

# Combinação de Anlodipino e Enalapril em Pacientes Hipertensos com Doença Coronariana

*Combination of Amlodipine and Enalapril in Hypertensive Patients with Coronary Disease*

Marcos Rienzo<sup>1</sup>, José Francisco Kerr Saraiva<sup>2</sup>, Paulo Roberto Nogueira<sup>3</sup>, Everli Pinheiro de Souza Gonçalves Gomes<sup>1</sup>, Miguel Antonio Moretti<sup>1</sup>, João Fernando Monteiro Ferreira<sup>1</sup>, Dikran Armagnajan<sup>4</sup>, Antonio de Pádua Mansur<sup>1</sup>, José Antonio Franchini Ramires<sup>1</sup>, Luiz Antonio Machado César<sup>1</sup>

Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas<sup>2</sup>, Campinas, SP; Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto<sup>3</sup>, São José do Rio Preto, SP; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia<sup>4</sup>, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Pacientes (pts) com doença coronariana (DAC) estável podem se beneficiar de menor pressão arterial (PA), conforme estudos recentes.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa anlodipino + enalapril, comparada a anlodipino na normalização da PA diastólica (PAD) ( $\leq 85$  mmHg), em pts com DAC e HAS.

**Métodos:** Estudo duplo-cego, randomizado, com dois grupos de pts com PAD  $\geq 90$  e  $< 110$  mmHg e DAC. Excluímos os com FEVE  $< 40\%$ ; sintomas de insuficiência cardíaca ou angina classe III e IV; doenças graves e PAD  $\geq 110$  mmHg durante o wash-out de quatro semanas, em uso só de atenolol. Após wash-out randomizamos para combinação (A) ou anlodipino (B) e seguimos de quatro em quatro semanas até 98 dias. As doses (mg) iniciais foram, respectivamente: A- 2,5/10 e B- 2,5, sendo incrementadas se PAD  $> 85$  mmHg, nas visitas. Estatística com  $\chi^2$ , Fischer e análise de variância, para  $p < 0,05$ .

**Resultados:** de 110 pts selecionados, randomizamos 72 (A= 32, B= 40). As reduções da PAD e da PA sistólica (PAS) foram intensas ( $p < 0,01$ ), mas sem diferenças entre os grupos em mmHg: PAS, A ( $127,7 \pm 13,4$ ) e B ( $125,3 \pm 12,6$ ) ( $p = 0,45$ ) e PAD, A ( $74,5 \pm 6,7$  mmHg) e B ( $75,5 \pm 6,7$  mmHg) ( $p = 0,32$ ). Houve menos edema de membros inferiores no A ( $7,1\%$  vs  $30,6\%$ ,  $p = 0,02$ ) no 98º dia.

**Conclusão:** A combinação fixa de enalapril com anlodipino, tal qual anlodipino isolado, em pts com DAC e HAS estágios I e II foi eficaz na normalização da pressão, adicionando bloqueio ao sistema renina-angiotensina. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 183-189)

**Palavras-chave:** Anlodipino, enalapril, hipertensão, doença da artéria coronariana.

## Summary

**Background:** Patients (pts) with stable coronary artery disease (CAD) can benefit from a decrease in the blood pressure (BP), according to recent studies.

**Objective:** To evaluate the efficacy and tolerability of the fixed combination: amlodipine + enalapril, when compared to amlodipine in the normalization of the diastolic arterial pressure (DAP) ( $\leq 85$  mmHg), in pts with CAD and systemic arterial hypertension (SAH).

**Methods:** Double-blind and randomized study, with two groups of pts with DAP  $\geq 90$  and  $< 110$  mmHg and CAD. Patients with left ventricular ejection fraction (LVEF)  $< 40\%$ , symptoms of heart failure or angina class III and IV, severe diseases and DAP  $\geq 110$  mmHg during the four-week wash-out with atenolol treatment alone, were excluded. After the wash-out, pts were randomly distributed for the use of the combination (A) or amlodipine (B) and were followed every four weeks up to 98 days. The initial doses (in mg) were, respectively: A- 2.5/10 and B- 2.5; the doses were increased when DAP  $> 85$  mmHg, at the visits. Statistical analysis was carried out with  $\chi^2$ , Fischer and analysis of variance, for  $p < 0.05$ .

