

## Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Eficácia Clínica e Tolerabilidade da Isradipina SRO Através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial no Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada

Marcus Flavius Magliano (coordenador), Celso Amodeo, Décio Mion Jr, Emílio Francischetti, Emilton Lima Jr, Fernando Nobre, Hilton Chaves, José Márcio Ribeiro, Nelson Spritzer, Paulo Cesar Veiga Jardim, Virgínia Genelhu Fagundes, Willie Oigman

**Objetivo** - Avaliar a tolerabilidade e a eficácia clínica da isradipina SRO, 5mg/diários, em hipertensos essenciais.

**Métodos** - Oitenta e três pacientes com idade média de 51,3 (25 a 65) anos, 33 homens, 48 brancos, 29 negros e outros de diferentes raças, todos com níveis de pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 95$  e  $\geq 115$ mmHg, foram admitidos ao estudo. Após um período de *wash-out* de 3 semanas, os pacientes receberam a isradipina SRO 5mg em dose única diária por um período de 6 semanas (fase I). Em seguida, passaram a tomá-la em dose única às 20h por igual período (fase II). Foram feitos controles clínicos a cada 3 semanas e a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24h foi realizada utilizando-se aparelhos SpaceLabs 90207 ou Del Mar Avionics, imediatamente após o período de *washout* e ao final das fases I e II. As tomadas de pressão arterial (PA) durante a MAPA foram feitas a cada 15min durante o dia e a cada 30min durante a noite.

**Resultados** - a) A frequência cardíaca (FC) não mostrou modificações significantes ( $p=NS$ ) quando se compararam as fases I e II ao período de *wash-out*; b) PA/medição casual - ao final das fases I e II, observou-se redução significativa ( $p<0,001$ ) das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em comparação aos valores basais. A média da PAS, em posição supina, baixou de  $161,6\pm 14$ mmHg para  $144,3\pm 13$  (fase I) e para  $141,8\pm 13$ mmHg (fase II). A média da PAD diminuiu de  $103,4\pm 6$ mmHg para  $91,2\pm 7$  (fase I) e para  $89,1\pm 8$ mmHg (fase II); c) PA durante MAPA - o valor médio da PAS de 24h reduziu-se significativamente ( $p<0,001$ ) de  $148,8\pm 17$ mmHg para  $137,2\pm 15$  (fase I) e para  $133,4\pm 13$ mmHg (fase II). A média de PAD de 24h baixou significativamente ( $p<0,001$ ) de  $94,3\pm 9$  para  $87,0\pm 9$  (fase I) e para  $85,8\pm 8$ mmHg (fase II). Os valores médios da PAS e PAD para os períodos de vigília e sono nas diversas fases foram: *wash-out* -  $152,3\pm 17$ ,  $140,2\pm 21$ ,  $97,4\pm 9$ ,  $86,8\pm 13$ ; fase I -  $139,9\pm 15$ ,  $130,0\pm 17$ ,  $89,3\pm 9$ ,  $81,3\pm 10$ ; fase II -  $136,7\pm 13$ ,  $125,3\pm 15$ ,  $88,5\pm 8$ ,  $79,1\pm 10$ , respectivamente. A análise destes dados evidenciou não

### Tolerability and Antihypertensive Effects of Isradipine SRO on Clinical and Ambulatorial Blood Pressure Monitoring in Essential Hypertensives. A Brazilian Multicenter Study

**Purpose** - To evaluate clinical efficacy and tolerability of isradipine SRO (I.SRO), 5mg O.D. in essential hypertensives.

**Methods** - Eighty-three of 87 selected outpatients with a mean age of 51.3 years (ranging from 25 to 65), 33 male, 48 white, 29 black and others of different races, who had clinical supine and orthostatic diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 95$ mmHg and  $\geq 115$ mmHg underwent the study. After a three-week wash-out period, patients received I.SRO 5mg O.D. at 8:00am for a six-week period (phase I). After this phase, patients received I.SRO 5mg O.D. at 8:00pm for a six-week period (phase II). The patients had a follow-up with an interval of three weeks and the ambulatorial blood pressure monitoring (ABPM) for 24 hours was performed with a SpaceLabs 90207 or Del Mar Avionics devices after the wash-out period and at the end of phases I and II. Measurements were performed at 15-min intervals during the day (6 am to 10 pm) and at 30-min intervals during the night (10 pm to 6 am).

**Results** - a) Heart rate did not show significant changes during the treatment period (phases I and II) when compared with the wash-out period; b) casual blood pressure: at the end of both treatment periods (phases I and II) there were statistically significant decreases ( $p<0.001$ ) in supine SBP and DBP compared with wash-out values. The mean SBP decreased from  $161.6\pm 14$  to  $144.3\pm 13$ mmHg (phase I) and to  $141.8\pm 13$ mmHg (phase II).

