

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA DE AMILORIDA VERSUS ENALAPRIL EM PACIENTES
COM PRESSÃO ARTERIAL NÃO CONTROLADA TRATADOS COM
HIDROCLOROTIAZIDA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO COM
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PATRÍCIA GUERRERO

Porto Alegre

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA DE AMILORIDA VERSUS ENALAPRIL EM PACIENTES
COM PRESSÃO ARTERIAL NÃO CONTROLADA TRATADOS COM
HIDROCLOROTIAZIDA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO COM
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL**

PATRÍCIA GUERRERO

ORIENTADOR: DR. MIGUEL GUS

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção
parcial do título de Mestre.*

Porto Alegre

2007

DEDICATÓRIA

*A todos que puderem melhorar
sua saúde com os resultados
deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Miguel Gus, pela eficiente orientação em todas as etapas na execução do trabalho e na elaboração deste documento. Pela atenção, compreensão, motivação e exemplo de competência e entusiasmo pelo trabalho e pesquisa.

Ao Dr. Flávio Danni Fuchs, pelo referencial em liderança e ética.

À Dra. Leila Beltrame Moreira, pela docilidade e permanente solicitude em colaborar para a realização deste trabalho.

Aos estagiários do ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio na coleta de dados. Um agradecimento especial ao Vitor Magnus Martins e Carolina Bertoluci, que não mediram esforços para que este trabalho fosse realizado com alta qualidade.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sempre atenciosos e prestativos, tornaram leve o trabalho de coleta de dados.

Aos pacientes que participaram do estudo, os quais dispuseram-se em colaborar para a construção do conhecimento científico.

Às amigas construídas nestes 3 anos em Porto Alegre. Um agradecimento especial à Ana, pela companhia alegre e estimulante nas horas de estudo e à Naime, pelo ombro amigo nos momentos de desânimo.

À todos os irmãos da 2ª Comunidade Neocatecumenal da Paróquia Nossa Senhora de Fátima de Porto Alegre, com os quais aprendi lições para a vida. Obrigada pelo convívio, pelas orações, pelas palavras de esperança e pelo carinho.

Aos meus pais, por me ensinarem a importância do respeito ao ser humano, pelo apoio constante e pelo amor sempre presente.

À Deus, pela vida, pelas oportunidades, pelo amor.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
1.1 Associação entre Hipertensão e Eventos Cardiovasculares.....	10
1.2 Escolha Inicial para o Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica.....	12
1.3 Taxa de Controle da Pressão Arterial com Monoterapia Anti-Hipertensiva	14
1.4 Associações de Anti-Hipertensivos	15
1.5 Orientações de Diretrizes.....	17
1.6 Escolha de Amilorida e Enalapril.....	19
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	22
5 ARTIGO EM INGLÊS: Blood pressure-lowering efficacy of amiloride versus enalapril as add-on drugs therapy in patients with uncontrolled blood pressure treated with hydrochlorothiazide: a Double-blinded Randomized Trial with Ambulatory Blood Pressure Measurement.....	30
ABSTRACT	31
INTRODUCTION	32
METHODS.....	33
RESULTS	36
DISCUSSION	37
FUNDING.....	39
REFERENCES	49
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: Eficácia anti-hipertensiva de amilorida versus enalapril em pacientes com pressão arterial não controlada tratados com hidroclorotiazida: um Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	54
RESUMO	55
INTRODUÇÃO.....	56
MÉTODOS.....	57
RESULTADOS.....	60

	6
DISCUSSÃO.....	62
FONTE DE FINANCIAMENTO	64
REFERÊNCIAS	74
ANEXOS	79
ANEXO A - Termo de Consentimento Informado.....	79
ANEXO B - Ficha de Acompanhamento	81
ANEXO C - Ficha de Dados Laboratoriais	84

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	–	Acidente vascular cerebral
HAS	–	Hipertensão arterial sistêmica
IECA	–	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
MAPA	–	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
PA	–	Pressão arterial
PAD	–	Pressão arterial diastólica
PAS	–	Pressão arterial sistólica

LISTA DE FIGURAS

Figuras do artigo em inglês

Figure 1 – Flow chart showing the patients allocated to both groups	40
Figure 2 – Study protocol.....	41
Figure 3 – 24-ABPM at 12-week follow-up visit	42
Figure 4 – Office BP changes in each follow-up visit.....	43

Figuras do artigo em português

Figura 1 – Fluxograma mostrando os pacientes alocados para ambos os tratamentos.	65
Figura 2 – Protocolo do estudo	66
Figura 3 – MAPA de 24 h após 12 semanas de seguimento.....	67
Figura 4 – Variação da PA de consultório durante as visitas.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Baseline characteristics of participants.....	44
Table 2 – Ambulatory blood pressure and office blood pressure before and after treatments, with respective deltas (δ) between change in blood pressure in groups.....	45
Table 3 – Proportion of patients who needed to doubling the dose or adding propranolol (in relation to the total of patients that attended to each follow-up visit)	46
Table 4 – Biochemical changes	47
Table 5 – Adverse events	48

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 – Características basais dos participantes	69
Tabela 2 – Monitorização ambulatorial da pressão arterial e pressão de consultório antes e após os tratamentos, com respectivos deltas (δ) entre a mudança na pressão arterial nos grupos.....	70
Tabela 3 – Proporção de pacientes que necessitou dobrar a dose ou acrescentar propranolol (em relação ao total de pacientes atendidos em cada visita de seguimento).....	71
Tabela 4 – Evolução dos parâmetros laboratoriais	72
Tabela 5 – Eventos adversos.....	73

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Associação entre Hipertensão e Eventos Cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui-se em um dos fatores de risco de maior impacto na saúde para a população mundial (1). Sua prevalência varia amplamente em diferentes regiões (2). Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostraram uma prevalência em torno de 22 a 44% (3), sendo que nos Estados Unidos constata-se prevalência similar, afetando cerca de 65 milhões de indivíduos, implicando em gastos na ordem de U\$11 bilhões com seu tratamento (4).

Com o envelhecimento populacional estima-se um aumento na prevalência de HAS, mesmo que medidas preventivas sejam implementadas. Dados do estudo de Framingham sugerem que indivíduos normotensos com 55 anos de idade têm 90% de risco para desenvolver hipertensão ao longo da vida (5).

Uma direta relação positiva entre pressão arterial (PA) e risco cardiovascular tem sido identificada em grande conjunto de estudos observacionais (6). Esta relação é consistente em homens e mulheres, entre jovens, adultos de meia idade e idosos, em sujeitos de diferentes etnias (6-9) e de diferentes países (10-12). Em uma metanálise envolvendo 61 estudos de coorte (13), incluindo aproximadamente 1 milhão de indivíduos, com mais de 56.000 mortes de origem vascular detectadas nos seguimentos, ficou demonstrada, de forma consistente, a relação contínua entre os níveis de PA e incidência de eventos cardiovasculares. A PA constitui fator de risco independente e sua elevação associa-se com aumento das taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardíaca isquêmica, sendo que os riscos iniciam-se a partir de 75 e 115 mm Hg para a PA diastólica (PAD) e PA sistólica (PAS), respectivamente. Para indivíduos de 40 a 69

anos de idade, cada aumento de 20 mm Hg na PAS ou 10 mm Hg na PAD dobra-se o risco de desenvolver eventos cardiovasculares.

Os achados desta metanálise explicam os resultados dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia do tratamento medicamentoso na prevenção de desfechos cardiovasculares. Os diversos estudos comparados a placebo (14-17), e, posteriormente, a tratamento ativo (18), demonstraram os efeitos da diminuição da PA na prevenção dos desfechos clínicos. O conjunto das evidências gerado nos últimos 40 anos, no contexto de tratamento medicamentoso, mostra que a diminuição da PA relaciona-se diretamente com a prevenção da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Metanálise de 42 ensaios clínicos (19), incluindo quase 200.000 pacientes randomizados para as principais estratégias de tratamento, demonstrou que, independente da classe medicamentosa, o tratamento anti-hipertensivo reduz em 13% a ocorrência de doença coronariana, 32% de AVC, 40% de insuficiência cardíaca congestiva e 16% da mortalidade cardiovascular. Igualmente, Staessen e cols. têm demonstrado repetidamente que a incidência de eventos cardiovasculares, observada em ensaios clínicos, foi proporcional a intensidade da diminuição na PA (20, 21, 22). A mais recente revisão (22) denota que a queda na PAS explica a diminuição dos desfechos cardiovasculares nos recentes estudos publicados com pacientes hipertensos e nos estudos de prevenção secundária, controlados por placebo.

Especula-se em análises dos resultados do ensaio clínico ALLHAT, o qual comparou diferentes anti-hipertensivos (18), que as vantagens sobre alguns desfechos dos diuréticos em relação os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonistas do cálcio ocorreram, principalmente, devido a sua maior capacidade em diminuir a PAS. Ela foi significativamente maior nos grupos tratados com anlodipino e lisinopril, comparativamente a clortalidona, explicando uma maior incidência de 38% de insuficiência cardíaca no grupo do antagonista do cálcio e de 15% nas taxas de AVC no grupo do IECA, comparados ao diurético. Em negros, a diferença entre o IECA e o diurético alcançou 4 mm Hg, traduzindo-

se em um benefício de 40% de redução na ocorrência de AVC e de 32% nas taxas de insuficiência cardíaca, neste subgrupo.

Em uma comparação de intensidade na diminuição da PA (23) observou-se que a redução do risco para eventos cardiovasculares é proporcional à diminuição da PA, detectando-se uma queda de 15% por regimes terapêuticos que tiveram como meta uma diminuição mais intensa da PA. Se analisada especificamente a redução de AVC, identifica-se uma redução de 23%.

O ensaio clínico VALUE (24), que comparou valsartano com anlodipino, igualmente reforça esta evidência. O estudo avaliou 15.000 pacientes, acima de 50 anos, com HAS tratada ou não e alto risco cardiovascular, durante 4,2 anos. A PA reduziu-se em ambos tratamentos, mas os efeitos do anlodipino foram mais pronunciados nos primeiros meses de tratamento. No decorrer do estudo, esta diferença foi atenuada. Igualmente, a prevenção dos diversos desfechos primordiais foi acentuadamente maior no grupo do anlodipino nos primeiros seis meses de tratamento, quando a diferença na PA entre os grupos era maior. Estes achados reforçam a forte relação entre PA e risco cardiovascular, realçando a necessidade de se controlá-la o quanto antes, principalmente em pacientes hipertensos com alto risco.

1.2 Escolha Inicial para o Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica

Os primeiros ensaios clínicos que mostraram o benefício da diminuição da PA na redução do risco para a ocorrência de desfechos primordiais testaram diuréticos tiazídicos ou beta-bloqueadores contra placebo (15, 16, 17). A análise conjunta desses estudos mostrou que os tiazídicos, em baixas doses (12,5 a 25 mg), são os fármacos que mais eficazmente diminuem a ocorrência de AVC, eventos coronarianos e insuficiência cardíaca (25).

Nas últimas décadas, os ensaios foram direcionados no sentido de comparar os “velhos” agentes (diuréticos e beta-bloqueadores) com as “novas” classes de anti-hipertensivos, como IECA (18, 26, 27, 28), antagonistas do cálcio (18, 27, 29, 30, 31), antagonistas dos receptores da angiotensina II (32) e bloqueadores α -adrenérgicos (18) como agentes para o tratamento inicial da HAS. Apesar dos resultados terem mostrado eficácia semelhante entre os diversos esquemas terapêuticos, análise detalhada sobre a ocorrência de alguns desfechos mostrou vantagens do tratamento tradicional. Os diuréticos superaram os bloqueadores do cálcio na prevenção de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (30) e aos IECA na prevenção de AVC em outro (26).

