

Estudo Multicêntrico Comparativo da Felodipina-ER e Nifedipina-OROS no Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada

Michel Batlouni, Rafael Leite Luna, Iran Castro, Antonio Silveira Sbissa, Dikran Armaganian, Hilton de Castro Chaves Jr, Fernando Nobre, Cláudio Pereira da Cunha

São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Porto Alegre (RS), Florianópolis (SC), Recife (PE), Ribeirão Preto (SP), Curitiba (PR)

Objetivo - Comparar a eficácia e a tolerabilidade da felodipina-ER com a nifedipina-OROS, ambas em dose diária única, no tratamento da hipertensão arterial (HA) leve e moderada, não complicada.

Métodos - Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e paralelo, incluindo 121 pacientes com HA essencial e nível de pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 95 e ≤ 110 mmHg, sem medicação anti-hipertensiva. Após período de 2 semanas de placebo, os pacientes foram randomizados para receber felodipina-ER, 5mg uma vez ao dia, ou nifedipina-OROS, 30mg uma vez ao dia, durante 4 semanas. As medidas da frequência cardíaca e da pressão arterial (PA) foram sempre registradas cerca de 24h após a última dose. Exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG) foram realizados ao início e ao final do tratamento.

Resultados - Completaram o estudo 111 pacientes, 60 no grupo felodipina e 51 no grupo nifedipina. Em comparação com os valores basais, as médias da PA sistólica e da PAD reduziram-se de $162,5 \pm 14,3$ mmHg e de $102,2 \pm 5,1$ mmHg para $143,3 \pm 14,6$ e $87,9 \pm 7,2$ mmHg, respectivamente, ao final do tratamento, no grupo felodipina; e de $160,5 \pm 16,3$ mmHg e $902,5 \pm 6,2$ mmHg para $136,1 \pm 14,2$ e $86,7 \pm 7,0$ mmHg, respectivamente, no grupo nifedipina ($p < 0,001$ para todas as diferenças). Resposta adequada da PA ao tratamento (normalização da PAD ou redução > 10 mmHg) ocorreu em 47/60 (78,3%) pacientes do grupo felodipina e em 38/51 (74,5%) do grupo nifedipina (NS). Efeitos colaterais, ocorreram em aproximadamente 15% dos casos, com padrão similar em ambos os grupos. Foram em geral moderados e transitórios, porém responsáveis pelo abandono do tratamento em 2 casos do grupo felodipina e em 3 do grupo nifedipina.

Conclusão - Felodipina-ER e nifedipina-OROS, foram igualmente eficazes no tratamento da HA leve e moderada, com bom e similar perfil de tolerabilidade.

Palavras-chave: hipertensão arterial, felodipina-ER, nifedipina-OROS

Multicenter Trial of Felodipine-ER versus Nifedipine-OROS in The Treatment of Mild-to-moderate Arterial Hypertension

Purpose - To compare the efficacy and tolerance of felodipine-ER and nifedipine OROS, both once daily, in the treatment of mild-to-moderate uncomplicated arterial hypertension (AH).

Methods - This was a multicentric, opened, randomized, parallel trial, that selected 121 patients with uncomplicated, mild to moderate essential AH (diastolic blood pressure (DBP) ≥ 95 and ≤ 110 mmHg; not under anti-hypertensive medication. All patients received placebo for two weeks. After that period, they would take either 5mg/day of felodipine, or 30mg/day of nifedipine OROS, both once daily, in a randomized fashion. Patients underwent laboratory tests and electrocardiogram (ECG) at the beginning and at the end of the study, and heart rate and blood pressure (BP) measurements, nearly 24 hours after the last active drug dose.

