

Combinación de Amlodipino y Enalapril en Pacientes Hipertensos con Enfermedad Coronaria

Marcos Rienzo¹, José Francisco Kerr Saraiva², Paulo Roberto Nogueira³, Everli Pinheiro de Souza Gonçalves Gomes¹, Miguel Antonio Moretti¹, João Fernando Monteiro Ferreira¹, Dikran Armagnajian⁴, Antonio de Pádua Mansur¹, José Antonio Franchini Ramires¹, Luiz Antonio Machado César¹

Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)¹, São Paulo, SP; Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas², Campinas, SP; Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto³, São José do Rio Preto, SP; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia⁴, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Pacientes (pts) con enfermedad coronaria (EAC) estable pueden beneficiarse con una menor presión arterial (PA), de acuerdo con estudios recientes.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la tolerancia de la combinación fija amlodipino + enalapril, comparada a el amlodipino en la normalización de la PA diastólica (PAD) (≤ 85 mmHg), en pts con EAC y HAS.

Métodos: Estudio doble ciego, randomizado, con dos grupos de pts con PAD ≥ 90 y < 110 mmHg y EAC. Excluimos a los pts con FEVI $< 40\%$; síntomas de insuficiencia cardiaca o angina clase III y IV; enfermedades graves y PAD ≥ 110 mmHg durante el wash-out de cuatro semanas, en uso sólo de atenolol. Después del wash-out randomizamos para combinación (A) o amlodipino (B) y seguimos de cuatro en cuatro semanas hasta 98 días. Las dosis (mg) iniciales fueron, respectivamente: A- 2,5/10 y B- 2,5, siendo incrementadas si PAD > 85 mmHg, en las visitas. Estadística con χ^2 , Fischer y análisis de varianza, para $p < 0,05$.

Resultados: De un total de 110 pts seleccionados, randomizamos a 72 (A= 32, B= 40). Las reducción de la PAD y de la PA sistólica (PAS) fueron intensas ($p < 0,01$), pero sin diferencias entre los grupos en mmHg: PAS, A ($127,7 \pm 13,4$) y B ($125,3 \pm 12,6$) ($p = 0,45$) y PAD, A ($74,5 \pm 6,7$ mmHg) y B ($75,5 \pm 6,7$ mmHg) ($p = 0,32$). Se registró menos edema de miembros inferiores en el A (7,1% vs 30,6%, $p = 0,02$) en el 98º día.

Conclusión: La combinación fija de enalapril con amlodipino, tal como el amlodipino aislado, en pts con EAC y HAS estadios I y II fue eficaz en la normalización de la presión, agregando un bloqueo al sistema renina-angiotensina. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3):177-183)

Palabras clave: amlodipino/amlodipina, enalapril, hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria.

Introducción

Los antagonistas de los canales de calcio (ACa^{++}) y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I (iECA) están entre los antihipertensivos preferenciales para el tratamiento de la hipertensión arterial en portadores de enfermedad coronaria (EAC) porque protegen los órganos blanco con baja incidencia de reacciones adversas¹⁻³. Tiene influencia discreta en el perfil metabólico y previenen fenómenos tróficos, como la hipertrofia muscular del ventrículo izquierdo y vascular⁴. Los iECA promueven la reducción de eventos coronarios después del infarto de miocardio, en la miocardiopatía isquémica⁵, y en los últimos años, los estudios HOPE⁶ y EUROPA⁷ mostraron una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC estable, en especial

en los diabéticos. Por otro lado, los ACa^{++} dihidropiridínicos promueven una importante vasodilatación arterial y también son ampliamente utilizados como antianginosos. Cuando se trata de pacientes hipertensos con EAC, los derivados dihidropiridínicos son una opción importante^{8,9}. Las principales reacciones adversas de estos antihipertensivos son: tos inducida por los iECA¹⁰ y edema de miembros inferiores por los ACa^{++} . El edema de miembros inferiores, que puede ocurrir con el uso de los ACa^{++} dihidropiridínicos, resulta del menor gradiente de presión arteriovenoso en los capilares sanguíneos¹¹. Este tipo de edema en general no responde a los diuréticos. Para reducción del edema se asocian frecuentemente los iECA, que promueven la venodilatación. Por lo tanto, la asociación de iECA con ACa^{++} puede resultar en un mejor control de presión con menor edema de miembros inferiores¹², en que pese el apareamiento de tos. Este estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la tolerancia de la combinación amlodipino y enalapril (SINERGEN®) en dosis fija, utilizando formulación galénica única, comparado con el amlodipino, en el control de la presión arterial de pacientes hipertensos con EAC estable.

