

## Estudo "LOTHAR": Avaliação de Eficácia e Tolerabilidade da Combinação Fixa de Anlodipino e Losartana no Tratamento da Hipertensão Arterial Primária

*The "LOTHAR" Study: Evaluation of Efficacy and Tolerability of the Fixed Combination of Amlodipine and Losartan in the Treatment of Essential Hypertension*

Oswaldo Kohlmann Jr<sup>1</sup>, Wille Oigman<sup>2</sup>, Décio Mion Jr.<sup>3</sup>, João Carlos Rocha<sup>4</sup>, Marco Antonio Mota Gomes<sup>5</sup>, Natalino Salgado<sup>6</sup>, Gilson Soares Feitosa<sup>7</sup>, Ernesto Dallaverde<sup>8</sup>, Artur Beltrame Ribeiro<sup>1</sup>  
*Universidade Federal de São Paulo<sup>1</sup>, Universidade do Estado do Rio de Janeiro<sup>2</sup>, Universidade de São Paulo<sup>3</sup>, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP<sup>4</sup>, Escola de Ciências Médicas de Alagoas<sup>5</sup>, Universidade Federal do Maranhão<sup>6</sup>, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública<sup>7</sup>, Departamento Médico – Biosintética Farmacêutica Ltda<sup>8</sup> - São Paulo, SP*

### OBJETIVO

O estudo LOTHAR avaliou a eficácia, tolerabilidade e os efeitos metabólicos em médio e longo prazo (um ano) da combinação fixa de anlodipino e losartana versus anlodipino e losartana isoladamente.

### MÉTODOS

Estudo multicêntrico brasileiro, randomizado, duplo-cego e comparativo realizado com 198 pacientes com hipertensão arterial primária em estágios 1 e 2.

### RESULTADOS

A combinação fixa apresenta alta eficácia anti-hipertensiva que se mantém em longo prazo com percentual reduzido de escape do controle pressórico, inferior a dos dois regimes monoterápicos de comparação. Em longo prazo, mais de 60% dos pacientes tratados com a combinação fixa permaneceram com níveis da PAD  $\leq 85$  mmHg e o efeito anti-hipertensivo quando avaliado pela MAPA persistiu nas 24 horas com relação vale-pico de 76,7%. A frequência de eventos adversos foi bastante reduzida neste grupo sendo a incidência em longo prazo de edema de membros inferiores cerca de quatro vezes menor que a observada com o anlodipino isolado. A combinação fixa não alterou os metabolismos da glicose e dos lípidos tanto em médio quanto em longo prazos.

### CONCLUSÃO

Estes resultados nos permitem afirmar que a combinação de anlodipino e losartana, a primeira combinação fixa de um antagonista dos canais de cálcio e um bloqueador do receptor da angiotensina II disponível no mercado farmacêutico constitui-se em excelente opção para o tratamento da hipertensão arterial em larga gama de pacientes hipertensos.

### PALAVRAS CHAVES

combinação fixa de antihipertensivos, anlodipino, losartana, eficácia, tolerabilidade, metabolismo da glicose e lípidos

### OBJECTIVE

The LOTHAR study evaluated medium and long term (one year) efficacy, tolerability and metabolic effects of the fixed combination of amlodipine and losartan compared to amlodipine or losartan alone.

### METHODS

Brazilian multicenter, randomized, double-blind and comparative trial performed with 198 patients in stage 1 and 2 essential hypertension.

### RESULTS

The fixed combination has a high antihypertensive efficacy that is sustained in the long term with very low percentage of loss of blood pressure control. This percentage is incidentally lower than that of the two monotherapy comparative regimens. In the long term, more than 60% of the patients treated with the fixed combination remained with DBP  $\leq 85$  mmHg, and the antihypertensive effect, when assessed by ABPM persisted for 24 hours with a trough-to-peak ratio of 76.7%. The frequency of adverse events was quite low in this group, and the long-term incidence of leg edema was approximately four-fold lower than that observed with amlodipine alone. The fixed combination did not change glucose and lipid metabolism in the medium or in the long term.

### CONCLUSION

Based on these results, we can say that the combination of amlodipine and losartan – the first fixed combination of a calcium channel blocker and an angiotensin II receptor blocker available in the pharmaceutical market, is an excellent option for the treatment of a wide range of hypertensive patients.

### KEY WORDS

fixed-combination of antihypertensive drugs, amlodipine, losartan, efficacy, tolerability, glucose and lipids metabolism

A hipertensão arterial é reconhecidamente o principal risco cardiovascular, e o seu tratamento com o adequado controle da pressão reduz consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>1-5</sup>.

Mais recentemente, também tem sido apontada a necessidade de um controle da pressão arterial mais rigoroso, uma vez que redução da pressão arterial para níveis inferiores a 130/85 mmHg proporciona benefícios adicionais, tanto no que se refere à proteção de órgãos-alvo (morbidade) quanto na mortalidade cardiovascular<sup>6</sup>. Desse modo, órgãos científico-normativos, tais como o Joint National Committee americano, a Organização Mundial da Saúde, a Sociedade Internacional de Hipertensão e a Sociedade Brasileira de Hipertensão, na reedição de seus guias normativos para o tratamento da hipertensão arterial apontam enfaticamente para a necessidade da obtenção de um rigoroso controle da pressão arterial, e mesmo estabelecem um novo limite superior para a normalidade da pressão arterial, isto é 130/85 mmHg, significativamente inferior ao limite anterior que era de 140/90 mmHg<sup>3-5</sup>.

A experiência clínica, entretanto, tem demonstrado que a obtenção de níveis pressóricos inferiores a esses novos limites de normalidade é muito difícil quando se emprega a monoterapia. Grandes estudos populacionais têm demonstrado que para a obtenção de pressão arterial abaixo de 130/85 mmHg torna-se necessário o emprego da associação de anti-hipertensivos em cerca de 70% da população com hipertensão arterial leve a moderada<sup>6</sup>.

Entre os anti-hipertensivos atualmente disponíveis, os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos (ACC-DHP) e os bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II (BRA) ocupam lugar de destaque, pois além de eficazes têm capacidade de proteção dos órgãos-alvo e apresentam baixa incidência de eventos adversos<sup>7-11</sup>. Aliás, tem sido descrito que com os bloqueadores do receptor da angiotensina II a incidência de eventos adversos assemelha-se àquela que se observa com o uso de placebo e que não aumenta com o uso de doses mais elevadas<sup>11</sup>. Além disso, são medicamentos que apresentam um bom perfil metabólico<sup>11-14</sup>.

A experiência clínica demonstra sinergia na redução da pressão arterial quando essas duas classes de anti-hipertensivos são utilizadas em associação, permitindo um mais adequado controle da pressão arterial, mesmo quando cada um dos fármacos é utilizado em doses baixas<sup>15</sup>.

O anlodipino, um antagonista dos canais de cálcio, um derivado diidropiridínico, é um importante hipotensor graças à sua potente ação vasodilatadora arterial; tem efeitos natriurético, antiproliferativos e antiateroscleróticos<sup>7,8,12</sup>.

Essa classe de anti-hipertensivos, entretanto, não promove vasodilatação venosa, equiparável ao efeito arterial, gera um desequilíbrio de forças hidrostáticas no capilar periférico, facilita o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial, o que possibilita, em razão da força gravitacional, a formação de edema de membros

inferiores<sup>7,8,12,15</sup>. Edema de membros inferiores tem sido descrito como um efeito adverso freqüente dessa classe de anti-hipertensivos e que por muitas vezes é tido como causa de abandono de tratamento.

