

Estudo Multicêntrico Nacional para Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade da Nifedipina Oros em Hipertensão Arterial Leve a Moderada

Celso Amadeo (SP) (Coordenador), Airton Pires Brandão (RJ), Dante Marcelo George (SP), Décio Mion Jr (SP), Emilton Lima Jr (PR), Fernando Nobre (SP), Hilton Chaves (PE), Jadelson de Andrada (BA), José Carlos Aidar Ayoub (SP), José Marcio Ribeiro (MG), Manoel Saragoça (SP - in memoriam), Artur Beltrame Ribeiro (SP), Nelson Spritzer (RS), Paulo César Jardim (GO), e Wille Oigman (RJ)

Objetivo - Avaliação da eficácia, tolerabilidade e efeito anti-hipertensivo ao longo de 24h da nifedipina oros em portadores de hipertensão arterial primária leve a moderada sem lesões importantes de órgão-alvo.

Métodos - Foram incluídos 203 pacientes que completaram uma fase de duas semanas de placebo e, a seguir receberam 30mg/dia de nifedipina oros por 8 semanas. No final da 4ª semana, os não respondedores (pressões diastólicas >90mmHg ou queda diastólica <10mmHg) passaram a receber 60mg/dia de nifedipina oros. Exames laboratoriais foram realizados no início e no final do estudo. Sessenta pacientes se submeteram a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), no início e na 8ª semana de tratamento.

Resultados - Completaram as 8 semanas de terapia 191 pacientes, sendo que 59% destes foram considerados respondedores na 4ª semana de tratamento com 30mg/dia. e 41% necessitaram aumento da dosagem na 4ª semana para 60mg/dia. Todos responderam satisfatoriamente na 8ª semana. Os efeitos colaterais mais comuns foram edema (14,6%) e cefaléia (12,4%). Tolerabilidade boa e muito boa foi referida por 85% dos pacientes e aceitável ou má por 15%. A MAPA mostrou que o efeito anti-hipertensivo prolongou-se ao longo das 24h.

Conclusão - Nifedipina oros é uma nova formulação de nifedipina capaz de controlar eficazmente a pressão arterial ao longo das 24h, com pouca incidência de efeitos colaterais limitantes.

Palavras-chave: hipertensão arterial, tratamento anti-hipertensivo, nifedipina, monitorização ambulatorial da pressão arterial

Multicentric National Study for Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Nifedipine Oros in Mild to Moderate Essential Hypertension

Purpose - Evaluation of the efficacy and tolerability of nifedipine oros in patients with mild to moderate essential hypertension without major target organ damage and the anti-hypertensive effect along the 24 hours.

Methods - Two hundred and three patients were studied. After two weeks placebo running period single dose of nifedipine oros (30mg/day) was administered for 8 weeks. At the end of the 4th week the non-responders (diastolic blood pressure >90mmHg or reduction in diastolic pressure <10mmHg), had the dosage increased to 60 mg/day. Laboratory tests and 24h blood pressure monitoring (60 patients) were performed at the beginning and at the end of the study.

Results - One hundred and ninety one patients completed the study. Fifty nine percent were considered responders at the end of the 4th week with nifedipine oros 30mg/day and 41% needed dosage increment to 60mg/day. At the end of the 8th week all patients were considered responders to nifedipine oros. The blood pressure control extended throughout the 24h of the day. The most common adverse events were edema (14,6%) and headache (12,4%). Good and very good tolerability were informed by 85% of the patients.

Conclusion - Nifedipine oros was able to control blood pressure efficaciously along the 24h period without important side effects. The possibility of once day dosage, increases the patient adherence to anti-hypertensive therapy.

Key-words: hypertension, nifedipine, anti-hypertensive therapy, ambulatory blood pressure monitoring

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 5), 483-487,1995

cálcio ativa o mecanismo de contração da membrana celular. Dessa forma, medicamentos que influenciam a condutância de sódio e potássio alteram a excitabilidade celular, e substâncias que agem nos canais de cálcio transmembrana produzem mudanças do sarcolema das fibras cardíacas e das células da musculatura lisa dos vasos. Isso levou à descoberta de uma poderosa família de medicamentos, os antagonistas do cálcio, que podem seletivamente, inibir o trânsito transmembrana de cálcio, com conseqüente diminuição do consumo de oxigênio e da tensão da fibra cardíaca, bem como vasodilatação periférica.

