

Restrições para Uso de Nifedipina de Ação Curta nos Estados Unidos. Uma Revisão dos Fatos

Flávio Danni Fuchs

Porto Alegre, RS

Baseando-se na revisão de recentes dados publicados, o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos, órgão do Instituto Nacional de Saúde, emitiu a seguinte declaração de alerta (*statement warning*) para os médicos norte-americanos em setembro último: “nifedipina de curta duração deve ser usada com grande cautela (se usada), especialmente em altas doses, no tratamento de hipertensão, angina e infarto do miocárdio”¹. Esta recomendação, se substantiva, certamente deve ser de conhecimento dos médicos brasileiros que prescrevem este fármaco, para salvaguarda de seus pacientes. Revisamos, abaixo, os principais dados que deram origem àquela recomendação, para que os colegas e membros de organismos reguladores (estatais ou não) avaliem a consistência do alerta emitido.

A origem dos fatos situa-se na moderna discussão de alguns objetivos da terapêutica médica exercida em pacientes que de nada se queixam. Tradicionalmente, aceita-se que estando uma determinada anormalidade biológica associada à maior incidência de eventos, basta corrigi-la para diminuir essa incidência. A cardiologia tem se mostrado pródiga em demonstrar que esta lógica nem sempre funciona, tendo, como exemplo maior, os bem conhecidos resultados do CAST². Em hipertensão arterial (HA), alguns especialistas tidos como conservadores, têm exigido demonstrações objetivas de que os medicamentos utilizados corriqueiramente no manejo dos pacientes previnam os eventos mórbidos e fatais, decorrentes da elevação crônica da pressão arterial (PA). Por esta abordagem, os maiores comitês normatizadores do manejo de HA^{3,4} têm apontado diuréticos e betabloqueadores como fármacos de primeira linha para o manejo de hipertensos. Ante este raciocínio, antepõe-se a argumentação de muitos colegas, que postulam pelo inequívoco benefício de fármacos detentores de efeito sobre o desfecho substituto (pressão arterial), além de serem desprovidos de alguns efeitos adversos que (aparentemente) incriminam os diuréticos e betabloqueadores. Entre os novos fármacos incluem-se os antagonistas do cálcio, que vieram certamente para a primeira linha do manejo de hipertensos e isquêmicos no Brasil e nos países desenvolvidos, apesar de ainda não terem sido publicados estudos que demonstrem seu efeito preventivo de even-

tos mórbidos.

Antes de apresentar os fatos recentes, é necessário frisar que não se pode tratar de fármacos com características tão diferentes, como o verapamil e diltiazem de um lado e as diidropiridinas (nifedipina e derivados) de outro, como fármacos de um mesmo grupo. As características farmacodinâmicas são tão diversas que justificariam uma classificação diversa, como já citado⁵.

O questionamento sobre a utilidade da nifedipina e congêneres surgiu pela demonstração de sua total ineficácia na prevenção secundária de infarto do miocárdio (IM)^{6,7}. Vários estudos revisados em conjunto vieram a sugerir, inclusive, que além de não ter efeito benéfico, estas drogas poderiam se constituir em um verdadeiro fator de risco para estes pacientes⁸. Este estudo foi duramente criticado, especialmente pelo fato dos autores terem utilizado informações dos artigos originais de forma errônea⁹. A interpretação irrefutável desta controvérsia específica é de que mesmo aceitando-se que estes fármacos não sejam deletérios, se está muito longe de se demonstrar que eles são benéficos neste contexto. Como foi dito, as informações sobre os diferentes antagonistas do cálcio não são intercambiáveis, pois para o diltiazem demonstrou-se pequeno efeito benéfico em pacientes com infarto não-Q¹⁰.