Com os resultados do ALLHAT (18), a superioridade dos diuréticos sobre os antagonistas do cálcio, IECA e alfa-bloqueadores foi demonstrada. Em 5 anos de seguimento, não foram observadas, entre os três grupos, diferenças em relação ao desfecho primário (infarto do miocárdio fatal e não fatal). No entanto, o anlodipino foi inferior ao diurético na prevenção de insuficiência cardíaca, e o lisinopril na prevenção de AVC, confirmando os resultados de outros estudos como INSIGHT (30) e CAPPP (26). O braço da doxazocina foi encerrado prematuramente, pois os pacientes tratados com esse alfa-bloqueador apresentaram maior incidência de AVC, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca (33). A superioridade do diurético foi constatada em todos os sub-grupos, incluindo-se diabéticos, sendo maior nos negros. Assim, o estudo ALLHAT define com precisão os diuréticos tiazídicos como primeira linha para o tratamento da HAS (34). Além dos benefícios na prevenção de desfechos clínicos, uma análise de custo-benefício, comparando diferentes classes de anti-hipertensivos, igualmente reforçaram as vantagens dos diuréticos (35).

1.3 Taxa de Controle da Pressão Arterial com Monoterapia Anti-Hipertensiva

Nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos anti-hipertensivos na redução da PA, muitos pacientes necessitaram de 2 ou mais agentes para a manutenção do controle pressórico dentro dos limites preconizados (36). Apenas uma minoria dos pacientes permaneceu em monoterapia ao final dos diferentes estudos.

No LIFE (32), o losartano, um bloqueador do receptor da angiotensina II, foi comparado com atenolol, um beta-bloqueador, em pacientes com 55 a 80 anos de idade e com hipertrofia ventricular esquerda no ECG. Apenas 10% dos pacientes terminaram o estudo em monoterapia em ambos os grupos, tendo como meta uma PA menor que 140/90 mm Hg.

No UKPDS 39 (37) foram avaliados os efeitos da redução da PA sobre o risco de complicações macrovascular e microvascular em pacientes com diabetes tipo 2. Os pacientes foram alocados para um tratamento mais rigoroso na redução da PA, cuja meta era uma PA <150/85 mm Hg, ou para um tratamento menos rigoroso, onde o objetivo era atingir uma PA <180/105 mm Hg. No grupo alocado ao tratamento intensivo, uma parte usou captopril e a outra atenolol. Outros agentes poderiam ser adicionados, caso não houvesse um controle adequado da PA. Observou-se que uma proporção de pacientes necessitaram tomar 3 ou mais fármacos para atingir a meta da PA, tanto para o grupo designado para o captopril (27%), como para o grupo do atenolol (31%), após 9 anos de seguimento.

No estudo PROGRESS (38), dirigido à avaliação do tratamento anti-hipertensivo em pacientes recuperados de evento isquêmico cerebral, 58% dos pacientes em tratamento com perindopril necessitaram da adição de indapamina para obter controle pressórico. Já no VALUE (24), observou-se a eficácia da monoterapia em apenas 27% no grupo designado para valsartano e de 35% para o grupo da anlodipino.

Em alguns estudos, a proporção de pacientes que necessitou das combinações de fármacos variou conforme os valores de base da PA dos indivíduos. No ALLHAT (18), que recrutou hipertensos no grau I e II, aproximadamente 50% dos pacientes necessitaram usar mais de um fármaco para obter o controle pressórico adequado. No estudo HOT (39), que recrutou pacientes com médias pressóricas mais elevadas, a monoterapia teve sucesso somente em 30% da amostra estudada.

Estes resultados demonstrados nos ensaios clínicos reproduzem o cenário da prática clínica do tratamento de hipertensos, onde um segundo ou terceiro agente anti-hipertensivo é freqüentemente necessário para controle pressórico (40).

1.4 Associações de Anti-Hipertensivos

São poucos os estudos que foram delineados para comparar combinações de fármacos anti-hipertensivos na avaliação de desfechos clínicos, ou mesmo em intermediários, como a PA. Em uma análise de subgrupo, Materson e cols. (41) avaliaram a combinação de diferentes fármacos anti-hipertensivos em pacientes resistentes a monoterapia. As combinações que incluíram um diurético tiazídico mostraram-se mais eficazes na redução da PAS e PAD, com taxas de 77% e 69%, respectivamente, comparados a 46% e 51% nas combinações sem o diurético.

Entre aqueles que compararam diferentes associações tendo a PA como desfecho, problemas metodológicos importantes podem ser identificados. A grande maioria não tem como tratamento inicial os diuréticos tiazídicos (42, 43, 44, 45, 46) e não usaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para avaliação da PA (43, 46, 47, 48, 49). Além disso, o não cegamento (42, 45, 46), o pequeno tamanho de amostra (45, 48, 49) e uso de dosagens não comparáveis (45, 48, 49) comprometem a validade interna dos seus resultados e sua aplicabilidade.

Na avaliação de desfechos clínicos, 2 grandes estudos compararam combinações distintas de anti-hipertensivos (50, 51). No estudo INVEST (50), pacientes hipertensos com evidência de cardiopatia isquêmica foram randomizados para duas diferentes combinações, verapamil-trandolapril e atenolol-hidroclorotiazida. A natureza aberta do estudo, o desenho complexo, onde o trandolapril poderia ser administrado aos pacientes dos dois grupos que também tivessem diabetes melito, insuficiência cardíaca ou renal e a migração entre os grupos limitam a interpretação dos seus resultados (52). Apesar da baixa qualidade do estudo, houve igualdade na incidência de eventos em ambos os grupos, com exceção de tendência a superioridade do atenolol em pacientes com insuficiência cardíaca. A PA apresentou resposta similar nos dois grupos. No ASCOT (51), que comparou as associações de anlodipino-perindopril com atenolol-bendroflumetiazida, mostrou superioridade do regime baseado no antagonista do cálcio na prevenção de maiores eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos com pelo menos três fatores de risco cardiovascular. A redução da PA durante o estudo também foi maior nos pacientes alocados para anlodipino-perindopril. Porém, assim como no INVEST, este estudo incluiu pacientes predominantemente idosos (> 60 anos). Desta forma, o uso do atenolol na estratégia controle, em ambos estudos, superestimou os resultados da combinação em teste, limitando a validade externa dos seus resultados (53).

Na ausência de grandes ensaios, as diretrizes indicam empiricamente diferentes associações, desconsiderando potenciais diferenças (3, 36, 54, 55). Na coorte do estudo WHI (56), que avaliou mais de 30.000 mulheres em período pós-menopausa, a combinação de diurético e bloqueador de cálcio resultou em um aumento de 85% no risco de mortalidade cardiovascular, quando comparada com a associação de diuréticos e beta-bloqueadores, mesmo após ajuste para diversos potenciais vieses. No mesmo estudo não se observou diferença significativa entre as associações de diurético com IECA e diurético com beta-bloqueador. O desenho observacional desse estudo não permite que os resultados levem a uma conclusão definitiva sobre a superioridade da associação de beta-bloqueadores e

diuréticos, mas indicam que diferentes combinações de anti-hipertensivos devem ser testadas em ensaios clínicos randomizados.

A importância da associação de fármacos é ressaltada na meta-análise de Law e cols. (57), que incluiu 50 ensaios clínicos com diferentes anti-hipertensivos. Os autores constataram existir um efeito aditivo na combinação de anti-hipertensivos, sendo que o efeito da combinação de 3 fármacos, quando comparados a placebo, resultaria em uma diminuição média de 20 e 10 mm Hg na PAS e PAD, respectivamente. Transferindo-se estes resultados para uma análise de estudos epidemiológicos (13) pode-se prever que este efeito terapêutico, em uma população de 60-69 anos, com uma PA de 150/90 mm Hg, resultaria em redução de 63% no risco de AVC e 46% de doença cardíaca isquêmica. Os estudos avaliados por Law e cols não compararam dois fármacos anti-hipertensivos como segunda opção, mas tão somente dois fármacos com um fármaco.

Brown e cols. (58) reconhecem que são poucos os dados disponíveis que direcionam a combinação de agentes anti-hipertensivos. Mesmo assim, estes autores recomendam que a associação deve ser baseada na idade, grupo étnico e atividade do sistema renina-angiotensina, presente em alguns grupos de pacientes hipertensos, tais como jovens caucasianos.

A consequência de todas estas limitações, é que, com base na literatura existente, persiste sem resposta a questão que envolve a escolha do segundo agente na terapia anti-hipertensiva.

1.5 Orientações de Diretrizes

Os diversos comitês que abordam as questões sobre tratamento anti-hipertensivo, ressaltam a importância da associação de fármacos, mas não definem quais dessas seriam as mais eficazes (3, 36, 54, 55). As diferentes combinações recomendadas baseiam-se,

fundamentalmente, em uma lógica farmacodinâmica sem que haja uma real quantificação a respeito das possíveis vantagens de cada uma das associações baseadas em resultados de ensaios clínicos. Alguns citam as possíveis combinações de agentes em tabelas ou gráficos ilustrativos, porém não abordam os critérios que direcionam na escolha das mesmas (3, 36, 54). O Consenso Europeu (54) cita 6 fatores que poderiam influenciar na escolha da associação: (a) resposta prévia com uma determinada classe, (b) custo, (c) risco cardiovascular, (d) presença de lesão em órgão alvo devido à doença cardiovascular periférica, doença renal e diabetes, (e) presença de doenças coexistentes e (f) possibilidade de interações medicamentosas com fármacos usados para outras condições no paciente. Além disso, aspectos clínicos tais como idade, diabetes melito, nefropatia, doença cerebrovascular e coronariana, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda poderiam orientar na escolha de associações (3, 54, 55). Esta longa lista de condições não se acompanha de recomendações específicas frente à presença de uma ou de um conjunto de combinações.

A carência de estudos comparativos, tendo como base a associação com diuréticos tiazídicos, seja analisando desfechos clínicos ou mesmo substitutos, como a PA, talvez explique a dificuldade de orientação pelas diretrizes internacionais e nacionais, no manejo adequado da HAS. O National Heart, Lung and Blood Institute dos Estados Unidos (59), ressaltou a relevância da questão e apontou, baseando-se nos resultados do ALLHAT, a direção dos futuros ensaios clínicos em hipertensão que merecem patrocínio governamental. Eles deverão ter diuréticos tiazídicos como base do tratamento anti-hipertensivo, randomizando-se para um segundo agente com mecanismos de ação distintos para comparação de diferentes associações, incluindo os IECA, antagonistas dos receptores da angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e outros diuréticos, como os inibidores da aldosterona.

1.6 Escolha de Amilorida e Enalapril

Os diuréticos tiazídicos têm sido indicados como primeira opção para a maioria dos pacientes hipertensos (36). A hipocalemia, seu principal efeito adverso, pode diminuir sua eficácia clínica (60), aumentar os níveis de glicemia (61) e o risco de morte súbita cardíaca (62). Desta forma, um segundo agente que intensificasse seus efeitos anti-hipertensivos e preservasse o potássio é naturalmente uma opção racional.

Duas associações empregadas amplamente na prática clínica, amilorida ou enalapril com diurético tiazídico (16, 30, 63, 64), poderiam satisfazer ambas condições, mas não foram diretamente comparadas. Amilorida está disponível em associações fixas com hidroclorotiazida há muitos anos. Esta associação tem um bom desempenho em termos de prevenção cardiovascular, sendo superiores aos beta-bloqueadores em idosos (16) e à nifedipino de liberação lenta no estudo INSIGHT (30). Apresenta um mecanismo de ação distinto (65) e, como um inibidor da aldosterona, preserva potássio e potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos tiazídicos (66). Os IECA são comumente associados com diuréticos na prática clínica. Apesar de serem menos eficazes que os diuréticos no ALLHAT (18), eles têm demonstrado eficácia clínica em muitos estudos em diferentes contextos (63) e também preservam potássio.

2 JUSTIFICATIVA

O corpo das evidências geradas no âmbito do tratamento anti-hipertensivo demonstram claramente que existe uma lacuna do conhecimento científico ainda não preenchida. Considerando que os diuréticos tiazídicos são considerados os primeiros agentes no tratamento da HAS e que aproximadamente metade dos pacientes hipertensos controlam a PA com apenas um fármaco anti-hipertensivo, a avaliação de diferentes combinações é extremamente pertinente neste contexto. Assim, delineou-se um ensaio clínico randomizado visando comparar duas estratégias anti-hipertensivas, contendo fármacos de classes distintas, em pacientes com PA descontrolada, em monoterapia com diurético tiazídico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Comparar a eficácia anti-hipertensiva de amilorida e enalapril em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida.