**Results:** Of the 110 selected pts, 72 (A= 32, B= 40) were randomized. The decreases in DAP and systolic arterial pressure (SAP) were significant ( $p < 0.01$ ), but with no difference between the groups in mmHg: SAP, A ( $127.7 \pm 13.4$ ) and B ( $125.3 \pm 12.6$ ) ( $p = 0.45$ ) and DAP, A ( $74.5 \pm 6.7$  mmHg) and B ( $75.5 \pm 6.7$  mmHg) ( $p = 0.32$ ). Group A presented a lower incidence of lower-limb edema: (7.1% vs 30.6%,  $p = 0.02$ ) on the 98th day of follow-up.

**Conclusion:** The fixed combination of enalapril and amlodipine, as well as isolated amlodipine, was effective in the normalization of BP in pts with CAD and SAH stages I and II, adding blockage of the renin-angiotensin system. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 173-179)

**Key words:** amlodipine; enalapril; hypertension; coronary artery disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luiz Antônio Machado César •

Rua Constantino de Souza, 1580 - Campo Belo - 04605-004 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: [lucesar@cardiol.br](mailto:lucesar@cardiol.br), [dellucesar@incor.usp.br](mailto:dellucesar@incor.usp.br)

Artigo recebido em 28/03/08; revisado recebido em 19/05/08;

aceito em 12/06/08.

### Introdução

Os antagonistas dos canais de cálcio ( $ACa^{++}$ ) e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (iECA) estão dentre os anti-hipertensivos preferenciais para o tratamento da hipertensão arterial em portadores de doença coronariana (DAC) porque protegem os órgãos-alvo com baixa incidência de reações adversas<sup>1-3</sup>. Têm discreta influência no perfil metabólico e previnem fenômenos tróficos, como a hipertrofia muscular do ventrículo esquerdo e vascular<sup>4</sup>. Os iECA promovem redução de eventos coronarianos após infarto do miocárdio, na miocardiopatia isquêmica<sup>5</sup> e, nos últimos anos, os estudos HOPE<sup>6</sup> e EUROPA<sup>7</sup> mostraram redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável, em especial nos diabéticos. Por outro lado, os  $ACa^{++}$  di-hidropiridínicos promovem importante vasodilatação arterial e também são amplamente utilizados como antianginosos. Quando se trata de pacientes hipertensos com DAC, os derivados di-hidropiridínicos são uma opção importante<sup>8,9</sup>. As principais reações adversas destes anti-hipertensivos são: tosse induzida pelos iECA<sup>10</sup> e edema de membros inferiores pelos  $ACa^{++}$ . O edema de membros inferiores, que pode ocorrer com o uso dos  $ACa^{++}$  di-hidropiridínicos, resulta do menor gradiente de pressão arteriovenoso nos capilares sanguíneos<sup>11</sup>. Este tipo de edema em geral não responde aos diuréticos. Para redução do edema associa-se freqüentemente os iECA, que promovem a venodilatação. Portanto, a associação de iECA com  $ACa^{++}$  pode resultar em melhor controle pressórico com menor edema de membros inferiores<sup>12</sup>, em que pese o aparecimento de tosse. Este estudo objetivou avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação anlodipino e enalapril (SINERGEN®) em dose fixa, utilizando formulação galênica única, comparado com o anlodipino, no controle da pressão arterial de pacientes hipertensos com DAC estável.

### Métodos

Estudo de fase IV, randomizado, multicêntrico e duplo-cego, foi realizado entre janeiro de 2002 a setembro de 2005. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética de todas as Instituições participantes e os pacientes selecionados assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Critérios de inclusão

História de HAS estágios I e II (90mmHg  $\leq$  pressão arterial diastólica (PAD) < 110mmHg) somente em uso de betabloqueador no momento da randomização; idade entre 21 e 80 anos; DAC confirmada por cineangiocoronariografia, com comprometimento de pelo menos 50% de redução do lúmen de um dos ramos principais, em seu terço proximal ou médio e história de angina estável.