Uma maneira de se minimizar esse efeito é o emprego de doses menores desse antagonista de cálcio, uma vez que existe relação entre a dose empregada e a freqüência e intensidade dos eventos adversos<sup>15</sup>. Entretanto, a experiência clínica demonstra que redução da dose desse hipotensor para metade acarreta perda de pelos menos 20% do efeito hipotensor proporcionado pela dose plena, dificultando assim a obtenção da meta de controle da pressão arterial<sup>15</sup>.

Uma alternativa para reduzir ou mesmo prevenir o edema de membros inferiores induzido pelo antagonista dos canais de cálcio é a utilização associada de um medicamento que também promova venodilatação. À semelhança dos inibidores da ECA, os bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II como a losartana promovem vasodilatação tanto arterial quanto venosa, equilibrando a pressão hidrostática no capilar periférico e, desse modo, diminuindo o extravasamento de líquidos para o interstício<sup>11</sup>.

Desse modo, o emprego associado desses dois anti-hipertensivos pode, além de potencializar a redução da pressão arterial, proporcionar menor incidência de edema de membros inferiores decorrente da menor dose de anlodipino empregada e do efeito venodilatador da losartana<sup>11,15,16,17</sup>.

Sabemos, ainda, que tratamento hipotensor deve como norma, sempre que possível, ser simples, pois é conhecido que o emprego de dois ou mais agentes influencia negativamente a adesão ao tratamento crônico do estado hipertensivo. Assim, o emprego de combinações fixas de anti-hipertensivos tem a vantagem de tornar a terapêutica mais simples, permitindo, dessa maneira, uma maior adesão do paciente ao tratamento hipotensor crônico<sup>15,18,19</sup>.

Apenas recentemente tornou-se disponível no mercado farmacêutico brasileiro uma combinação fixa de um antagonista dos canais de cálcio diidropiridínico, o anlodipino com o bloqueador do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, losartana.

Finalmente, sabemos que para a obtenção dos benefícios cardiovasculares e renais do tratamento anti-hipertensivo, o adequado controle da pressão arterial deve ser mantido em muito longo prazo. Entretanto, a prática clínica nos ensina que essa tarefa nem sempre é muito fácil de ser alcançada<sup>15</sup>. Assim, com certa freqüência o esquema terapêutico tem de ser reajustado, quer na sua dose, na classe de fármacos ou não progressiva associação de medicamentos anti-hipertensivos<sup>15</sup>.

Várias são as razões para essa necessidade de freqüentes ajustes na terapêutica, como a mudança no mecanismo primordial da elevação pressórica. Desse modo, torna-se importante a análise da eficácia anti-hipertensiva e da tolerabilidade de um esquema terapêutico em longo prazo.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de avaliar, mediante estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e comparativo a eficácia e a tolerabilidade, em médio e longo prazos, da primeira combinação fixa de um ACC-DHP com um BRA (anlodipino + losartana) disponível no mercado farmacêutico para o tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2, comparando-a com esquemas terapêuticos em monoterapia do antagonista dos canais de cálcio (anlodipino) e do bloqueador do receptor da angiotensina II (losartana).

A eficácia anti-hipertensiva desses esquemas terapêuticos foi avaliada de acordo com normas internacionais para estabelecimento da eficácia de um fármaco anti-hipertensivo que se baseia no grau de redução da pressão arterial diastólica e na capacidade de alcance da meta de normalidade desse parâmetro pressórico. Cabe ressaltar que todos os fármacos disponíveis atualmente para tratamento da hipertensão arterial tiveram sua taxa de eficácia estabelecida com base nessa norma internacional.

Neste estudo, avaliamos a eficácia anti-hipertensiva para dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD  $\leq$  90 mmHg (critério clássico) e PAD  $\leq$  85 mmHg (novo critério), sendo esse último utilizado como parâmetro para indicar titulação da dose dos medicamentos em estudo. O efeito hipotensor dos três esquemas terapêuticos foi avaliado tanto pela pressão de consultório como pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Por fim, estudamos também a influência desses tratamentos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos.

## MÉTODOS

O LOTHAR (combinação de Anlodipino e Losartana no Tratamento da Hipertensão Arterial) foi um estudo multicêntrico brasileiro, randomizado, duplo-cego e comparativo, que teve como objetivo a avaliação da eficácia e tolerabilidade e dos efeitos metabólicos, em médio e longo prazos, da combinação fixa de anlodipino e losartana *versus* anlodipino e losartana, isoladamente empregados no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 (leve) e 2 (moderada). O estudo foi realizado em sete centros de pesquisa clínicas, sendo selecionados 204 pacientes alocados nos três braços do estudo. Seis pacientes foram retirados do estudo por violação de protocolo, perda de adesão, retirada do consentimento e, portanto, 198 pacientes fizeram parte das análises de eficácia e tolerabilidade, sendo 66 alocados a cada um dos braços do estudo.

Após um período de três semanas de suspensão da medicação anti-hipertensiva prévia (semana 0), pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2, de ambos os sexos, com idade entre 21 e setenta anos de idade, que obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram alocados de forma randomizada e duplo-cega

para tratamento com a combinação fixa de anlodipino e losartana na dose inicial de 2,5/50 mg /uma vez ao dia ou anlodipino 5 mg/dia, ou ainda losartana 50 mg/dia durante seis semanas.

Ao final da sexta semana de tratamento, os pacientes que haviam alcançado a meta de redução da pressão arterial (PAD  $\leq$  85 mmHg) continuavam a receber a medicação na mesma dosagem por seis semanas adicionais. Já pacientes com valores da PAD  $>$  85 mmHg tiveram a dosagem da medicação das próximas seis semanas de seguimento aumentada para 5,0/100 mg no caso da combinação fixa, 10 mg no grupo anlodipino isolado e 100 mg para os pacientes tratados apenas com a losartana, sendo novamente reavaliados na 12ª semana do estudo.

Nesse período inicial de tratamento durante doze semanas, os pacientes foram avaliados a cada três semanas com determinação dos valores da pressão arterial no consultório e frequência cardíaca nas posições sentada e ortostática. A pressão arterial registrada representa a média de três medidas consecutivas obtidas através de esfigmomanômetro de mercúrio após cinco minutos de repouso na posição sentada e dois minutos após assumir a posição ortostática. O efeito hipotensor dos três regimes terapêuticos foi também avaliado por meio de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA, equipamento SpaceLabs) realizada em todos os pacientes na semana 0 (basal) e ao final da 12ª semana de tratamento.

Para caracterizar a eficácia anti-hipertensiva utilizamos dois índices: taxa de normalização pressórica (em porcentual) com dois pontos de corte, PAD  $<$  90 mmHg e PAD  $\leq$  85 mmHg e taxa de eficácia que representa a soma da frequência de normalização pressórica acrescida do porcentual de pacientes que apesar de não terem alcançado valores normais da PAD apresentaram redução desta  $\geq$  10 mmHg.

Foram avaliados também em cada visita o peso corporal e a análise de tolerabilidade pela frequência de eventos adversos, complementados com a medida no período basal e após seis e doze semanas de tratamento do volume da perna (um índice objetivo da formação de edema de membros inferiores) avaliado pelo volume de líquido deslocado de um recipiente repleto ao se introduzir a perna nele (princípio físico de Arquimedes).

Parâmetros bioquímicos de segurança (hematológico completo, função renal, função hepática, eletrólitos, proteinograma e enzimas) e eletrocardiograma de repouso foram determinados também em todos os pacientes no período basal (semana 0) e na 12ª semana de tratamento anti-hipertensivo. Nos mesmos momentos, registramos ainda os valores de parâmetros do metabolismo da glicose (glicemia e insulinemia de jejum e 120 minutos após sobrecarga de 75 gramas de glicose por via oral, com cálculo do índice de sensibilidade a insulina) e dos lipídeos plasmáticos (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-

colesterol e triglicérides). Os parâmetros bioquímicos foram determinados por método automatizado e a insulinemia, por radioimunoensaio. O índice de sensibilidade a insulina foi calculado pela fórmula  $ISI = 100000/ACG \times ACI$ , em que ACG e ACI representam, respectivamente, as áreas das curvas de glicose e de insulina determinadas durante a sobrecarga de glicose.