As dúvidas sobre a real utilidade da nifedipina e outros antagonistas do cálcio estenderam-se para a indicação anti-hipertensiva com a recente publicação de estudo de casos e controles realizado no estado de Washington¹¹. Nesse estudo identificou-se que entre os casos, pacientes hipertensos previamente livres de cardiopatia isquêmica e selecionados por terem tido um infarto fatal ou não-fatal, a exposição a antagonistas do cálcio era maior do que entre os controles, hipertensos pareados para idade e sexo e que não tinham infartado. O risco relativo estimado para ter tido IM atribuído à exposição a antagonistas do cálcio foi de 1,6 (intervalo de confiança de 95% = 1,1 a 2,3; P= 0,01), tendo como grupo de comparação os expostos a diuréticos. Este risco foi independente de uma série extensa de potenciais vieses de confusão, controlados na análise. Em outras palavras, os dados do estudo sugeriram que tratar HA com antagonistas do cálcio em lugar de diuréticos aumenta em aproximadamente 60% a chance do paciente apresentar IM. Em análise complementar, demonstrou-se que o risco aumenta com a dose do antagonista, enquanto que com os betabloqueadores, grupo de comparação nessa abordagem, não. Apesar dos resultados implicarem os antagonistas do cálcio como grupo, a maior parte dos pacientes era usuária de nifedipina de ação curta, o representante disponível na época da exposição aos anti-hipertensivos estudados.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS

Correspondência:

Flávio Danni Fuchs - Unidade de Farmacologia Clínica - Hospital de Clínicas de PA - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - S/947 - 90035-003 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 5/1/96

Aceito em 10/7/96

A crítica pertinente a este estudo, reconhecida pelos autores e inerente ao modelo não-experimental utilizado, é de que os usuários de antagonistas do cálcio pudessem ter tido mais eventos, não por terem utilizado estes fármacos, mas por serem doentes mais graves, sendo então tratados com antagonistas do cálcio. De qualquer forma, esta opção terapêutica não teria exercido o efeito protetor esperado.

Na discussão dos resultados, os autores citam dados de dois ensaios clínicos apresentados em congressos australiano e japonês, em que se observou tendência a efeitos deletérios de antagonistas do cálcio. No MIDAS¹², estudo que se propunha a avaliar o efeito de isradipina sobre a aterosclerose carotídea, houve três vezes mais eventos cardiovasculares entre os pacientes que utilizaram este fármaco, comparativamente aos tratados com diuréticos ($P=0,07$). No outro estudo, em que se compararam os efeitos de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) com um antagonista do cálcio (representantes não especificados na fonte disponível), houve também aumento de 300% na incidência de eventos cerebrovasculares nos tratados com o antagonista do cálcio ($P=0,02$).

O assunto em tela foi objeto de intenso debate em congressos norte-americano e europeu de 1995. Neste, além das sessões formais, houve conferência de imprensa na qual pesquisador, aparentemente independente, mas convidado por um dos fabricantes, defendeu os interesses dos antagonistas do cálcio, especialmente os de efeito prolongado, como a própria nifedipina de liberação lenta¹³. Os principais argumentos da defesa consistiram da crítica já comentada à revisão de Furberg e col sobre prevenção secundária⁸, no potencial viés de gravidade dos doentes também apontado e no fato de não se ter ainda estudado o efeito de representantes das diidropiridinas de ação lenta. De fato, no mesmo congresso apresentaram-se resultados preliminares de dois estudos (PRAISE e VHeFT III), respectivamente, realizados com amlodipina e felodipina, nos quais não se demonstrou efeito deletério ou benéfico de nenhum dos fármacos testados¹³.

Outras opiniões sobre o tema tão controverso têm sido publicadas, mas não acrescentam interpretações de monta. Por exemplo, o editor do *British Journal of Clinical Practice*¹⁴ critica o fato do estudo de casos e controles ter apresentado somente o risco relativo (aumento de 60%), pois o absoluto (seis casos de infarto por 1000 pacientes tratados com antagonista do cálcio em lugar de diurético) é bem menos impressionante. Em realidade, a apresentação de benefícios de tratamentos deve se utilizar de dados absolutos, para melhor precisar o número de pacientes que se beneficiará. No caso de risco, qualquer intensidade detectada justifica suspender a exposição.

Os especialistas do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos consideraram outros aspectos para emitir o alerta contra antagonistas do cálcio de ação curta, como os potenciais mecanismos de produção do efeito deletério (estimulação simpática reflexa, efeito

inotrópico negativo, síndrome do roubo coronário e efeito pró-hemorrágico). Como estes aspectos são menos importantes para a tomada de decisão, não serão comentados nesta breve revisão. Opinando sobre se os cuidados com nifedipina deveriam se estender aos outros antagonistas do cálcio, o alerta afirma inexistirem dados suficientes para formar opinião, mas que também faltam informações objetivas sobre potenciais benefícios destes representantes ou de suas apresentações.