#### Critérios de exclusão

Gravidez ou não uso de métodos anticoncepcionais comprovadamente eficazes; HAS estágio III ou maligna; PAD  $\geq$  110mmHg em qualquer momento do período de wash-out; disfunção sistólica ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq$  40%, medida ao ecocardiograma transtorácico; insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe

funcional III ou IV da *New York Heart Association*<sup>13</sup>; angina do peito classe funcional III ou IV da *Canadian Cardiovascular Society*<sup>14</sup>; síndrome isquêmica miocárdica instável nos últimos seis meses; insuficiência renal crônica com creatinina > 2,0mg/dl; doença hepática ativa ou estágio final; hiper (> 5,5mEq/l) ou hipocalemia (< 3,5 mEq/l); neoplasias em tratamento; discrasias sanguíneas clinicamente manifestas; bloqueio do ramo esquerdo ao eletrocardiograma (ECG) ou outras situações que impossibilitassem a análise do segmento ST durante o esforço; uso concomitante de medicamentos que pudessem interferir com a medicação do estudo; história prévia de ineficácia aos fármacos em teste no estudo; uso de alfa-bloqueador para hiperplasia benigna da próstata; índice de massa corpórea > 35kg/m<sup>2</sup>; e ter participado de qualquer outro ensaio clínico nos últimos trinta dias que antecederam o ingresso neste estudo.

#### Desenho do estudo

Após o período de wash-out de 21 dias, período no qual os pacientes foram vistos semanalmente e no qual ficaram sem as medicações anti-hipertensivas previamente utilizadas, exceto atenolol, estes foram randomizados em dois grupos. O Grupo A recebeu a combinação fixa anlodipino e enalapril. Já o Grupo B recebeu anlodipino por 98 dias. Durante o seguimento, foram feitas quatro visitas médicas, e em cada uma delas se fez três medidas da pressão arterial nas posições supina e ortostática, com esfigmomanômetro aneróide da marca *Tycos Welch Allyn*® (Skaneateles Falls, NY, USA) com braçadeira de adulto número 11, calibrado e aferido anualmente pelo INMETRO. Considerou-se como sistólica e diastólica os valores da pressão quando se auscultava a primeira e a quinta fase dos sons de Korotkoff<sup>15</sup>. Cada medida foi realizada após descanso de pelo menos cinco minutos em cada uma das posições, e com mais de um minuto de diferença entre cada medida, sendo que para efeito de eficácia, considerou-se a menor medida da PAD obtida.

#### Ajuste de dose

As doses das medicações foram aumentadas quando a PAD era  $\geq$  85 mmHg. No Grupo A, as doses fixas foram, respectivamente: anlodipino 2,5mg + enalapril 10mg, anlodipino 5mg + enalapril 10mg, e anlodipino 5mg + enalapril 20mg. No Grupo B, as doses foram, respectivamente: anlodipino 2,5mg, 5mg, ou 10mg, e em ambos os grupos as doses foram únicas e diárias. Associou-se hidroclorotiazida 12,5mg ao dia para redução da PAD na vigência de doses máximas, na penúltima visita do estudo. Na randomização e na última visita do período estudado, todos os pacientes foram submetidos a ECG de doze derivações e análise laboratorial.

#### Métodos estatísticos

Os dados da avaliação inicial, de eficácia e de segurança foram resumidos por estatísticas descritivas por grupo de tratamento, levando-se em conta a análise por intenção de tratamento. A eficácia anti-hipertensiva foi avaliada considerando-se:

a) percentual de pacientes que ao final do estudo

apresentaram níveis tensionais diastólicos na posição supina  $\leq 85$  mmHg (Critério 1);

**b)** a este percentual foi somado o percentual de pacientes, que, embora não tendo a pressão normalizada de acordo com o critério acima, obtiveram ao final do estudo redução na pressão arterial diastólica supina  $\geq 10$  mmHg (Critério 2).

Os grupos de estudo foram comparados pelo teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher em relação às variáveis qualitativas, enquanto que as variáveis quantitativas foram comparadas por análise de variância para medidas repetidas. O nível de significância foi de 0,05 (alfa=5%).