Ao final da 12ª semana de tratamento, por razões de ética médica, boa prática clínica e observância às orientações da IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, somente os pacientes que se beneficiaram do esquema terapêutico a que estavam submetidos (obtiveram normalização pressórica definida como PAD  $\leq 85$  mmHg ou apresentaram redução da PAD  $\geq 10$  mmHg) entraram de forma voluntária na fase de extensão duplo-cega do estudo por mais quarenta semanas, sendo avaliados a cada oito semanas no tocante à eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade.

Esse critério de inclusão na fase de extensão justifica-se pelo fato de os pacientes considerados não-respondedores já estarem recebendo a dose máxima permitida do medicamento a que haviam sido alocados há pelo menos seis semanas; e como o delineamento do protocolo não permitia a adição de outros medicamentos ao regime terapêutico, não seria boa prática clínica a manutenção deles no estudo por nove meses adicionais com o mesmo esquema medicamentoso. No período de extensão obtivemos em todos os pacientes incluídos os registros de MAPA e eletrocardiográfico nas semanas 36 e 52 (final do estudo). Além disso, foram determinados novamente ao final do estudo (52ª semana) os parâmetros bioquímicos de segurança já descritos anteriormente, bem como os parâmetros do metabolismo da glicose e lipídeos. Do mesmo modo registramos na 36ª e 52ª semanas o volume da perna dos pacientes.

Não foram incluídos neste estudo pacientes com hipertensão arterial grave ou maligna; hipertensão arterial secundária; síndrome do avental branco, insuficiência cardíaca clinicamente manifesta; infarto do miocárdio; revascularização coronariana ou acidente vascular encefálico nos últimos doze meses; pacientes com angina instável; arritmias cardíacas ou bloqueio atrioventricular; pacientes diabéticos; hepatopatas; com insuficiência renal; além de pacientes com discrasias

sangüíneas e história de alergia aos agentes em estudo, uso de medicamentos que pudessem interferir com os medicamentos em estudo e uso nos últimos trinta dias de medicamento em investigação. Foram também excluídas as mulheres em idade fértil que não faziam uso de método anticoncepcional medicamente aceitável.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das respectivas instituições a que pertencia cada centro envolvido e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informado.

Para a análise estatística dos resultados foi utilizada a análise de variância para medidas repetidas complementada com os testes de qui-quadrado. A prova não-paramétrica de Kruskal-Wallis foi aplicada na avaliação dos efeitos dos diferentes tratamentos sobre parâmetros bioquímicos.

## RESULTADOS

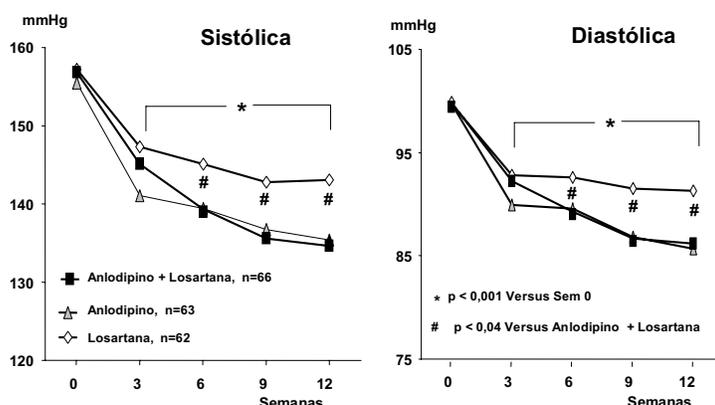
As características basais da população incluída no estudo estão apresentadas na tabela 1. Como podemos observar, os grupos não diferiram entre si em relação à idade, peso e índice de massa corporais, frequência cardíaca e valores da pressão arterial sistólica e diastólica. O percentual de pacientes do sexo feminino e com hipertensão arterial classificada como estágio 2 foi um pouco maior no grupo alocado para receber isoladamente a losartana, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. Três pacientes do grupo anlodipino isolado foram retirados prematuramente (antes de completar a 12ª semana de tratamento) sendo dois por evento adverso e um por ineficácia. No grupo losartana isolado, quatro pacientes interromperam o tratamento antes da 12ª semana (um por evento adverso e três por ineficácia do medicamento). Já no grupo que recebeu a combinação fixa de anlodipino + losartana, nenhum paciente foi retirado prematuramente do estudo.

Efeitos sobre a pressão arterial - Eficácia anti-hipertensiva - *Em médio prazo* - A figura 1 apresenta os valores da pressão arterial sistólica e diastólica na posição sentada a cada visita, nos três grupos de tratamento durante os três meses iniciais do tratamento. Podemos observar que a pressão arterial dos três grupos que era

Tabela 1 – Características basais

	Anlodipino (n= 66)	Losartana (n=66)	Anlodipino + Losartana (n=66)
Idade (anos)	52,0 ± 9,7	52,5 ± 9,6	54,1 ± 8,5
Masculino / feminino (%)	42,6 / 57,4	25,0 / 75,0	32,4 / 67,6
Branca / não-Branca (%)	32,4 / 67,6	47,1 / 52,9	35,3 / 64,7
Peso corporal (Kg)	70,8 ± 12,6	69,8 ± 11,2	68,8 ± 11,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 3,8	27,8 ± 3,4	27,3 ± 3,5
PAS sentada (mmHg)	155,5 ± 11,5	157,2 ± 11,5	156,8 ± 12,5
PAD sentada (mmHg)	99,7 ± 4,7	99,7 ± 4,1	99,8 ± 4,5
HA estágio I / II (%)	36,8 / 63,2	45,6 / 54,4	33,8 / 66,2
FC sentada (bp/m)	73,5 ± 9,0	74,9 ± 9,1	73,6 ± 9,8

**Figura 1** Estudo LOTHAR: Pressão Arterial Sentada



semelhante no período basal reduziu-se significativamente já a partir da terceira semana de tratamento nos três grupos ( $p < 0,001$  versus semana 0) e atingiu ao final da 12ª semana valores semelhantes nos grupos tratados com o anlodipino isolado e com a combinação fixa de anlodipino e losartana ( $135,4 \pm 12,2 / 85,7 \pm 7,0$  mmHg e  $134,6 \pm 15,0 / 86,2 \pm 9,4$  mmHg, respectivamente).

Já nos pacientes tratados somente com a losartana, a redução da pressão arterial, embora significante, foi menor, atingindo ao final das doze semanas de tratamento valores de  $143,1 \pm 15,3 / 91,3 \pm 9,7$  mmHg ( $p < 0,04$  versus anlodipino + losartana). A medida da pressão arterial na posição ortostática revelou comportamento pressórico durante o tratamento semelhante ao registrado na posição sentada, não sendo relatado nenhum episódio de hipotensão postural com os três regimes terapêuticos.

Para a obtenção desses resultados houve necessidade de titulação da dose para a maior parte dos pacientes dos três regimes terapêuticos. Assim, ao final das doze semanas de tratamento, 76,2% dos pacientes tratados com o anlodipino estavam recebendo a dose máxima (10 mg/dia), 82,3% dos tratados com a losartana (100 mg/dia) e um porcentual um pouco menor (68,2%) dos pacientes tratados com combinação fixa de anlodipino e losartana (5+100 mg/dia). Desse modo, na 12ª semana de tratamento, a média das doses de cada regime terapêutico era: 8,8 mg/dia; 91,1 mg/dia e 4,1+86,2 mg/dia, respectivamente, para os grupos anlodipino, losartana e combinação fixa de anlodipino e losartana.