The mean DBP decreased from  $103.4\pm 6$  to  $91.2\pm 7$  (phase I) and to  $89.1\pm 8$  (phase II); c) ABPM: the mean systolic 24-h ambulatory blood pressure was significantly reduced ( $p<0.001$ ) from  $148.8\pm 17$  to  $137.2\pm 15$ mmHg (phase I) and to  $133.4\pm 13$ mmHg (phase II). The mean diastolic 24-h ambulatory blood pressure was significantly decreased ( $p<0.001$ ) from  $94.3\pm 9$  to  $87.0\pm 9$  (phase I) and to  $85.8\pm 8$ mmHg (phase II). The mean daytime and nighttime, systolic and diastolic 24-h ambulatory blood pressure were: *wash-out* -  $152.3\pm 17$ ,  $140.2\pm 21$ ,  $97.4\pm 9$ ,  $86.8\pm 13$ ; phase I -  $139.9\pm 15$ ,

haver diferença estatisticamente significativa ( $p=NS$ ) entre os valores médios da PAS e PAD nas fases I e II, quando se compararam estes valores para o mesmo período (vigília ou sono). Os valores de carga pressórica (% de PAS>140mmHg e PAD>90mmHg) reduziram-se respectivamente para PAS e PAD de 62,2 e 62,0% na fase de wash-out para 37,9 e 39,9% na fase I e para 32,3 e 34,3% na fase II; d) efeitos colaterais - os mais frequentemente relatados foram palpitações (2,3%), cefaléia (1,1%), *flush* (1%) e edema maleolar (1%). Todos, em geral, de intensidade leve a moderada que desapareceram após as três primeiras semanas de tratamento. Apenas dois pacientes foram retirados do estudo por cefaléia importante, sendo que um deles tinha diagnóstico prévio de enxaqueca.

**Conclusão** - 1) A isradipina SRO, na dose única de 5mg, como monoterapia, foi eficaz e bem tolerada, produzindo significativa redução ( $p<0,001$ ) da PA durante as 24h, atenuando a elevação pressórica matinal sem interferir no ritmo circadiano da PA; 2) a administração do medicamento, tanto pela manhã como à noite, não mostrou diferença significativa em relação à eficácia clínica e tolerabilidade.

**Palavras-chave:** isradipina, hipertensão arterial, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24h

*130.0±17, 89.3±9, 81.3±10; phase II - 136.7±13, 125.3±15, 88.5±8, 79.1±10, respectively. Blood pressure load (percentage of systolic blood pressure values >140mmHg or of diastolic blood pressure values >90mmHg) was significantly reduced from 62.2/62% (SBP/DBP), on the was-out, to 37.9/39.9% (SBP/DBP) on phase I and to 32.3/34.3% (SBP/DBP) on phase II; d) side effects: most frequently related were palpitations (2.3%), headache (1.1%), flush (1%) and ankle oedema (1%). They wore in general, mild-to-moderate and disappeared after the first 3 weeks of treatment. Only two patients were withdrawn because of headache (one of them with previous diagnosis of migraine).*

**Conclusion** - I.SRO, given by oral route, in the dosage of 5mg O.D. as monotherapy, was effective and well tolerated, promoted significant reduction on 24-h ambulatory blood pressure attenuating the early morning rise and did not interfere with the circadian rhythm of blood pressure. No significant differences were detected in the BP lowering effect when I.SRO was given during the morning or evening. These results may indicate that the drug is as suitable as one of the first choice for treating mild and moderate hypertensive patients.

**Key-words:** isradipine, hypertension, 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

---

### Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 5, 311-318, 1993

---

A eficácia do tratamento anti-hipertensivo, seja farmacológico ou não, tem sido avaliada por medições periódicas de pressão arterial (PA) feitas pelo método convencional com esfigmomanômetro em consultas ambulatoriais. Recentemente, um novo método de aferição da PA, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24h, tem oferecido vantagens, tanto para o pesquisador quanto para o clínico de consultório. Uma das principais razões da superioridade deste método é que, em geral, as medições de PA obtidas no consultório não são representativas dos níveis fora desse ambiente, sendo, portanto, pouco confiáveis. Outro dado é a pequena reprodutibilidade das medições convencionais de PA, obtidas para um determinado paciente de uma ocasião para outra.

Vários estudos têm demonstrado que o dano em órgãos-alvo (coração, rim, cérebro e grandes artérias) correlaciona-se melhor com as medições de PA fora do consultório, incluindo aquelas obtidas pela MAPA<sup>3-5</sup>, que também permitem avaliar a duração do efeito terapêutico do anti-hipertensivo. Algumas das vantagens deste método<sup>1</sup> são: redução do efeito placebo, redução do tamanho

da amostra, melhora da seleção de pacientes em estudos clínicos, avaliação da duração do efeito medicamentoso, avaliação da relação dose-resposta, avaliação do efeito do tratamento na variabilidade da pressão arterial, avaliação do efeito do tratamento na curva de pressão arterial durante o período de vigília e de sono.

O uso de drogas antagonistas do cálcio no tratamento da hipertensão arterial tem se tornado amplo nos últimos anos<sup>6,7</sup>. A isradipina é um antagonista do cálcio diidropiridínico de segunda geração com alta seletividade para a musculatura vascular lisa, especialmente para os leitos vasculares coronário, cerebral e esquelético<sup>8</sup>. Sua prolongada ação anti-hipertensiva (24-48h) não exerce efeito sobre a sensibilidade dos barorreceptores e não produz taquicardia reflexa<sup>9,10</sup>.

Este estudo foi planejado para avaliar a eficácia clínica, tolerabilidade e segurança da isradipina 5mg SRO (*slow release oral*), uma nova formulação galênica que permite administração única diária, proporcionando efeito anti-hipertensivo por 24h, utilizando a medição casual de PA e a MAPA por 24h.

