

Tratamento da Hipertensão Arterial com Olmesartana Medoxomila em Escalonamento

Based Treatment Algorithm for Essential Hypertension with Olmesartan Medoxomil

Marco Antônio Mota Gomes¹, Audes Diógenes de Magalhães Feitosa², Wille Oigman³, José Márcio Ribeiro⁴, Emílio Hideyuki Moriguchi⁵, José Francisco Kerr Saraiva⁶, Dalton Bertolim Précoma⁷, Artur Beltrame Ribeiro⁸, Celso Amedeo⁹, Andréa Araujo Brandão³

Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL¹; Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE²; Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ³; Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, Belo Horizonte, MG⁴; Instituto de Educação e Pesquisa – Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS⁵; Hospital e Maternidade Celso Piero – PUC Campinas, São Paulo, SP⁶; Sociedade Hospitalar Angelina Caron, Campina Grande do Sul, PR⁷; Fundação Oswaldo Ramos – Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP⁸; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP⁹ - Brasil

Resumo

Fundamento: As diretrizes nacionais e internacionais enfatizam a importância do tratamento eficaz da hipertensão arterial. Apesar disso, verificam-se baixos índices de controle e alcance das metas preconizadas, indicando que é importante planejar e implementar melhores estratégias de tratamento.

Objetivo: Avaliar a eficácia de um tratamento, em escalonamento de doses, tendo como base a olmesartana medoxomila.

Métodos: Este é um estudo aberto, nacional, multicêntrico e prospectivo, de 144 pacientes com hipertensão arterial primária nos estágios 1 e 2, virgens de tratamento ou após período de *washout* de duas a três semanas para aqueles em tratamento ineficaz. Avaliou-se o uso da olmesartana medoxomila num algoritmo de tratamento, em quatro fases: (i) monoterapia (20 mg), (ii-iii) associada à hidroclorotiazida (20/12,5 mg e 40/25 mg) e (iv) adição de besilato de anlodipino (40/25 mg + 5 mg).

Resultados: Ao fim do tratamento, em escalonamento, 86% dos sujeitos de pesquisa alcançaram a meta de pressão arterial (PA) < 130/85 mmHg. Ocorreram reduções na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial diastólica (PAD) de, no máximo, -44,4 mmHg e -20,0 mmHg, respectivamente. A taxa dos respondedores sistólicos (PAS ≥ 20 mmHg) foi de 87,5% e diastólicos (PAD ≥ 10 mmHg) de 92,4%.

Conclusão: O estudo se baseou em um esquema de tratamento semelhante à abordagem terapêutica da prática clínica diária e mostrou que o uso da olmesartana medoxomila, em monoterapia ou em associação a hidroclorotiazida e anlodipino, foi eficaz para o alcance de meta para hipertensos dos estágios 1 e 2. (Arq Bras Cardiol 2008;91(3):185-193)

Palavras-chave: Hipertensão, bloqueadores do receptor tipo I de angiotensina II, olmesartana.

Summary

Background: The national and international guidelines emphasize the importance of the effective treatment of essential hypertension. Nevertheless, low levels of control are observed, as well as low attainment of the recommended goals, indicating that it is important to plan and implement better treatment strategies.

Objective: To evaluate the efficacy of a based treatment algorithm with olmesartan medoxomil.

Methods: This is an open, national, multicentric and prospective study of 144 patients with primary arterial hypertension, stages 1 and 2, naïve to treatment or after a 2-to-3 week washout period for those in whom treatment was ineffective. The use of olmesartan medoxomil was assessed in a treatment algorithm divided into 4 phases: (i) monotherapy (20 mg), (ii-iii) associated to hydrochlorothiazide (20/12.5 mg and 40/25 mg) and (iv) addition of amlodipine besylate (40/25 mg + 5 mg).

Results: At the end of the phased-treatment, 86% of the study subjects attained the goal of BP < 130/85 mmHg. Maximum reductions in SAP and DAP were -44.4 mmHg and -20.0 mmHg, respectively. The rate of systolic responders (SAP ≥ 20 mmHg) and of diastolic responders (DAP ≥ 10 mmHg) was 87.5% and 92.4%, respectively.

Conclusion: The study was based on a treatment regimen that was similar to the therapeutic approach in daily clinical practice and showed that the use of olmesartan medoxomil in monotherapy or in association with hydrochlorothiazide and amlodipine was effective in the attainment of the recommended goals for hypertension stage 1 and 2. (Arq Bras Cardiol 2008;91(3):168-176)

Key words: Hypertension; angiotensin II type1 receptor blockers, olmesartan.

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

Correspondência: Marco Antônio Mota Gomes •

Rua Abdon Arroxelas, 575 - 57035-380 - Ponta Verde, Maceió, Alagoas - Brasil

E-mail: mota-gomes@uol.com.br

Artigo recebido em 18/12/07; revisado recebido em 23/01/08; aceito em 14/02/08.

Introdução

As diretrizes e os consensos nacionais e internacionais apontam para a necessidade do tratamento otimizado da hipertensão arterial (HA), mesmo assim verifica-se que há baixos índices de controle e alcance de metas preconizadas. Esse fato indica que devem ser planejadas e implementadas melhores estratégias de tratamento¹⁻³.

De maneira geral, as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (V DBHA) e o JNC 7 recomendam que, para a hipertensão no estágio 1*, deve-se iniciar o tratamento farmacológico com monoterapia, podendo escalonar a dose, caso não tenha alcançado a meta de pressão arterial (PA). Também preconizam o uso de associações quando a PAS estiver 20 mmHg e a PAD 10 mmHg, respectivamente, acima da meta. Para pacientes com HA no estágio 2**, pode-se considerar o uso de associações de medicamentos para o início do tratamento, observando que, em alguns casos, a monoterapia também está indicada²⁻⁵. A meta para portadores de HA nos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio é PA < 140/90 mmHg; e para aqueles com risco cardiovascular alto é PA < 130/85 mmHg, e com risco cardiovascular muito alto é PA < 130/80 mmHg. Nos portadores de nefropatia com proteinúria > 1,0 g/l, recomenda-se PA < 120/75 mmHg. Entretanto, se possível, alcançar valores de pressão arterial ainda menores (PA ≤ 120/80 mmHg)¹.