Dos 66 pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana, 48 (72,7%) alcançaram PAD < 90 mmHg ao final da 12ª semana do estudo, e desses em 35 (53%) a PAD foi inferior ou igual a 85 mmHg. Resultados semelhantes foram obtidos no grupo tratado com anlodipino isolado 77,3% com PAD < 90 mmHg e em 50% PAD  $\leq$  85 mmHg. Já entres os pacientes que receberam somente a losartana, o porcentual de pacientes que atingiu valores de PAD < 90 mmHg e  $\leq$  85 mmHg foi significativamente menor: 48,5% e 28,8%, respectivamente.

A análise alternativa da eficácia anti-hipertensiva dos três esquemas terapêuticos com base na resposta da pressão arterial sistólica, considerando como critério de normalização os valores de 140 mmHg e 130 mmHg, revelou para os três esquemas terapêuticos taxas de eficácia anti-hipertensiva menores que as descritas para a pressão diastólica. Além disso, observamos novamente a maior taxa de eficácia no grupo da combinação fixa de anlodipino + losartana que, entretanto, não diferiu estatisticamente daquela do anlodipino isolado. A menor taxa de eficácia para a sistólica foi novamente observada no grupo losartana isolada.

Assim, observamos PAD < 140 mmHg em 68,2%; 63,6% e 41,5% dos pacientes tratados, respectivamente, com a combinação fixa; anlodipino isolado e losartana isolada. PAD < 130 mmHg foi observado em apenas 33,8% dos pacientes tratados com a combinação, 31,8% dos que receberam anlodipino isolado e 18,5% dos tratados somente com a losartana. A taxa de normalização de ambas PAS e PAD foi ainda menor para os três tratamentos e seguiu o mesmo padrão descrito para cada componente isolado da pressão arterial. Assim, as frequências relativas de pacientes com PA < 140/90 mmHg e < 130/85 mmHg foram, respectivamente, 59,1% e 27,3% no grupo anlodipino + losartana; 53,0% e 22,7% no grupo anlodipino isolado; e apenas 33,8% e 13,8% entre os pacientes tratados somente com losartana.

O efeito anti-hipertensivo dos três regimes terapêuticos, descrito pela medida da pressão arterial no consultório, foi confirmado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Como pode ser observada na tabela 2, redução significativa e semelhante da PAS, PAD e PAM das 24 horas foi observada nos grupos anlodipino isolado ou em combinação fixa com a losartana. À semelhança do observado na medida de consultório, a redução da pressão arterial na MAPA nos pacientes tratados somente com a losartana, embora significativa, foi menor ( $P < 0,001$ ) que a observada nos dois outros grupos do estudo. O efeito anti-hipertensivo dos três regimes terapêuticos foi adequado, mantido nas 24 horas, uma vez que a relação

Tabela 2 – Monitorização ambulatorial da pressão arterial. Valores médios da pressão arterial nas 24 horas

	Anlodipino (n=62)	Losartana (63)	Anlodipino + Losartana (n=66)
<b>PA sistólica – 24 horas (mmHg)</b>			
Basal	148,7 ± 12,0	149,8 ± 10,7	149,8 ± 9,6
Semana 12	130,6 ± 10,8 *	140,8 ± 13,4 * †	130,9 ± 11,4 *
<b>PA diastólica – 24 horas (mmHg)</b>			
Basal	94,6 ± 6,4	93,8 ± 8,0	95,1 ± 7,0
Semana 12	83,1 ± 5,9 *	88,5 ± 7,8 * †	83,2 ± 8,2 *
<b>PA média – 24 horas (mmHg)</b>			
Basal	113,3 ± 7,2	113,5 ± 8,1	114,3 ± 6,9
Semana 12	99,2 ± 7,0 *	106,5 ± 9,1 * †	99,7 ± 8,5 *
<b>Relação vale-pico</b>			
Semana 12	92,1%	60,1%	76,7%

\*  $p < 0,001$  versus basal; †  $p < 0,001$  versus anlodipino e anlodipino + losartana

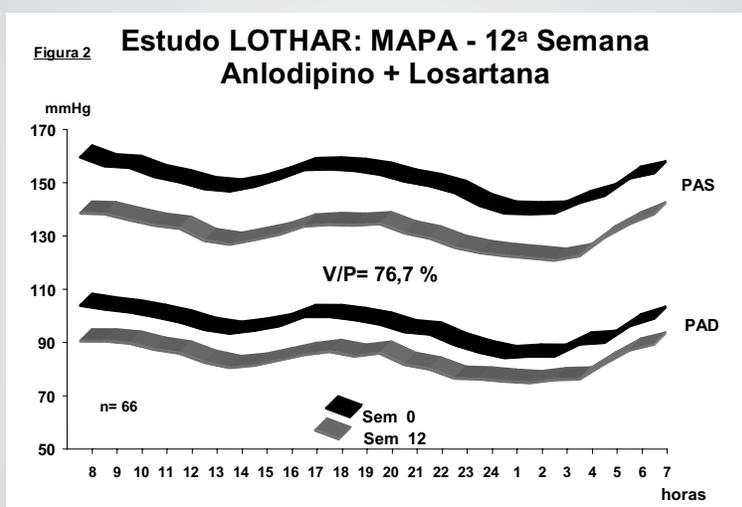
vale-pico calculada foi superior a 50% nos três regimes, sendo, respectivamente, 76,7% para a combinação fixa, 92,1% para o anlodipino, e 60,1% para a losartana. A figura 2 apresenta o perfil horário da pressão arterial sistólica e diastólica na MAPA para o grupo de pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana. Podemos observar que o tratamento com a combinação fixa de baixa dose de anlodipino com a losartana durante doze semanas consecutivas proporcionou reduções significantes das pressões arteriais sistólica e diastólica, tanto no período de vigília quanto durante o sono, e, portanto, com adequado controle da pressão arterial nas 24 horas.

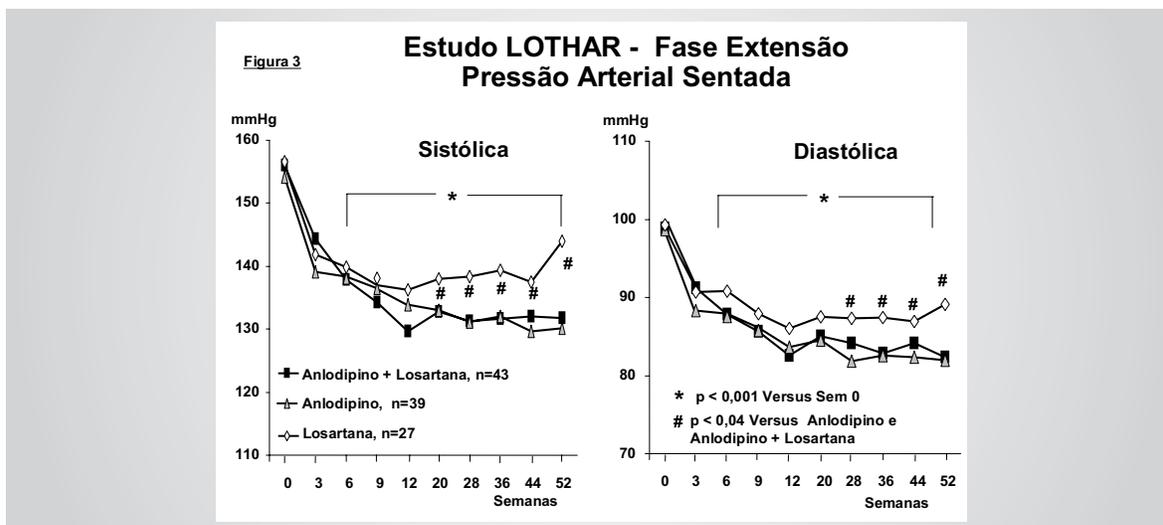
*Em longo prazo* - Dos 198 pacientes que participaram da fase inicial do estudo, 131 foram considerados aptos para a fase de extensão, e onze pacientes foram excluídos do estudo por violação de protocolo, perda de seguimento ou retirada do consentimento. Assim, 120 pacientes foram considerados na análise de eficácia dos

três regimes terapêuticos em longo prazo, e desses, 109 completaram o estudo, distribuídos da seguinte forma: 39 no grupo anlodipino isolado, 27 no grupo losartana, e 43 na combinação fixa de anlodipino e losartana.