## Métodos

Dez centros de pesquisa, com a seguinte distribuição de pacientes por região: Nordeste, (Recife/PE - 9 (10,8%); Centro-Oeste (Goiânia/GO - 9 (10,8%); Sudeste, (Belo Horizonte/MG - 10 (12,1%); Rio de Janeiro/RJ - 20 (24,0%); São Paulo/SP - 10 (12,1%); Ribeirão Preto/SP - 5 (6,0%); Sul, (Curitiba/PR- 10 (12,1%); Porto Alegre/RS - 10 (12,1 %), participaram deste estudo multicêntrico aberto.

Foram incluídos 87 hipertensos dos quais 83 terminaram o estudo. Todos eram portadores de hipertensão arterial primária, diagnosticada através da medição de pressão arterial diastólica (PAD) que, segundo o critério de inclusão, deveria ser maior ou igual a 95mmHg e menor ou igual a 115mmHg, avaliada em posição supina e em pé, em três verificações casuais, pelo método convencional, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, após três semanas sem medicação (período de *wash-out*). Os critérios de exclusão foram: angina instável, infarto do miocárdio nos seis meses prévios, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial secundária, hipertensão arterial maligna, arritmias cardíacas clinicamente relevantes, bloqueios atrioventriculares do 2° e 3° graus, creatinina sérica >1,5mg/dl, hepatite ou cirrose hepática, mulheres em uso de contraceptivos orais e gestantes.

As características da amostra estudada estão na tabela I. A média de idade dos pacientes admitidos ao estudo foi de 51,3 anos, variando de 25 a 65 anos; sendo 61,6% mulheres, 55,8% brancos, 33,7% negros e o restante de outras raças. Os valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) em posição supina e em pé foram, respectivamente, 161,6 e 159,3mmHg; as médias de PAD em posição supina e em pé foram, respectivamente, 103,4 e 104,6mmHg. Mais da metade (54,6%) tinha hipertensão há mais de 5 anos. Evidenciou-se ainda que 75,8% apresentavam antecedentes familiares de hipertensão e que 81,4% eram não-fumantes.

Com relação ao tratamento anti-hipertensivo prévio, observou-se que 49,4% usavam drogas em associação, e, entre os que estavam em monoterapia, 14,8% usavam antagonistas do cálcio, 11,1% usavam diuréticos e 11,1% utilizavam inibidores da ECA (tab. II). A medição casual da PA foi feita em posição supina após 5min de repouso, e em posição ortostática 1 minuto após levantar-se.

Após um período de *wash-out* de três semanas, durante o qual toda medicação foi suspensa e os doentes mantidos em dieta normal, os pacientes submeteram-se à MAPA por 24h, utilizando-se métodos oscilométrico ou auscultatório com pressurômetro (SpaceLabs® 90207) ou Del Mar Avionics Motor P IV, programados para medir a PA a cada 15min no período de vigília (entre 6 e 22h) e a cada 30min no período de sono (entre 22 e 6h). Todos foram orientados quanto ao manejo do aparelho e, eventualmente, poderiam acioná-lo manualmente.

Faixa etária(anos)	(%)
≤30	1,2
31-40	16,1
41-50	25,3
51-60	35,6
61-70	21,8
Média (anos)	51,3
Sexo (% mulheres)	61,6
Raça (%)	
brancos	55,8
negros	33,7
outros	10,5
Pressão arterial(mmHg)	(%)
PAS média (supina)	161,6
PAS média (em pé)	159,3
PAS média (supina)	103,4
PAD média (em pé)	104,6
Tempo de diagnóstico de HA (anos)	(%)
<1	8,2
1 a 5	37,2
6 a 10	26,7
> 10	27,9
Antecedentes de HA	(%)
paterno	20,7
materno	37,9
ambos	17,2
sem antecedentes	24,2
Tabagismo	(%)
sim	18,6
não	81,4
PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica	

Associação de drogas:	(%)
	49,4
Monoterapia:	(%)
antagonista do cálcio	14,8
diuréticos	11,1
inibidores da ECA	11,1
betabloqueadores	6,2
drogas de ação central	3,7
outros	3,7

Após a realização da MAPA, iniciou-se a fase I do tratamento, com duração de 6 semanas, na qual os pacientes tomaram 5mg de isradipina SRO uma vez ao dia às 8h. Ao final desta fase, todos submeteram-se novamente à MAPA e, em seguida, iniciaram a fase II, de igual duração, na qual lhes foram administrados 5mg de isradipina SRO, uma vez ao dia, às 20h. No final desta fase, os pacientes realizaram a 3ª e última MAPA (fig.