O seguimento contínuo do paciente, orientando e salientando a importância de ter a pressão arterial controlada, é fundamental para o sucesso terapêutico. Permite, também, o monitoramento das condições clínicas e a avaliação da necessidade de aumentar a dose ou acrescentar outra(s) classe(s) de anti-hipertensivo(s).

A olmesartana medoxomila (OM) é o fármaco mais novo da classe dos bloqueadores dos receptores AT₁ de angiotensina II (BRA). Em estudos comparativos, mostrou eficácia anti-hipertensiva superior aos outros dessa classe e semelhante ao anlodipino⁶⁻¹⁰. Pode ser associado a um diurético tiazídico (em geral, a hidroclorotiazida (HCT)) e/ou a um bloqueador de canais de cálcio para potencializar seu efeito em pacientes não-responsivos à monoterapia^{1,4,5}.

Métodos

Desenho e população do estudo

Este foi um estudo aberto, nacional, multicêntrico e prospectivo. A população do estudo foi definida pelos critérios de inclusão que estão relacionados na tabela 1. Os critérios de inclusão e exclusão foram baseados nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (vigentes na fase de planejamento do estudo), nos aspectos de segurança dos medicamentos e nas diretrizes estabelecidas pelas autoridades regulatórias e pela *International Conference on Harmonization (ICH) / Boas Práticas de Pesquisa Clínica (GCP)*.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão
Idade: 30 a 75 anos
Homens e mulheres de qualquer raça. As mulheres devem estar na fase pós-menopáusia ou cirurgicamente esterilizadas.
Teste negativo de gravidez em mulheres em idade fértil no início do estudo
HA nos estágios 1 e 2 (PAD casual ≥90 mmHg e <110 mmHg e PAS casual ≥140 mmHg e <180 mmHg):
- sem tratamento por pelo menos duas semanas;
- em tratamento anti-hipertensivo ineficaz, interrompido por 14 a 21 dias.
Firmar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
Sujeitos de pesquisa sem histórico de incapacidade mental.
Critérios de exclusão
Se a participação no estudo acarretar risco à saúde e à segurança do sujeito de pesquisa.
Doenças cardiovasculares:
- HA no estágio 3 (PA ≥180/110 mmHg) ou secundária conhecida.
- Hipotensão (PAS <100 mmHg) no decorrer do estudo;
- Infarto do miocárdio com ou sem intervenções cirúrgicas nos seis meses anteriores;
- Insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, alterações valvares ou cardiopatia reumática;
- Eventos cerebrovasculares nos seis meses anteriores;
- Distúrbios clinicamente relevantes na formação ou condução do impulso cardíaco ou outras arritmias clinicamente significantes.
Comorbidades:
- Diabetes melito não-controlado (pela avaliação e história clínica e/ou pelo valor de glicemia de jejum acima de 160 mg/dl)
- Angioedema, alterações da função renal, doenças hepáticas, gastrintestinais, neurológicas, hematológicas ou cardiovasculares clinicamente significantes;
- Gota e hiperuricemia sintomática;
- Distúrbios hidroeletrólitos;
- Doenças auto-imunes ou endócrinas graves e/ou em atividade;
- Doenças neoplásicas, psiquiátricas e infectocontagiosas.
Outros
- Uso abusivo de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos;
- Uso de medicamentos concomitantes não permitidos pelo protocolo;
- Hipersensibilidade aos componentes de qualquer dos medicamentos do estudo;
- Mulheres grávidas, que estejam amamentando, que desejem engravidar ou que apresentem teste de gravidez urinário positivo ao longo do estudo.

Este estudo foi conduzido em quatorze centros de pesquisa no Brasil, com inclusão competitiva após dois meses do primeiro sujeito de pesquisa incluído, iniciada em agosto de 2006.

* Pressão arterial diastólica (PAD) de 90 a 99 mmHg, e pressão arterial sistólica (PAS) de 140 a 159 mmHg.

** (PAD) de 100 a 109 mmHg, e (PAS) de 160 a 179 mmHg.

Protocolo de tratamento e procedimentos de acompanhamento

O estudo foi conduzido de acordo com o ICH-GCP, Declaração de Helsinque e a legislação brasileira, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada instituição, além da Conep e Anvisa.

Após a visita de triagem (VT), os pacientes que cumpriram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram selecionados para participar do estudo (tab. 1). A partir da visita 1, os sujeitos de pesquisa recebiam o medicamento do estudo, seguindo um escalonamento de doses conforme o esquema de tratamento definido (fig. 1).

Esquema de tratamento

O estudo foi baseado em um esquema de tratamento em quatro fases, cada uma com duração de quatro a nove semanas (fig. 1A). As medidas de PA casual, realizadas na 4ª, 8ª e 9ª semanas, foram o parâmetro para a mudança de fase, determinando o escalonamento ou não da dose. Se o sujeito de pesquisa apresentasse a PA $\geq 140/90$ mmHg, era imediatamente

escalonado para a fase seguinte (em qualquer tempo); caso estivesse com PA $\geq 130/85$ mmHg e/ou $< 140/90$ mmHg, prorrogava-se o medicamento por mais quatro semanas (completando oito semanas) e, se necessário, por mais uma semana (completando nove semanas). A medida residencial de pressão arterial (MRPA) era realizada apenas na nona semana de tratamento, para servir de comparação retrospectiva ao parâmetro de eficácia principal à PA casual $< 130/85$ mmHg. Caso não alcançasse esse objetivo, o sujeito de pesquisa era escalonado para a fase seguinte (fig. 1B).