Correspondencia: Luiz Antônio Machado César •

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

E-mail: lucesar@cardiol.br, dcllucesar@incor.usp.br

Artículo recibido el 28/03/08; revisado recibido el 19/05/08;

aceptado el 12/06/08.

Casuística y métodos

Estudio de la fase IV, randomizado, multicéntrico y doble ciego, se realizó entre enero de 2002 y septiembre de 2005. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de todas las Instituciones participantes y los pacientes seleccionados firmaron el formulario de consentimiento informado.

Criterios de inclusión

Historia de HAS estadios I y II [90mmHg \leq presión arterial diastólica (PAD) < 110mmHg] solamente en uso de betabloqueante al momento de la randomización; edad entre 21 y 80 años; EAC confirmada con cineangiografía, con compromiso de por lo menos un 50% de reducción del lumen de una de las ramas principales en su tercio proximal o medio, e historia de angina estable.

Criterios de exclusión

Embarazo o no uso de métodos anticonceptivos comprobadamente eficaces; HAS estado III o maligna; PAD \geq 110mmHg en cualquier momento del período de wash-out; disfunción sistólica ventricular izquierda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%, medida en ecocardiograma transtorácico; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clase funcional III ó IV de la *New York Heart Association*¹³; angina de pecho clase funcional III ó IV de la *Canadian Cardiovascular Society*¹⁴; síndrome isquémico miocárdico inestable en los últimos seis meses; insuficiencia renal crónica con creatinina > 2,0mg/dL; enfermedad hepática activa o estadio final; hiper (> 5,5mEq/L) o hipocalemia (< 3,5 mEq/L); neoplasias en tratamiento; discrasias sanguíneas clínicamente manifiestas; bloqueo de la rama izquierda al electrocardiograma (ECG) u otras situaciones que imposibilitaran el análisis del segmento ST durante el esfuerzo; uso concomitante de medicamentos que pudieran interferir con la medicación del estudio; historia previa de ineficacia a los fármacos en tesis en el estudio; uso de alfabloqueante para hiperplasia benigna de próstata; índice de masa corporal > 35kg/m²; y haber participado en cualquier otro ensayo clínico en los últimos treinta días que antecedieron al ingreso en este estudio.

Diseño del estudio

Después del período de wash-out de 21 días, período en el cual los pacientes fueron vistos semanalmente y quedaron sin las medicaciones antihipertensivas previamente utilizadas, excepto el atenolol, éstos fueron randomizados en dos grupos. El Grupo A recibió la combinación fija amlodipino y enalapril. Ya el Grupo B recibió amlodipino por 98 días. Durante el seguimiento, se realizaron cuatro visitas médicas, y en cada una de ellas se realizaron tres medidas de la presión arterial en las posiciones supina y ortostática, con esfigmomanómetro aneroide de la marca *Tycos Welch Allyn®* (Skaneateles Falls, NY, USA) con abrazadera de adulto número 11, calibrado y verificado anualmente por el INMETRO. Se consideró como sistólica y diastólica los valores de presión cuando se auscultaba la primera y la quinta fase de los sonidos de Korotkoff¹⁵. Cada medida se realizó después de un descanso de por lo menos cinco minutos en cada una de las posiciones,

y con más de un minuto de diferencia entre cada medida, siendo que a efectos de eficacia, se consideró la menor medida de la PAD obtenida.

Ajuste de la dosis

Las dosis de las medicaciones se aumentaron cuando la PAD era \geq 85 mmHg. En el Grupo A, las dosis fijas fueron, respectivamente: amlodipino 2,5mg + enalapril 10mg, amlodipino 5mg + enalapril 10mg, y amlodipino 5mg + enalapril 20mg. En el Grupo B, las dosis fueron, respectivamente: amlodipino 2,5mg, 5mg ó 10mg, y en ambos grupos las dosis fueron únicas y diarias. Se asoció hidroclorotiazida 12,5mg al día para la reducción de la PAD en la vigencia de dosis máximas, en la penúltima visita del estudio. En la randomización y en la última visita del período estudiado, todos los pacientes fueron sometidos a ECG de doce derivaciones y análisis de laboratorio.