Um reduzido número de pacientes dos três grupos de estudo teve a dose da medicação aumentada durante a fase de extensão. Assim, a média das dosagens ao final da 12ª e da 52ª semanas foi, respectivamente: anlodipino isolado (8,9 e 9,2 mg/dia); losartana isolada (83,3 e 88,9 mg/dia) e anlodipino combinado a losartana (4,1 + 81,4 mg/dia e 4,2 + 84,9 mg/dia).

A figura 3 apresenta os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica obtidos na posição sentada desde o período basal até a 52ª semana de tratamento somente para os pacientes que completaram a fase de extensão do estudo. Podemos observar que a redução da pressão arterial obtida com a combinação fixa de anlodipino e losartana observada na fase inicial do estudo manteve-se pelo período de um ano de seguimento, não





diferindo do comportamento da pressão arterial do grupo anlodipino isolada que também se manteve igualmente reduzida nas 52 semanas de tratamento. À semelhança do observado na fase inicial do tratamento, a redução da pressão arterial em longo prazo no grupo losartana isolada foi significativamente menor que nos demais grupos, sendo observada nesse grupo uma tendência de retorno da pressão arterial sistólica para níveis mais elevados ao longo do período de tratamento. O mesmo perfil de comportamento da pressão arterial foi observado quando essa foi registrada na posição ortostática.

A tabela 3 apresenta a taxas percentuais de normalização da pressão arterial (pontos de corte para a PAD  $< 90$  e  $\leq 85$  mmHg) e eficácia anti-hipertensiva (PAD  $\leq 85$  mmHg ou  $\Delta$  PAD  $\geq 10$  mmHg) observada na 12<sup>a</sup> e na 52<sup>a</sup> semanas de tratamento com cada regime terapêutico somente para os pacientes que participaram da fase de extensão do estudo. Como pode ser observado, as taxas de eficácia e normalização da pressão arterial eram bastante elevadas na 12<sup>a</sup> semana para os três regimes terapêuticos, diferindo inclusive dos resultados já apresentados para o grupo total na 12<sup>a</sup> semana. Esse fato decorre do próprio critério de seleção dos pacientes para a fase de extensão, da qual só poderiam participar por razões éticas e de boa prática clínica pacientes que tivessem obtido benefício clinicamente significativo dos tratamentos na fase inicial do estudo, como já explicado em detalhes na secção de metodologia.

Observa-se na tabela 3 que em longo prazo ocorre perda significativa da eficácia anti-hipertensiva (redução

do percentual de pacientes com eficácia anti-hipertensiva) especialmente nos grupos tratados somente com losartana (de 79,3% para 51,7%) ou anlodipino (de 97,7% para 75%). Já nos pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana, a perda de eficácia em longo prazo foi muito menor (de 93,6% para 87,2%) que a observada com os outros dois regimes terapêuticos, significando que com essa modalidade de tratamento é factível a manutenção de altas taxas de eficácia anti-hipertensiva mesmo em longo prazo.

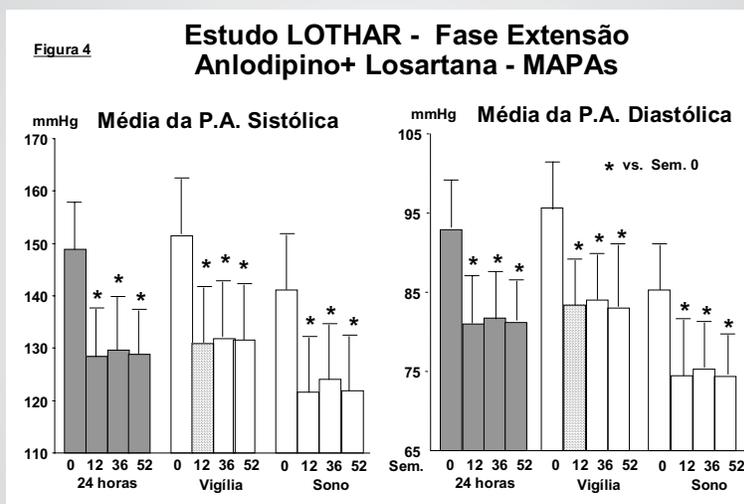
A eficácia anti-hipertensiva em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e losartana foi confirmada através dos repetidos registros de MAPA, realizados durante o seguimento de um ano. Como podemos observar na figura 4, o grau de redução das pressões arteriais sistólica e diastólica durante as 24 horas, na vigília e durante o sono, observado após doze semanas de tratamento, manteve-se no mesmo patamar nas MAPAs realizadas nesses pacientes na 32<sup>a</sup> e na 52<sup>a</sup> semanas do estudo, confirmando desse modo a manutenção do controle pressórico em longo prazo.

Não foram observadas variações significativas da frequência cardíaca com os diferentes esquemas terapêuticos, tanto em médio quanto em longos prazos.

Tolerabilidade: eventos adversos - A tabela 4 apresenta a frequência absoluta e relativa de pacientes com eventos adversos em geral e com os dois principais eventos (edema de membros inferiores e cefaléia) relatados nas doze semanas de tratamento com os três regimes

**Tabela 3 – Eficácia anti-hipertensiva em médio (três meses) e longo prazos (doze meses)**

	Critério 1 Normalização (PAD $< 90$ mmHg)		Critério 2 -Normalização (PAD $\leq 85$ mmHg)		Eficácia (PAD $\leq 85$ mmHg + $\Delta$ PAD $\geq 10$ mmHg)	
	Semana 12	Semana 52	Semana 12	Semana 52	Semana 12	Semana 52
Anlodipino	88,6%	77,3%	63,6%	61,3%	97,7%	75,0%
Losartana	79,3%	55,2%	51,7%	31,0 %	79,3%	51,7%
Anlodipino + losartana	87,2%	85,1%	66,0%	63,8%	93,6%	87,2%



**Tabela 4 – Frequência de eventos adversos no período basal e após doze semanas de tratamento**

	Anlodipino (n=66)	Losartana (n=66)	Anlodipino + Losartana (n=66)
<b>Pacientes com eventos adversos</b>			
Basal	11 (16,7%)	15 (22,7%)	12 (18,2%)
Semana 12	17 (25,8%)	10 (15,4%)	15 (22,7%)
<b>Pacientes com cefaléia</b>			
Basal	6 (9,1%)	14 (21,2%)	6 (9,1%)
Semana 12	2 (3%)	4 (6,1)	3 (4,5%)
<b>Pacientes com edema de membros inferiores</b>			
Basal	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)
Semana 12	5 (7,5%)	0 (0%)	3 (4,5%)

terapêuticos. Podemos observar que no grupo tratado somente com a losartana houve uma diminuição na frequência de pacientes que apresentavam eventos adversos, quando comparado com o período basal. Ao contrário, nos grupos tratados com a combinação fixa e com o anlodipino isolado observamos aumento na frequência absoluta e relativa de pacientes com eventos adversos, sendo esse aumento um pouco maior, embora não significativo entre os pacientes que receberam o anlodipino isolado. A incidência de cefaléia reduziu-se com os três tratamentos e observamos tendência a aumento na frequência de pacientes com edema de membros inferiores, nos pacientes que receberam o antagonista dos canais de cálcio isolado ou em associação com a losartana. A frequência de pacientes com edema tendeu, embora não-significativamente, a ser um pouco maior no grupo anlodipino isolado.