Results - Completed the study 111 patients, 60 in the felodipine group and 51 in the nifedipine group. Compared to baseline, the average of systolic BP and DBP decreased from 162.5 ± 14.3 mmHg and from 102.2 ± 5.1 mmHg to 143.3 ± 14.6 and 87.9 ± 7.2 mmHg, respectively, at the end of the treatment in the felodipine group; and from 160.5 ± 16.3 mmHg and 102.5 ± 6.2 mmHg to 136.1 ± 14.2 and 86.7 ± 7.0 mmHg, respectively in nifedipine group ($p < 0.0001$ for all differences). Adequate BP response to the treatment (DBP normalization or reduction > 10 mmHg from baseline) occurred in 47/60 (78.3%) patients in the felodipine group and in 38/51 (74.5%) in the nifedipine group (NS). Side effects, occurred in approximately 15% of the cases, and were similar in both groups. These were usually moderate and transient, but were responsible for the withdrawal from the study of two cases in the felodipine group and of three cases in the nifedipine group.

Conclusion - Felodipine-ER and nifedipine OROS, are similarly effective and generally well tolerated in patients with mild-to-moderate essential hypertension.

Key-words: arterial hypertension, felodipine-ER, nifedipine-GITS

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP), Hospital do Instituto de Assistência dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (RJ), Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (RS), Instituto de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SC), Hospital das Clínicas da Universidade de Pernambuco (PE), Ambulatório de Hipertensão do NGA/59-INPS-Ribeirão Preto (SP), Hospital das Clínicas da Universidade do Paraná (PR)

Correspondência: Michel Batlouni - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - 04012-180 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 23/1/96

Aceito em 15/2/96

Os bloqueadores dos canais de cálcio vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, tanto em monoterapia como em associação. Devido à eficácia anti-hipertensiva, similar à de diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e inibidores da ECA^{1,2}, boa tolerabilidade e ausência de efeitos eletrolíticos e metabólicos, são atualmente incluídos entre os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial (HA)³.

Embora todos os bloqueadores dos canais de cálcio exerçam seus efeitos através de mecanismo de ação fundamental comum, apresentam estrutura química heterogênea, responsável por diferenças nos perfis farmacocinético e farmacodinâmico⁴. Os derivados da dihidropiridina, cujo protótipo é a nifedipina, apresentam maior seletividade vascular e reduzem acentuadamente a resistência vascular periférica, com menores efeitos inotrópico e cronotrópico. Nos últimos anos, vários compostos foram introduzidos na terapêutica clínica, com seletividade vascular ainda maior e duração de ação mais prolongada do que a da nifedipina. Entre esses compostos, incluiu-se a felodipina. Recentemente, felodipina e nifedipina tornaram-se disponíveis em formulações de liberação prolongada e controlada: felodipina-ER (*extended release*)⁵ e nifedipina GITS (*gastrointestinal therapeutic system*) ou OROS (*oral release osmotic system*)⁶, provendo níveis terapêuticos estáveis durante 24h. Estudos evidenciaram a eficácia anti-hipertensiva de ambas as formulações, em dose diária única, favorecendo potencialmente a observância do tratamento e reduzindo a incidência de algumas reações adversas⁷⁻¹⁰.

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia anti-hipertensiva e a tolerabilidade da felodipina-ER, em dose diária única de 5mg, com a nifedipina-OROS, em dose diária única de 30mg, na HA leve e moderada, não complicada.

Métodos

O estudo foi multicêntrico, aberto, randomizado e paralelo. Consideraram-se critérios de inclusão: idades de 18 a 70 anos; ambos os sexos e qualquer raça; pressão arterial diastólica (PAD) em posição supina, entre 95 e 110mmHg, inclusive, sem qualquer medicação anti-hipertensiva; HA primária. Consideraram-se critérios de exclusão: gestação ou mulheres com potencial para engravidar; hipertensão secundária; infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos três meses prévios; comprometimento significativo da função cardíaca, hepática ou renal; insuficiência cardíaca ou angina do peito; bloqueio atrioventricular graus II e III; diabetes ou doença grave concomitante; pacientes não confiáveis quanto à observância do protocolo do estudo, ou que se recusaram a cooperar.