3.2 Objetivos Específicos:

- Comparar a eficácia anti-hipertensiva de amilorida e enalapril através da MAPA em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida;
- Comparar a eficácia anti-hipertensiva entre amilorida e enalapril através da PA de consultório em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida;
- Comparar a taxa de controle pressórico entre amilorida e enalapril através da MAPA e PA de consultório em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida;
- Comparar as alterações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose, potássio e ácido úrico e urinárias de microalbuminúria associadas ao uso de amilorida e enalapril em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida;
- Comparar a taxa de eventos adversos de amilorida e enalapril em pacientes com PA não-controlada, em uso de hidroclorotiazida.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11-9.
3. Brazilian Society of Cardiology; Brazilian Society of Hypertension; Brazilian Society of Nephrology. V Brazilian Guidelines for arterial hypertension. *Int J Atheroscler*. 2006;1:71-123.
4. Fields LE, Burt VL, Cutler JÁ, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004;44:398-404.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA*. 2002;287:1003-10.
6. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.
7. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275:1571-6.
8. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
9. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary artery disease:

- overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med.* 1992;152:56-64.
10. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet.* 1998;352:1801-7.
 11. Van Den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nisseinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med.* 2000;342:1-8.
 12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
 13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
 14. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA.* 1967;202:1028-34.
 15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-64.
 16. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ.* 1992;304:405-12.
 17. Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (Stop-Hypertension). *Lancet.* 1991;338:1281-5.
 18. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA.* 2002;288:2981-97.

19. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
20. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:1305-15.
21. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reductions: a quantitative overview updated until March 2003. *J Hypertens*. 21:1055-76.
22. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res*. 2005;28:385-407.
23. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
24. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
25. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with hypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997; 277:739-45.
26. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
27. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.

28. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
29. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
30. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
31. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
32. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
33. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; 283:1967-75.
34. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003; 1:89-95.
35. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11:618-29.
36. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA*. 2003;289:2560-72.

37. Holman R, Turner R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*.1998; 317:713-20.
38. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033-41.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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.
40. Fuchs FD, Guerrero P, Gus M. What is next when the first blood pressure-lowering drug is not sufficient? Combination of drugs in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. No prelo 2007.
41. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. *J Hum Hypertens*. 1995;9:791-6.
42. Stertiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2005;23:883-9.
43. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:185-92.
44. Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, Campo C, Puig-García J, Márquez E, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2004;18:215-22.

45. Backhouse CI, Platt J, Crawford RJ, Allman S. An open study to compare the efficacy and tolerability of two diuretic combinations, frusemide plus amilorida and hydrochlorothiazide plus amilorida, in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1988;10:690-8.
46. Rappelli A, Ambrosio GB, Caiazza A, Labriola E, Maiorano G, Pretolani E, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the lisinopril + hydrochlorothiazide and captopril + hydrochlorothiazide combinations in the treatment of essential arterial hypertension. *Minerva Med.* 1992;83:57-64.
47. Luccioni R, Sever OS, Perri TD, Redon J, Laurandin I, Brault Y, et al. Na equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:1847-51.
48. Clement J, Schwebig A, Mazaud C, Justal A, Bricaud H. Comparative study of the efficacy and tolerance of capozide and moduretic administered in a single daily dose for the treatment of chronic moderate arterial hypertension. *Postgrad Med J.* 1986;62 Suppl 1:S132-4.
49. Mammarella A, Paoletti V, Barlattani M, Leone G, Filippello CP, Mariani AR. Efficacy and tolerability of captopril-hydrochlorothiazide vs amilorida-hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. *Clin Ter.* 1989;129:129-34.
50. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dell, Marks RC, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease - The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-16.
51. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
52. Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 668-83.
53. Fuchs FD, Gus M, Ribeiro JP. ASCOT-BPLA. *Lancet*. 2006;367:205.
54. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
55. World Health Organization. 2003 World health organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
56. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA*. 2004;292:2849-59.
57. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1127-35.
58. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hypertens*. 2003;17:81-6.
59. The Nacional Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trial. Major clinical trials of hypertension: What should be done next? *Hypertension*. 2005;46:1-6.
60. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000;35:1025-30.
61. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48:1-6.

62. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lins X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994;330:1852-7.
63. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
64. Krantz MJ, Mehler PS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics: optimal combination therapy. *Ann Intern Med.* 2004;141:893.
65. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature.* 1994;367:463-7.
66. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilldahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22:2217-26.

5 ARTIGO EM INGLÊS**BLOOD PRESSURE-LOWERING EFFICACY OF AMILORIDE VERSUS ENALAPRIL AS
ADD-ON DRUGS THERAPY IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED BLOOD PRESSURE
TREATED WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE: A DOUBLE-BLINDED RANDOMIZED
TRIAL WITH AMBULATORY BLOOD PRESSURE MEASUREMENT**

Patrícia Guerrero^{1,2}, Flávio Danni Fuchs^{1,3}, Leila Moreira Beltrami⁴, Vítor Magnus Martins³,
Carolina Bertoluci³, Sandra Costa Fuchs⁵, Miguel Gus^{1,3}

1. Graduate Study Program in Sciences of Health: Cardiology and Cardiovascular Sciences;
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil;
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Brazil;
3. Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Brazil;
4. Division of Clinical Pharmacology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Brazil;
5. Department of Social Medicine, Faculdade de Medicina, UFRGS, Brazil.

Adress for correspondence:

Dr. Miguel Gus,

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Thiazide diuretics are the first blood pressure-lowering option for most patients with hypertension, but a large proportion of patients needs a second or third drug to reach satisfactory control of blood pressure (BP). There are few well-designed controlled trials comparing the efficacy of drugs added as second option. The aim of this clinical trial was to compare the anti-hypertensive efficacy of amiloride versus enalapril in patients with uncontrolled BP under treatment with hydrochlorothiazide.

Methods: In a double-blind randomized clinical trial, 82 patients receiving hydrochlorothiazide 25 mg daily and with uncontrolled BP were randomized to receive amiloride 2.5-5 mg/day (n=39) or enalapril 10-20 mg/day (n=43). BP was measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) before and after 12-weeks of treatment. Office BP was determined in the 4th, 8th and 12th weeks of treatment. The doses of amiloride and enalapril were doubled in the fourth week if office systolic and diastolic BP were above 140 or 90 mm Hg, respectively. In the 8th week propranolol was added if BP was above those values. Deltas of ABPM and office BP, and the proportion of patients who required the third drug were the main outcome measures. Adverse events, the proportion of patients who reached BP control and the variation of various laboratory parameters, in particular of potassium, were secondary outcomes.

Results: There was a greater BP reduction in the hydrochlorothiazide-enalapril (HCT-enalapril) group. The ABPM δ -values between the groups were: 3.6 ± 2.2 , 3.9 ± 2.2 and 1.1 ± 2.7 mm Hg for 24-h, daily and nightly systolic blood pressure (SBP), respectively. The corresponding values for diastolic blood pressure (DBP) were 1.7 ± 2.0 , 3.2 ± 1.5 and 1.2 ± 1.9 mm Hg, with significant difference in daily DBP ($P = 0.039$). Office SBP decreased more and faster in patients allocated to enalapril ($P = 0.003$). More patients in hydrochlorothiazide-amiloride (HCT-amiloride) needed to add propranolol ($P = 0.035$). BP control assessed by ABPM was reached in 69 and 73% in the HCT-amiloride and HCT-enalapril, respectively (P

= 0.648), whereas by office assessment the control reached 43 and 75% ($P = 0.005$), respectively. Potassium increased 0.3 mEq/L approximately in both groups. Cough, predominantly mild, was reported more frequently by participants treated with enalapril.

Conclusion: Enalapril was more efficacious than amiloride to lower BP of patients with hypertension being treated with hydrochlorothiazide and with uncontrolled BP.

(ClinicalTrials.gov number, NCT00394394)

Key-words: hypertension, pharmacological treatment, ambulatory blood pressure monitoring

INTRODUCTION

A large proportion of patients with hypertension needs a second blood pressure-lowering drug to reach BP control (1). None of the major clinical trials of BP drugs has compared, in a random fashion, the efficacy of the second agents in the prevention of hard outcomes. Some trials were delineated to compare pairs or three drugs (2, 3) with placebo, and other different pairs of drugs (4, 5), not allowing the identification of the isolated contribution of each agent to the efficacy of treatment strategies. Only one large observational study suggested that some combinations that included a diuretic were more efficacious in preventing the incidence of cardiovascular mortality (6). The blood pressure-lowering effect of drugs added to the first option in patients with uncontrolled BP was also scarcely investigated in clinical trials. The combination of two antihypertensive drugs in comparison with monotherapy leads to a greater and faster reduction of BP (7), however the advantage of any kind of combination was not clearly demonstrated to date. Some methodological problems can be identified in trials delineated to compare the efficacy of different blood pressure lowering drugs combinations. Studies have not employed thiazide diuretics as the initial treatment (8, 9, 10, 11), BP was not assessed by ABPM (9, 12, 13, 14, 15), some were underpowered (11, 14, 15), were not blinded (8, 11, 12), or compared agents

with dosages not equivalent (11, 14, 15). Therefore, choosing the second option is largely empirical, resulting on the vague recommendations from the Guidelines (7, 16). For a while, in the absence of sound basis for choosing the second blood pressure-lowering agent, smaller clinical trials comparing the BP efficacy and other effects of drugs added as second option in patients with uncontrolled BP with the first option would be helpful to support clinical decisions (1)

Thiazide diuretics have been indicated as the first blood pressure-lowering option for most patients with hypertension (16). Hypokalemia, their main adverse effect, may lower their clinical efficacy (17) and increments blood glucose levels (18). Therefore, a second option that intensifies their blood pressure-lowering effect while preserving potassium is naturally a rational option. Two associations largely employed in clinical practice, amiloride or enalapril plus a thiazide diuretic (19, 20, 21), may satisfy both conditions (22), but were not directly compared to date. In this report we present the results of a randomized double-blind clinical trial that compares the anti-hypertensive efficacy of amiloride and enalapril in patients with uncontrolled BP under treatment with hydrochlorothiazide.

METHODS

Study design and setting

This randomized double-blinded clinical trial was carried out in the Hypertension Unit of the Division of Cardiology of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brazil), where is on the way a large cohort study of patients with hypertension (23, 24, 25). Patients were allocated to one of the two comparison drugs according to a computer generated randomization list. The capsules and the coded bottles were identical. The codes were open after the inclusion of the last patient.

Patients

Adult patients (18 to 75 years of age) who were being treated with hydrochlorothiazide 25mg per day for at least four weeks, with uncontrolled BP (average of two office BP measurements \geq 140/90 mm Hg), were invited to participate in the study. BP was measured twice in 2-5 minutes interval. A large cuff was used in patients with an arm circumference \geq 33 cm. Patients with BP \geq 180/110 mm Hg, clinical diagnosis of ischemic heart disease, stroke, heart failure, diabetes using insulin, renal failure, cognitive impairment and other serious diseases were excluded. Patients with a history of intolerance to ACE inhibitor or potassium sparing diuretic were also excluded. Figure 1 presents the flow-chart of the study.

The Institution Review Board approved the investigation and all participants signed the informed consent.

Procedures

After initial evaluation, patients were submitted to ABPM with Spacelabs 90207. Recordings were taken every 15 minutes during the day and 20 minutes during the night (7:00 AM to 23:00 PM and 23:00 PM and 7:00 AM, respectively). Blood and urine samples were collected to measure total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, uric acid, fasting glucose and microalbuminuria. LDL-cholesterol was calculated using Friedewald formula (26). At the end of 12^a week the same procedure was repeated. Anthropometric and demographic data were collected at the baseline visit. In all visits office BP was measured and the mean of two measures was considered for the analysis

Treatment

Patients were randomized to receive enalapril or amiloride during a follow-up period of 12 weeks. Follow-up visits were programmed for the 4th, 8th and 12th weeks (Figure 2). The

initial doses were 10 mg/day and 2.5 mg/day once a day for enalapril and amiloride, respectively. In the 4th week visit, if office BP was not controlled (SBP \geq 140 or DBP \geq 90 mm Hg), the doses were doubled (20 mg and 5 mg for enalapril and amiloride, respectively). At the end of the 8th week, if BP was uncontrolled even with a double dose, propranolol 40 mg BID was given in an open-label fashion.