Esperamos ter exposto isentamente as principais informações apresentadas na literatura, esperando que os colegas se sintam confortáveis para decidir. Entretanto, acrescentamos nossa interpretação. Grande parte da discussão está centrada no risco potencial destes fármacos. É plenamente aceitável que ele não está claramente documentado e pode, até, não existir. Com o perdão dos filósofos, o enfoque é sofisticado. A relevância precedente, para estes e quaisquer tratamentos, é se eles conferem algum benefício. Pelas evidências até agora disponíveis, é cristalino requerer que se demonstrem efeitos de fármacos anti-hipertensivos sobre os eventos mórbidos e fatais e não somente sobre a PA. Sobre estes objetivos não se demonstrou ainda qualquer benefício concreto de antagonistas do cálcio e inibidores da ECA em pacientes hipertensos. Para o último grupo há, pelo menos, eficácia demonstrada em modelos análogos, como a insuficiência cardíaca e a prevenção secundária de IM. Qualquer opinião nesta área sensível só se sustenta se fundamentada em dados de qualidade e não deve ser confundida por emoções, interesses pessoais ou de mercado. Para demonstrar o exercício desta prática, lembramos que o atenolol, um betabloqueador, também se mostrou inútil em hipertensos idosos¹⁵, grupo etário definitivamente beneficiário dos antigos diuréticos tiazídicos em baixas doses associados com poupadores de potássio¹⁵⁻¹⁷. Enfim, às vezes o moderno é ser conservador.

Durante o processo de revisão editorial deste ponto de vista, surgiu um fato importante no posicionamento, da *US Food and Drug Administration*, órgão regulador de comercialização de medicamentos dos Estados Unidos, frente à controvérsia¹⁸. A decisão foi a de recomendar a mudança da bula de nifedipina de ação curta, esclarecendo que a mesma não está indicada para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica e angina de peito instável. Por outro lado, a entidade declarou que os representantes do grupo de drogas de ação prolongada são seguros para uso em hipertensão arterial. Outra comunicação importante, originada pela publicação de inúmeros editoriais e artigos especiais sobre o tema no último semestre, foi editorial conjunto dos dois periódicos destacados na área de hipertensão arterial¹⁹, em que os autores requerem que o tema seja tratado com profissionalismo científico, decretando-se uma moratória até a publicação dos resultados dos estudos em andamento. A este ponto de vista me filio, destacando que a mesma se aplica tanto para os benefícios postulados, quanto para os potenciais efeitos adversos sugeridos.

Referências

1. McCarthy M - US NIH issues warning on nifedipine. *Lancet* 1995; 346: 589-90.
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al - The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): morbidity and mortality in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
3. Joint National Committee - The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med*. 1993; 153: 154-83.
4. The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee - 1993 guidelines for the management of mild hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 392-403.
5. Fuchs FD - Anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds - *Farmacologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1992: 410-25.
6. Muller JE, Morrison J, Stone PH et al - Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction. A randomized double-blind placebo-controlled comparison. *Circulation* 1984; 69: 740-7.
7. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC et al - Trial of early nifedipine treatment in patients with suspected myocardial infarction: the TRENT study. *Br Med J* 1986; 293: 1204-8.
8. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV - Nifedipine. Dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
9. Opie LH, Messerli FH - Nifedipine and mortality: grave defects in dossier. *Circulation* 1995; 92: 1068-72.
10. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al - Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423-9.
11. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al - The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
12. Furberg CD, Byington RP, Borhani NA, for the MIDAS Research Group - Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): design features. *Am J Med* 1989; 86(suppl 4A): 37-9.
13. Horton R - Spinning the risks and benefits of calcium antagonists. *Lancet* 1995; 346: 586-7.
14. Jackson G - Calcium antagonists: when the contents does not justify the headline. *BJCP* 1995; 49: 283-4.
15. MRC Working Party - Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *Br Med J* 1992; 304: 405-12.
16. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester P-O - Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *Lancet*. 1991; 338: 1281-5.
17. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group - Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
18. Bamett AA - FDA committee rules calcium-channel blockers safe. *Lancet* 1996; 347: 313.
19. Frolich ED, Zanchetti A - Antihypertensive therapy: safety and efficacy of drug and publications. *Hypertension* 1996; 27: 317-18.