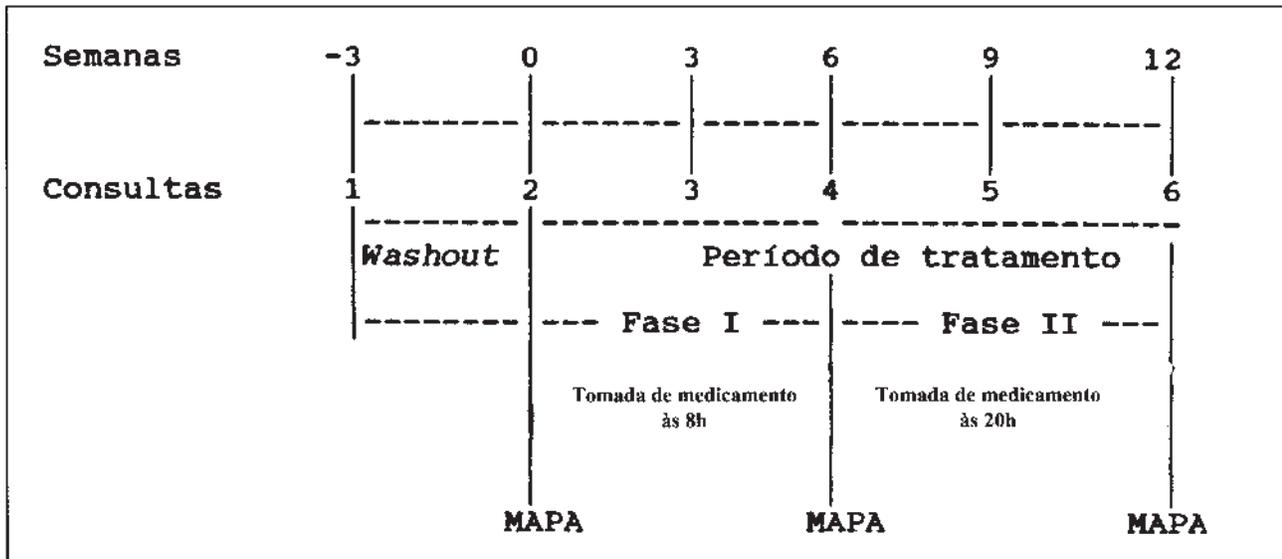


Fig. 1 - Desenho do ensaio. MAPA - monitorização ambulatória da pressão arterial

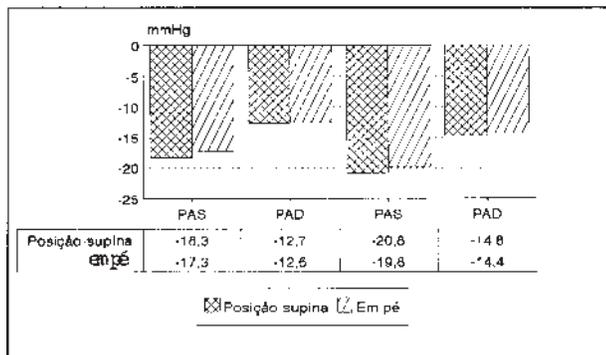


Fig. 2 - Redução média da pressão arterial após o tratamento com isradipina SRO 5mg/dia (n=83).

1). Controles clínicos, incluindo medições causais da PA e frequência cardíaca (FC), foram feitos a cada 3 semanas até o final do ensaio.

Para comparação dos valores da FC, PAS, PAD empregou-se análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Student-Newman-Keuls para comparação entre os períodos de tratamento. Os valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos. Os resultados foram relatados através da média e de desvio-padrão ( $X \pm DP$ ).

## Resultados

Os resultados globais referentes à medição casual da PA estão na tabela III. Houve, em ambas as fases, redução clínica e estatisticamente significativa dos valores médios da PAS e PAD, tanto em posição supina como em ortostática, em comparação aos valores basais (depois - wash-out). Esta redução já era evidente após a 3ª semana de administração da droga (consulta 3), porém acentuou-se até o final do período do tratamento. O valor médio da PAS em posição supina reduziu-se de

161,6 $\pm$ 14,7 para 144,3 $\pm$ 13,4mmHg ( $p < 0,001$ ) ao final da fase I e para 141,8 $\pm$ 13,6 ao final da fase II. A média da PAD em posição supina diminuiu de 103,4 $\pm$ 6,4 para 91,2 $\pm$ 7,5mmHg ( $p < 0,001$ ) ao final da fase I, e para 89,1 $\pm$ 8,2mmHg ao final da fase II. A figura 2 expressa a redução média da PA após o tratamento. A PAS em posição supina e ortostática reduziu-se respectivamente de 18,3 e 17,3mmHg após 6 semanas de tratamento e de 20,8 e 19,8mmHg após a 12ª semana de tratamento. Com relação à PAD, as reduções em posição supina e ortostática foram respectivamente de 12,7 e 12,6mmHg após a 6ª semana de tratamento e de 14,8 e 14,4 mmHg ao final da 12ª semana. Não houve modificação clínica significativa ( $p = NS$ ) da FC antes e depois do tratamento (tab. III).

Os valores médios da PA de 24h e da FC estão na tabela IV. A PA média de 24h reduziu-se significativamente ( $p < 0,001$ ) de 148/94mmHg para 137/87mmHg após a administração de isradipina por 6 semanas durante o dia, e para 133/85mmHg, quando a administração da droga foi feita por igual período à noite. A carga pressórica apresentou também diminuição significativa ( $p < 0,001$ ), baixando de 65,2/62% (PAS/PAD) para 37,9/39,9% (PAS/PAD), quando a isradipina foi administrada pela manhã, e para 32,3/34,3% (PAS/PAD), quando o medicamento foi administrado à noite (tab. IV). Os valores médios da FC durante as 24h não apresentaram modificações significativas ( $p = NS$ ) nas diversas fases do estudo.