All participants received standard non-pharmacological recommendations (7, 16). Adherence was assessed by pill count and 80% or greater was considered a good adherence (27). Adverse events related to the therapy were investigated using open-ended questionnaires and with a checklist with pre-determined questions related to the five most frequent side effects expected with these drugs. Cough was divided in mild or intense. Adverse events referred in the checklist were considered for analysis.

Endpoints

The endpoints were the differences between both groups in the deltas (baseline minus follow-up BP) in 24-hour, daily and nightly ABPM and office BP, and the difference in the proportion of patients who needed to receive propranolol in the second follow-up visit. The proportion of patients who reached BP control (\leq 140/90 mm Hg and 130/80 mm Hg for office BP and ABPM, respectively), adverse events and the variation of various laboratory parameters, in particular of potassium, were secondary outcomes.

Statistical Analysis

Sampling size was calculated on the basis of a standard deviation of 9 mm Hg and effect size of 6 mm Hg in 24-h systolic ABPM, and a two-sided significance level of 5% ($\alpha = 0.05$). A sample size of 41 patients per group considering possible losses was estimated to provide 80% ($\beta = 0.20$) of statistical power to reject the null hypothesis.

The groups were compared using χ^2 and Student-*t* test for continuous and categorical variables, respectively. Within each group, deltas in 24-h, daily, nightly ABPM and office BP were calculated by subtracting the baseline values from the values measured after the intervention period, and tested by Student-*t* test for independent samples. Analysis of variance for multiple factors (intervention groups) and repeated measurements of BP and biochemistry parameters in follow-up visits was used to test for time-effect and group-time interaction. Analyses were conducted on intention-to-treat basis.

RESULTS

Between February 2005 and July 2006, 82 of the 95 patients who fulfilled the criteria of enrollment, and were consecutively invited to participate in the study, were randomized (Figure 1). Both groups were similar in regard to several prognostic characteristics at the baseline evaluation (Table 1). Adherence to treatment in both groups exceeded 80%. Of those randomized, 77 (93.9%) completed the 12-week follow period. Among the 5 participants who didn't finish the trial, 4 were submitted to baseline and final ABPM and biochemistry measurements and included in the analysis. Patients were excluded due to dizziness complains (HCT-amiloride n=1 and HCT-enalapril n=2), personal motives (HCT-amiloride n=1) and change of address (HCT-enalapril n=1).

Table 2 shows that the deltas of ABPM and office BP tended to be higher in the enalapril group, being statistically significant in the case of diastolic ABPM during the day. The ABPM δ -values between the groups were: 3.6 ± 2.2 , 3.9 ± 2.2 and 1.1 ± 2.7 mm Hg for 24-h, daily and nightly SBP, respectively. The corresponding values for DBP were 1.7 ± 2.0 , 3.2 ± 1.5 and 1.2 ± 1.9 mm Hg. After 12 weeks, 69.2 and 73.8% of the HCT-amiloride and HCT-enalapril patients had their 24-h ABPM means within normal values ($P = 0.648$). The proportion of patients with controlled office BP in the end of the follow-up period were 43.2

and 75.0% in the amiloride and enalapril groups, respectively ($P = 0.005$). More patients in the HCT-amiloride group doubled the amiloride dose or needed to use propranolol (Table 3). The 12-week ABPM in both groups had a similar circadian 24-h profile (Figure 3).

Figure 4 shows that office SBP decreased faster and more intensively in patients allocated to enalapril. Diastolic variation presented the same pattern but was not statistically significant.

Biochemical measurements variation during the experiment is presented in table 4. There was a significant increase in serum potassium levels in both groups ($P < 0.001$ for time effect), although without differences between groups. There was a significant increase in triglycerides in HCT-amiloride group. There were no other significant differences in other parameters within and between groups.

A large proportion of patients reported at least one minor adverse event in the pre-specified questionnaire (Table 5). The incidence was similar in both groups, with the exception of cough, which was more frequent in participants treated with enalapril. Most cases were attributed to mild cough.

DISCUSSION

In this controlled clinical trial, enalapril was more efficacious than amiloride as an add-on drug in patients taken hydrochlorothiazide and with uncontrolled BP. BP at office and measured by ABPM tended to decrease more in patients allocated to enalapril, being significant in the case of daily diastolic ABPM. Office BP decreased faster during the follow-up visits, and more patients had BP controlled at office at the end of the experiment. Finally, more patients in the HCT-amiloride group needed a third agent to reach BP control.

Blood pressure-lowering drug combinations is a relevant issue since more than 50% of patients with hypertension do not have their BP controlled by a single agent (16). There is

no clinical trial comparing the efficacy of the second-step choice to prevent cardiovascular outcomes. (1). There is only trials comparing pairs of drugs, precluding to isolate the contribution of each agent (4, 5). A clinical trial comparing the second option, in patients already on diuretics, has been planned (28). In the absence of clinical trials, guidelines omitted any specific recommendation (7, 16) and issued generic recommendations, such as to taking into account the previous response to classes of blood pressure drugs, costs, cardiovascular risk, end organ damage, associated diseases, and potential interactions with other drugs in use by the patient. Since the effect of drugs on BP seems to predict the beneficial effects on clinical endpoints (29), clinical trials comparing the efficacy of different alternatives may be valuable to support clinical decisions (1).

Several drugs are candidate to be associated with diuretics as second drugs. Amiloride is an appealing possibility, since has been available as fixed association with hydrochlorothiazide for several years. This association had a good performance in terms of preventing cardiovascular outcomes, being superior to beta-blockers in the elderly (19) and slow release nifedipine in the INSIGHT trial (20). It has a distinct mechanism of action (30), and as an aldosterone inhibitor, preserves potassium levels and amplifies the thiazide anti-hypertensive effect (31). ACE inhibitors have been also commonly associated with diuretics in clinical practice. Despite of having being less efficacious than diuretics in the ALLHAT trial (32), they have clinical efficacy demonstrated in a long series of clinical trials in different contexts (21) and also preserve potassium levels.

Our findings confirm the BP lowering efficacy of both drugs. Enalapril, however, required less frequently the addition of a third drug, and has a favorable trend to control BP measured at office and by ABPM. Although cough was more frequent in the HCT-enalapril group, it was of mild intensity and did not result in a higher frequency of interruption in treatment. Its long-term consequence can not be predicted, since it can vanish or influence adherence to treatment. The increasing in potassium serum levels with both drugs may help to prevent sudden death (33) and diabetes (18). It could also decrease BP similarly to the

observed when oral potassium supplementation is used (34). The significant increasing in triglycerides in the HCT-amiloride group could be by chance due to the variability of this variable in a short-term follow-up, but deserves further observations. There was no other between group differences in laboratory parameters.

Dosage equivalence 2.5-5 mg/day and 10-20 mg/day, for amiloride and enalapril, respectively could be questioned. Although there is disagreement between guidelines about some dosages (16, 35), those in the present trial were the most common used as monotherapy or in combinations. Ideally clinical trials planned to compare anti-hypertensive associations should have power to detect hard endpoints differences including pre-specified subgroups analysis. In absence of such studies, results from smaller well-designed clinical trials with intermediate or surrogate endpoints such as BP assessing side effects of specific drugs, can guide our decisions in clinical practice (1). BP as an intermediate endpoint has been approved by the extensive results from observational (36) and experimental studies (29).

In conclusion, our results show that in uncontrolled hypertensive patients receiving hydrochlorothiazide 25 mg as first-step therapy, enalapril offers advantages over amiloride as add-on drug. Fixed doses associations of 25 mg hydrochlorothiazide with 10 mg or 20 mg of enalapril may be an attractive option to improve compliance and control of BP.

FUNDING

The research reported in this article was supported by Fundação de Incentivo à Pesquisa (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Pró-Reitoria de Pós-Graduação of Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

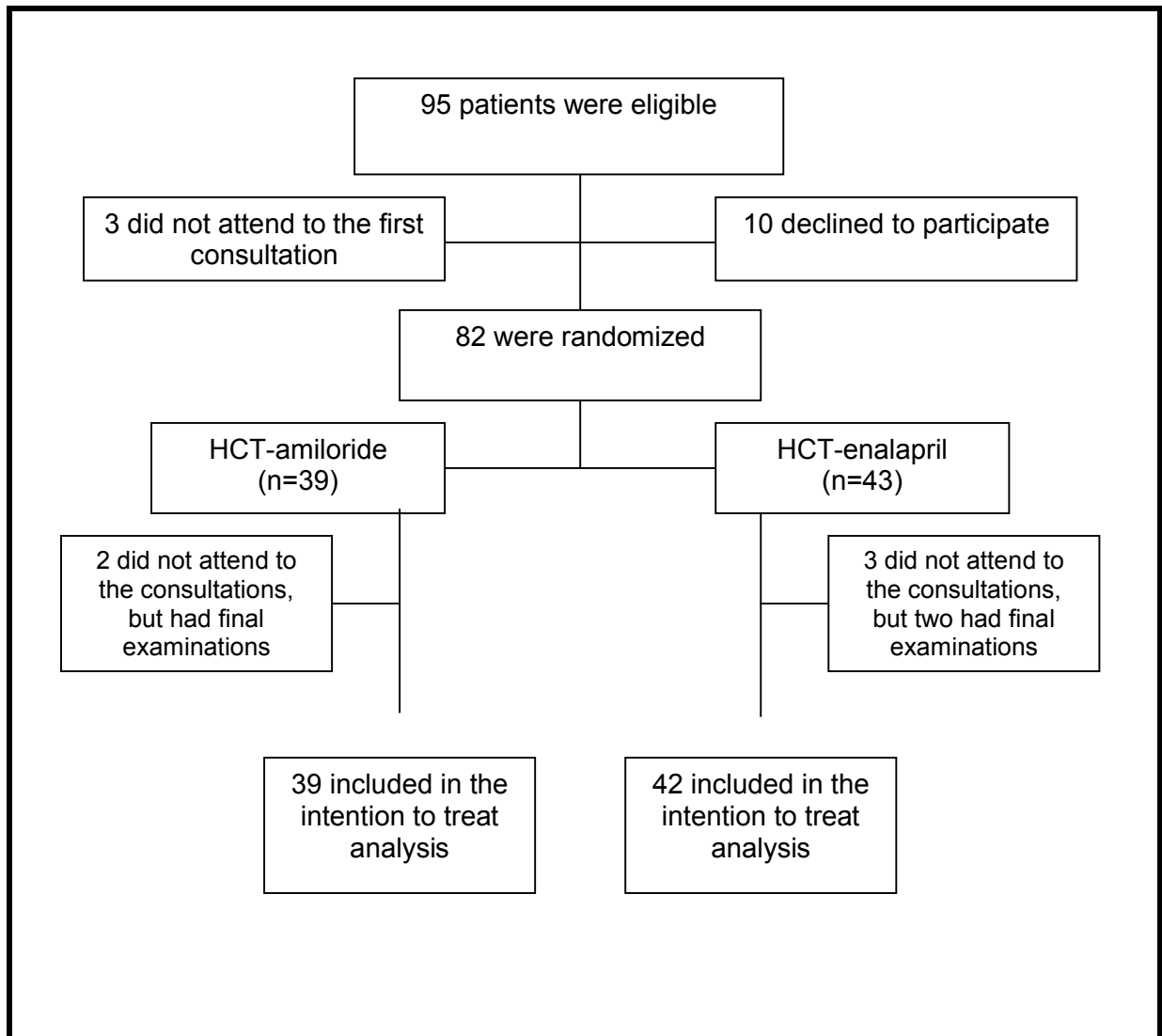
Figure 1: Flow chart showing the patients allocated to both groups