## Resultados

Foram randomizados 72 pacientes de um total de 110 pacientes selecionados. Dentre os 38 pacientes não incluídos durante o período de seleção, 36 pacientes foram invalidados devido à violação de protocolo e um foi retirado por falta de adesão na fase de wash-out (Figura 1). As características clínicas iniciais dos pacientes encontram-se na Tabela 1. Observou-se, no Grupo A, maior prevalência de diabetes melito (6,3% vs 0%;  $p=0,04$ ) e dislipidemia (65,6% vs 42,5%;  $p= 0,05$ ). Durante o seguimento houve quatro pacientes retirados do estudo por eventos adversos, sendo um no grupo A e três no Grupo B, e mais quatro por falta de adesão ao tratamento (três no A e um no B).

Após os 98 dias, não houve diferenças significativas entre os Grupos A e B em relação aos critérios 1 e 2 de efetividade para as pressões, sistólica ( $127,7 \pm 13,4$  vs  $125,3 \pm 12,6$  mmHg;  $p= 0,45$ ) e diastólica ( $74,5 \pm 6,7$  vs  $75,5 \pm 6,7$  mmHg;  $p= 0,32$ ) (Figuras 2 e 3), e para a frequência cardíaca. Considerando-se o critério 1, trinta pacientes (93,8%) no A e 38 (95%) no B

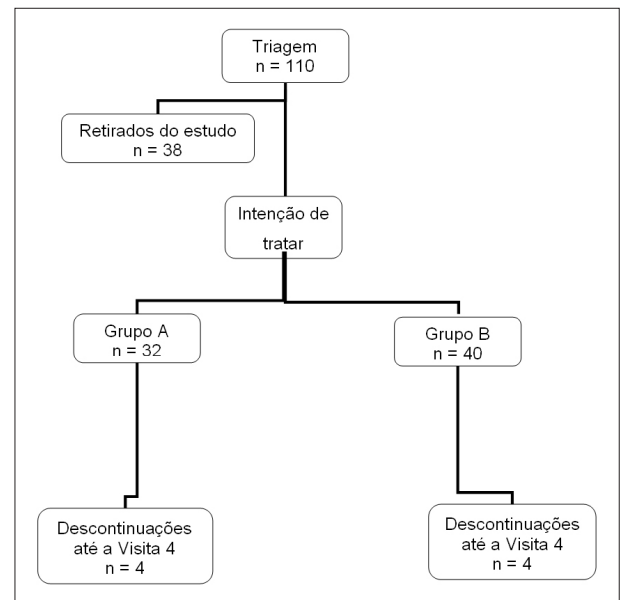


Fig. 1 - Organograma do estudo a partir da seleção, nas várias visitas e as perdas ao longo do tempo.

atingiram-no. Com relação ao critério 2, isso ocorreu em 31 e em 39 pacientes (96,9% e 97,5%), respectivamente nos grupos A e B. ( $p=1,00$  para ambos os critérios).

Durante a evolução houve a detecção de eventos adversos, os quais estão computados por paciente na tabela 2, sem se observar diferenças estatisticamente significantes no total, embora com maior incidência de tosse no grupo A (6,2% vs 2,5%,  $p=$

Tabela 1 - Características iniciais dos grupos no momento da randomização

	Grupo A (n= 32)	Grupo B (n=40)	P
	em %		
Gênero Masculino	71,9	70,0	0,86
Tabagismo	12,5	30,0	0,08
Consumo de bebidas alcoólicas	6,3	5,0	1,00
Atividade Física	50,0	37,5	0,29
Dislipidemia	65,6	42,5	0,05
Diabete	6,3	0,0	0,04
Obesos, por IMC $\geq 30,0$	0,0	2,5	0,99
HAS estágio II	56,3	62,5	0,59
	em média $\pm$ DP*		
Idade (anos)	60,8 $\pm$ 8,5	60,4 $\pm$ 7,9	0,82
Tempo de HAS† (anos)	10,8 $\pm$ 8,3	11,8 $\pm$ 8,5	0,55
Tempo de DAC‡ (anos)	4,0 $\pm$ 3,2	4,6 $\pm$ 3,7	0,61
PAS§ supina (mmHg)	145,1 $\pm$ 10,8	152,8 $\pm$ 13,2	0,07
PAD// supina (mmHg)	93,8 $\pm$ 3,1	94,5 $\pm$ 3,1	0,08
IMC¶ (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 $\pm$ 3,4	27,7 $\pm$ 3,2	0,56

\* desvio padrão, † hipertensão arterial sistêmica, ‡ doença arterial coronariana, § pressão arterial sistólica, // pressão arterial diastólica, ¶ índice de massa corporal.