A medida do volume da perna não demonstrou variações significativas desse parâmetro entre os grupos estudados nas doze semanas iniciais do tratamento.

Quando avaliamos a tolerabilidade dos três regimes de anti-hipertensivos em longo prazo, observamos que no grupo de pacientes tratado com o anlodipino isolado houve um aumento progressivo tanto do número de eventos adversos quanto do número de pacientes que apresentavam pelo menos um evento adverso. Diferentemente, no grupo que recebeu a combinação fixa, e especialmente naquele tratado somente com a losartana, observamos manutenção ou mesmo redução tanto no número de eventos quanto de pacientes com eventos adversos. Assim, ao final do tratamento no grupo anlodipino, foram relatados dezenove eventos adversos por treze pacientes, representando uma incidência de 29,5% pacientes com eventos adversos. Já no grupo losartana isolada foram registrados na última visita apenas dois pacientes (6,9%) com eventos adversos (um evento por paciente). No grupo tratado com a combinação fixa de anlodipino e losartana apenas sete eventos adversos foram relatados por 10,6% dos pacientes (n = 5).

A figura 5 apresenta a freqüência relativa de pacientes com edema de membros inferiores e de cefaléia em todas as visitas realizadas durante um ano de seguimento nos pacientes tratados com os três regimes terapêuticos. Como pode ser observado, não houve diferença na incidência de cefaléia com os três regimes medicamentosos. Já no que se refere à incidência de edema de membros inferiores, vemos que foi progressiva e significativamente maior no grupo de pacientes tratados somente com o anlodipino, quando comparado com a losartana e com a combinação fixa, estabilizando-se ao redor da 20ª semana de tratamento

Assim, vemos que a partir da 20ª semana do estudo a freqüência relativa de edema de membros inferiores oscilou entre 15,9% e 18,2% dos pacientes tratados com o anlodipino isolado. Diferentemente no grupo tratado com a combinação fixa de anlodipino e losartana, a incidência desse evento adverso foi quatro a cinco vezes menor que a observada nos pacientes tratados somente com o anlodipino, oscilando entre 2,1% e 4,3% da população desse grupo. Nenhum paciente do grupo tratado somente com a losartana apresentou edema de membros inferiores.

Novamente, também na fase de extensão, não observamos variações significativas ou diferentes entre os grupos de estudo no tocante à medida do volume da perna.

Efeitos sobre metabolismos da glicose e lípidos - A tabela 5 apresenta os valores dos parâmetros do metabolismo da glicose e dos lípidos plasmáticos avaliados no período basal e na 12ª semana de tratamento com os três esquemas medicamentosos.

Como pode ser constatado, não foram observadas variações significantes da glicemia e insulinemia de jejum e pós-sobrecarga de glicose nos três grupos. O índice de sensibilidade a insulina também não foi influenciado por nenhum dos tratamentos anti-hipertensivos. Do mesmo modo, os diferentes parâmetros do perfil lipídico não sofreram alteração significativa durante as doze semanas

de tratamento com qualquer dos três esquemas de anti-hipertensivos utilizados.

Desse modo, os esquemas medicamentosos utilizados podem ser considerados neutros diante dos metabolismos da glicose e dos lípidos plasmáticos.

A neutralidade metabólica da combinação fixa de anlodipino e losartana manteve-se em longo prazo, como pode ser observado na figura 6, em que os valores da glicemia e insulinemia de jejum e pós-sobrecarga de glicose, do índice de sensibilidade a insulina e dos diferentes parâmetros do metabolismo lipídico mantiveram-se estáveis e não diferentes do período basal durante as 52 semanas de tratamento com a combinação.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo multicêntrico demonstram que a combinação fixa de anlodipino e losartana apresenta alta eficácia anti-hipertensiva que se mantém em longo prazo com porcentual bastante reduzido de escape do controle pressórico. Nossos resultados nos permitem afirmar que a eficácia anti-hipertensiva em longo prazo da combinação fixa de baixas doses de anlodipino com doses mais elevadas de losartana foi superior àquela dos dois regimes monoterápicos de comparação com emprego de altas doses desses fármacos. Assim, embora com emprego do anlodipino em altas doses (mais que o dobro da utilizada na combinação fixa) tenhamos logrado a obtenção de níveis pressóricos semelhantes aos observados com a combinação fixa, detectamos em longo prazo um significativo índice de escape com perda da meta de eficácia e normalização da pressão arterial em boa parte dos pacientes tratados com essa monoterapia, fato esse relevante, pois implica manutenção do risco cardiovascular nesses pacientes e freqüentes ajustes no esquema terapêutico.

A alta taxa de eficácia anti-hipertensiva do anlodipino isolado em dosagem elevada observada em nosso estudo, que foi semelhante à da combinação fixa, já havia sido

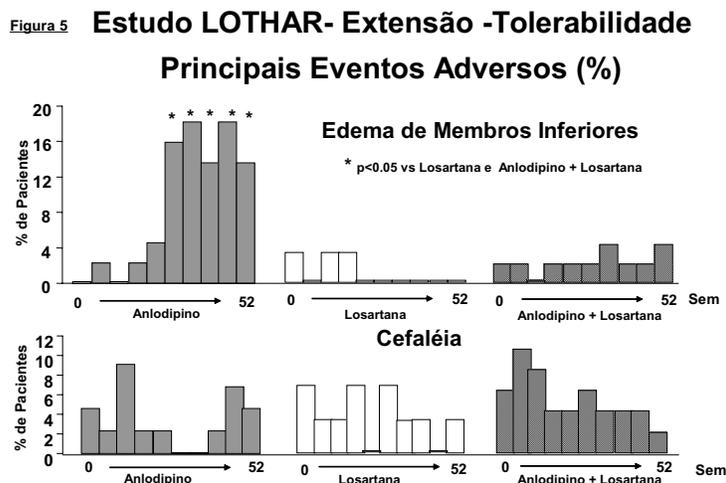
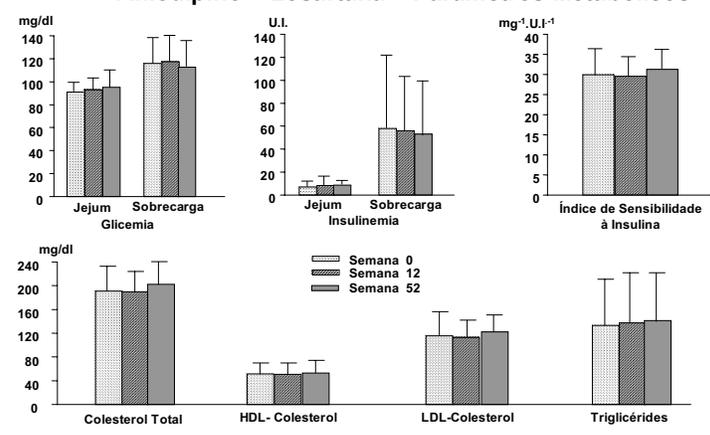