Os Comitês de Ética de cada Centro aprovaram o protocolo do estudo. Os pacientes receberam explicações verbais e escritas sobre o ensaio, inclusive seu direito de interrompê-lo, e assinaram o consentimento pós-informa-

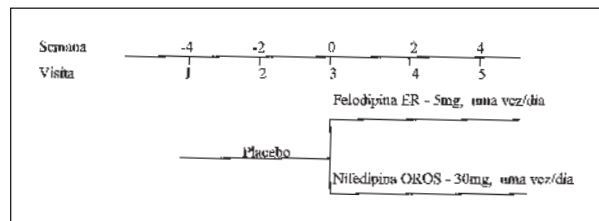


Fig. 1 - Planejamento geral do estudo

ção.

O planejamento do estudo compreendeu dois períodos: período A ou placebo, semanas -4 a 0; período B, droga ativa, semanas 0 a 4 (fig. 1).

Pacientes com hipertensão diagnosticada pela primeira vez, ou que houvessem sido previamente tratados com monoterapia, suspensa antes da visita 1, foram incluídos no estudo desde que a PAD fosse ≥ 90 e ≤ 110 mmHg, preenchessem os critérios de inclusão e exclusão e houvessem assinado o termo de consentimento pós-informação.

As avaliações realizadas na visita 1 (semana -4) estão assinaladas na figura 2. Forneceu-se placebo aos pacientes com instrução para tomar 1 comprimido pela manhã, no horário previsto para a consulta médica, e retornar duas semanas após (visita 2, semana -2) sem tomar medicação antes do exame, fazendo-o, porém, logo após o mesmo. Esse procedimento repetiu-se em todas as visitas. A seguir, os pacientes foram instruídos para continuar com a medicação (placebo) e retornar à clínica após 2 semanas (visita 3, semana 0), com os mesmos cuidados acima descritos.

Todos os pacientes (n=121) que nessa visita 3 apresentavam níveis de PAD entre 95 e 110mmHg, inclusive, foram randomizados para receber felodipina-ER, 5mg uma vez ao dia, ou nifedipina-OROS, 30mg uma vez ao dia, de acordo com uma lista de randomização gerada por computador. Novas avaliações foram realizadas após 2 semanas (visita 4) e 4 semanas (visita 5) de tratamento com droga ativa (fig. 2). As medidas da pressão arterial (PA) foram sempre realizadas cerca de 24h após a última dose (matinal), no mesmo braço em cada visita, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio e tamanho do manguito apropriado, obedecendo-se os seguintes critérios: em posição supina, após 5min de repouso; em posição ereta, 2min após o paciente levantar-se. Em cada posição a PA foi me-

Semana	-4	-2	0	2	4
Visita	1	2	3	4	5
Avaliações					
História clínica	x		x		x
Exame físico	x		x		x
Eletrcardiograma			x		x
Exames laboratoriais	x		x		x
Pressão arterial	x	x	x	x	x
Insuficiência cardíaca	x	x	x	x	x
Peso corpóreo	x		x		x
Efeitos colaterais		x	x	x	x

Fig. 2 - Avaliações realizadas em cada visita.

dida três vezes, registrando-se a média das mesmas. Para a pressão sistólica (PAS), considerou-se a fase I de Korotkoff e para a PAD, a fase V de Korotkoff. A frequência cardíaca (FC) foi registrada por palpação do pulso radial, durante 60s, imediatamente após o registro da PA em cada posição. No dia da visita, o medicamento era tomado após a realização dos exames. Para efeito de comparação, consideraram-se como basais os valores da PA e da FC obtidos ao final da fase placebo (visita 3, semana 0).

Os exames laboratoriais incluíram: análise de urina (I), dosagens sanguíneas de glicose, sódio, potássio, creatinina e ácido úrico, e hemograma completo.

Efeitos colaterais e reações adversas foram anotados dos relatos espontâneos dos pacientes e através de questionamento pelo investigador.