O objetivo da MRPA neste estudo foi avaliar o percentual de indivíduos que apresentariam efeito do avental branco, mesmo depois de oito semanas de tratamento. Essa informação não produziria nenhuma alteração de conduta e serviria apenas para uma análise posterior, abrindo, assim, uma perspectiva quanto a seu emprego em novos estudos clínicos, já que tem valor prognóstico comprovadamente melhor quando comparada à medida de pressão casual de consultório. Stergiou e cols.¹¹ calcularam o tamanho da amostra necessária para estudo comparativo entre medicamentos, utilizando diferentes métodos de medida da PA baseados na

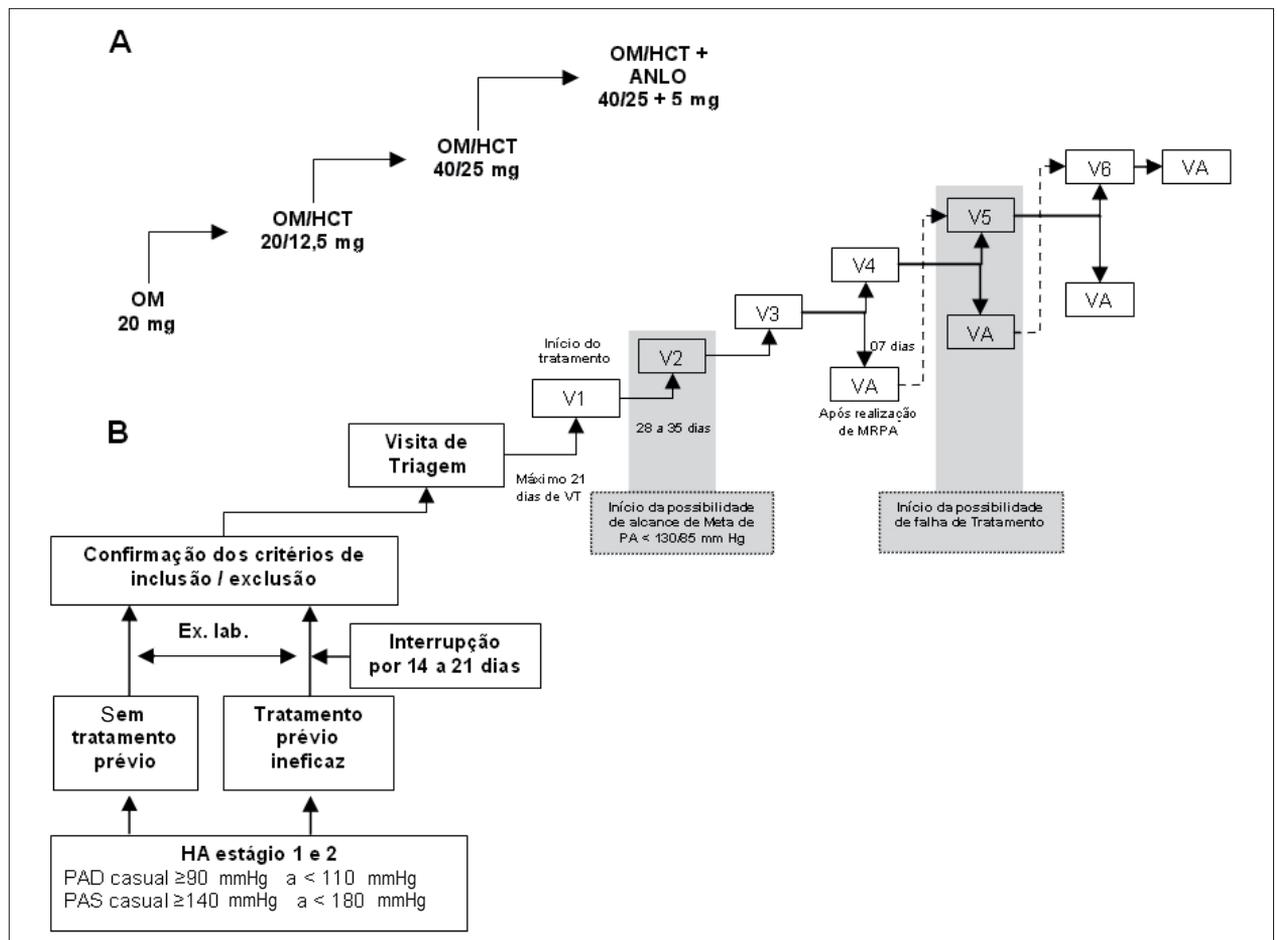


Fig. 1 - Esquema do escalonamento de doses do estudo (A) e procedimentos de acompanhamento (visitas) (B); PAD - pressão arterial diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; HA - hipertensão arterial; Ex. lab. - exames laboratoriais; OM - olmesartana medoxomila; HCT - hidroclorotiazida; ANLO - besilato de anlodipino; MRPA - medida residencial da pressão arterial; V - visita; VA - visita A (realizada após a MRPA).

reprodutibilidade deles e com nível de significância de 0,05. Comparando à medida casual de consultório, o uso da MRPA pode reduzir a amostra em 30%¹².

A medida da PA < 130/85 mmHg foi considerada como eficácia terapêutica, e, ao alcançá-la, o sujeito de pesquisa concluía o estudo. Aqueles que, ao fim do escalonamento, não alcançaram o objetivo primário de PA foram considerados como falha terapêutica (fig. 1).

Parâmetro de eficácia do estudo

O parâmetro de eficácia do estudo foi a medida casual da pressão arterial (PA) do sujeito de pesquisa, pela média de três medidas de PA, na posição sentada, a cada visita de acompanhamento; mesmo após a realização de uma MRPA. Foi realizada sempre pela manhã, no mesmo braço (escolhido pelo de maior pressão na VT) e pelo mesmo aparelho (OMRON HEM-705CP), segundo as orientações das IV DBHA, vigentes no momento da confecção do protocolo.