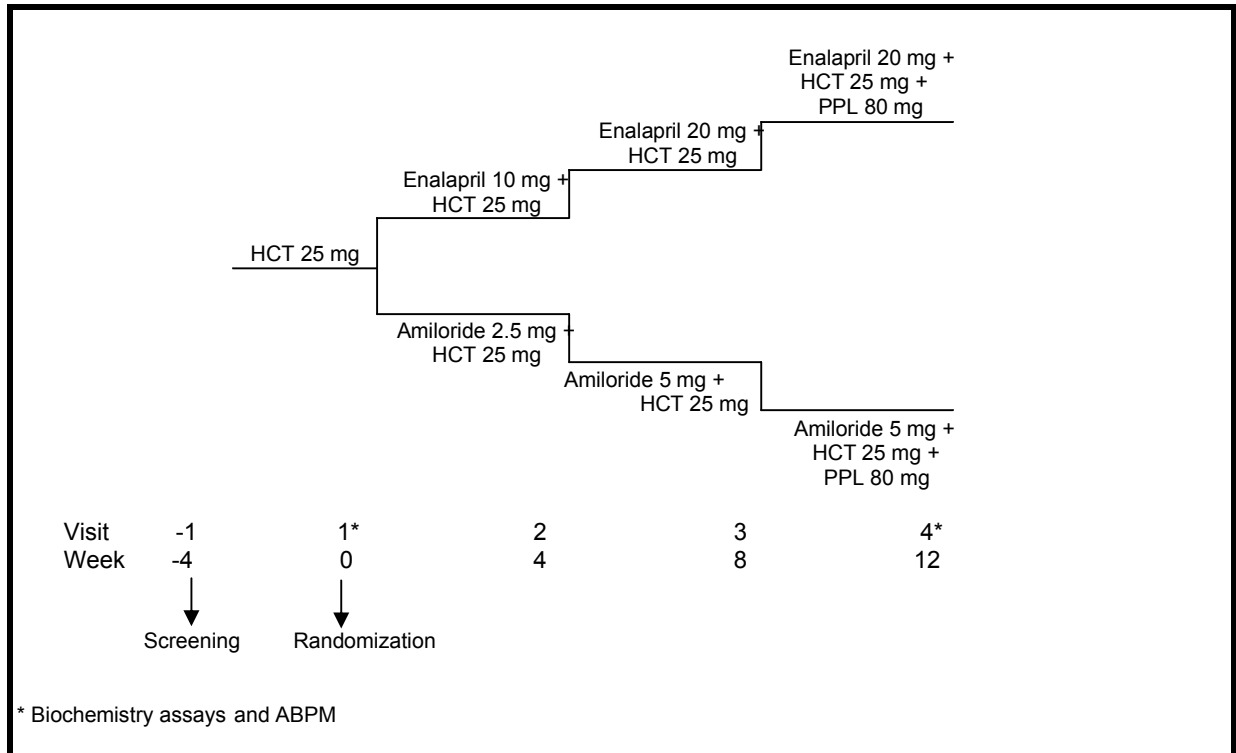
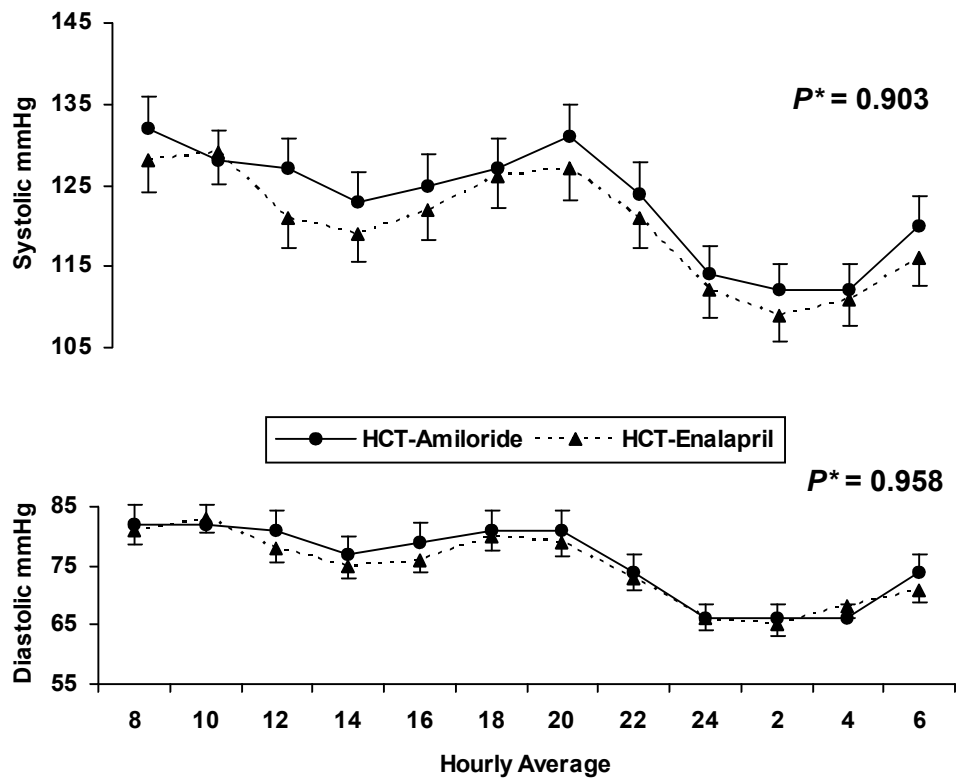
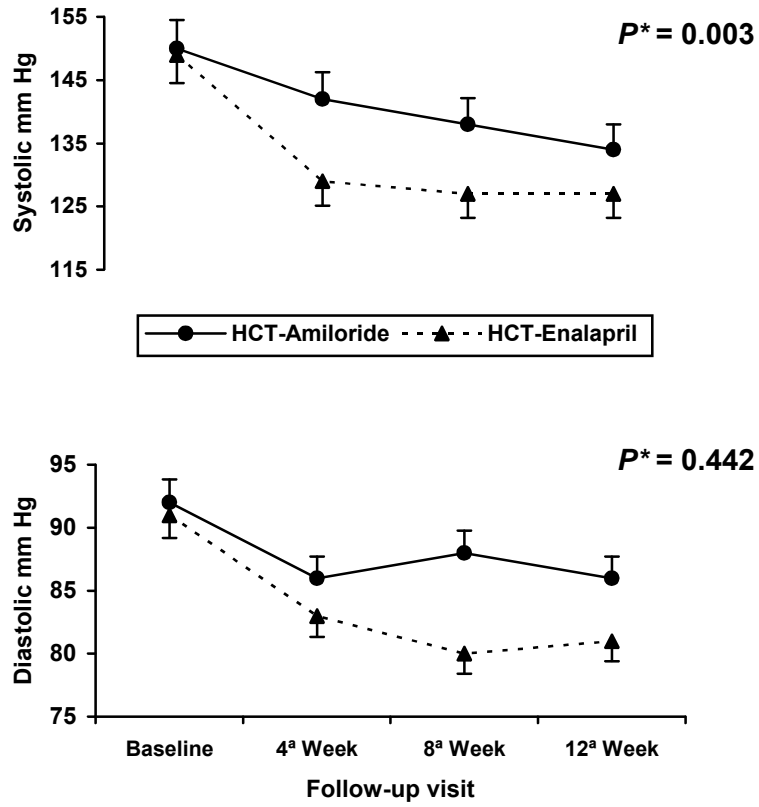
Figure 2: Study protocol

Figure 3: 24-ABPM at 12-week follow-up visit

* interaction drug vs group

Figure 4: Office BP changes during the follow-up visit

* interaction drug vs group

Table 1: Baseline characteristics of participants - mean \pm SD or %

Characteristics	HCT-amiloride (n=39)	HCT-enalapril (n=43)	<i>P</i>
Age (years)	58.3 \pm 10.8	56.8 \pm 11.6	0.560
White (%)	79.5	76.7	0.764
Smokers (%)	10.3	11.6	0.843
Female (%)	74.4	65.1	0.364
Body mass index (Kg/m ²)	29.1 \pm 7.5	28.8 \pm 4.2	0.799
Waist (cm)	95.4 \pm 12.9	96.6 \pm 10.6	0.650
Office blood pressure			
SBP (mm Hg)	150.7 \pm 10.1	148.4 \pm 9.7	0.311
DBP (mm Hg)	92.5 \pm 8.4	91.6 \pm 8.7	0.650
APBM of 24 hours			
SBP (mm Hg)	132.8 \pm 9.1	132.9 \pm 9.9	0.959
DBP (mm Hg)	82.4 \pm 10.9	82.9 \pm 8.5	0.840

Table 2: Ambulatory blood pressure and office blood pressure before and after treatments, with respective deltas (δ) between change in blood pressure in groups – mean \pm SD

Blood Pressure (mm Hg)	Group	Before	After	δ^*	<i>P</i>**
24-hour SBP	HCT-amiloride	132.8 \pm 9.1	123.1 \pm 9.4	9.6 \pm 10.6	0.106
	HCT-enalapril	133.3 \pm 9.7	120.0 \pm 9.0	13.2 \pm 9.2	
24-hour DBP	HCT-amiloride	82.4 \pm 10.9	76.0 \pm 8.8	6.4 \pm 11.6	0.402
	HCT-enalapril	83.0 \pm 8.6	74.8 \pm 7.2	8.1 \pm 5.9	
SBP-daily	HCT-amiloride	137.2 \pm 8.9	127.2 \pm 9.1	10.0 \pm 10.3	0.084
	HCT-enalapril	137.9 \pm 9.5	123.9 \pm 10.2	14.0 \pm 10.0	
DBP-daily	HCT-amiloride	85.2 \pm 8.2	79.7 \pm 8.5	5.4 \pm 7.1	0.039
	HCT-enalapril	86.9 \pm 9.0	78.2 \pm 8.4	8.6 \pm 6.5	
SBP-nightly	HCT-amiloride	123.0 \pm 11.4	113.3 \pm 11.4	9.6 \pm 13.1	0.661
	HCT-enalapril	122.1 \pm 11.0	111.3 \pm 10.8	10.8 \pm 11.1	
DBP-nightly	HCT-amiloride	71.4 \pm 9.4	66.5 \pm 10.1	4.9 \pm 10.2	0.532
	HCT-enalapril	73.2 \pm 8.1	67.0 \pm 6.9	6.1 \pm 7.4	
Office SBP	HCT-amiloride	150.6 \pm 10.3	134.1 \pm 12.9	16.4 \pm 12.3	0.079
	HCT-enalapril	149.5 \pm 9.2	127.2 \pm 13.9	22.2 \pm 15.8	
Office DBP	HCT-amiloride	92.2 \pm 8.4	86.3 \pm 11.4	5.8 \pm 12.7	0.131
	HCT-enalapril	91.0 \pm 8.6	81.3 \pm 8.7	9.7 \pm 9.4	

* mean \pm SE

** Between groups comparison

Table 3: Proportion of patients who needed to doubling the dose or adding propranolol (in relation to the total of patients that attended to each follow-up visit)

	HCT-amiloride	HCT-enalapril	<i>P</i>
Double dose in 4 ^a Week	20/38 (52.6)	14/41 (34.1)	0.097
Propranolol in 8 ^a Week	12/37(32.4)	5/40 (12.5)	0.035

Table 4: Biochemical changes – mean \pm SD

	HCT-amiloride (n=39)		HCT-enalapril (n=42)		<i>P</i> *
	Baseline	End of study	Baseline	End of study	
Total cholesterol (mg/dL)	204.1 \pm 34.4	211.0 \pm 35.9	209.0 \pm 38.5	213.3 \pm 41.7	0.675
Cholesterol-HDL(mg/dL)	54.8 \pm 13.3	54.4 \pm 12.4	56.7 \pm 14.4	58.5 \pm 14.2	0.253
Cholesterol-LDL (mg/dL)	117.9 \pm 31.6	122.3 \pm 34.1	120.8 \pm 30.0	125.7 \pm 33.2	0.940
Triglycerides (mg/dL)	161.1 \pm 87.4	187.9 \pm 134.5	154.9 \pm 100.6	139.0 \pm 75.3	0.011
Uric acid (mg/dL)	5.9 \pm 1.5	6.0 \pm 1.7	5.7 \pm 1.4	5.7 \pm 1.4	0.545
Potassium (mEq/L)	4.1 \pm 0.5	4.4 \pm 0.3	4.1 \pm 0.3	4.4 \pm 0.4	0.824
Glucose (mg/dL)	94.7 \pm 15.3	96.9 \pm 21.9	96.6 \pm 22.7	97.5 \pm 22.1	0.780
Microalbuminuria mg/L	9.3 \pm 11.5	10.2 \pm 15.8	16.3 \pm 33.3	11.0 \pm 17.5	0.255

* Between groups comparison

Table 5: Adverse events – n (%)

	HCT-amiloride (n=39)	HCT-enalapril (n=43)	<i>P</i>
Headache	15 (38.5)	13 (30.2)	0.433
Dizziness	12 (30.8)	19 (44.2)	0.211
Cramps	12 (30.8)	16 (37.2)	0.539
Sexual dysfunction	3 (7.7)	7 (16.3)	0.235
Cough	8 (20.5)	19 (44.2)	0.023
Mild cough	4 (10.3)	15 (34.9)	0.008
Intense cough	4 (10.3)	4 (9.3)	0.884

REFERENCES

1. Fuchs FD, Guerrero P, Gus M. What is next when the first blood pressure-lowering drug is not sufficient? Combination of drugs in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. No prelo 2007.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*. 1967;202:1028-34.
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dell, Marks RC, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease - The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
6. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA*. 2004;292:2849-59.
7. European Society of hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.

8. Stertiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2005;23:883-9.
9. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercarnidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:185-92.
10. Sierra A, Gil-Extremuera B, Calvo C, Campo C, Puig-García J, Márquez E, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 200;4;18:215-22.
11. Backhouse CI, Platt J, Crawford RJ, Allman S. An open study to compare the efficacy and tolerability of two diuretic combinations, frusemide plus amiloride and hydrochlorothiazide plus amiloride, in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin*. 1988;10:690-8.
12. Rappelli A, Ambrosio GB, Caiazza A, Labriola E, Maiorano G, Pretolani E, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the lisinopril + hydrochlorothiazide and captopril + hydrochlorothiazide combinations in the treatment of essential arterial hypertension. *Minerva Med*. 1992;83:57-64.
13. Luccioni R, Sever OS, Perri TD, Redon J, Laurandin I, Brault Y, et al. Na equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1847-51.
14. Clement J, Schwebig A, Mazaud C, Justal A, Bricaud H. Comparative study of the efficacy and tolerance of capozide and moduretic administered in a single daily dose for

- the treatment of chronic moderate arterial hypertension. *Postgrad Med J*. 1986;62 Suppl 1:S132-4.
15. Mammarella A, Paoletti V, Barlattani M, Leone G, Filippello CP, Mariani AR. Efficacy and tolerability of captopril-hydrochlorothiazide vs amiloride-hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. *Clin Ter*. 1989;129:129-34.
 16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA*. 2003;289:2560-72.
 17. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000;35:1025-30.
 18. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48:1-6.
 19. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-12.
 20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
 21. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81.
 22. Krantz MJ, Mehler PS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics: optimal combination therapy. *Ann Intern Med*. 2004;141:893.
 23. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:451-5.

24. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Gonçalves SC, Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003;17:787-90.
25. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:252-5.
26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem*. 1972;18:499-502.
27. Granger B, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJV, et al. Adherence to candesartano and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366:2005-11.
28. The National Heart, Lung, and Blood Institute wording group on future directions in hypertension treatment trials. Major clinical trials of hypertension: what should be done next? *Hypertension*. 2005;46:1-6.
29. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005;28:385-407.
30. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*. 1994;367:463-7.
31. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilldahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22:2217-26.
32. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.

33. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lins X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994;330:1852-7.
34. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624-32.
35. Brazilian Society of Cardiology; Brazilian Society of Hypertension; Brazilian Society of Nephrology. V Brazilian Guidelines for arterial hypertension. *Int J Atheroscler.* 2006;1:71-123.
36. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet.* 2002;360:1903-13.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA DE AMILORIDA VERSUS ENALAPRIL EM PACIENTES COM PRESSÃO ARTERIAL NÃO CONTROLADA TRATADOS COM HIDROCLOROTIAZIDA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO COM MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DE PRESSÃO ARTERIAL

Patrícia Guerrero^{1,2}, Flávio Danni Fuchs^{1,3}, Leila Moreira Beltrami⁴, Vítor Magnus Martins³,
Carolina Bertoluci³, Sandra Costa Fuchs⁵, Miguel Gus^{1,3}

1. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil;
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Brasil;
3. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Brasil;
4. Divisão de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Brasil;
5. Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, UFRGS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr. Miguel Gus,

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

RESUMO

Introdução: Os diuréticos tiazídicos constituem a primeira opção do tratamento anti-hipertensivo para a maioria dos pacientes hipertensos, mas uma grande proporção destes necessita de um segundo ou terceiro fármaco para controlar a pressão arterial (PA). Há poucos estudos bem delineados comparando diferentes fármacos adicionados ao tratamento de primeira linha. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia anti-hipertensiva de amilorida e enalapril em pacientes tratados com hidroclorotiazida e PA não controlada.

Métodos: Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, 82 pacientes com PA não controlada e em uso de hidroclorotiazida 25 mg/dia foram alocados para receber amilorida 2,5-5 mg/dia (n=39) ou enalapril 10-20 mg/dia (n=43). A PA foi medida pela monitorização ambulatorial da PA (MAPA) antes e após 12 semanas de tratamento. A PA de consultório foi determinada na 4^a, 8^a, 12^a semana de tratamento. As doses de amilorida e enalapril foram dobradas na quarta semana se a PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de consultório estivesse acima de 140 ou 90 mm Hg, respectivamente. Na 8^a semana, propranolol poderia ser adicionado se a PA estivesse acima daqueles valores. Os deltas da MAPA e da PA de consultório e a proporção de pacientes que necessitou um terceiro fármaco foram os desfechos principais. Eventos adversos, a proporção de pacientes que alcançaram o controle da PA e a variação de parâmetros laboratoriais, em particular o potássio, foram desfechos secundários.

Resultados: Houve redução mais acentuada da PA no grupo hidroclorotiazida-enalapril (HCT-enalapril). Os δ de PA pela MAPA entre os grupos foram: $3,6 \pm 2,2$, $3,9 \pm 2,2$ e $1,1 \pm 2,7$ mm Hg para as PAS de 24h, vigília e noite, respectivamente. Os valores correspondentes para a PAD foram $1,7 \pm 2,0$, $3,2 \pm 1,5$ e $1,2 \pm 1,9$ mm Hg, sendo significativa a variação na vigília ($P = 0,039$). A PAS de consultório diminuiu mais rapidamente em pacientes alocados para enalapril ($P = 0,003$). Mais pacientes no grupo hidroclorotiazida-amilorida (HCT-amilorida) necessitaram adicionar propranolol ($P = 0,035$). O controle da PA

pela MAPA alcançou 69 e 73% no grupo HCT-amilorida e HCT-enalapril, respectivamente ($P = 0,648$), contudo pela medida de consultório alcançou 43 e 75% ($P = 0,005$), respectivamente. O potássio aumentou 0,3 mEq/L aproximadamente em ambos os grupos. Tosse, predominantemente leve, foi mais freqüentemente relatada pelos participantes tratados com enalapril.

Conclusão: Enalapril foi mais eficaz do que amilorida em reduzir a PA em pacientes hipertensos tratados com hidroclorotiazida e PA não controlada.

(Número no ClinicalTrials.gov , NCT00394394)

Palavras-Chave: hipertensão, tratamento farmacológico, monitorização ambulatorial da pressão arterial

INTRODUÇÃO

Uma grande proporção de pacientes com hipertensão necessita de um segundo fármaco para controlar a PA (1). Nenhum dos principais ensaios clínicos de avaliação do tratamento anti-hipertensivo comparou randomicamente a eficácia de um segundo fármaco em prevenir desfechos clínicos. Alguns estudos foram delineados para comparar duas (2) ou três drogas (3) com placebo e outros compararam diferentes combinações (4, 5), não permitindo isolar a contribuição de cada estratégia de tratamento. Somente um grande estudo observacional sugere que algumas combinações que incluem um diurético foram mais eficazes em prevenir a incidência de mortalidade por doença cardiovascular (6). Medicamentos anti-hipertensivos, adicionados à primeira opção em pacientes com PA não controlada, ainda não foram adequadamente investigados em ensaios clínicos. A combinação de dois agentes anti-hipertensivos em comparação com monoterapia determina uma redução mais intensa da PA (7), entretanto as vantagens de qualquer tipo de combinação ainda não foram claramente demonstradas. Alguns problemas metodológicos

podem ser identificados nos estudos delineados para comparar diferentes combinações de anti-hipertensivos. Os diuréticos tiazídicos não foram utilizados como tratamento inicial (8, 9, 10, 11), a MAPA não foi usada para avaliação da PA (9, 12, 13, 14, 15), alguns apresentaram baixo poder (11, 14, 15), não foram cegos (8, 11, 12) ou compararam agentes em doses não equivalentes (11, 14, 15). Portanto, a escolha da segunda opção é empírica, resultando em recomendações genéricas das diretrizes (7, 16). Assim, na ausência de uma evidência sólida para a escolha do segundo agente anti-hipertensivo, ensaios clínicos de menor porte, comparando a eficácia anti-hipertensiva e outros efeitos dos fármacos adicionados como segunda opção em pacientes com PA não controlada com a primeira opção, poderiam ajudar na rotina do atendimento de hipertensos (1).

Os diuréticos tiazídicos têm sido indicados como primeira opção para a maioria dos pacientes hipertensos (16). A hipocalemia, seu principal efeito adverso, pode diminuir sua eficácia clínica (17) e aumentar os níveis de glicemia (18). Desta forma, um segundo agente que intensificasse seus efeitos anti-hipertensivos e preservasse o potássio é naturalmente uma opção racional. Duas associações empregadas amplamente na prática clínica, amilorida ou enalapril com diurético tiazídico (19, 20, 21), poderiam satisfazer ambas condições (22), mas não foram diretamente comparadas. Neste estudo, nós apresentamos os resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo cego que compara a eficácia de amilorida e enalapril em pacientes com PA não controlada, em tratamento com hidroclorotiazida.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e local de realização

Este ensaio clínico randomizado, duplo cego foi conduzido no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto

Alegre, RS, Brasil), onde uma coorte de pacientes hipertensos é acompanhada (23, 24, 25). Os pacientes foram alocados para uma das duas comparações de fármacos, de acordo com uma lista de randomização gerada em computador. As cápsulas e os frascos eram idênticos. Os códigos foram abertos após a avaliação final do último paciente incluído no estudo.

Pacientes

Pacientes com idade entre 18-75 anos, em uso de monoterapia anti-hipertensiva com hidroclorotiazida 25mg/dia, por pelo menos 4 semanas e com PA não controlada (média de duas medidas da PA de consultório $\geq 140/90$ mm Hg), foram convidados a participar do estudo. A PA foi aferida duas vezes em intervalos de 2-5 minutos. Um manguito largo foi usado em pacientes com circunferência braquial ≥ 33 cm. Pacientes com PA $\geq 180/110$ mm Hg, com diagnóstico clínico de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, diabetes melito em uso de insulina, insuficiência renal, com dificuldade cognitiva e outras doenças graves foram excluídos. Pacientes com história de contra-indicação aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou aos diuréticos poupadores de potássio foram também excluídos. A figura 1 mostra o fluxograma do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e todos pacientes assinaram termo de consentimento informado para participação.

Procedimentos

Após avaliação inicial, os pacientes foram submetidos ao exame de MAPA com aparelho Spacelabs 90207. Os registros foram realizados em cada 15 minutos durante o dia e 20 minutos à noite (7:00 AM a 23:00 PM e 23:00 PM e 7:00 AM, respectivamente). Amostras de sangue e urina foram coletadas para medidas de colesterol total, HDL,

triglicérides, ácido úrico, glicose e potássio e microalbuminúria. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (26). No final da 12ª semana o mesmo procedimento foi repetido. Na avaliação inicial foram registrados dados demográficos e antropométricos. Em todas as visitas, a PA de consultório foi aferida, considerando-se a média de 2 aferições para as análises.