A tabela V demonstra a análise das médias da PA de 24h durante o período de vigília e sono. Nota-se que durante a vigília a PA média diminuiu significativamente ( $p < 0,001$ ) de 152/97mmHg para 139/89mmHg, quando a isradipina foi administrada pela manhã e, para 136/88mmHg, quando à noite. A análise do período de sono evidenciou que a PA média reduziu-se de 140/86mmHg

**Tabela III - Variações da frequência cardíaca e pressão arterial (medição casual)**

	Período de tratamento					
	Wash-out		Fase I (I.SRO/dia)		Fase II (I.SRO/noite)	
	Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4	Consulta 5	Consulta 6
<b>Posição supina</b>						
FC (bpm)	75,9±9,2	77,6± 8,5	77,1± 10,8	76,9± 9,8	76,8±9,2	76,9± 10,1
PAS (mmHg)	158,4±16,0	161,6±14,7	148,7±15,8	144,3±13,4	143,1±15,3	141,8±13,6
PAD (mmHg)	100,3±8,8	103,4±6,4	93,0±8,1	91,2±7,5	90,1±9,3	89,1±8,2
<b>Posição em Pé</b>						
FC (bpm)	78,0±8,7	79,6±8,8	81,3±10,7	79,7±10,0	80,3±11,3	80,3±10,4
PAS (mmHg)	155,1±16,1	159,3±13,9	144,3±16,4	142,6±13,3	139,4±15,6	140,2±15,2
PAD (mmHg)	101,4±11,1	104,6±6,6	94,0±9,9	92,2±8,6	89,1±13,3	90,5±9,4

FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; NS - não significativo; # - p<0,001; I. SRO/dia - isradipina SRO/ 5mg administrada pela manhã; I. SRO/noite - isradipina SRO 5 mg administrada à noite.

**Tabela IV - Efeitos da isradipina na pressão arterial e frequência cardíaca de 24h**

	valores médios (24h)		
	Consulta 2 (pós-wash-out)	Consulta 4 (I. SRO/dia)	Consulta 6 (I. SRO/noite)
PAS(mmHg)	148,81±17,11	137,19±15,61	133,46±13,25(1)
PAD (mmHg)	94,31±9,55	87,08±9,16	85,84±8,30(1)
FC (bpm)	75,94±9,34	73,07±13,69	75,24±9,86(2)
PAS> 140mmHg	N=1343(65,26%)	N=747(37,90%)	N=633(32,36%)(3)
PAD> 90mmHg	N=1276(62,00%)	N=788(39,98%)	N=671(34,40%)(3)

(1) p<0,001 onde consulta 2 # (consulta 4=consulta 6); (2) p=0,7986 NS; (3) p<0,001 onde consulta 2 # (consulta 4=consulta 6); N = número de vezes; I.SRO/dia isradipina SRO 5mg admministrada pela manhã; I.SRO/noite isradipina SRO 5mg administrada à noite.

carga pressórica de 79,7/68,5% (PAS/PAD) para 67,7/49,7% (PAS/PAD), quando a droga foi administrada durante o dia. e para 58/43,3% (PAS/PAD), quando à noite.

As figuras 3 e 4 demonstram o comportamento das curvas circadianas de PAS e PAD da população (n=83) durante 24h. Observou-se que o descenso noturno da PA correspondente ao período de sono está presente nas 3 fases de tratamento. As curvas correspondentes aos períodos em que a droga foi administrada pela manhã (fase I) ou à noite (fase II) são praticamente superponíveis, não havendo diferença significativa. Um outro dado importante e significativo da análise destas curvas é a atenuação dos níveis pressóricos matinais (*early morning rise*). Os níveis médios de PAS/PAD no período das 6 às 9h redu-

no pós-wash-out para 130/81mmHg quando a droga foi administrada pela manhã, e para 125/79mmHg quando à noite.

Os valores de carga pressórica considerados nesta análise (tab. V) foram de PAS>140mmHg e PAD>90mmHg para a vigília, e PAS>120mmHg e PAD>80mmHg para o período de sono. Utilizando-se estes critérios propostos por White e Morganroth<sup>36</sup> e por Zachariah<sup>37</sup>, observou-se que a carga pressórica durante a vigília reduziu-se de 73/70,8% (PAS/PAD) para 42,4/46,5% (PAS/PAD), quando a isradipina SRO foi tomada pela manhã, e para 37,9/41,4% (PAS/PAD), quando administrada à noite. A análise do período de sono, conforme critérios já descritos, evidenciou redução da

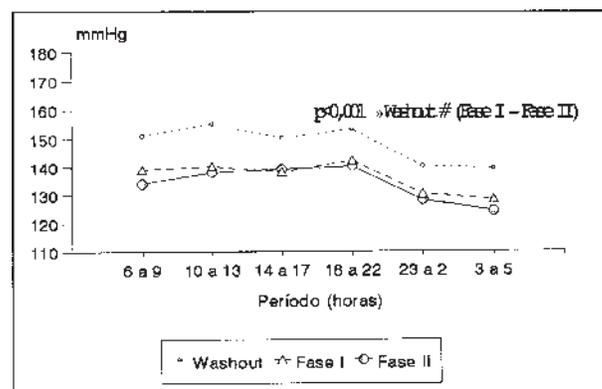


Fig. 3 - Comportamento da curva circadiana da pressão arterial sistólica (PAS) antes e após o tratamento com isradipina\* SRO 5mg. (n=83).