A análise do parâmetro de eficácia possibilitou determinar o percentual de alcance da meta de PA < 130/85 mmHg. Esse valor de pressão arterial abrange a maioria dos pacientes hipertensos nos estágios 1 e 2 definidos pelas diretrizes atuais; dessa forma, contempla-se grande parte dos pacientes em níveis de PA mais rigorosos. Como os pacientes com hipertensão arterial no estágio 2 (aproximadamente 50% da amostra) já são considerados de risco médio e alguns podem ser considerados de risco alto se tiverem outros fatores de risco associados (como critério de exclusão, foram considerados apenas pacientes com diabetes melito não-controlado, pela avaliação clínica e/ou pelo valor de glicemia acima de 160 mg/dl), neste estudo foram avaliados por exame clínico do aparelho cardiovascular, eletrocardiograma e exames laboratoriais. Além disso, as IV e V DBHA também sugerem que embora as metas a serem alcançadas variem de indivíduo para indivíduo, sempre que possível devem-se buscar valores menores que 120/80 mmHg. Essa informação sustenta-se nos resultados publicados por Lewington e cols.¹³ que demonstraram que o risco para o desenvolvimento de acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio dobra quando a pressão arterial aumenta de 115/75 mmHg para 135/85 mmHg.

A medida da PA (casual em consultório ou por monitorização residencial da pressão arterial (MRPA)) e os índices de resposta e controle da PAD e PAS em relação à medida inicial permitiram alcançar os objetivos secundários do estudo de avaliar a influência do tempo de uso (4 ou 8 semanas) e segurança de OM, OM/HCT e OM/HCT + anlodipino.

Estatísticas

O tamanho da amostra foi calculado considerando um estudo aberto de quatro fases consecutivas com diferentes proporções esperadas de resposta para cada uma, isto é, a cada fase do escalonamento, por serem utilizadas doses progressivas do medicamento, é esperado que a proporção de resposta seja cada vez maior, sendo necessários 154 sujeitos de pesquisa válidos. Estipulou-se o risco de um resultado falso-positivo de 5% e de um resultado falso-negativo de 10%.

Resultados

Distribuição dos pacientes e características iniciais

No total, foram selecionados 459 pacientes, dos quais 276 não foram aprovados no processo de triagem, restando 183 sujeitos de pesquisa que compuseram a população com intenção de tratamento (receberam ao menos uma dose de olmesartana medoxomila 20 mg). Trinta e nove sujeitos de pesquisa foram excluídos: 12 por falta de adesão ao tratamento ou violação do protocolo, 7 abandonaram o protocolo de pesquisa, 4 não apresentavam critérios de inclusão, 2 apresentaram algum critério de exclusão ao longo do estudo, 9 por apresentar evento adverso ou uso de medicamento proscrito e 5 por erro na dispensação de medicamento. A coorte eleita foi então composta de 144 sujeitos de pesquisa, que foram acompanhados com sucesso até o fim do estudo.

Os dados iniciais do estudo (coletados na V1) como os principais dados demográficos, tratamento anti-hipertensivo prévio, índice de massa corpórea (IMC), PAS, PAD e FC estão listados na tabela 2. Esses dados contemplam as principais características demográficas dos 183 sujeitos de pesquisas incluídos.

Eficácia

A média de PA no início do estudo para a população com intenção de tratamento (ITT = 183 sujeitos de pesquisa) foi de 158/97 mmHg, como mostra a tabela 2. Não se calculou a PA final desse grupo, pois não foi a população avaliada para a análise de eficácia. A média de PA no início do estudo dos sujeitos de pesquisa que compuseram a coorte eleita (n = 144) foi de 158/97 mmHg e no final do estudo de 125/78 mmHg.

O número de sujeitos de pesquisa avaliados para cada cada fase do escalonamento foi, respectivamente, de 144, 106, 73 e 32 (fig. 2).

Com o uso de olmesartana medoxomila 20 mg em monoterapia, 26% dos sujeitos de pesquisa alcançaram o objetivo principal de meta de PA < 130/85 mmHg. Com o acréscimo de HCT 12,5 mg, obtiveram-se mais 23% de sujeitos de pesquisa, totalizando 49%, e, com OM/HCT 40/25 mg, 74% alcançaram a meta de PA. Ao fim do tratamento, por escalonamento de doses, 86% dos sujeitos de pesquisa do total de 144 avaliados alcançaram a meta de PA < 130/85 mmHg (fig. 2). As reduções de PAS e PAD para cada fase de tratamento foram, respectivamente, -30,5 e -19,1 mmHg, -34,8 e -21,6 mmHg, -27,1 e -15,5 mmHg e -28,6 e -15,3 mmHg.

Se avaliados apenas os sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA (n = 124), as reduções de PAS e PAD para cada fase de tratamento foram, respectivamente, -30,5 e -19,1 mmHg, -34,8 e -21,6 mmHg, -34,2 e -19,8 mmHg e -44,4 e -20,0 mmHg (fig. 3).

Quanto ao tempo de tratamento, isto é, no que se refere à avaliação do tempo na dose-resposta ao uso do medicamento dentro de cada fase que variou de quatro a nove semanas, observou-se que 60,4% (n = 87) dos sujeitos de pesquisa alcançaram a meta de PA preconizada

(PA < 130/85 mmHg) após quatro semanas de tratamento, enquanto 18,1% (n = 26) após oito semanas e 7,6% (n = 11) após nove semanas de tratamento.

O número de sujeitos de pesquisa em que a MRPA teria evitado o escalonamento foi de 80% (n = 16) dos vinte sujeitos de pesquisa que realizaram a nona semana de tratamento com a mesma dose do medicamento.

Tabela 2 – Dados demográficos e características dos pacientes no início do estudo (amostra ITT) (n = 183).

Variável	Valor
Idade em anos	
30 a 39 anos (%)	13,7
40 a 49 anos (%)	26,8
50 a 59 anos (%)	35,5
60 a 69 anos (%)	18,6
≥70 anos (%)	5,5
Idade média (anos)	52
Sexo	
Masculino (%)	47,0
Feminino (%)	53,0
Raça	
Branca (%)	59,6
Negra (%)	19,1
Asiática (%)	3,8
Outra (%)	17,5
Tratamento anti-hipertensivo prévio	
Pacientes não-tratados (%)	53,6
Pacientes tratados (%)	46,4
Monoterapia (%)	58,8
Terapia combinada (%)	41,2
Principais medicamentos	
Hidroclorotiazida (%)	19,6
Besilato de anlodipino (%)	15,0
Captopril (%)	13,5
Maleato de enalapril (%)	11,3
Atenolol (%)	8,3
IMC† (kg/m²)	28,71 ± 4,58*
PAS (mmHg)	157,91 ± 10,89*
PAD (mmHg)	96,84 ± 5,3*
FC (bpm)	74,92 ± 11,38*

*Valores apresentados como média ± desvio padrão; †IMC (índice de massa corporal) calculado com n = 182; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca.