As drogas ativas e o placebo foram fornecidos pela Merrell Lepetit Farmacêutica e Industrial Ltda. Verificou-se a observância da utilização adequada dos medicamentos ao final de cada fase do estudo. Tratamento concomitante com outros anti-hipertensivos não foi permitido.

Para a análise estatística utilizaram-se os seguintes métodos: 1) teste "t" de Student pareado para diferenças da PA e FC, pré e pós-tratamento, em cada grupo; 2) análise de variância para medidas repetidas e diferenças entre grupos; 3) teste do qui-quadrado para comparação das características clínicas e demográficas basais de ambos os grupos de tratamento. Adotou-se o nível de significância de 5% (p<0,05) para testes bicaudais.

Resultados

Foram incluídos no estudo 121 pacientes, sendo, 63 no grupo felodipina e 58 no grupo nifedipina. Os dois grupos eram similares em relação ao sexo, idade, peso, altura e raça (quadro I).

Três pacientes do grupo felodipina não completaram o estudo: dois por efeitos colaterais e um por abandono não justificado. No grupo nifedipina, sete pacientes não completaram o estudo: três por efeitos colaterais, dois por desvios do protocolo e dois por abandono não justificado. Portanto, os resultados referem-se a 60 pacientes do grupo felodipina e a 51 do grupo nifedipina. Os valores da FC, PAS e PAD, em posição supina e ereta, basais e após duas e quatro semanas de tratamento, em ambos os grupos, es-

	Grupo Felodipina (n=63)	Grupo Nifedipina (n=58)	
Sexo			
Homens	25	26	
Mulheres	38	32	
Idade (anos)	35-70 (57 ± 9)	32-70(56 ± 9)	
Peso (kg)	71 ± 12	74 ± 13	
Altura (cm)	161 ± 10	163 ± 9	Raça
Caucasianos	44	43	
Negros	13	10	
Outros	6	5	

	Basal (semana 0)	2 semanas	4 semanas
Grupo felodipina			
Posição supina	76,4 ± 8,0	77,2 ± 9	77,4 ± 8,6
Posição erecta	78,6 ± 8,0	79,3 ± 10,2	79,2 ± 8,4
Grupo Nifedipina			
Posição supina	77,0 ± 7,8	79,1 ± 9,6	79,6 ± 7,0
Posição erecta	79,6 ± 7,3	82,2 ± 10,7	81,9 ± 7,7

Os valores referem-se a médias ± desvios-padrão.
Diferenças não significantes intragrupos e intergrupos

tão expostos nos quadros II e III.

A variação da FC não foi significativa em ambos os grupos. Tanto a PAS como a PAD reduziram-se significativamente, em relação ao basal, em ambos os grupos, após duas semanas de tratamento, acentuando-se as diferenças após quatro semanas (p<0,001).

Normalização da PAD (<90mmHg) ocorreu em 35/60 (58,3%) pacientes do grupo felodipina e em 31/51 (62,2%) do grupo nifedipina (diferença não significativa). Resposta adequada da PA ao tratamento, definida como normalização da PAD ou redução >10mmHg nos valores da PAD, foi observada em 47/60 (78,3%) pacientes do grupo felodipina e em 38/51 (74,5%) do grupo nifedipina (diferença não significativa). O peso corpóreo e os exames laboratoriais ao final do tratamento não evidenciaram qualquer diferença significativa em relação aos valores basais, em ambos os grupos.

Os efeitos colaterais registrados no grupo felodipina foram: cefaléia, 2 casos; palpitação e taquicardia, 1; rubor facial, 1; edema maleolar, 4; epigastralgia, 2. No grupo nifedipina, foram relatados: cefaléia, 2 casos; taquicardia e palpitação, 2; edema maleolar, 4; tontura, 1; epigastralgia, 1; urticária, 1. Esses efeitos colaterais foram em geral discretos ou moderados e transitórios (menos frequentes na semana 4 do que na semana 2). Entretanto, em dois casos do grupo felodipina e em três do grupo nifedipina foram responsáveis pelo abandono do tratamento.