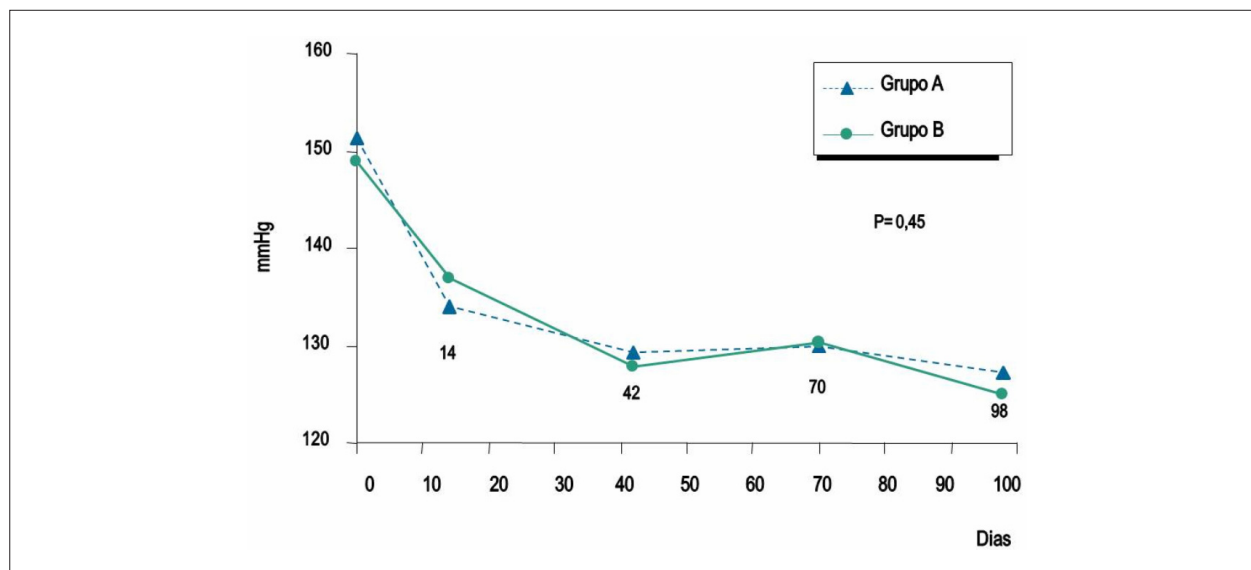


Fig. 2 - Médias da pressão arterial sistólica, na posição supina, nos Grupos A (combinação) e B (anlodipino), ao longo do estudo.