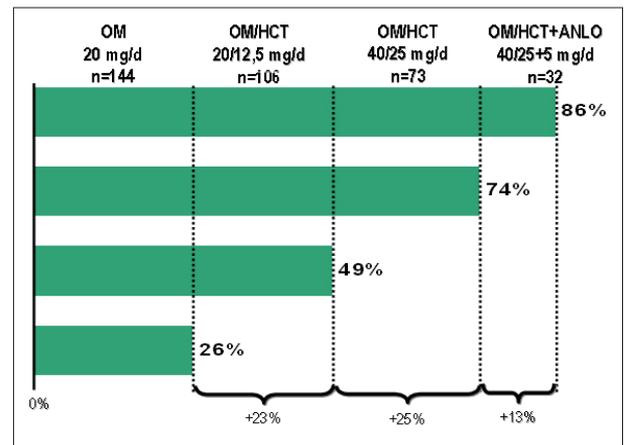


Fig. 2 - Proporção de sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA < 130/85 mmHg a cada fase do escalonamento de doses (n = 144); PA média inicial: 158/97 mmHg; OM - olmesartana medoxomila; HCT - hidroclorotiazida; ANLO - besilato de anlodipino.

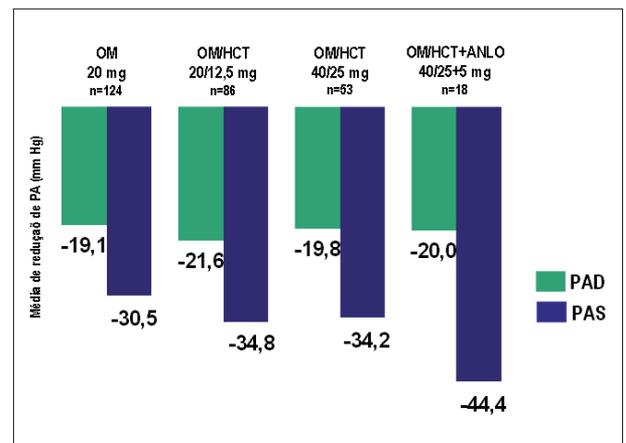


Fig. 3 - Reduções na pressão arterial dos sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA, 130/85 mmHg, por fase do escalonamento de doses (n = 124); PAS - pressão arterial sistólica; PAD - Pressão arterial diastólica; OM - olmesartana medoxomila; HCT - hidroclorotiazida; ANLO - besilato de anlodipino.

Entre os 144 sujeitos de pesquisa avaliados, a taxa de respondedores sistólicos (redução na PAS ≥ 20 mmHg) foi de 87,5% com média de redução de -36 mmHg, dos respondedores diastólicos (redução na PAD ≥ 10 mmHg) de 92,4% com média de redução de -20 mmHg e dos respondedores sistólicos e diastólicos (PAS ≥ 20 mmHg e PAD ≥ 10 mmHg) de 86,8% com reduções de -36 mmHg e -20 mmHg, respectivamente.

Para os sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA recomendada e que no início do estudo apresentavam HA no estágio 1 (n = 56), observaram-se reduções médias na PAS e PAD para cada fase do escalonamento de -28,8 e -17,6 mmHg, -31,1 e -17,6 mmHg, -31,0 e -17,4 mmHg e

Artigo Original

-30,8 e -14,7 mmHg, respectivamente. Da mesma forma, para os sujeitos que eram classificados como HA no estágio 2, obtiveram-se reduções médias de PAS e PAD de: -35,7 e -23,6 mmHg, -37,8 e -22,7 mmHg, -38,8 e -21,4 mmHg e -44,5 e -21,5 mmHg (fig. 4). O resultado de alcance de meta para essa população está representada na figura 5.

Segurança

O índice global de eventos adversos que surgiram durante o tratamento foi de 21,5%, sendo os principais: 3,5% cefaléia, 1,4% ansiedade, 1,4% dor lombar e 1,4% tontura (tab. 3). Não foi relatado nenhum caso de edema de membros inferiores, mesmo com o uso de OM/HCT + anlodipino 40/25 + 5 mg.

