso pressórico noturno atenuado ou abolido perdendo, portanto, o ritmo circadiano fisiológico, o qual é recuperado e/ou mantido com o cilazapril. Sabe-se hoje que a ausência do descenso está associada a aumento do risco cardiovascular^{31,32}.

Uma outra propriedade desejável de um anti-hipertensivo é a habilidade de reduzir a variabilidade da PA, especialmente, a sistólica. O excelente controle das variações pressóricas, especialmente durante o dia, com o uso do cilazapril mostram que este agente é capaz de reduzir mais esta variável associada a risco cardiovascular. Finalmente, a eficácia anti-hipertensiva durante as 24h, como observada neste estudo foi obtida com dose baixa como 5mg OD, desta forma facilitando a tomada da droga. A ausência de efeitos colaterais pode ter sido devido ao curto seguimento do estudo, porém, não se pode afastar que a pequena carga posológica tenha tido papel neste bom resultado.

Referências

- Hornung RS, Jones RI, Gould BA, Sonecha TN, Raftery B - Propanolol versus verapamil for the treatment of essential hypertension. *Am Heart J.* 1984;108: 554-560.
- Drayer JIM, Weber MA, Young JL, Brwer DD - Long-term blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertension therapy. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 898-901.
- Meyer-Sabellek W, Schulte K-L, Distler A, Gotzen R - Technical procedures in ambulatory automatic non-invasive 24h blood pressure measurement. *Schweiz Rundschau Med.* 1987; 76: 443-9.
- Conway J, Coats A - Value of ambulatory blood pressure monitoring in clinical pharmacology. *J Hypertens.* 1989; 7(suppl 3): S29-S32.
- Waeber B, Scherrer U, Petrillo A et al - Are some hypertensive patients overtreated? *Lancet*, 1987; ii: 732-4.
- Jacot des Combes B, Porchet M, Waeber B, Brunner HR - Ambulatory blood pressure recordings: reproducibility and unpredictability. *Hypertension*, 1984; 6: 110-4.
- O'Brien E, O'Malley K - Overdiagnosing hypertension: a fifth of patients with borderline hypertension may be treated unnecessarily. *Br J Med.* 1988; 297: 1211.
- Brunner HR, Jacot des Combes B, Waeber B, Porchet A - Accuracy and reproducibility of ambulatory blood pressure recordings obtained with Remler system. *J Hypertens*, 1983; 1(suppl 2): 291-2.
- James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH - The reproducibility of average ambulatory, home and clinical pressures. *Hypertension*, 1988;11: 545-9.
- Rion F, Waeber B, Graf HJ, Jaussi A, Porchet M, Brunner HR - Blood pressure response to antihypertensive therapy: ambulatory versus office blood pressure recordings. *JHypertens*, 1985; 3:139-43.
- Mancia G, Bertinieri G, Grassi G et al - Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 1983; ii: 695-7.
- Paterson JW, Dollery CT -Effect of propranolol in mild hypertension. *Lancet*, 1966; ii: 1148-50.
- Waeber B, Burnier M, Perret F, Nussberger J, Brunner HR - Ambulatory blood pressure measurement and antihypertensive therapy. *J Hypertens*, 1989; 7(suppl 3): S33-S9.

14. Conway J, Boon N, Davies C, Vann Jones J, Sleight P - Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*, 1984; 2: 203-8.
15. Conway J, Boon N, Vann Jones J, Sleight P - Mechanisms concerned with blood pressure variability throughout the day. *Clin Exp Hyertens (A)*, 1985; 7: 153-7.
16. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G - Continuous vs. intermittent blood pressure measurement in estimating 24-hour average blood pressure. *J Hypertens*, 1983; 5: 264-9.
17. Freestone S, Silas JH, Ramsay L - Sample size for short-term trials anti-hypertensive drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 1982; 14: 265-8.
18. O'Brien E, Cox JP, O'Malley K - Editorial review: ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of blood pressure lowering drugs. *J Hypertens*, 1989; 7: 243-7.
19. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH - How common is white coat hypertension? *JAMA*, 1988; 259: 225-8.
20. Pickering TG, James GD - Some implications of the differences between home, clinic and ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens*, 1989(suppl 3): 65-72.
21. Blackwell B - Drug therapy: patient compliance. *N Engl J Med*, 1973; 289: 249-52.
22. Gould BA, Hornung RS, Kieso H, Cashman PMN, Raftery EB - An evaluation of self recorded blood pressure during drug trials. *Hypertension*, 1986; 8: 267-71.
23. Zachariah PK, Krier J - Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 1991; 9(suppl 1): S7-S12.
24. Lavie CJ, Schmieder RE, Messerli FH - Ambulatory blood pressure monitoring: practical considerations. *Am Heart J*. 1988; 116: 1146-51.
25. Kannel WB - Prevalence, incidence and hazards of hypertension in the elderly. *Geriatr Cardiovasc Med*. 1988; 1: 5-10.
26. Amery A, Bierkenhager W, Brixho P et al - Mortality and morbidity results from European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985, i: 1349-54.
27. Coope J, Warrender JS - Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J*. 1986; 293: 1145-51.
28. White WB, McCabe EJ, Hager WD, Schuman P - The effects of long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril on casual, exercise and ambulatory blood pressure. *Clin Pharmacol Ther*, 1988; 44: 173-8.
29. Roccella EJ, Lenfant C - Regional and racial differences among stroke victims in the United States. *Clin Cardiol*, 1989, 12: IV-18-IV-22.
30. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB - An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, 1991; 83: 356-62.
31. Parafi G, Pomidossi, Albini F, Malaspina D, Mancia G - Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*, 1987; 5: 93-8.
32. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al - Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*, 1990; 81: 528-36.