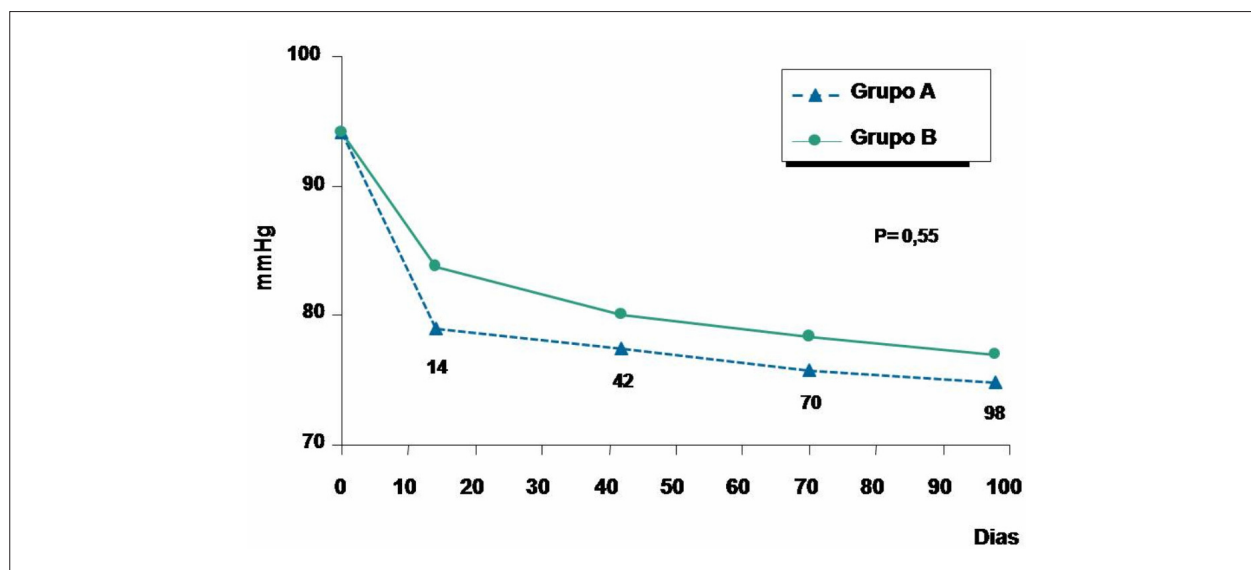


Fig. 3 - Médias da pressão arterial diastólica, na posição supina, nos Grupos A (combinação) e B (anlodipino), ao longo do período do estudo.

0,58). Todavia, no final das 14 semanas, observou-se maior incidência de edema de membros inferiores no grupo B (7,1% vs 30,6%;  $p=0,02$ ) (Tabela 3); o mesmo já tendo sido observado na 10ª semana (10% vs 30,6%;  $p=0,04$ ), embora não tenha havido diferenças estatisticamente significantes nas outras visitas. Observa-se também a diminuição do número de pacientes em seguimento a cada visita. Em relação à frequência da necessidade de ajuste de dose da medicação anti-hipertensiva, não houve diferença entre os grupos, sendo a dose média utilizada diária de anlodipino maior no grupo que só recebeu anlodipino (3,8 vs 5,6 mg). O mesmo ocorreu, quando se avaliou a necessidade de adição da hidroclorotiazida, em cinco (17,9%) pacientes no Grupo A e em seis (20,0%) no Grupo B. Nenhum óbito ocorreu até a 14ª semana de estudo.

Tabela 2 - Eventos adversos cumulativos em todo o estudo

Eventos Adversos	Grupo A	Grupo B	Comparação valor de p
	n (%)	n (%)	
Não	21 (60,7)	22 (65,0)	0,45
Sim	11 (39,3)	18 (45,0)	
Cefaléia	2 (6,2)	2 (5,0)	
Edema	7 (12,5)	11 (22,5)	
Tosse	2 (6,2)	1 (2,5)	
Outros	2 (6,2)	6 (15,0)	
Total	32 (100,0)	40 (100,0)	

**Tabela 3 - Presença de edema em membros inferiores em cada visita de seguimento**

Edema de Membros inferiores	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Comparação valor de p
<b>Dia 0</b>	(n= 32)	(n= 40)	
Sim	1 (3,1)	2 (5,0)	1,00
Não	31 (96,9)	38 (95,0)	
<b>Dia 14 – n (%)</b>	(n = 32)	(n = 38)	
Sim	3 (9,4)	6 (15,4)	0,50
Não	29 (90,6)	33 (84,6)	
<b>Dia 42</b>	(n = 32)	(n = 38)	
Sim	6 (18,8)	5 (13,2)	0,52
Não	26 (81,3)	33 (86,8)	
<b>Dia 70</b>	(n = 30)	(n = 36)	
Sim	3 (10,0)	11 (30,6)	0,04
Não	27 (90,0)	25 (69,4)	
<b>Dia 98</b>	(n = 28)	(n = 36)	
Sim	2 (7,1)	11 (30,6)	0,02
Não	26 (92,9)	25 (69,4)	