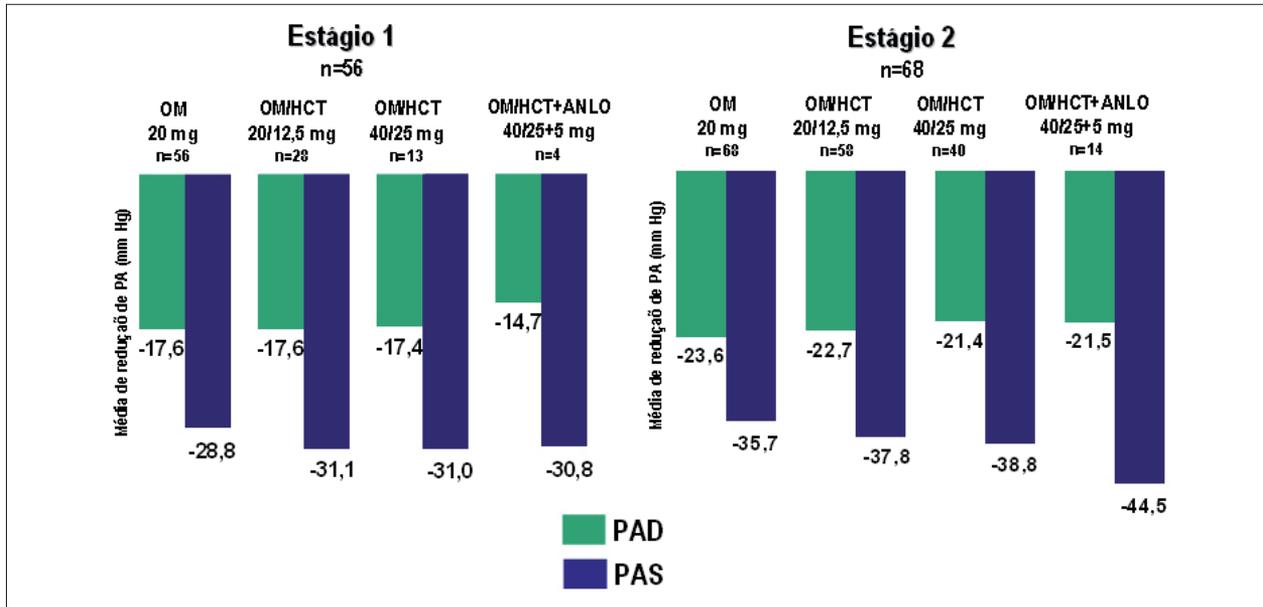


Fig. 4 - Reduções na pressão arterial dos sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA, 130/85 mmHg, por fase do escalonamento de doses e por estágio de hipertensão arterial; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; OM - olmesartana medoxomila; HCT - hidroclorotiazida; ANLO - besilato de anlodipino.

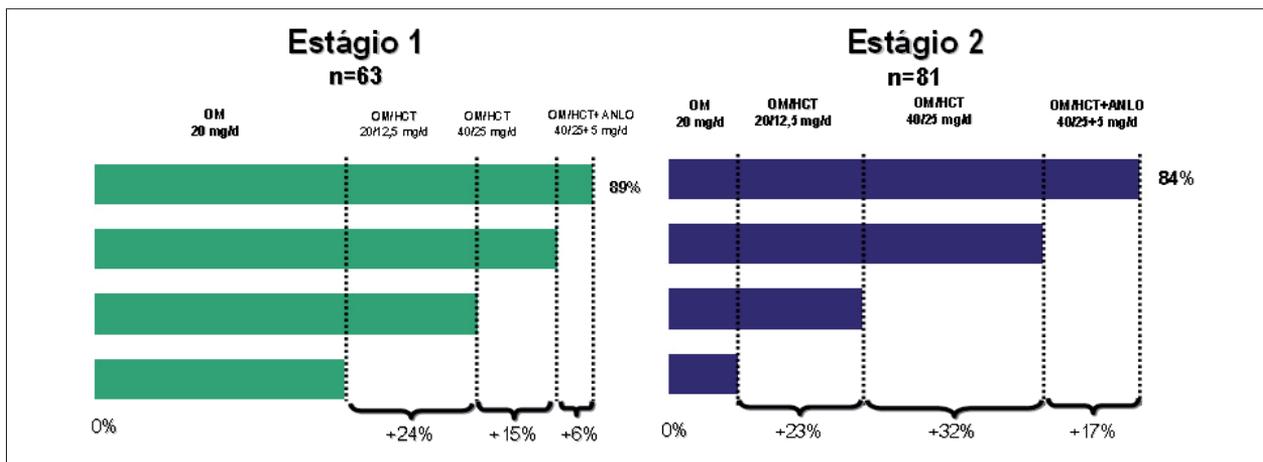


Fig. 5 - Proporção de sujeitos de pesquisa que alcançaram a meta de PA < 130/85 mmHg a cada fase do escalonamento de doses estratificada, de acordo com a classificação de hipertensão arterial; PA média inicial = 158/94 mmHg (estágio 1) e PA média inicial = 164/99 mmHg (estágio 2); OM - olmesartana medoxomila; HCT - hidroclorotiazida; ANLO - besilato de anlodipino.

Tabela 3 – Eventos adversos mais comuns ocorridos durante o período de tratamento.

Evento Adverso	OM 20 mg (n=144)	OM/HCT 20/12,5 mg (n=106)	OM/HCT 40/25 mg (n=73)	OM/HCT + ANLO 40/25+5 mg (n=32)
Diversos	17 (11,8%)	11 (10,4%)	10 (13,7%)	5 (15,6%)
Ansiedade	4 (2,7%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Cefaléia	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dor lombar	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tontura	0 (0,0%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)

Discussão

Os baixos índices de controle e as metas rigorosas para os pacientes com HA e que apresentam fatores de risco cardiovascular adicionais claramente indicam a necessidade de estratégias eficazes de controle da PA, já que é sabido que a porcentagem de pacientes hipertensos e não-controlados nos Estados Unidos é relativamente alta, cerca de 64,9%¹⁴.

Embora o desenho deste estudo, no momento em que foi confeccionado, tenha utilizado as IV DBHA, observamos que se manteve atualizado, uma vez que contempla as exigências e orientações da diretriz mais atual, isto é, as V DBHA. Estas recomendam, para a hipertensão no estágio 1, iniciar tratamento farmacológico com monoterapia, podendo escalar a dose, caso a meta de PA não tenha sido alcançada. Para pacientes com hipertensão no estágio 2, deve-se considerar o uso de associações de medicamentos quando não houver resposta à monoterapia. Em relação à meta de PA < 130/85 mmHg utilizada neste estudo como parâmetro de eficácia, os sujeitos de pesquisa avaliados apresentavam-se em sua maioria com risco cardiovascular médio e alto. Além disso, a presença de comorbidade, especialmente o diabetes melito, não era considerado critério de exclusão, desde que respeitados os parâmetros definidos no protocolo (tab. 1). Portanto, com a meta da PA estabelecida para pacientes hipertensos com estratificação de risco cardiovascular alto (incluindo os com diabetes melito), abrangeu-se a maioria dos sujeitos de pesquisa, além de favorecer um melhor prognóstico da hipertensão arterial com menores índices de desfechos cardiovasculares^{1,14}.

Com o intuito de mimetizar a prática clínica, estabeleceu-se um estudo com escalonamento de doses, avaliando o tratamento a cada quatro semanas, período necessário para observação da plena ação da olmesartana medoxomila, com população brasileira proveniente de várias cidades (Recife, Maceió, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, São José do Rio Preto, Campinas, Curitiba, Flórianópolis e Porto Alegre).