Tabela 5 – Parâmetros do metabolismo glicídico e lipídico

	Anlodipino (n=63)	Losartana (n=62)	Anlodipino + Losartana (n=66)
<b>Glicemia de jejum (mg/dl)</b>			
Basal	96,0 ± 11,6	95,6 ± 9,7	93,6 ± 9,1
Semana 12	97,0 ± 11,8	95,4 ± 11,0	96,7 ± 10,8
<b>Glicemia – duas horas – Pós-sobrecarga (mg/dl)</b>			
Basal	124,4 ± 37,9	120,9 ± 39,9	115,8 ± 28,7
Semana 12	117,2 ± 33,9	119,6 ± 36,6	117,8 ± 30,5
<b>Insulinemia de jejum</b>			
Basal	8,3 ± 4,8	9,7 ± 6,5	7,7 ± 4,3
Semana 12	8,9 ± 5,2	10,2 ± 6,9	9,6 ± 7,3
<b>Insulinemia - duas horas – Pós-sobrecarga</b>			
Basal	60,7 ± 58,6	71,4 ± 80,0	58,7 ± 54,4
Semana 12	53,8 ± 40,2	72,0 ± 73,6	56,9 ± 44,9
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>			
Basal	192,0 ± 42,4	194,9 ± 34,9	192,9 ± 40,2
Semana 12	201,6 ± 45,4	192,9 ± 36,4	188,2 ± 34,2
<b>LDL – colesterol (mg/dl)</b>			
Basal	114,8 ± 36,0	117,9 ± 29,5	114,0 ± 33,6
Semana 12	124,1 ± 39,9	114,4 ± 30,9	109,2 ± 27,3
<b>HDL – colesterol (mg/dl)</b>			
Basal	50,6 ± 12,6	49,7 ± 11,3	51,1 ± 12,2
Semana 12	51,9 ± 11,3	50,3 ± 12,7	114,8 ± 36,0
<b>Triglicérides (mg/dl)</b>			
Basal	135,1 ± 89,5	144,8 ± 96,2	151,3 ± 122,9
Semana 12	134,6 ± 88,6	153,5 ± 97,3	150,2 ± 115,2

Figura 6  
Estudo LOTHAR – Fase de Extensão  
Anlodipino + Losartana – Parâmetros Metabólicos



descrita anteriormente em estudos comparativos com outras combinações fixas de anti-hipertensivos, porém sempre com o emprego de dosagem elevada desse antagonista dos canais de cálcio<sup>20,21</sup>. Em relação à losartana utilizada isoladamente, a superioridade de eficácia da combinação fixa foi ainda mais evidente. Assim, não só os níveis pressóricos permaneceram em patamares superiores durante o tratamento com a losartana, como as taxas de normalização da pressão arterial em médio e

longo prazos foram bastante inferiores entre os pacientes que receberam esse tratamento monoterápico. Também observamos com a losartana isolada significativo índice de escape do controle pressórico ao longo do tempo.

Observamos que, em longo prazo, mais de 60% dos pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana permaneceram com níveis da pressão arterial diastólica iguais ou inferiores a 85 mmHg, atingindo, desse modo, as metas preconizadas pelas diretrizes atuais

para o tratamento da hipertensão arterial<sup>3-5</sup>. Ainda no que se refere à eficácia anti-hipertensiva, vimos que quando avaliamos a taxa de normalização da pressão sistólica isoladamente ou de forma combinada com a pressão arterial diastólica, os percentuais obtidos foram menores que aqueles relatados quando consideramos somente a pressão diastólica para os três regimes terapêuticos, refletindo a baixa capacidade de redução e controle da pressão arterial sistólica dos fármacos disponíveis no tratamento da hipertensão arterial. Novamente, os pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e losartana apresentaram as maiores taxas, que diferiram estatisticamente daquela observada com a losartana, mas não da relatada para pacientes que receberam somente o anlodipino.

A dificuldade de controle da pressão arterial sistólica observada em nosso estudo encontra apoio em revisão recentemente publicada pelo professor Guiseppe Mancina<sup>22</sup>, na qual ele relata que na quase totalidade dos estudos de desfecho em hipertensão arterial isolada ou associada a diabetes não se logrou atingir a meta-alvo da pressão arterial sistólica, apesar do uso de múltiplos fármacos anti-hipertensivos. Mais ainda, essa dificuldade de alcance da meta de controle da pressão arterial sistólica explica por que, ainda hoje, as normas internacionais de estudos com anti-hipertensivos utilizam critérios com base na pressão arterial diastólica para descrever a eficácia anti-hipertensiva de um fármaco, apesar de as diretrizes indicarem a real necessidade de controle também da pressão arterial sistólica.

Modernamente, sabemos que a eficácia anti-hipertensiva de um fármaco deve ser avaliada não só pela pressão de consultório, mas também por seus efeitos sobre a pressão arterial nas 24 horas, avaliada por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Nossos resultados demonstram que o efeito anti-hipertensivo da combinação fixa, assim como das monoterapias, persiste nas 24 horas. Observamos com a combinação fixa de anlodipino e losartana relação vale-pico de 76,7%, o que permite o uso desse medicamento em uma tomada diária, o que é benéfico para a adesão crônica ao tratamento, uma vez que estudos demonstram que quanto maior o número de doses diárias, maior a taxa de abandono do tratamento<sup>23</sup>.

É importante ressaltar que a redução pressórica proporcionada pelo tratamento com combinação fixa de anlodipino e losartana não acarretou aumento secundário da atividade simpática, uma vez que não ocorreram variações significativas da frequência cardíaca. Esse fato é benéfico e também ajuda a explicar a manutenção em longo prazo da eficácia anti-hipertensiva com baixo índice de escape do controle pressórico.

Ao lado de uma alta capacidade de reduzir a pressão arterial mantendo-a em níveis controlados, um fármaco anti-hipertensivo deve ter um bom perfil de tolerabilidade, uma vez que a presença de efeitos adversos pode diminuir o grau de adesão do paciente ao regime terapêutico,

levando, inclusive, ao abandono do tratamento<sup>24</sup>. Nossos resultados demonstram que a combinação fixa de anlodipino em baixas doses e losartana em doses mais elevadas apresenta perfil de tolerabilidade muito bom, com pequena incidência de eventos adversos. Mais ainda, quando presentes, esses eventos adversos foram, na sua grande maioria, de intensidade leve, visto que em apenas uma parcela muito pequena daqueles que apresentaram eventos adversos houve a necessidade de interrupção do tratamento. A frequência de eventos adversos foi significativamente maior especialmente em longo prazo entre os pacientes tratados com o anlodipino em monoterapia. Já no grupo da losartana isolada, como era esperado<sup>24</sup>, observamos a menor incidência de eventos adversos, confirmando a excelente tolerabilidade dessa classe de anti-hipertensivos.

Os eventos adversos mais frequentes neste estudo multicêntrico com a combinação fixa de anlodipino e losartana e com as monoterapias foram o edema de membros inferiores e cefaléia<sup>7,8,25</sup>. A incidência de edema de membros inferiores foi particularmente importante entre os pacientes tratados com o anlodipino isolado, chegando a taxas superiores a 18% em longo prazo. Já com a combinação fixa de anlodipino e losartana, a incidência desse evento foi muito menor, cerca de quatro vezes menos frequente que no grupo anlodipino isolado.

Por um lado, a boa tolerabilidade da combinação pode ser explicada pela utilização de menores doses de cada um dos hipotensores, uma vez que é conhecida a existência de forte relação entre a dose utilizada de um hipotensor e a frequência de eventos adversos<sup>15,23</sup>. Por outro, a menor incidência de edema de membros inferiores observada com a combinação, cerca de um quarto daquela observada no grupo anlodipino, deve-se não somente ao uso de menor dose desse antagonista dos canais de cálcio, mas também de interação sinérgica dele com a losartana.

Assim, sabe-se que os antagonistas do cálcio diidropiridínicos são potentes vasodilatadores arteriais, sem, no entanto, dilatarem na mesma proporção o território venoso. Mais ainda, tem sido demonstrado que esses agentes podem acarretar em graus variáveis estimulação simpática secundária, aumentando a liberação de catecolaminas que, por fim, promoveriam vasoconstrição<sup>7,8,16,25</sup>. Desse modo, em pacientes tratados com diidropiridínicos haveria um aumento da pressão hidráulica no território capilar, sobrepujando a pressão oncótica com conseqüente extravasamento de líquidos para o espaço intersticial e, portanto, com a formação de edema. Por ação gravitacional esse edema tende a se localizar nos membros inferiores, especialmente na região maleolar, embora mesmo anasarca já tenha sido descrita em pacientes em uso de antagonistas de cálcio diidropiridínicos. Esse evento adverso dos antagonistas de cálcio diidropiridínicos em geral é de aparecimento tardio (após seis a oito semanas de tratamento), e se intensifica durante o dia e no período do verão.