Tratamento

Os pacientes foram randomizados para enalapril ou amilorida, por um período de 12 semanas, com avaliações na 4ª, 8ª e 12ª semana (Figura 2). A dose inicial foi de 10 mg/dia de enalapril e 2,5 mg/dia de amilorida administrados em dose única. Na 4ª semana, se a PA de consultório não estivesse controlada ($PAS \geq 140$ ou $PAD \geq 90$ mm Hg), a dose dos fármacos em avaliação era dobrada (20 mg/dia e 5 mg/dia, para enalapril e amilorida, respectivamente). Na 8ª semana, caso a PA não estivesse controlada, mesmo com a dose dobrada, era prescrito, de forma aberta, propranolol 80 mg, dividido em duas tomadas.

Todos os participantes receberam orientações sobre medidas não farmacológicas (7, 16). A adesão foi avaliada pela contagem de comprimidos nos seguimentos e considerou-se como boa adesão maior ou igual a 80% (27). Os eventos adversos relacionados à terapia foram investigados usando um questionário com questões abertas e através de uma listagem com perguntas dirigidas, contendo os 5 principais eventos adversos relacionados ao uso destes medicamentos. Tosse foi subdividida em fraca ou forte. Os eventos adversos referidos nesta listagem foram considerados para a análise.

Desfechos

Os desfechos foram as diferenças nos deltas entre os grupos (PA basal menos PA no final do seguimento) nas médias da MAPA de 24-horas, vigília e sono e na PA de consultório e a diferença na proporção de pacientes que necessitou receber propranolol na

8ª semana. A proporção de pacientes que controlou a PA ($\leq 140/90$ mm Hg e $130/80$ mm Hg para PA de consultório e MAPA, respectivamente), eventos adversos e a variação nos parâmetros bioquímicos foram desfechos secundários.

Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base em um desvio padrão de 9 mm Hg e um tamanho de efeito de 6 mm Hg na média da PAS de 24 horas e um nível de significância bicaudal de 5% ($\alpha = 0,05$). Calculou-se amostra de 41 pacientes por grupo considerando possíveis perdas e estimando um poder de 80% ($\beta = 0,20$) para rejeitar a hipótese nula.

A comparação entre os grupos foi feita através do teste *t* de Student para variáveis contínuas e χ^2 para as variáveis categóricas. Dentro de cada grupo, os deltas da MAPA de 24 horas, vigília e sono e da PA de consultório foi calculada subtraindo os valores basais dos medidos após o período de intervenção, e testados pelo teste *t* de Student para amostras independentes. Análises de variância para múltiplos fatores (grupos de intervenção) e medidas repetidas da PA e parâmetros bioquímicos nas visitas foram usadas para testar o efeito do tempo em cada grupo. As análises foram conduzidas pelo método de intenção de tratar.

RESULTADOS

Entre os 95 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e que foram convidados a participar do estudo, 82 foram efetivamente randomizados entre fevereiro de 2005 a julho de 2006 (Figura 1). Ambos grupos foram similares em relação às várias características de prognóstico na avaliação basal (Tabela 1). A adesão aos tratamentos, em ambos os grupos, foi maior que 80%. Dos pacientes randomizados, 77 (93,9%) completaram as 12 semanas de tratamento. Entre os 5 participantes que não atenderam

todas as consultas de avaliação, 4 submeteram-se a MAPA e aos exames laboratoriais inicial e final e foram incluídos na análise por intenção de tratar. Os pacientes saíram do estudo por apresentarem queixas de tonturas (HCT-amilorida n=1 e HCT-enalapril n=2), motivos pessoais (HCT-amilorida n=1) e por mudança de cidade (HCT-enalapril n=1).

A tabela 2 mostra que os deltas de PA na MAPA e na PA de consultório tenderam a ser maior no grupo enalapril, sendo estatisticamente significativa para a PAD da vigília. Os δ de PAS foram: $3,6 \pm 2,2$, $3,9 \pm 2,2$ e $1,1 \pm 2,7$ mm Hg para MAPA de 24-horas, vigília e sono, respectivamente. Os valores correspondentes para a PAD foram $1,7 \pm 2,0$, $3,2 \pm 1,5$ e $1,2 \pm 1,9$ mm Hg. Após 12 semanas de tratamento, 69,2 e 73,8% dos pacientes do grupo HCT-amilorida e HCT- enalapril, respectivamente, estavam com a PA controlada pela MAPA de 24 horas ($P = 0,648$). A proporção de pacientes com PA de consultório controlada no final do seguimento foi 43,2 e 75,0% nos grupos amilorida e enalapril, respectivamente ($P = 0,005$). Mais pacientes no grupo HCT-amilorida dobraram a dose ou necessitaram adicionar propranolol (Tabela 3). Padrão circadiano da MAPA nos dois grupos foi similar ao final da 12ª semana (Figura 3).

A figura 4 mostra que a PAS de consultório reduziu mais intensamente nos pacientes alocados para enalapril. A variação da PAD apresentou o mesmo padrão, mas sem significância estatística.

A evolução dos parâmetros laboratoriais do início ao final do estudo é mostrada na tabela 4. Houve um aumento significativo do potássio sérico ao longo do seguimento em ambos grupos (efeito tempo $P < 0,001$), contudo, sem diferença dessa variação entre os grupos. Observou-se uma diferença significativa na variação dos níveis de triglicérides, com aumento no grupo HCT-amilorida. Nos demais parâmetros não foram observadas diferenças significativas na análise intra e entre os grupos.

Uma grande proporção de pacientes relataram pelo menos um evento adverso pelo questionamento com perguntas dirigidas (Tabela 5). A incidência foi similar em ambos

grupos, com exceção de tosse, que foi maior no grupo HCT-enalapril, sendo a maioria de intensidade leve.

DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico, a adição de enalapril mostrou-se mais eficaz do que a amilorida em promover o controle pressórico, em pacientes com PA não controlada sob tratamento com hidroclorotiazida. A PA aferida pela MAPA ou no consultório tendeu a reduzir-se de forma mais intensa nos pacientes alocados à enalapril, atingindo significância estatística no caso da PAD da vigília. Igualmente, considerando-se a PA de consultório, houve uma redução mais rápida ao longo do seguimento e uma maior proporção de pacientes desse grupo atingiu um controle adequado. Finalmente, mais pacientes do grupo HCT-amilorida necessitaram um terceiro fármaco para controlar a PA.

A questão da associação de anti-hipertensivos torna-se relevante quando se sabe que mais de 50% dos pacientes hipertensos não têm a PA controlada com um fármaco apenas (16). Inexistem ensaios clínicos comparativos que avaliem a eficácia de um segundo agente anti-hipertensivo para prevenção de eventos cardiovasculares (1). Existem somente estudos comparando pares de fármacos, excluindo a contribuição isolada de cada agente (4, 5). Ensaios clínicos comparando a segunda opção em pacientes em uso de diuréticos estão em fase de planejamento (28). Na ausência de reais evidências, diferentes diretrizes (7, 16) oferecem recomendações genéricas, considerando questões de custo, efeito anti-hipertensivo prévio, risco cardiovascular, dano estabelecido em órgão-alvo, patologias associadas e potenciais interações com outros medicamentos. Sabendo-se que o efeito anti-hipertensivo parece predizer a eficácia na prevenção de desfechos clínicos (29), ensaios clínicos comparando a eficácia de diferentes alternativas pode ser útil no auxílio das decisões clínicas (1)

Vários fármacos são candidatos a serem associados com diuréticos como segundo agente. Amilorida é uma possibilidade, sendo disponível em associações fixas com hidroclorotiazida há muitos anos. Esta associação tem um bom desempenho em termos de prevenção cardiovascular, sendo superiores aos beta-bloqueadores em idosos (19) e à nifedipino de liberação lenta no estudo INSIGHT (20). Apresenta um mecanismo de ação distinto (30) e, como um inibidor da aldosterona, preserva potássio e potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos tiazídicos (31). Os IECA são comumente associados com diuréticos na prática clínica. Apesar de serem menos eficazes que os diuréticos no ALLHAT (32), eles têm demonstrado eficácia clínica em muitos estudos em diferentes contextos (21) e também preservam potássio.

Nossos resultados confirmam a eficácia anti-hipertensiva de ambos fármacos. No entanto, enalapril necessitou menos freqüentemente a adição de um terceiro agente e teve uma tendência favorável em controlar a PA de consultório e aferida pela MAPA. Embora a tosse mostrou-se mais freqüente no grupo HCT-enalapril, foi de intensidade leve, não resultando em interrupção do tratamento. No entanto, a longo prazo, tal efeito poderia desaparecer ou mesmo influenciar a adesão ao tratamento. O aumento nos níveis séricos de potássio em ambas estratégias pode auxiliar a prevenir morte súbita (33) e diabetes (18). Igualmente, poderia diminuir a PA, semelhantemente ao que ocorre quando da suplementação oral de potássio (34). O aumento significativo nos triglicerídeos no grupo HCT-amilorida poderia ser devido à variabilidade desta variável em um curto período de tempo, mas merece futuras observações. Em relação aos demais parâmetros laboratoriais, não se registraram diferenças entre os grupos.

Dosagens equivalentes de 2,5-5 mg/dia e 10-20 mg/dia, para a amilorida e enalapril, respectivamente, poderia ser questionada. Embora existe discordância entre as diretrizes com relação às doses empregadas (16, 35), as definidas no presente estudo são as mais comumente utilizadas, sejam isoladamente ou em combinações fixas. Idealmente, ensaios clínicos para testar diferentes combinações deveriam ter poder para avaliar diferenças em

relação a desfechos clínicos e, preferencialmente, com análises de sub-grupos. Enquanto aguardamos tais estudos, resultados de ensaios menores com desfechos intermediários, como a PA e eventos adversos, podem guiar as decisões na prática clínica do atendimento de hipertensos (1). Além disso, o uso da PA como desfecho intermediário já foi consagrado pelo conjunto dos resultados dos estudos observacionais (36) e de ensaios clínicos (29).

Desta forma, nossos achados mostram que, em pacientes hipertensos, não controlados em monoterapia com 25 mg hidroclorotiazida, a adição de enalapril é mais vantajosa que a amilorida. Associações fixas de hidroclorotiazida 25 mg com 10 mg ou 20 mg de enalapril podem ser uma opção atrativa em promover adesão e controle pressórico.