Métodos estadísticos

Los datos de la evaluación inicial, de eficacia y de seguridad se resumieron por estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento, tomándose en cuenta el análisis por intención de tratamiento. La eficacia antihipertensiva se evaluó considerando:

- Porcentaje de pacientes que al final del estudio presentaron niveles tensionales diastólicos en la posición supina \leq 85 mmHg (Criterio 1);
- A este porcentaje se le sumó el porcentaje de pacientes que, aun no teniendo la presión normalizada de acuerdo con el criterio anterior, obtuvieron al final del estudio una reducción en la presión arterial diastólica supina \geq 10 mmHg (Criterio 2).

Los grupos de estudio se compararon por la Prueba Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher con relación a las variables cualitativas, mientras que las variables cuantitativas se compararon por análisis de varianza para medidas repetidas. El nivel de significancia fue de 0,05 (alfa=5%).

Resultados

Se randomizaron a 72 pacientes de un total de 110 pacientes seleccionados. Entre los 38 pacientes no incluidos durante el período de selección, 36 pacientes fueron invalidados debido a la violación de protocolo y uno fue retirado por falta de adhesión en la fase de wash-out (Figura 1). Las características clínicas iniciales de los pacientes se encuentran en la Tabla 1. Se observó, en el Grupo A, una mayor prevalencia de diabetes mellitus (6,3% vs 0%; $p=0,04$) y dislipidemia (65,6% vs 42,5%; $p=0,05$). Durante el seguimiento hubo cuatro pacientes retirados del estudio por eventos adversos, siendo uno en el grupo A y tres en el Grupo B, y cuatro más por falta de adhesión al tratamiento (tres en el A y uno en el B).

Después de 98 días no hubo diferencias significativas entre los Grupos A y B con relación a los criterios 1 y 2 de efectividad para las presiones, sistólica ($127,7 \pm 13,4$ vs $125,3 \pm 12,6$ mmHg; $p=0,45$) y diastólica ($74,5 \pm 6,7$ vs $75,5 \pm 6,7$ mmHg; $p=0,32$) (Figuras 2 y 3), y para la frecuencia

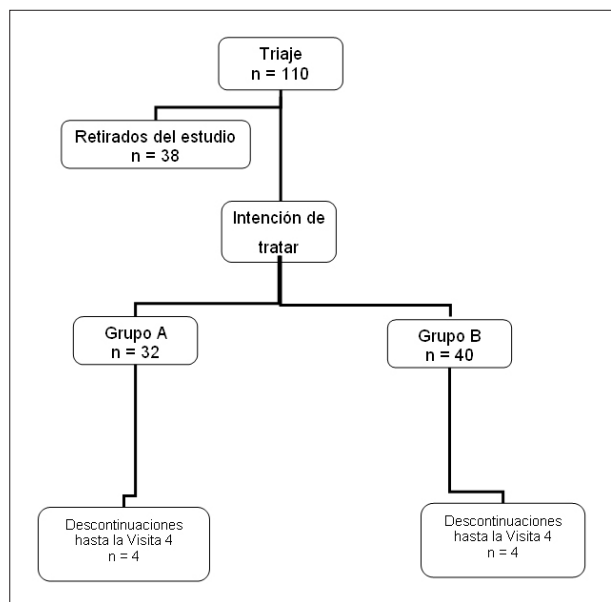


Figure 1 - Organigrama del estudio a partir de la selección, en las varias visitas y las pérdidas a lo largo del tiempo.

cardiaca. Considerándose el criterio 1, treinta pacientes (93,8%) en el A y 38 (95%) en el B lo alcanzaron. Con relación al criterio 2, ello ocurrió en 31 y en 39 pacientes (96,9% y 97,5%), respectivamente en los grupos A y B. (p=1,00 para ambos criterios).