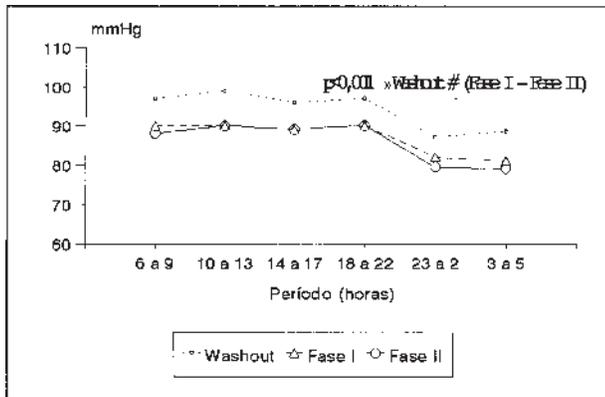


Fig. 4 - Comportamento da curva circadiana da pressão arterial diastólica (PAD) antes e após o tratamento com isradipina SRO 5mg. (n=83).

ziram-se significativamente ( $p < 0,001$ ) de 151,6/97,3mmHg (*wash-out*) para 139,1/89,6mmHg (fase I) e para 134,2/87mmHg (fase II).

A incidência de eventos adversos possíveis ou provavelmente atribuíveis à droga foi baixa e de caráter transitório, desaparecendo após as 3 primeiras semanas, uma vez que, após o início do tratamento, havia queixas em 11 (12,6) casos, e ao final do tratamento apenas 3 (3,6) apresentaram queixas de efeitos colaterais (tab. VI). A cefaléia foi o evento mais freqüente nas primeiras semanas de tratamento, geralmente transitória. Apenas 2 pacientes queixaram-se de cefaléia importante e foram retirados do estudo, sendo que um deles tinha enxaqueca, detectada previamente.

## Discussão

O padrão do ritmo circadiano da PA, avaliado através de métodos invasivos<sup>11</sup> não-invasivos<sup>12</sup>, é caracterizado por uma rápida ascensão matinal com um pico ao redor de 10h da manhã, e uma queda noturna com um nadir por volta de 3h da madrugada. Na hipertensão essencial não-complicada, o padrão da curva de pressão mantém este ritmo circadiano, porém em níveis mais eleva-

dos do que os observados em indivíduos normotensos<sup>13</sup>. Esta ascensão da PA e concomitante elevação da FC que ocorrem nas primeiras horas da manhã, ao despertar, aumentam o trabalho cardíaco. Este fato, combinado a outros eventos fisiológicos, como o aumento do tônus simpático<sup>14</sup>, da agregabilidade plaquetária<sup>15</sup> e redução do potencial de fibrinólise<sup>16</sup>, pode estar relacionado à elevada freqüência de eventos cardiovasculares isquêmicos relacionados nas primeiras horas da manhã<sup>17,18</sup>.

A MAPA provou ser útil na aterição da PA de 24h, permitindo uma criteriosa avaliação da ascensão matinal da PA<sup>19</sup>. Além disso oferece vantagens para a avaliação da eficácia de medicamentos anti-hipertensivos. A eliminação do efeito-placebo e a grande reprodutibilidade das medições obtidas permitem que amostras cada vez menores sejam usadas nestes estudos. Outra vantagem é o fato de se poder aumentar a acurácia da análise de eficácia, quando a MAPA é utilizada para avaliação de pacientes em uso de droga, pois, através dela, é possível medir os efeitos da terapêutica ao longo de 24h, pesquisando-se, assim, se a droga é igualmente eficaz durante o dia e à noite<sup>20-24</sup>.

A eficácia clínica e a segurança do antagonista do cálcio diidropiridínico isradipina estão bem estabelecidas<sup>25-34</sup>. Neste estudo utilizou-se a MAPA para documentar a eficácia e a duração do efeito anti-hipertensivo da isradipina e, particularmente, para observar se o horário da administração da droga poderia influenciar de maneira diferente a curva de PA de 24h. Os resultados evidenciaram uma expressiva e significativa redução tanto da PA obtida em consultório (medição casual) quanto das PAS e PAD de 24h, não se observando, no entanto, nenhuma diferença entre a administração diurna e noturna. A ocorrência de importante atenuação da ascensão matinal da PA também não foi influenciada pelo horário de administração. Outro fato importante e confirmado neste estudo é que os valores da PA obtidos pela medição casual em consultório são mais elevados que os pela MAPA<sup>35</sup>.

Tabela V - Efeitos da isradipina na pressão arterial e freqüência cardíaca de 24h

	Período de vigília (6:00 às 22:00h)			Período de vigília (22:00 às 6:00h)		
	Consulta 2 (pós-wash-out)	Consulta 4 (I.SRO/dia)	Consulta 6 (I.SRO/noite)	Consulta 2 (pós-wash-out)	Consulta 4 (I.SRO/dia)	Consulta 6 (I.SRO/noite)
PAS(mmHg)	152,34±17,01	139,96±15,80	136,79±13,22(1)	140,20±21,40	130,02±17,57	125,38±15,58(1)
PAD(mmHg)	97,40±9,26	89,38±9,09	88,54±8,19(1)	86,81±13,36	81,38±10,82	79,15±10,25(1)
FC(bpm)	78,64±10,18	78,41±10,70	77,76±10,64(2)	69,52±10,33	68,48±9,78	69,07±10,74(3)
PAS>140mmHg	N=1067(73,03%)	N=596(42,45%)	N=527(37,94%)(3)			
PAD>90mmHg	N=1035(70,84%)	N=654(46,58%)	N=575(41,40%)			
PAS>120mmHg				N=476(79,73%)	N=384(67,72%)	N=329(58,02%)(4)
PAD>80mmHg				N=409(68,51%)	N=282(49,74%)	N=257(45,33%)(4)

(1)  $p < 0,001$  onde consulta 2 # (consulta 4=consulta 6); (2)  $p < 0,8505$  NS; (3)  $p < 0,7526$  NS; (4)  $p < 0,001$  onde consulta 2 # (consulta 4=consulta 6); (5)  $p < 0,001$  onde consulta 2 # (consulta 4=consulta 6); N- número de vezes; I.SRO/dia- isradipina SRO 5mg administrada pela manhã; I.SRO/noite- isradipina SRO 5mg administrada à noite.