	Basal (semana 0)	2 semanas	4 semanas
Grupo Felodipina			
PAS supina	162,5 ± 14,3	146,0 ± 15,6	143 ± 14,6*
ereta	157,7 ± 13,6	145,3 ± 16,0	140,2 ± 15,1*
PAD supina	102,2 ± 5,1	90,8 ± 8,7	87,9 ± 7,2*
ereta	102,4 ± 6,0	92,3 ± 8,8	89,0 ± 8,5*
Grupo Nifedipina			
PAS supina	160,5 ± 16,3	139,4 ± 16,8	136,1 ± 14,2*
ereta	155,5 ± 16,1	135,4 ± 15,9	134,7 ± 14,1*
PAD supina	102,5 ± 6,2	89,4 ± 8,8	86,7 ± 7,0*
ereta	104,0 ± 9,1	90,4 ± 9,0	87,2 ± 7,2*

* p<0,001 versus basal

Discussão

Felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio do grupo da dihidropiridina, com alta seletividade vascular e duração de ação prolongada⁴. Inibindo o influxo de cálcio nas células musculares lisas miogenicamente ativas, exerce potente efeito dilatador arterial, sem os efeitos inotrópicos negativos observados com outros bloqueadores dos canais de cálcio, em doses que provocam vasodilatação equivalente^{11,12}. Pode, inicialmente, aumentar a FC, o volume sistólico e o débito cardíaco, com subsequente retorno aos valores basais. Contudo, em pacientes com insuficiência cardíaca, o aumento do volume sistólico e do débito cardíaco pode ser mantido durante terapêutica a longo prazo^{5,13}. Felodipina reduz a resistência vascular renal e aumenta o fluxo sanguíneo renal^{5,13}. Não exerce efeitos significantes no metabolismo lipídico e glicídico⁵.

Os efeitos benéficos da felodipina na hipertensão resultam de sua propriedade vasodilatadora arterial sistêmica e conseqüente redução da resistência vascular periférica, à semelhança de outros bloqueadores dos canais de cálcio. Foi inicialmente estudada em formulação convencional, porém a experiência mais recente tem sido com a formulação ER, a qual proporciona efeitos terapêuticos sustentados com dose diária única^{5,18}. O perfil farmacocinético favorável da felodipina-ER foi consistentemente demonstrado^{5,14}. A eficácia anti-hipertensiva da felodipina-ER em monoterapia foi demonstrada em diversos estudos, inclusive com monitorização ambulatorial da PA^{7,8,15-18}. Os efeitos benéficos da nifedipina-OROS na HA foram igualmente comprovados^{9,10,19,20}.

Fagan e col²¹ compararam, pela primeira vez, a eficácia e tolerabilidade da felodipina-ER (5-10mg/dia, média 8mg), e da nifedipina-OROS (30-90mg/dia, média 50), em ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, aberto, incluindo

do 253 pacientes com hipertensão leve e moderada, não complicada. Resposta adequada da PA definida como PAD <90mmHg, ou <100mmHg porém com redução >10mmHg em relação ao basal, ocorreu em 77% do grupo felodipina e em 80% do grupo nifedipina (diferença não significante). Os resultados foram similares em ambos os sexos e subgrupos raciais e os efeitos benéficos do tratamento observados tanto em pacientes idosos como mais jovens. A tolerabilidade foi similar em ambos os grupos.

Neste estudo multicêntrico brasileiro, com o emprego de doses fixas e menores (felodipina 5mg/dia, nifedipina 30mg/dia), observou-se redução significativa da média dos valores da PAS e PAD, tanto em posição deitada como em pé, ao final do tratamento, em comparação com os valores basais (em ambos os grupos). Resposta adequada ao tratamento ocorreu em 78,3% dos pacientes do grupo felodipina e em 74,5% do grupo nifedipina (diferença não significante). Não foram observadas diferenças significantes nos valores da FC. Igualmente, peso corpóreo e exames laboratoriais não variaram ao longo do tratamento em relação aos valores basais.