De acordo com Fleckenstein¹, os antagonistas do cálcio são classificados em grupo A e B (quadro I). Os medicamentos do grupo A são capazes de inibir a contração celular em músculo ventricular, em cerca de 90 a 100%, antes do influxo rápido de sódio (durante a fase de elevação do potencial de ação). Além disso, esses medicamentos não interferem com os efeitos eletrogênicos do magnésio. Os medicamentos do grupo B são menos potentes e menos específicos. Isso significa que os mesmos inibem o fluxo de cálcio transmembrana em aproximadamente 50-70% e, simultaneamente, inibem o processo excitatório dependente de sódio. Entretanto, depressões importantes na contratilidade celular não são observadas quando as doses utilizadas mantêm-se dentro de níveis terapêuticos.

Atualmente um grande número de antagonistas do cálcio tem sido desenvolvido, particularmente em relação aos derivados da nifedipina (quadro II). Por outro lado, novas formulações de liberação lenta estão sendo elaboradas, no sentido de se atingirem níveis séricos terapêuticos estáveis ao longo das 24h, com o menor número de tomada das medicações, no intuito de melhorar sempre a observância do paciente ao tratamento proposto. Com esses objetivos, uma nova formulação de nifedipina foi desenvolvida com o nome de sistema GITS (*gastro-intestinal transport system*) ou oros (*oral release osmotic system*)².

Este estudo visou avaliar a eficácia anti-hipertensiva de nifedipina oros em portadores de hipertensão arterial (HA) primária leve a moderada sem lesões importantes de órgão alvo, sua segurança e tolerabilidade na HA e efeito anti-hipertensivo ao longo das 24h.

Métodos

Este estudo, multicêntrico nacional, envolveu 14 centros distribuídos pelo Brasil, sendo que cada um deveria completar o estudo de 15 pacientes. Os critérios de inclusão e exclusão estão expostos respectivamente nos quadros III e IV.

Após seleção, todos assinaram consentimento pós-informação, concordando em participar voluntariamente do estudo, recebendo, em seguida placebo por 2 semanas. No 14º dia da fase placebo, os pacientes submeteram-se a exames laboratoriais de sangue e urina.

As medidas das pressões arteriais (PA), em cada visita, foram realizadas 24h após a administração da medicação. A PA foi medida por 3 vezes na posição deitada, após 10min de repouso, com aparelho de coluna de mercúrio ou aneróide. Para registro da PA foi considerada a média das 3 medidas pressóricas realizadas. Foram utilizadas a 1ª e a 5ª fase dos ruídos de Korotkoff na identificação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), respectivamente. A frequência cardíaca (FC) foi medida através do pulso radial no final da aferição da PA. Ao final da fase placebo e da 8ª semana de tratamento, 60 pacientes submeteram-se à monitorização ambulatorial de 24h da pressão arterial (MAPA). Foram utilizados monitores *Spacelabs 90207* e pressurômetro IV da *Delmar Avionics*. Cada aparelho foi programado para aferir a PA a cada 15min durante o dia e a cada 30min durante a noite. Cada monitorização foi considerada satisfatória se ao menos uma medida por hora no período de 24h tivesse sido obtida após “deleção” dos artefatos de medida.

Após a fase placebo, os pacientes que mantiveram

Quadro I - Classificação dos antagonistas de cálcio

Grupo A	Grupo B
Verapamil	Prenylamine
Nifedipina	Terodiline
Diltiazem	Fendiline
Nimodipina	Perhexiline
Felodipina	Caroverine
Amlodipina	

Quadro II - Derivados da nifedipina (1,4 - dihidropiridínicos)

Nimodipina	Nicardipina
Nisoldipina	Amlodipina
Nitrendipina	Isradipina
Niludipina	
Felodipina	

Quadro III - Critérios de inclusão dos pacientes no estudo

Idade entre 45 e 85 anos
Pressão arterial diastólica entre 95 e 114 mmHg
Portadores de hipertensão arterial primária
Paciente ambulatorial
Sem outro tratamento anti-hipertensivo ao iniciar o estudo

Quadro IV - Critérios de exclusão dos pacientes do estudo

Não preencher im ou mais critérios de inclusão
Hipertensão arterial secundária
Antecedente de infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses
Doença cardiovascular grave
Arritmia de requieira tratamento farmacológico
Evidência clínica de doença renal hepática, hematológica, metabólica ou do sistema nervoso central
Gravidez, amamentação ou em idade fértil sem tratamento anticonceptivo
Antecedente de insuficiência cerebrovascular nos últimos 3 meses