## Discussão

No nosso estudo, observamos uma redução média na PAS do Grupo A (enalapril+anlodipino) de 20 mmHg (de 145,1 para 124,7 mmHg) e do Grupo B (anlodipino) de 27 mmHg (de 152,8 para 125,3 mmHg). Embora com queda maior no Grupo B, os valores ficaram muito próximos no final (124,7 vs 125,3 mmHg) e abaixo dos 130 mmHg, como desejado e proposto nas nossas diretrizes<sup>15</sup>. Quanto à redução média na PAD observamos, em ambos os grupos, 19 mmHg de diminuição. A dose média diária de anlodipino utilizada foi maior no grupo que só recebeu anlodipino (3,8 vs 5,6 mg), demonstrando que a associação de enalapril de fato proporcionou adição de efeito anti-hipertensivo aos pacientes do Grupo A. Isto também pode explicar a menor incidência de edema de membros inferiores no grupo da combinação de fármacos, conforme constatamos, porque a dose menor do anlodipino e o efeito vasodilatador arterial e também venoso do iECA possibilitam essa menor incidência de edema. Por outro lado, devemos ter em conta a importância que há em se bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com ganhos que vão muito além da redução da pressão arterial e especialmente em populações de maior risco, caso dos pacientes com DAC. Portanto, esses resultados devem ser entendidos dentro do quadro atual de possibilidades de tratamento da HAS. Sabemos que o risco de doenças cardiovasculares em pacientes hipertensos é reduzido com o tratamento eficiente da HAS. A redução da morbi-mortalidade cardiovascular observada nos últimos 50 anos pode ser atribuída, em grande parte, a uma maior disponibilidade e utilização das medicações anti-hipertensivas. Estudos randomizados avaliados em meta-análise mostraram que a redução da PA resulta em rápidas reduções no risco cardiovascular<sup>16</sup>. Por exemplo, uma redução de 10 mmHg na PAS ou 5 mmHg na PAD pode corresponder a 50 ou 60%

de redução no risco de morte por acidente vascular cerebral (AVC) e aproximadamente 40 a 50% menor risco de morte por DAC ou outras causas cardiovasculares em pacientes de meia idade, o que também pode ser observado nos pacientes mais idosos, porém com magnitude menor<sup>17</sup>. Em pacientes com mais de 85 anos, há observações de que a redução na PA reduz a mortalidade por AVC, porém o mesmo não ocorre com a mortalidade por outras causas cardiovasculares<sup>18</sup>. Estudo prospectivo com 960 mil pacientes demonstrou que, considerando o intervalo de PA entre 115 x 75 e 185 x 115 mmHg, para cada 20 mmHg de elevação na PAS (ou 10 mmHg de elevação na PAD), o risco de morte por DAC ou AVC praticamente dobra<sup>19</sup>. Nossos resultados mostram que a combinação de fármacos consegue reduzir os valores de pressão para essas faixas a ponto de proporcionar, em tese, os mesmos benefícios observados nesta metanálise<sup>19</sup>. Também está estabelecido que os betabloqueadores são fármacos de escolha no tratamento de pacientes portadores de DAC, com ou sem HAS. Eles têm a capacidade de melhorar a isquemia e aliviar a angina, através dos seus efeitos inotrópico e cronotrópico negativos. Além disso, melhoram a perfusão coronariana pelo aumento do tempo de enchimento diastólico gerado pela redução na frequência cardíaca e inibem a liberação de renina pelo aparelho justa-glomerular. Desta forma, são considerados como base da terapêutica para portadores de DAC<sup>20</sup>, o que foi contemplado em nosso estudo. Ao lado disto, o benefício do uso dos iECA nos pacientes portadores de DAC ou naqueles indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, já está amplamente estabelecido por vários estudos, entre eles os estudos SAVE<sup>5</sup>, HOPE<sup>6</sup>, e EUROPA<sup>7</sup>, nos quais se observou redução de eventos cardiovasculares maiores neste grupo de pacientes. Estas evidências fazem com que a prescrição de um iECA seja ao menos classe IIa, segundo nossas diretrizes<sup>20</sup> embora já seja classe Ia com nível de evidência A na diretriz europeia<sup>21</sup> para tratamento de pacientes com DAC e HAS. Desta forma, o uso de um iECA, como na combinação por nós utilizada, traz benefício que é somatório à redução da pressão arterial. Por outra perspectiva, considerando o anlodipino no estudo CAMELOT<sup>22</sup>, que comparou enalapril ou anlodipino ao placebo em pacientes portadores de DAC, dos quais 60% apresentavam história de hipertensão, houve uma frequência menor de eventos cardiovasculares no grupo anlodipino, inclusive com redução da progressão da aterosclerose neste grupo quando comparado aos demais, o que se demonstrou no sub-estudo que avaliou a doença coronariana através da ultrassonografia intravascular<sup>23</sup>. Isto coloca o anlodipino como opção interessante nos pacientes com DAC, pois, além de propriedades intensas para reduzir a pressão arterial, como demonstrado também no estudo VALUE<sup>24</sup>, que comparou valsartana com anlodipino em mais de 15 mil pacientes portadores de HAS e com alto risco de eventos cardiovasculares (46% deles apresentavam DAC), este fármaco também proporcionou menor incidência de IAM, embora com maior número de casos diagnosticados de DM durante o seguimento de 4,2 anos. Por fim, meta-análise sistematizada<sup>25</sup> com a premissa de avaliar o valor da combinação de fármacos no tratamento da HAS, após analisar 354 estudos randomizados de tratamento, evidenciou alguns achados que merecem destaque, como seguem:



## Artigo Original

1) A redução da PA, utilizando-se metade da dose convencional de determinado fármaco, foi somente 20% a menos daquela observada quando se utilizou a dose padrão, porém a incidência de eventos adversos foi muito menos freqüente;

2) A eficácia dos fármacos em combinação mostrou ser aditiva, mas a prevalência de eventos adversos não teve o mesmo comportamento, sendo muito menor; e

3) Três fármacos em combinação, na metade de suas doses padrão, pela redução conseguida na PA, potencialmente reduzem o risco de AVC em 63% e de eventos coronarianos em 46%.

### Conclusão

A combinação fixa de enalapril e anlodipino (SINERGEN®), comparada ao anlodipino em pacientes portadores de DAC e HAS estágios I e II é eficaz na redução da PA, com menor incidência de efeitos colaterais, como edema dos membros inferiores, o que pode traduzir-se em maior aderência ao tratamento e, conseqüentemente, em redução na taxa de eventos maiores cardiovasculares neste grupo de pacientes. Associadamente, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona é importante nesses pacientes e deve acrescentar outros benefícios além da redução da PA, o que parece não ocorrer com o uso isolado do anlodipino. Como limitação a essa conclusão, temos que ressaltar o pequeno número de pacientes avaliados, mas o desenho do estudo permite mostrar o quão eficaz foram os tratamentos, sob rigoroso acompanhamento.

### Agradecimentos

Este estudo teve o suporte financeiro dos laboratórios

Biosintética-Aché, e contou com a participação dos seguintes investigadores principais e respectivos centros:

Denilson Albuquerque - Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Dikran Armaganijan - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Iran Castro - Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

José Francisco K. Saraiva - Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

José Pérciles Esteves - Hospital Português, Salvador.

Luiz A. M. César - coordenador nacional do estudo - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - departamento de cardiopneumologia - (InCor), São Paulo.

Otávio R. Coelho - UNICAMP

Paulo Roberto Nogueira - Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto.

Renato Vaz - Instituto de Cardiologia de Porto Alegre.

### Potencial Conflito de Interesses

Há potencial conflito de interesses, pois o estudo foi patrocinado pela empresa Biosintética-Aché

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Biosintética-Aché.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
2. Poulter N, Wedel H, Dahlöf B, Sever P, Beevers D, Caulfield M, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
3. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen J, et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 817-22.
4. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996; 275: 1507-13.
5. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992; 327: 669-77.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study [published correction appears in *N Engl J Med*. 2000;342:1376]. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53.
7. Fox KM. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362: 782-8.
8. Rosendorff C. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1535-41.
9. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 191-9.
10. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 234-42.

11. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens*. (Greenwich) 2003; 5: 330-5.
12. Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens*. (Greenwich) 2003; 5: 291-4,297.
13. Harvey RM, Doyle EF, Ellis K, Farber SJ, Ferrer MI, Fischel EE, et al. Major changes made by the criteria committee New York heart association. *Circulation*. 1974; 49: 390.
14. Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation*. 1976; 54: 522-3.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89: e24-e79.
16. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000; 356: 1955-64.
17. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RCJ, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006; 24: 287-92.
18. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al, on behalf of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group: results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003; 21: 2409-17.
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration: age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83(supl 2): 1-40.
21. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buzman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341-81.
22. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 2217-26.
23. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 833-8.
24. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, Brunner H, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-31.
25. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ*. 2003; 326: 1427-31.