O racional do estudo utilizou três medicamentos anti-hipertensivos de classes terapêuticas diferentes para o escalonamento de doses: um BRA, no caso a olmesartana medoxomila, um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida e um bloqueador dos canais de cálcio, o besilato de anlodipino. A olmesartana bloqueia os receptores AT₁ de forma mais prolongada e com maior força de fixação, resultando em

maior eficácia anti-hipertensiva em relação aos outros BRA, observados em vários estudos clínicos comparativos⁶⁻¹⁰. Para pacientes que necessitam de terapia combinada para alcançar as metas de PA, a associação mais freqüente é com um diurético tiazídico (em geral, a hidroclorotiazida) e/ou com um bloqueador dos canais de cálcio¹.

A hidroclorotiazida é conhecida por ativar o SRAA, proporcionando uma combinação efetiva com os bloqueadores de receptores AT₁ de angiotensina II. Trata-se de um diurético tiazídico que atua nos mecanismos de reabsorção de eletrólitos nos túbulos renais, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidade aproximadamente equivalente¹⁵.

O besilato de anlodipino é um bloqueador dos canais de cálcio do subgrupo das diidropiridinas. Atua impedindo a entrada de cálcio nas células musculares lisas vasculares, o que reduz a resistência vascular periférica⁶. Como as associações de anti-hipertensivos devem seguir uma lógica de não combinar medicamentos com mecanismos de ação similares, o acréscimo de anlodipino na associação BRA + HCT é bem conveniente para promover controle num maior número de pacientes^{1,3,5}.

Quanto às características demográficas iniciais deste estudo, houve uma maior porcentagem de pacientes hipertensos na faixa etária de 50 a 59 anos com 35,5%, seguida de 40 a 49 anos com 26,8% dos pacientes. Do total, 53% eram do sexo feminino, 59,6% da raça branca e 53,6% eram hipertensos virgens de tratamento.

Daqueles que já se tratavam e não apresentavam a PA controlada (< 140/90 mmHg), 58,8% usavam monoterapia, e o medicamento mais utilizado, de uma maneira geral, era a hidroclorotiazida tanto em monoterapia quanto associada a outro medicamento.

No início do estudo, a PAS casual média foi de 158 mmHg e PAD casual média de 97 mmHg. A média do IMC dos sujeitos foi classificada em sobrepeso (de 24,9 a 29,9 kg/m²). De acordo com as V DBHA, o excesso de massa corporal é um fator predisponente para a hipertensão, podendo ser responsável por 20% a 30% dos casos de hipertensão arterial¹.

Segundo Caro e cols.¹⁶, é muito importante a escolha do agente inicial para a adesão em longo prazo à terapia anti-hipertensiva. Os resultados deste estudo sugerem que o uso de um BRA, como a olmesartana medoxomila, seguido da adição de um diurético tiazídico, se necessário, e de um bloqueador dos canais de cálcio, representa um regime anti-hipertensivo escalonado eficaz e seguro. Uma vez que 81 sujeitos de pesquisa (56,2%) apresentavam hipertensão arterial no estágio 2, foram necessárias reduções relativamente grandes na PAS e PAD para que a meta de PA fosse alcançada. Em razão de os sujeitos serem descontinuados do estudo assim que alcançassem a PA < 130/85 mmHg, as reduções de PA poderiam ter sido ainda maiores. O regime com mais de um medicamento foi muito bem tolerado do início ao fim, sem nenhum aumento nos eventos adversos observados com a adição de HCT ou anlodipino.

A ausência de relatos de edema de membros inferiores como evento adversos pode ter ocorrido pela metodologia

do estudo em que não era preconizado um questionário específico para a pesquisa desse evento adverso em especial, e sim um questionamento geral sobre possíveis alterações ocorridas durante o tratamento. Outros fatores que possam ter contribuído para esse fato foram a curta duração do tempo de tratamento e o pequeno número de sujeitos de pesquisa submetidos ao tratamento que continha o anlodipino.

A utilização de um BRA como agente de primeira linha para o tratamento da hipertensão é uma abordagem conhecida e muito praticada, em razão de sua eficácia e seu perfil de segurança, além de sua capacidade de promover a proteção de órgãos-alvo¹.

Em um estudo de algoritmo realizado por Neutel e cols.¹⁷, demonstrou-se que no tratamento escalonado, tendo como base a olmesartana medoxomila e adição de HCT e anlodipino, mas em tempos e doses um pouco diferentes, 87,7% dos pacientes alcançaram a meta de PA \leq 130/85 mmHg após 24 semanas de tratamento. Resultado muito semelhante ao encontrado neste estudo (86%).

Izzo e cols.¹⁸ avaliaram pacientes com hipertensão sistólica isolada (estágio 2) em um estudo de escalonamento de doses com OM e acréscimo de HCT (20 mg, 40 mg, 40/12,5 mg e 40/25 mg), e observaram que 70,4% dos pacientes alcançaram a meta de PA $<$ 140/90 mmHg e 15,4% a meta de PA $<$ 120/80 mmHg. Esse resultado, mais uma vez, confirma que os resultados de eficácia e também de segurança obtidos neste estudo são comparáveis e consistentes com os resultados de estudos publicados na literatura americana.

A monoterapia com olmesartana medoxomila 20 mg mostrou-se eficaz, pois 26% dos sujeitos de pesquisa alcançaram a meta de PA. Oparil e cols.^{9,10} observaram que, após oito semanas de tratamento com a mesma dose, 12,5% dos pacientes avaliados alcançaram a mesma meta de PA. Em ambos os casos, a avaliação ocorreu em pacientes que apresentavam estágios 1 e 2 de hipertensão arterial.

Os dados de oito semanas de tratamento com a mesma dose, em casos de pacientes que apresentavam um nível de PA numa faixa considerada limítrofe, isto é, menor que 140/90 mmHg, porém não em níveis de normalidade ($<$ 130/85 mmHg), permitiu avaliar a influência do tempo na resposta ao medicamento. Dessa forma, observou-se que, em 25,7% dos sujeitos de pesquisa, o aumento da dose seria desnecessário.