Durante la evolución hubo detección de efectos adversos, los cuales están computados por paciente en la tabla 2, sin ser observadas diferencias estadísticamente significantes en el total, aunque con mayor incidencia de tos en el grupo A (6,2% vs 2,5%, p=0,58). Por otra parte, al final de las 14 semanas, se observó una mayor incidencia de edema de miembros inferiores en el grupo B (7,1% vs 30,6%; p= 0,02) (Tabla 3); lo mismo ya había sido observado en la 10ª semana (10% vs 30,6%; p= 0,04), aunque no haya habido diferencias estadísticamente significantes en otras visitas. Se observa también una disminución del número de pacientes en seguimiento a cada visita. Con relación a la frecuencia de la necesidad de ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva, no hubo diferencia entre los grupos, siendo la dosis promedio utilizada diaria de amlodipino mayor en el grupo que sólo recibió amlodipino (3,8 vs 5,6 mg). Lo mismo ocurrió cuando se evaluó la necesidad de agregado de hidroclorotiazida, en cinco (17,9%) pacientes en el Grupo A y en seis (20,0%) en el Grupo B. No ocurrió ningún óbito hasta la 14ª semana de estudio.

Discusión

En nuestro estudio observamos una reducción promedio en la PAS del Grupo A (enalapril+amlodipino) de 20 mmHg (de 145,1 para 124,7 mmHg) y del Grupo B (amlodipino) de 27 mmHg (de 152,8 para 125,3 mmHg). Aunque la disminución fue mayor en el Grupo B, los valores estuvieron muy próximos al final (124,7 vs 125,3 mmHg) y por debajo de los 130 mmHg, como fuera deseado y propuestos en

Tabla 1 – Características iniciales de los grupos al momento de la selección aleatoria

	Grupo A (N= 32)	Grupo B (N=40)	P
en %			
Género Masculino	71,9	70,0	0,86
Tabaquismo	12,5	30,0	0,08
Consumo de bebidas alcohólicas	6,3	5,0	1,00
Actividad Física	50,0	37,5	0,29
Dislipidemia	65,6	42,5	0,05
Diabetes	6,3	0,0	0,04
Obesos, por IMC \geq 30,0	0,0	2,5	0,99
HAS estadio II	56,3	62,5	0,59
en promedio \pm DP*			
Edad (años)	60,8 \pm 8,5	60,4 \pm 7,9	0,82
Tiempo de HAS† (años)	10,8 \pm 8,3	11,8 \pm 8,5	0,55
Tiempo de EAC‡ (años)	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 ²)	27,2 \pm 3,4	27,7 \pm 3,2	0,56

* Desviación estándar, † hipertensión arterial sistémica, ‡ enfermedad arterial coronaria, § presión arterial sistólica, // presión arterial diastólica, ¶ índice de masa corporal.