Tabela VI - Efeitos colaterais durante o tratamento e sua relação com a droga					
Efeito colateral	Consulta	Nº de menções / Relação com a droga			
		Pouco provável	Possível	Provável	Total
Cefaléia / peso na cabeça	3ª		5 (5,76%)	2 (2,30%)	7 (8,05%)
	4ª		1 (1,15%)		1 (1,15%)
	5ª	1 (1,15%)			1 (1,15%)
	6ª		1 (1,15%)		1 (1,15%)
Dor gengival	3ª	1 (1,15%)			1 (1,15%)
	4ª	1 (1,15%)			1 (1,15%)
	5ª				
	6ª				
Palpitações/taquicardia	3ª			1 (1,15%)	1 (1,15%)
	4ª		1 (1,15%)	1 (1,15%)	2 (2,30%)
	5ª				
	6ª				
Calor/rubor	3ª			1 (1,15%)	1 (1,15%)
	4ª				
	5ª				
	6ª			1 (1,15%)	1 (1,15%)
Edema	3ª		1 (1,15%)		1 (1,15%)
	4ª			1 (1,15%)	1 (1,15%)
	5ª			2 (2,30%)	2 (2,30%)
	6ª			1 (1,15%)	1 (1,15%)
Boca seca	3ª		1 (1,15%)		1 (1,15%)
	4ª				
	5ª				
	6ª				

A análise das cargas pressóricas, conforme proposto por White e Morganroth<sup>36</sup> e por Zachariah e col<sup>37</sup> evidenciou que o tratamento com a isradipina SRO proporcionou significante redução das cargas pressóricas durante o período de vigília, sem contudo interferir de maneira significante no descenso noturno da PA correspondente ao período de sono, demonstrando, assim, que o tratamento não interferiu no ritmo circadiano de PA, independentemente do horário da administração, pela manhã ou à noite. Quanto ao comportamento da FC, observou-se que o tratamento não interferiu significativamente no cronotropismo cardíaco, pois, em todas as fases, houve discreta variação da FC média, mantendo-se seus valores dentro de limites normais.

Os efeitos adversos relacionados com o uso da isradipina na literatura internacional<sup>38-40</sup> têm sido leves, dosedependentes e transitórios, com menor freqüência nas primeiras semanas do início do tratamento<sup>38,40,41</sup>. Estudos comparativos entre drogas anti-hipertensivas demonstram que a tolerabilidade da isradipina é melhor quando se comparam doses equivalentes<sup>42</sup>. Neste estudo, a sua tolerabilidade foi boa na maioria dos pacientes. A cefaléia observada nas primeiras semanas é atribuível ao seu efeito vasodilatador, porém sua incidência é baixa em comparação a outras drogas da classe diidropiridínica<sup>42</sup>.

Em conclusão, a isradipina SRO, na dose única diária de 5mg, como monoterapia em pacientes com hiper-

tensão arterial leve e moderada, foi eficaz e bem tolerada, produzindo significante redução da PA nas 24h e atenuação da elevação matinal da PA, sem interferir no ritmo circadiano da PA; e a administração deste medicamento, tanto pela manhã como à noite, não mostrou diferença significante em relação a eficácia clínica, tolerabilidade e segurança.

### Agradecimentos

Às Dras. Paula Strassmann e Sandra Malagutti, pela colaboração na análise estatística dos dados deste ensaio clínico.

### Referências

- Pickering TG - Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability. Science Press Ltda. 1991.
- Mion Jr D, Nobre F, Spritzer N, Oigman W - I Consenso Brasileiro para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arq Bras Cardiol, 1993; 60: 129-34.
- Parati G, Pornidossi G, 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.
- Peloff D, Sokolow M, Cowan RM, Justes RP - Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: Further analyses. J Hypertens, 1989; 7(suppl 3): S3-S10.
- Pickering TG, Devereaux RB - Ambulatory monitoring of blood pressure as a