Os efeitos colaterais observados relacionaram-se essencialmente aos efeitos vasodilatadores das drogas estudadas, foram mais pronunciados no início do tratamento e atenuaram-se com a continuidade do mesmo. A proporção dos pacientes que descontinuou o tratamento devido a reações adversas foi pequena em ambos os grupos (F - 3,3%, N - 5,8%) e relativamente mais baixa do que a referida na literatura (cerca de 10%)²¹, com o emprego de doses mais elevadas.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram que felodipina-ER e nifedipina-OROS, em dose diária única de 5 e 30mg, respectivamente, são igualmente eficazes no tratamento da HA essencial leve e moderada não complicada, com bom e similar perfil de tolerabilidade.

Referências

1. Reid JL - First-line and combination treatment for hypertension. *Am J Med* 1989; 86(suppl 4A): 2-5.
2. Man in't Veld AJ - Calcium antagonists in hypertension. *Am J Med* 1989; 86(suppl 4A): 6-14.
3. Nobre F, Furtado MR - II Consenso Brasileiro para o tratamento da hipertensão arterial. *Rev Ass Med Bras* 1994; 40: 247-61.
4. Triggle DJ - Calcium-channel antagonists: Mechanisms of action, vascular selectivities and clinical relevance. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 617-27.
5. Todd PA, Faulds D - Felodipina: A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 1992; 44: 251-77.
6. Chung M, Rutberg 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.
7. Campbell LM, Owen KJ, Cranfield FR et al - Felodipine-ER once daily as monotherapy in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 569-73.
8. McGrath BP, Longton D, Mathews PC et al - Comparison of felodipine extended release and conventional tablets in essential hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1989; 7: 645-61.
9. Carr AA, Bottini PB, Feig Pet al - Effectiveness of once-daily monotherapy with a new nifedipine sustained release calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1992; 69: 28E-32E.
10. Unidipin Cooperative Study Group. New sustained-release nifedipine formulation in treatment of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 349-53.
11. L Jung B - Vascular selectivity of felodipine. *Drugs* 1985; 29(suppl 2): 46-58.
12. Muir AL, Wathen C, Elvelin L - Effects of felodipine and nifedipine on left ventricular performance in hypertensive patients. *Cur Ther Res* 1992; 52: 677-80.
13. Fauldo D, Sorkin EM - Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in older patients. *Drugs & Aging* 1992; 2: 374-88.
14. Blychert E, Edgar B, Elmfeldt D, Hedner T - Plasma concentration-effect relationship for felodipine: A meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 80-89.
15. Bossini A, Diveroli C, Cavallotti G, Cagli V - Felodipine ER formulation in the treat-

- ment of mild hypertension: Efficacy and tolerability vs placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 567-71.
16. Liedholm H, Melander A - A placebo-controlled dose-response study of felodipine extended release in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 109-13.
 17. Porcellati C, Verdecchia P, Gatteschi C et al - Ambulatory blood pressure monitoring during sustained treatment with conventional and extended-release felodipine in mild-to-moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 7: 555-7.
 18. Faison BP, Goldberg AI, Dobbins TW et al - Dose response relationship and 24-hour efficacy were observed with once daily extended release felodipine using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1991; 4: 105A.
 19. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, Friedman CP, and the Modern Approach to the Treatment of Hypertension (MATH) Study Group - Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. Results of a multicenter trial. *Am J Hypertens* 1990; 3: 318S-325S.
 20. Amodeo C, Brandão AP, Giorge DM et al - Estudo multicêntrico nacional para avaliação da eficácia e tolerabilidade da nifedipina-OROS em hipertensão arterial leve a moderada. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 483-8.
 21. Fagan TC, Haggert BE, Liss C - Efficacy and tolerability of extended-release felodipine and extended-release nifedipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Therap* 1994; 16: 634-46.
-