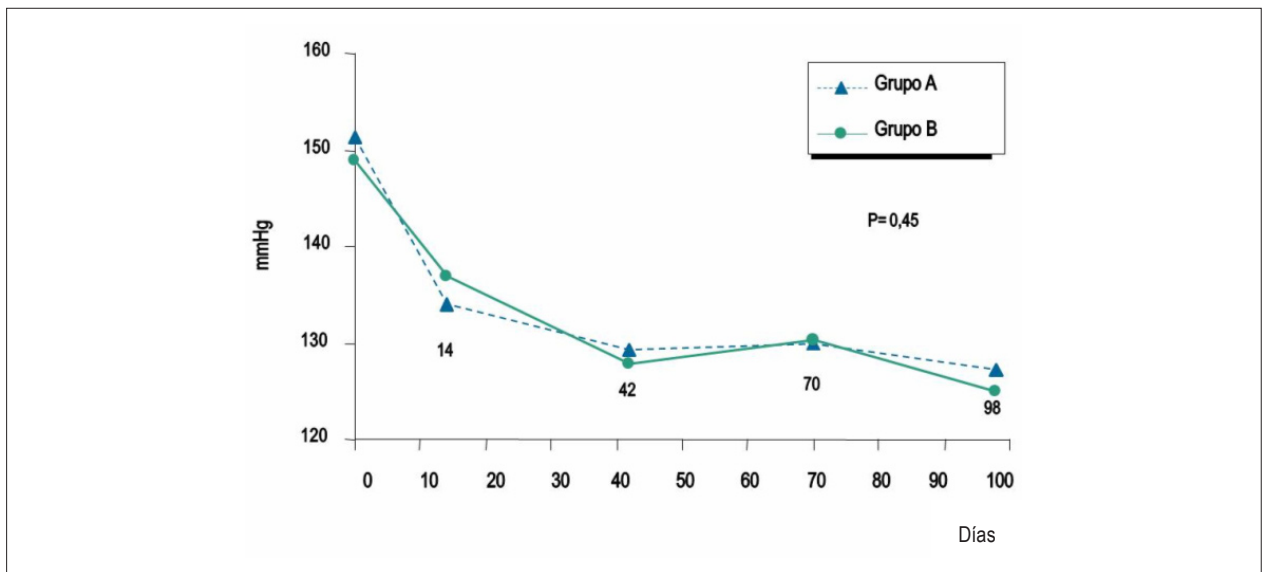


Figura 2 - Promedios de la presión arterial sistólica, en la posición supina, en los Grupos A (combinación) y B (amlodipino), durante el estudio.

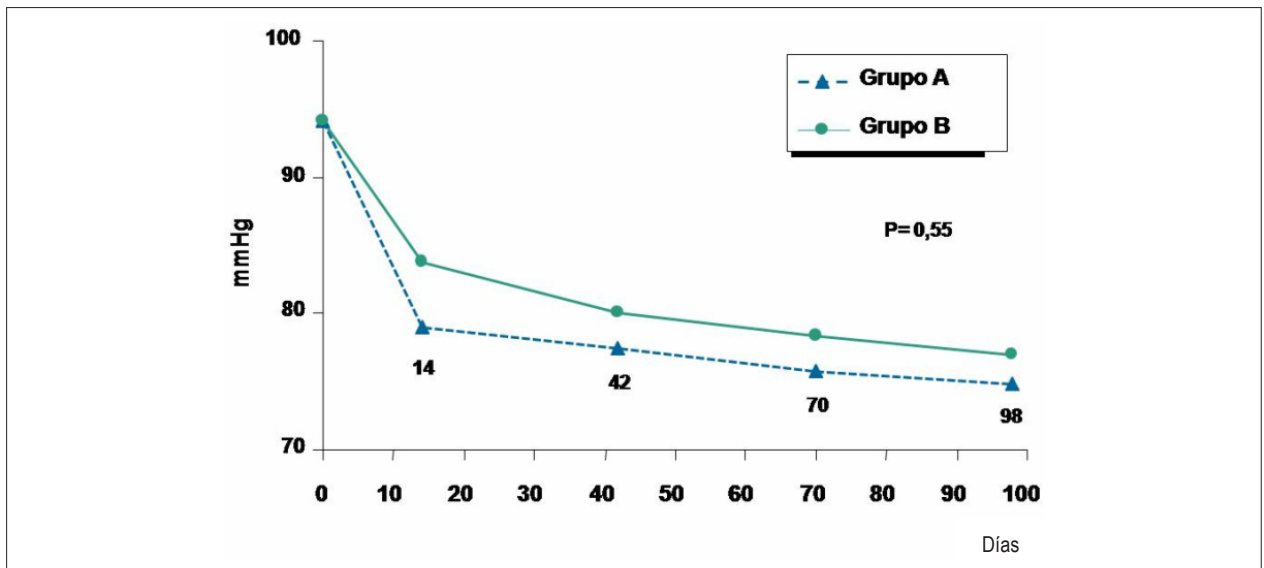


Figura 3 - Promedios de la presión arterial diastólica, en la posición supina, en los Grupos A (combinación) y B (amlodipino), durante el estudio.

nuestras directrices¹⁵. Con relación a la reducción promedio en la PAD, observamos en ambos grupos una disminución de 19 mmHg. La dosis promedio diaria de amlodipino utilizada fue mayor en el grupo que sólo recibió amlodipino (3,8 vs 5,6 mg), demostrando que la asociación de enalapril de hecho proporcionó un agregado de efecto antihipertensivo a los pacientes del Grupo A. Ello también puede explicar la menor incidencia de edema de miembros inferiores en el grupo de combinación de fármacos, conforme constatamos, porque la dosis menor de amlodipino y el efecto vasodilatador arterial y también venos de iECA hacen posible esa menor incidencia de edema. Por otro lado, debemos tomar en cuenta la importancia que hay en bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con beneficios que van mucho más