- predictor of cardiovascular risk *Am Heart J*, 1987; 114: 925-8.
6. Bühler FR et al - Position of calcium antagonist in antihypertensive therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985; 7(suppl 4): S21-S7.
  7. Zanchetti A - Role of calcium antagonist in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 130B-6B.
  8. Hof RP et al - Effects of the new calcium antagonist PN 200-110 on the myocardium and the peripheral circulation in anaesthetized cats and dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: 407-16.
  9. Duprez D, De Becker T, De Pue N, Hermans L, De Buyzere M, Clement DL - Effects of isradipine on peripheral hemodynamic reflex responses in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*, 1991; 4: 1945-65.
  10. Hof RP, Salzmann R Siegl H - Selective effect of PN 200-110 (isradipine) on peripheral circulation and the heart. *Am J Cardiol*, 1987; 50: 30B-36B.
  11. Millar-Craig MW, Bishop CN, Rattery EB - Circadian variation of blood pressure. *Lancet*, 1978; i: 795-7.
  12. Degaute JP, Van de Borne P et al - Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension*, 1991; 18: 199-210.
  13. Hany S, Baumgart P et al - Circadian blood pressure variability in secondary and essential hypertension. *J Hypertens*, 1987; 5(suppl 5): S487-S9.
  14. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA - Circadian variation in vascular tone and its relation to alphasympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*, 1991; 325: 986-90.
  15. Tofler GH, Brezinski DA et al - Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1514-8.
  16. Andreotti F, Davies GJ et al - Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death, and stroke. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 635-7.
  17. Mulcahy D, Keegan J et al - Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet*, 1988; ii: 755-9.
  18. Muller JE, Stone PH et al - Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1315-22.
  19. Mancia G, Parati G et al - Circadian blood pressure variations and their impact on disease. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): 511-7.
  20. White BW - Methods of blood pressure determination to assess antihypertensive agents. Are casual measurements enough? *Clin Pharmacol Ther*, 1989; 45: 581-6.
  21. Weber MA, Cheung DG, Graettinger WF, Lipson JL - Characterization of antihypertensive therapy by whole-day blood pressure monitoring. *JAMA*, 1988; 259: 3281-5.
  22. O'Brien E, Cox JP, O'Malley K - Ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of blood pressure-lowering drugs. (editorial). *J Hypertens*, 1989; 7: 243-7.
  23. Conway J, Johnston J, Sleight P et al - The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J Hypertens*, 1988; 6: 111-6.
  24. Fogari R, Malacco E, Tettamanti F, Onemmi AE, Milani M - Evening vs. morning isradipine sustained release in essential hypertension. A double-blind study with 24-h ambulatory monitoring. *Br J Clin Pharmacol*, 1993; 35: 51-4.
  25. Kirkendall WM - Comparative assessment of first-line agents for treatment of hypertension. *Am J Med*, 1988; 84(suppl 3B): 32-41.
  26. Isradipine m Hypertensive study group: A multicenter evaluation of safety and efficacy of isradipine and atenolol in the treatment of hypertension. *Am J Med*, 1989; 86(suppl 4A): 119-23.
  27. Welzel D, Burger KJ, Weidinger G et al - Calcium antagonists as first-line antihypertensive agents: A placebo-controlled, comparative trial of isradipine and nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990; 15(suppl 1): 570-4.
  28. Eisner GM, Johnson BF, McMahon FG et al - A multicenter comparison of the safety and efficacy of isradipine and enalapril in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 1991; 4: 1545-75.
  29. Mohanty PK, Gonasun LM, Goodman RP et al - Isradipine (PN 200-110) versus hydrochlorothiazide in mild-to-moderate hypertension: A multicenter study. *Am J Hypertens*, 1988; 2415-45.
  30. Dahlof B - Hemodynamic response, safety, and efficacy of isradipine in the treatment of essential hypertension. *Am J Med*, 1989; 86(suppl 4A): 19-26.
  31. Leary W, Reyes A et al - Time course of the blood pressure response to oral isradipine in uncomplicated mild-to-moderate essential hypertension. *Am J Hypertension*, 1991; 4: 147S-150S.
  32. Caretta R, Vran F et al - Isradipine sustained release once daily in the treatment of mild hypertension in the elderly. *Cur Ther Res*, 1992; 51: 281-7.
  33. Batlouni M, Armaganjian D, Gorayeb N, Magliano MF - Clinical efficacy and tolerability of isradipine in the treatment of mild-to-moderate hypertension in young and elderly parents. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992; 19(suppl 3): S53-S6.
  34. Magliano MF et al - Isradipina: Estudo Multicêntrico Brasileiro de avaliação da eficácia e tolerabilidade no tratamento da hipertensão arterial leve e moderada. *Arq Bras Cardiol*, 1992; 58: 63-8.
  35. Mancia G, Grassi G, Ponidossi G - Effects of blood pressure measurement by the doctor on the patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 1983; ii: 695-8.
  36. White WB, Morganroth J - Usefulness of ambulatory monitoring blood pressure in accessing antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 94-8.
  37. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM et al - Blood pressure load - a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc*, 1988; 63: 1085-91.
  38. Shepherd AMM, Can AA, Davidov M et al - Efficacy and safety of isradipine on hypertension. *J Cardiol Vasc Pharmacol*, 1989; 13: 580-5.
  39. Simonsen K, Sundstedt CD - Dose-response relationship and incidence of adverse drug reactions with isradipine on patients with essential hypertension. *Am J Med*, 1989; 86(suppl 4A): 91-3.
  40. Rüegg PC, Nelson DJ - Safety and efficacy of isradipine, alone and on combination, on the treatment of angina pectoris. *Am J Med*, 1989; 86(suppl 4A): 70-4.
  41. Winer W, Thys-Jacobs S, Kumar R et al - Evaluation of isradipine (PN 200-110) in mild to moderate hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 1987; 42: 442-8.
  42. Fitton A, Benfield - Isradipina - uma revisão de suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, e de seu uso terapêutico na doença cardiovascular. *Drugs*, 1990; 40: 31-74.