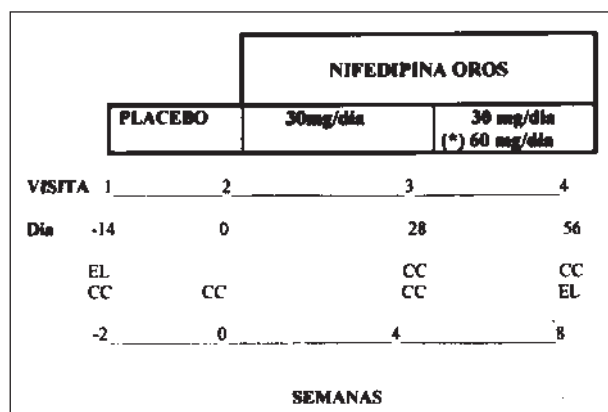


Fig. 1 - Esquema do estudo com nifedipina oros. EL- exames laboratoriais; CC- controle clínico; * somente os pacientes que não responderam à terapêutica inicial.

Total	203 pacientes
Sexo	Masculino= 58 (28,6%) Feminino= 145 (71,4%)
Idade (anos)	58±8
Raça	Branca= 137 (67,5%) Não branca= 66 (32,5%)
Grau de hipertensão	Leve= 107 (53%) Moderada= 96 (47%)
PAS (mmHg)	164±15
PAD (mmHg)	104±6
PAM (mmHg)	124±8
FC (bpm)	77±9
Peso (kg)	70±13

	Dia - 14	Dia 0	Dia 28	Dia 56
Pacientes (n)	203	203	199	191
PAS (mmHg)	162±15	164±15	145±7*	140±14*
PAD (mmHg)	103±7	104±6	92±12*	88±9*
PAM (mmHg)	122±9	124±8	110±13*	105±9*
FC (bpm)	77±10	77±9	79±10	79±10
Peso	70±12	70±13	70±12	69±12

*p<0,05 quando comparado com o dia 0

a PAD >95mmHg e <114mmHg, receberam nifedipina oros, em dose única de 30mg/dia, por 4 semanas. Ao final da 4ª semana de terapia, os pacientes foram avaliados em relação à resposta pressórica e aqueles que apresentaram PAD <90mmHg ou uma queda >10mmHg (respondedores), continuaram por mais 4 semanas com 30mg de nifedipina oros em dose única diária. Já os não respondedores tiveram a dose aumentada para 60mg/dia por mais 4 semanas. No final dessas 4 semanas, os pacientes realizaram uma nova avaliação clínico-laboratorial e aqueles que se submeteram a MAPA, após a fase placebo, repetiram o exame nesta época. A figura 1 mostra o esquema completo do estudo.

A análise estatística consistiu de cálculo dos percen-

Edema	29 (14,6%)
Cefaléia	25 (12,4%)
Tontura	4 (2%)
Taquicardia	3 (1,5%)
Palpitação	4 (2%)

	Antes	Depois
Hematócrito	42±4	42±5
Leucócitos	7036±1987	7355±2064
Sódio plasmático (mEq/l)	139±3	140±3
Potássio plasmático (mEq/l)	4,1±0,4	4,0±0,4
Bilirrubina total (mg%)	0,65±0,29	0,66±0,29
Fosfatase alcalina (UI)	77±56	78±59
TGO (U/I)	18±12	10±9
TGP (U/I)	17±8	18±11
Albumina (g%)	4,1±0,67	5,1±6,3
Uricemia (mg%)	6,4±8,2	6,0±7,2
Glicemia (mg%)	97±22	99±18
Uréia (mg%)	29±9	30±15
Triglicerídeos (mg%)	154±102	157±105
Colesterol-total (mg%)	215±48	211±42
HDL-col (mg%)	43±12	49±15
LDL-col (mg%)	142±42	138±41
Creatinina sérica (mg%)	0,88±0,24	0,90±0,24

tuais das variáveis demográficas. PA, FC e dados laboratoriais foram analisados pelo teste "t" de Student para comparações antes e depois; e análise de variância para comparação entre as semanas e subgrupos de pacientes. Utilizou-se o teste de Tuckey tipo III quando o F da análise de variância foi significativo. Para todas as análises foi considerado um p <0,05 como nível de significância estatística.

Resultados

As características clínicas dos pacientes no início do estudo estão apresentadas na tabela I.