O estudo da nona semana de tratamento (sujeitos de pesquisa que, após uso prolongado da mesma dose, oito semanas de tratamento, mantinham níveis de PA “limítrofes” para o controle abaixo de 140/90 mmHg, mas acima da meta do presente estudo de 130/85 mmHg) pode determinar o número de sujeitos em que a MRPA teria evitado o escalonamento da dose ou associação com outro medicamento, ou seja, foi possível demonstrar pela MRPA que a PA estava dentro das metas em uma porcentagem desses sujeitos de pesquisa, avaliando a influência do “efeito do avental branco” no controle da PA. Observamos que nessa situação, em 80% dos casos, a MRPA evitaria o escalonamento, demonstrando sua grande importância para o acompanhamento do tratamento de paciente com HA (considerando-se os valores normais da MRPA PA $<$ 135/85 mmHg).

As reduções de PA obtidas neste estudo, para os sujeitos

de pesquisa que eram HA nos estágios 1 e 2 no início do estudo, foram em média um pouco maiores daquelas obtidas por Neutel e cols.¹⁹. Além disso, observou-se que os sujeitos de pesquisa com HA no estágio 2 necessitaram usar associação de medicamentos para alcançar a meta de PA (fig. 4 e 5). Portanto, como é preconizado pelas V DBHA, iniciar o tratamento da HA no estágio 2 com combinação de fármacos poderá ajudar os pacientes a alcançarem a meta de PA recomendada.

Este estudo foi desenhado com base em condutas da prática clínica do médico, na orientação do tratamento, e, portanto, não houve a necessidade de randomização duplo-cego e uso de placebo. O principal parâmetro de eficácia, a pressão arterial casual, foi obtido com critérios e metodologia rigorosos, uma vez que era necessário seguir as recomendações das V DBHA para a medição da PA, usar um aparelho de PA digital padrão e considerar a média de três medidas registradas no próprio aparelho para as decisões do próximo passo, isto é, alcance de meta, escalonamento da dose ou manutenção da dose para um período complementar de mais quatro semanas. Desse modo, tentou-se evitar ao máximo vies tanto por parte dos sujeitos de pesquisa quanto dos médicos, refletindo uma acurácia dos dados.

Conclusão

As avaliações realizadas a cada quatro semanas e o uso de medicamentos de classes terapêuticas diferentes em tratamento escalonado (escalonado) demonstram que o esquema de tratamento proposto pelo estudo pode ser uma opção terapêutica viável e eficaz.

O tratamento com a olmesartana medoxomila em monoterapia e associações demonstrou ser muito eficaz e seguro. Em pacientes com hipertensão nos estágios 1 e 2 (média de 158/97 mmHg), 86% dos sujeitos alcançaram a meta de PA $<$ 130/85 mmHg. Além disso, ocorreram reduções significativas de até 44 mmHg na PAS e de até 22 mmHg na PAD, sem um aumento significativo de eventos adversos. Esses dados sugerem que esta abordagem é uma opção efetiva para o tratamento da hipertensão arterial.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os outros pesquisadores que participaram deste projeto.

Investigadores e centros participantes:

- Gomes MAM, Clínica de Exames Cardiológicos e Ecografia S/C Ltda. e Faculdade de Medicina da UNCISAL;
- Amodeo C, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia;
- Ayoub JCA, Instituto de Moléstias Cardiovasculares Rio Preto;
- Brandão AA, Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto;
- Feitosa ADM, Hospital Português de Beneficência em Pernambuco;
- Saraiva JFK, Hospital e Maternidade Celso Piero – PUC Campinas;

- Machado CA, Ambulatório Regional de Especialidades Maria Zélia/UNIFESP-EPM;
- Mion Júnior D, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Moriguchi EH, Instituto de Educação e Pesquisa – Associação Hospitalar Moinhos de Vento;
- Oigman W, Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto;
- Précoma DB, Sociedade Hospitalar Angelina Caron;
- Ribeiro AA, Fundação Oswaldo Ramos – Hospital do Rim e Hipertensão;
- Ribeiro JM, Hospital Gov. Israel Pinheiro – IPSEMG (Centro de Especialidades Médicas);

- Simão AF, Instituto de Cardiologia de Santa Catarina.

Potencial Conflito de Interesses

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens. 2006; 13 (4): 256-312.
2. Gomes MAM, Feitosa AM. Monitorização residencial da pressão arterial: aplicação clínica. Rev Bras Hipertens. 2005; 12 (4): 256-7.
3. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. Hypertension. 2007; 50: e28-e55.
4. Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial. In: SOCESP. Tratado de cardiologia. São Paulo: Manole; 2005. p. 464-74.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2004; 82 (supl. 4): 1-14.
6. Brunner HR, Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. Clin Drug Invest. 2006; 26 (4): 185-93.
7. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. J Human Hypertens. 2003; 17: 425-32.
8. Chrysant SG, Marbury TC, Silfani TN. Use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to assess blood pressure control: a comparison of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate. Blood Press Monit. 2006; 11: 135-41.
9. Oparil S, Willians D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens. 2001; 3 (5): 283-318.
10. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. Am J Hypertens. 2005; 18: 287-94.
11. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias IG, et al. Reproducibility of home, ambulatory and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. Am J Hypertens. 2002; 15: 101-4.
12. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H; Hashimoto J, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. J Hypertens. 2004; 22: 1099-104.
13. 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.
14. Rosamond W, Flegal K, Friday G. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Circulation. 2007; 115: e69-e171.
15. Basile JN, Chrysant S. The importance of early antihypertensive efficacy: role of angiotensin II receptor blocker therapy. J Human Hypertens. 2006; 20: 169-75.
16. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. CMAJ. 1999; 160: 41-6.
17. Neutel JM, Smith DHG, Weber MA, Wang AC, Masonson HN. Use of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm for hypertension control. J Clin Hypertens. 2004; 6 (4): 168-74.
18. Izzo JL, Neutel JM, Silfani T, Dubiel R, Walker F. Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. Clin Hypertens. 2007; 9: 36-44.
19. Neutel JM, Smith DHG, Silfani TN, Weber MA. Effects of a structured treatment algorithm on blood pressure goal rates in both stage 1 and stage 2 hypertension. J Human Hypertens. 2006; 20: 255-62.