allá de la reducción de la presión arterial y especialmente en poblaciones de mayor riesgo, como es el caso de los pacientes con EAC. Por lo tanto, estos resultados deben ser entendidos dentro del cuadro actual de posibilidades de tratamiento de la HAS. Sabemos que el riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes hipertensos es reducido con el tratamiento eficiente de la HAS. La reducción de la morbimortalidad cardiovascular observada en los últimos 50 años puede atribuirse, en gran parte, a una mayor disponibilidad y utilización de las medicaciones antihipertensivas. Estudios randomizados evaluados en metaanálisis mostraron que la reducción de la PA resulta en rápidas reducciones en el riesgo cardiovascular¹⁶. Por ejemplo, una reducción de 10 mmHg en la PAS o 5 mmHg en la PAD puede corresponder

Tabla 2 - Eventos adversos acumulativos en todo el estudio

Eventos Adversos	Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Comparación valor de p
No	21 (60,7)	22 (65,0)	0,45
Sí	11 (39,3)	18 (45,0)	
Cefalea	2 (6,2)	2 (5,0)	
Edema	7 (12,5)	11 (22,5)	
Tos	2 (6,2)	1 (2,5)	
Otros	2 (6,2)	6 (15,0)	
Total	32 (100,0)	40 (100,0)	

Tabla 3 – Presencia de edema en miembros inferiores en cada visita de seguimiento

Edema de miembros inferiores	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Comparación valor de p
Día 0	(n= 32)	(n= 40)	
Sí	1 (3,1)	2 (5,0)	1,00
No	31 (96,9)	38 (95,0)	
Día 14 – n (%)	(n = 32)	(n = 38)	
Sí	3 (9,4)	6 (15,4)	0,50
No	29 (90,6)	33 (84,6)	
Día 42	(n = 32)	(n = 38)	
Sí	6 (18,8)	5 (13,2)	0,52
No	26 (81,3)	33 (86,8)	
Día 70	(n = 30)	(n = 36)	
Sí	3 (10,0)	11 (30,6)	0,04
No	27 (90,0)	25 (69,4)	
Día 98	(n = 28)	(n = 36)	
Sí	2 (7,1)	11 (30,6)	0,02
No	26 (92,9)	25 (69,4)	

a un 50 ó un 60% de reducción en el riesgo de muerte por accidente vascular cerebral (AVC) y aproximadamente un 40 a un 50% menor riesgo de muerte por EAC u otras causas cardiovasculares en pacientes de edad mediana, lo que también puede ser observado en los pacientes adultos mayores, aunque en menor magnitud¹⁷. En pacientes con más de 85 años, hay observaciones de que la reducción en la PA reduce la mortalidad por AVC, sin embargo lo mismo ocurre con la mortalidad por otras causas cardiovasculares¹⁸. Un estudio prospectivo con 960 mil pacientes demostró que, considerando el intervalo de PA entre 115x75 y 185x115 mmHg, para cada 20 mmHg de elevación en la PAS (o 10 mmHg de elevación en la PAD), el riesgo de muerte por EAC o AVC prácticamente se duplica¹⁹. Nuestros resultados muestran que la combinación de fármacos logra reducir los valores de presión para esos intervalos hasta el punto de