Foram incluídos inicialmente 203 pacientes que receberam placebo. Todos completaram esta fase e iniciaram as 4 semanas de 30mg/dia de nifedipina oros. No final desse período 59% foram considerados respondedores e permaneceram por mais 4 semanas com 30mg/dia de nifedipina oros. Os não respondedores (41%) tiveram a dose aumentada para 60mg/dia em dose única, por mais 4 semanas. A tabela II mostra as respostas dos pacientes à nifedipina oros em relação a PA, FC e peso.

No final das 8 semanas de medicação, 191 pacientes completaram o estudo e todos preencheram os critérios estabelecidos para serem considerados respondedores à nifedipina oros (tab. II). As reações adversas edema e cefaléia foram significativamente mais freqüentes que durante o período placebo (tab. III). Doze paciente foram retirados do estudo devido a efeitos colaterais.

Os próprios pacientes definiram a tolerabilidade de nifedipina oros como boa ou muito boa (85%) e aceitável

Tabela V - Médias pressóricas na vigília e no sono

n=60	Vigília (8:00 - 23:00h)		Sono (23:00 - *:00h)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
	PAS (mmHg)	153±19	136±15*	142±23
PAD (mmHg)	96±11	85±8*	87±12	78±7*
PAM (mmHg)	114±12	102±10*	105±15	94±9*
FC (bpm)	79±11	81±10	69±11	69±9
Carga sistólica (%)	66±29	37±30*	-	-
Carga diastólica (%)	66±26	32±22	-	-

PAS, PAD e PAM - pressões arteriais sistólica, diastólica e média, respectivamente; FC - frequência cardíaca; *p<0,01 quando comparada com o valor antes.

ou má (15%). Os exames laboratoriais, após 8 semanas, não apresentaram valores significativamente diferentes daqueles realizados na fase pré-nifedipina oros (tab. IV).

A tabela V mostra os resultados das médias pressóricas obtidas com a MAPA na vigília e no sono, antes e após as 8 semanas de terapia com nifedipina oros, e a resposta das cargas pressóricas na vigília com a terapêutica anti-hipertensiva. A análise do percentual de queda da PA média da vigília para o sono, antes do tratamento, não mostrou diferença significativa quando comparada com o percentual de queda pressórica da vigília para o sono obtido após o tratamento com nifedipina oros (9,98±9,7 vs 7,75±8,08 antes vs após terapia; p=0,13 - NS), o que demonstra a não interferência da nifedipina oros no ritmo circadiano da PA.

A figura 2 apresenta as curvas da PAS e PAD obtidas com a MAPA antes e após tratamento com nifedipina oros em 60 pacientes.

As médias das PAS, PAD e carga pressórica, no período de vigília, estavam em níveis convencionados normais após as 8 semanas de terapia.

O grau de HA apresentou correlação significativa (p<0,001) com a variação das PA nas diversas fases do estudo, indicando que os pacientes com HA moderada apresentaram queda pressórica mais acentuada que os pacientes com HA leve.

A dose utilizada também se correlacionou significativamente (p<0,001) com o grau de HA. Portanto o aumento na dosagem de nifedipina oros foi muito mais prevalente nos portadores de HA moderada.

Não houve diferenças na resposta a nifedipina oros em relação a sexo, idade, raça e peso dos pacientes. O peso dos pacientes não variou significativamente ao longo do estudo.

DISCUSSÃO

A nifedipina em cápsulas de 10mg é há muito tempo reconhecida como um anti-hipertensivo e anti-anginoso efetivo, tanto em monoterapia quanto em associação com outros medicamentos anti-hipertensivos. Até recente-

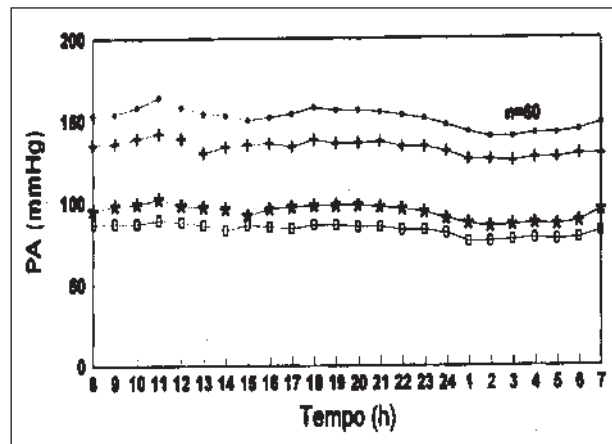


Fig. 2 - Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) antes e após nifedipina oros. · PAS antes; + PAS após; * PAD antes; • PAD após.

mente estava disponível apenas na formulação de cápsulas e na forma de comprimido (*retard*). Ambas formulações necessitavam duas ou mais tomadas diárias. Nifedipina oros é uma nova formulação de liberação lenta e constante do medicamento, mantendo-se níveis séricos estáveis. A principal vantagem desta nova formulação é a possibilidade de dose única diária devido a um perfil farmacocinético de níveis plasmáticos constantes de nifedipina².