De outro modo, conhecemos a capacidade de dilatação tanto do território arterial quanto venoso dos bloqueadores do receptor da angiotensina II<sup>11</sup>. Assim, quando associamos um BRA ao antagonista de cálcio, facilitamos a dilatação venular e diminuímos a pressão hidráulica do capilar e, conseqüentemente, a chance de aparecimento do edema. A melhor tolerabilidade da associação, como já comentado anteriormente, com certeza terá influência benéfica à adesão ao tratamento<sup>24</sup>.

Sabemos também, contudo, que a adesão do paciente ao tratamento é influenciada por inúmeros fatores, tais como relação médico-paciente, conhecimento da doença, ausência de sintomas; desenvolvimento de efeitos adversos com a medicação hipotensora e número de comprimidos a serem ingeridos, dentre outros<sup>15,17-19,23</sup>. Desse modo, a associação fixa de anlodipino e losartana avaliada neste estudo apresenta um segundo ponto positivo em relação à adesão do paciente ao tratamento, que é a sua comodidade posológica; isto é, os dois hipotensores estarem acondicionados na mesma formulação galênica e com duração de ação em 24 horas, permitindo a ingestão diária única da medicação.

Sabemos que, ao lado dos aspectos eficácia e tolerabilidade de um fármaco anti-hipertensivo, devemos também avaliar seus efeitos sobre parâmetros metabólicos, especialmente da glicose e de lipídios, pois, como muita freqüência, esses se encontram alterados em pacientes hipertensos. Aliás, hipertensão arterial está freqüentemente associada à síndrome metabólica e a freqüência dessa associação aumenta com a idade<sup>26-30</sup>.

Sabemos, entretanto, que alguns fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial, como os diuréticos e betabloqueadores, podem promover alterações deletérias do metabolismo de lipídios, e especialmente do metabolismo da glicose<sup>13,14,28-30</sup>. Já os agentes farmacológicos da classe dos antagonistas do canal de cálcio apresentam perfil metabólico neutro, e em alguns estudos que utilizaram bloqueadores do receptor da angiotensina II para tratamento de pacientes hipertensos foi relatado impacto positivo sobre o metabolismo da glicose, com melhora inclusive da sensibilidade a insulina<sup>11,13</sup> e significativa diminuição do risco de

desenvolvimento de novos casos de diabetes<sup>9,10,13</sup>.

Em nosso estudo observamos que o uso da combinação fixa de anlodipino e losartana não alterou os parâmetros do metabolismo glicídico nem dos lipídios plasmáticos, possuindo, desse modo, um perfil metabólico neutro, mesmo quando utilizada em longo prazo. Com base nesses resultados podemos inferir que essa modalidade terapêutica é segura e adequada para o tratamento da hipertensão arterial de pacientes com síndrome metabólica, diabete melito e dislipidemias.

Em resumo, os resultados deste estudo multicêntrico demonstram que a combinação fixa de anlodipino e losartana, a primeira combinação galênica dessas duas classes de anti-hipertensivos disponível no mercado farmacêutico, apresenta alta eficácia anti-hipertensiva, permitindo que cerca de 60% dos pacientes tratados atinjam e mantenham, em longo prazo, a nova meta de controle da pressão arterial. O efeito anti-hipertensivo da combinação é mantido nas 24 horas, permitindo, desse modo, sua utilização em única tomada diária, o que beneficia adesão ao tratamento. A tolerabilidade dessa combinação fixa de anti-hipertensivos também é muito boa, com baixa incidência de eventos adversos facilitando ainda mais a adesão.

Com base em nossos resultados, podemos sugerir que pela alta eficácia anti-hipertensiva mantida em longo prazo e pelo perfil de tolerabilidade muito bom, somado ao adequado perfil metabólico, a combinação fixa de anlodipino e losartana constitui-se em excelente opção para o tratamento da hipertensão arterial em larga gama de pacientes hipertensos, com alto potencial de redução do risco cardiovascular, uma vez que importantes benefícios cardiovasculares já foram demonstrados com o uso de cada componente dessa combinação fixa de anti-hipertensivos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Financiadora Nacional de Estudos e Pesquisas (FINEP) pelo apoio e financiamento de parte deste projeto de pesquisa (Projeto LOTHAR Cód 01.03.0002.00), e a todos os investigadores que participaram deste projeto.

## REFERÊNCIAS

1. Sykowsky PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular Trends in Long Term Sustained Hypertension, Long Term Treatment and Cardiovascular Morbidity. The Framingham Heart Study 1950-1990. *Circulation* 1996; 93: 697-703.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-77.
3. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Hipertensão* 2003; 5(4): 126-63.
4. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure- JNC 7. *Hypertension* 2003, 42: 1206-52.
5. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003, 21: 1011-53.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, et al on behalf of HOT Study group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
7. Opie LH, Frishman WH, Thadani U. Calcium channel antagonists(Calcium Entry Blockers). In Opie LH. (ed) *Drugs for the heart*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1995: 50-82.

8. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC, Towler HM. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24(6): 713-9.
9. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
10. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
11. See S. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension. *Expert Opin. Pharmacotherapy* 2001; 2(11): 1795-804.
12. Zanetti-Elshater F, Pingitore R, Beretta-Piccoli C, et al. Calcium antagonists for treatment of diabetes-associated hypertension: metabolic and renal effects of amlodipine. *Am J Hypertens* 1994; 7: 36-45.
13. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse Prognostic Significance in New Diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-69.
14. Dunder K, Bind L, Zethelius B, et al. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as predictor of myocardial infarction: a population-based cohort study. *BMJ* 2003; 326: 681-5.
15. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *Brit Med J* 2003; 326: 1427-34.
16. van Hamesvelt HW, Kloke HJ, de Jong DJ, Koene RA, Huysmans FT. Oedema formation with the vasodilators nifedipina and dyazoxide: direct local effect or sodium retention. *J Hypertens* 1996; 14(8): 1041-5.
17. Opie LH. Choosing the correct drug for the individual hypertensive patient. *Drugs* 1992; 44: 147-55.
18. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995; 130(2): 359-66.
19. Basile JN. Combination Agents as a means of improving adherence and other aspects of the sixth Joint National Committee Report. *South Med J* 2000; 93(5): 534-6.
20. Franco RJ, Goldflus S, McQuity M, Oigman W on behalf of Valsartan/HCTZ combination Therapy in Brazil Study Group. Efficacy and tolerability of the combination of valsartan/hydrochlorothiazide compared with amlodipine in mild-to-moderately hypertensive Brazilian population. *Blood Press* 2003; 2(suppl): 41-7.
21. Ruilope LM, Malacco E, Khder Y, Kandra A, Bonner G, Heintz D. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 578-87.
22. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-14.
23. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-310.
24. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 671-81.
25. Varrone J. A study of the efficacy and safety of amlodipine for the treatment of hypertension in general practice. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 5): S28-S31.
26. Weber MA, Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *Am J Med* 1991; 91(1 A): 4S-10S.
27. Reaven GM, Lithel H, Landsberg GL. Mechanism of disease hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-82.
28. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al. The metabolic syndrome, LDL particle size and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2140-7.
29. Kohlmann Jr O. Resistência à insulina e hipertensão arterial: relevância clínica. *Hipertensão* 1998; 1(2): 50-4.
30. Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Met Clin North Am* 1998; 27(3): 677-97.