proporcionar, en tesis, los mismos beneficios observados en este metaanálisis¹⁹. También está establecido que los betabloqueantes son fármacos de elección en el tratamiento de pacientes portadores de EAC, con o sin HAS. Éstos tienen la capacidad de mejorar la isquemia y aliviar la angina, a través de sus efectos inotrópico e cronotrópico negativos. Además de ello, mejoran la perfusión coronaria por el aumento del tiempo de llenado diastólico generado por la reducción en la frecuencia cardíaca e inhiben la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. De esta forma, se consideran como base de la terapéutica para portadores de EAC²⁰, lo que fue contemplado en nuestro estudio. Al lado de esto, el beneficio del uso de iECA en los pacientes portadores de EAC o en aquellos individuos de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, ya está ampliamente establecido por varios estudios, entre ellos los estudios SAVE⁵, HOPE⁶ y EUROPA⁷, en los cuales se observó una reducción de eventos cardiovasculares mayores en este grupo de pacientes. Estas evidencias hacen que la prescripción de un iECA sea al menos clase IIa, según nuestras directrices²⁰ aunque ya sea clase Ia con nivel de evidencia A en la directriz europea²¹ para tratamiento de pacientes con EAC y HAS. De esta forma, el uso de un iECA, como en la combinación que utilizamos, trae un beneficio que se suma a la reducción de la presión arterial. Por otra perspectiva, considerando el amlodipino en el estudio CAMELOT²², que comparó el enalapril o el amlodipino al placebo en pacientes portadores de EAC, de los cuales el 60% presentaba historia de hipertensión, hubo una frecuencia menor de eventos cardiovasculares en el grupo amlodipino, inclusive con reducción de la progresión de la aterosclerosis en este grupo cuando se lo compara a los demás, lo que se demostró en el subestudio que evaluó la enfermedad coronaria a través de ecografía intravascular²³. Ello pone a el amlodipino como una opción interesante en los pacientes con EAC, pues además de propiedades intensas para reducir la presión arterial, como se demostró también en el estudio VALUE²⁴, que comparó el valsartán con el amlodipino en más de 15 mil pacientes portadores de HAS y con alto riesgo de eventos cardiovasculares (46% de ellos presentaban EAC), este fármaco también proporcionó una mejor incidencia de IAM, aunque con mayor número de casos diagnosticados de DM durante el seguimiento de 4,2 años. Por fin, el metaanálisis sistematizado²⁵ con la premisa de evaluar el valor de la combinación de fármacos en el tratamiento de la HAS, después de analizar 354 estudios randomizados de tratamiento, evidenció algunos hallazgos que merecen ser destacados, a saber:

1) la reducción de la PA, utilizando mitad de la dosis convencional de determinado fármaco, fue solamente un 20% menor que aquella observada cuando se utilizó la dosis estándar, no obstante la incidencia de eventos adversos fue mucho menos frecuente;

2) la eficacia de los fármacos en combinación mostró ser aditiva, pero la prevalencia de eventos adversos no presentó el mismo comportamiento, siendo mucho menor; y

3) tres fármacos en combinación, en la mitad de sus dosis estándar, por la reducción conseguida en la PA, potencialmente reducen el riesgo de AVC en un 63% y de eventos coronarios en un 46%.

Conclusión

La combinación fija de enalapril y amlodipino (SINERGEN®), comparada al amlodipino en pacientes portadores de EAC y HAS estadios I y II es eficaz en la reducción de la PA, con menor incidencia de efectos colaterales, como edema de los miembros inferiores, lo que puede traducirse en una mayor adherencia al tratamiento y, por consiguiente, en una reducción en la tasa de eventos mayores cardiovasculares en este grupo de pacientes. En forma asociada, el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es importante en estos pacientes y debe agregar otros beneficios además de la reducción de la PA, lo que no parece ocurrir con el uso aislado del amlodipino. Como limitación a esta conclusión tenemos que resaltar el pequeño número de pacientes evaluados, pero el diseño del estudio permite mostrar cuán eficaces fueron los tratamientos, bajo riguroso seguimiento.

Agradecimientos

Este estudio tuvo el apoyo financiero de los laboratorios Biosintética-Aché, y contó con la participación de los siguientes investigadores principales y respectivos centros:

Denilson Albuquerque – Universidad Estatal de Rio de Janeiro.

Dikran Armaganijan – Instituto Dante Pazzanese de Cardiología.

Iran Castro – Instituto de Cardiología de Porto Alegre.

José Francisco K. Saraiva – Pontificia Universidad Católica de Campinas.

José Pérciles Esteves – Hospital Portugués, Salvador.

Luiz A. M. César – coordinador nacional del estudio – Instituto do Coração – Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo – departamento de cardiopneumología – (InCor), São Paulo.

Otávio R. Coelho – UNICAMP

Paulo Roberto Nogueira – Instituto de Enfermedades Cardiovasculares de São José do Rio Preto.

Renato Vaz – Instituto de Cardiología de Porto Alegre.

Potencial Conflicto de Intereses

Hay potencial conflicto de intereses, ya que el estudio fue patrocinado por la empresa Biosintética-Aché

Fuente de Financiación

El presente estudio fue financiado por Biosintética-Aché.

Vínculo Académico

No hay vínculo de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

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. Pfeffer 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

Artículo Original

- other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000; 356: 1955-64.
17. van Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RGJ, 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.