Nosso estudo multicêntrico mostrou que nifedipina oros, nas doses utilizadas possui a capacidade de reduzir significativamente, tanto a PAS quanto a PAD sem alterar significativamente a FC e o peso do paciente. Observou-se também através da MAPA, que a PA se mantém sob controle ao longo das 24h.

Este estudo foi aberto e não constou de grupo controle em paralelo à administração de nifedipina oros. Entretanto os efeitos encontrados podem ser considerados como resultantes do medicamento, visto que os mesmos são perfeitamente comparáveis aos de Zanchetti e col³ que, estudando 126 pacientes hipertensos, também de forma multicêntrica, porém randomizada e duplo-cega contra placebo, observaram que, na dose única de 30 ou 60mg, foi efetiva em reduzir as medidas pressóricas ambulatoriais de 24h quando comparada ao placebo.

Krakoff e col⁴ coordenaram estudo multicêntrico com nifedipina oros (MATHS) nos Estados Unidos, que envolveu 127 centros, perfazendo um total de 1.155 pacientes com HA leve a moderada. Nesse estudo, os pacientes iniciaram com 30mg ao dia, sendo a dose aumentada progressivamente até 180mg ao dia. Os autores observaram redução na PAS de 17±14mmHg e na PAD 14±8mmHg. Concordando com o nosso estudo, o MATHS mostrou que mais de 50% dos pacientes tiveram suas PA controladas com 30mg/dia. Os efeitos colaterais relatados foram os mesmos e aproximadamente iguais em porcentagem aos encontrados em nosso estudo.

As respostas pressóricas foram semelhantes quando se estratificou a nossa amostragem em homens e

mulheres, negros e brancos.

Neste estudo multicêntrico observamos que durante 8 semanas de tratamento com nifedipina oros não houve alterações nos índices hematimétricos, lipídicos, glicemias e de ácido úrico. Testa e col⁵, em estudo de nifedipina oros contra atenolol, também não encontraram alterações nos dados laboratoriais. Mesmo resultado foi observado no estudo comparativo de Frishman e col com nifedipina oros e propranolol⁷.

As reações adversas mais freqüentes foram

edema(15%) e cefaléia (12%). Quatro pacientes com cefaléia e 6 com edema foram afastados do estudo. Estes dados estão de acordo com outros estudos na literatura⁴⁻⁶.

Em conclusão, nossos dados demonstraram que nifedipina oros é uma nova formulação de nifedipina capaz de controlar eficazmente a PA ao longo das 24h com pouca incidência de efeitos colaterais limitantes. A possibilidade de administração em dose única diária aumenta a observância do paciente ao tratamento anti-hipertensivo.

Referências

1. Fleckenstein A - Fundamental actions of calcium antagonists on myocardial and cardiac pacemaker cell membranes. In: Weiss GB (ed) - New Perspectives on Calcium Antagonists. Clin Physiol Series. Am Physiol Soc 1981; 59-81.
2. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, Singleton W - Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system: A controlled release formulation of nifedipine. Am J Med 1987; 83(suppl 6B): 10-14.
3. Zanchetti A, Bianchi L, Bozza M et al - Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressure in essential hypertensives. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 1994; 3: 45-56.
4. Krakoff IR, Bravo EL, Tuck ML, Friedman CP - Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. Results of a Multicentric Trial. Am J Hypertens 1990; 2: (Part 2): 318s-25s.
5. Testa MA, Hollemberg NK, Anderson RB, Williams GH - Assessment of Quality of life by patient and spouse during antihypertensive therapy with atenolol and nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am J Hypertens 1991; 4: 363-73.
6. Gavras I, Mulinari R, Gavras H et al - Antihypertensive effectiveness of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. Am J Med 1987; B3(suppl 6B): 20-4.
7. Frishman WH, Garofalo JL, Rothschild A et al - Multicentric comparison of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system and long-acting propranolol in patients with mild to moderate systemic hypertension receiving diuretics. Am J Med 1989; B3(suppl 6B): 15-19.