FONTE DE FINANCIAMENTO

O trabalho foi financiado pela Fundação de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

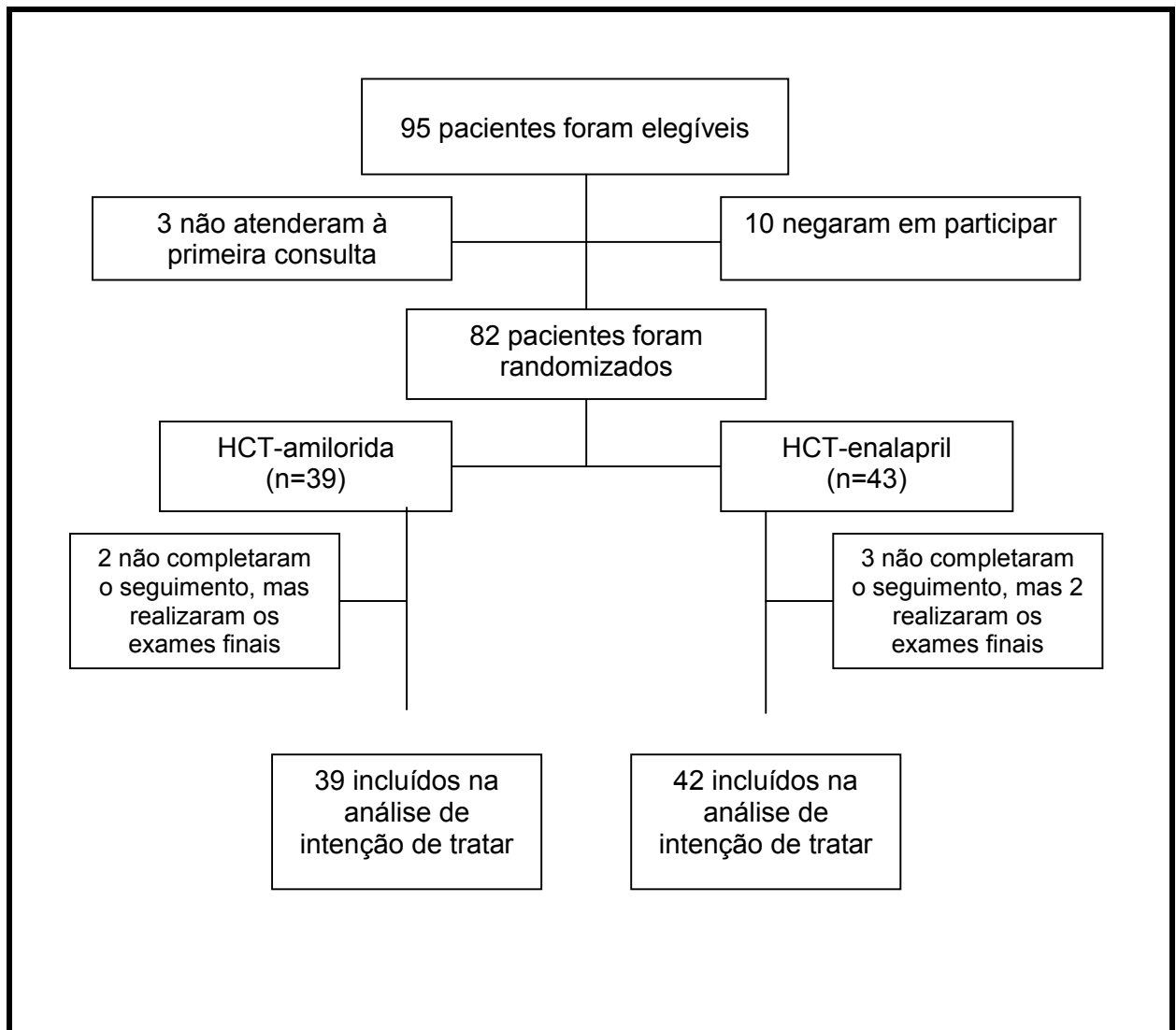
Figura 1: Fluxograma mostrando os pacientes alocados para ambos os tratamentos

Figura 2: Protocolo do estudo

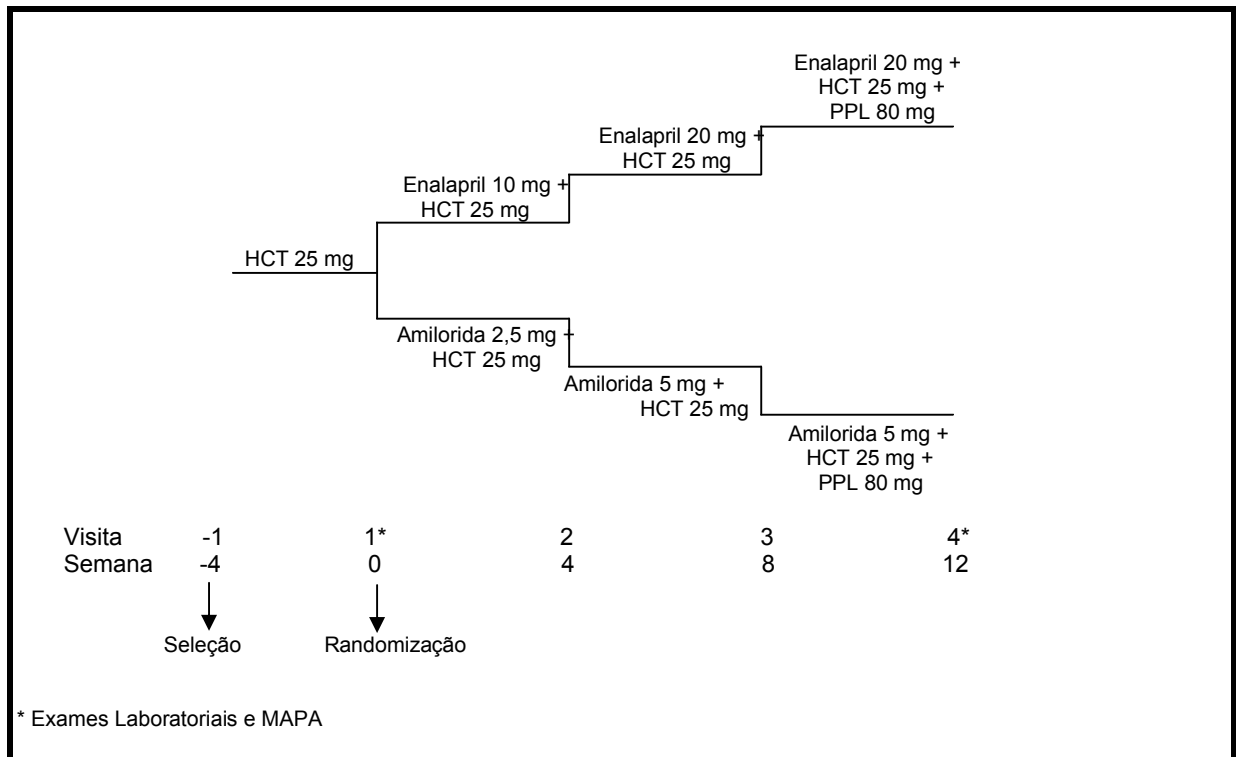
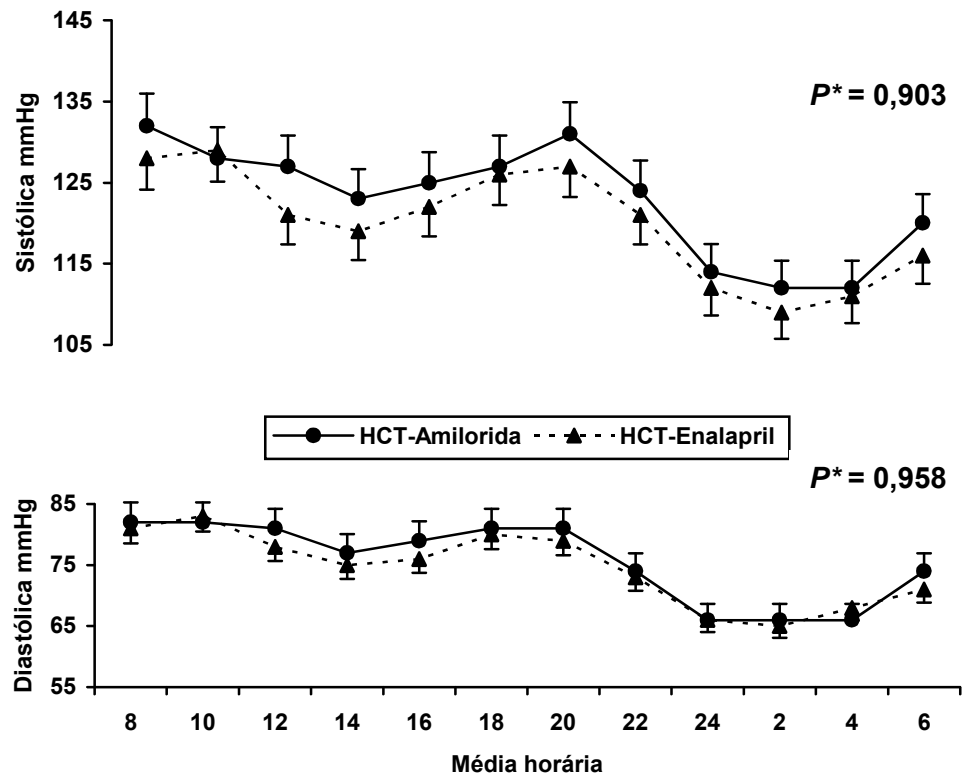
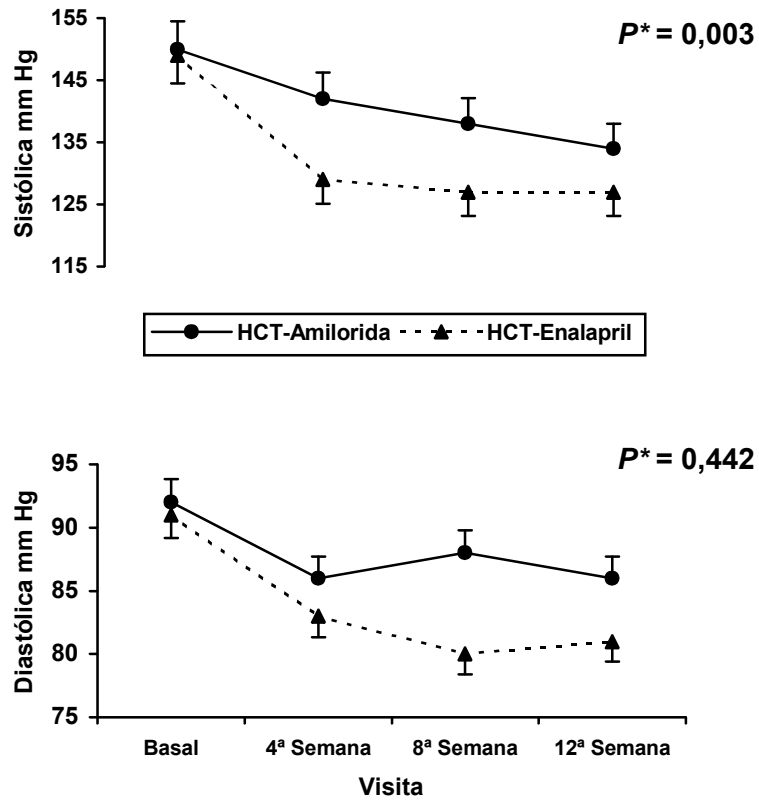


Figura 3: MAPA de 24 h após 12 semanas de seguimento

* interação grupo vs droga

Figura 4: Variação da PA de consultório durante as visitas

* interação grupo vs droga

Tabela 1: Características basais dos participantes - média \pm DP ou %

Características	HCT-amilorida (n=39)	HCT-enalapril (n=43)	P
Idade (anos)	58,3 \pm 10,8	56,8 \pm 11,6	0,560
Cor branca (%)	79,5	76,7	0,764
Tabagismo (%)	10,3	11,6	0,843
Mulheres (%)	74,4	65,1	0,364
IMC* (Kg/m ²)	29,1 \pm 7,5	28,8 \pm 4,2	0,799
Cintura (cm)	95,4 \pm 12,9	96,6 \pm 10,6	0,650
Pressão de consultório			
PAS (mm Hg)	150,7 \pm 10,1	148,4 \pm 9,7	0,311
PAD (mm Hg)	92,5 \pm 8,4	91,6 \pm 8,7	0,650
MAPA de 24 horas			
PAS (mm Hg)	132,8 \pm 9,1	132,9 \pm 9,9	0,959
PAD (mm Hg)	82,4 \pm 10,9	82,9 \pm 8,5	0,840

* Índice de massa corpórea

Tabela 2: Monitorização ambulatorial da pressão arterial e pressão de consultório antes e após os tratamentos, com respectivos deltas (δ) entre a mudança na pressão arterial nos grupos – média \pm DP

Pressão Arterial (mm Hg)	Grupo	Antes	Após	δ^*	P^{**}
PAS-24 horas	HCT-amilorida	132,8 \pm 9,1	123,1 \pm 9,4	9,6 \pm 10,6	0,106
	HCT-enalapril	133,3 \pm 9,7	120,0 \pm 9,0	13,2 \pm 9,2	
PAD-24 horas	HCT-amilorida	82,4 \pm 10,9	76,0 \pm 8,8	6,4 \pm 11,6	0,402
	HCT-enalapril	83,0 \pm 8,6	74,8 \pm 7,2	8,1 \pm 5,9	
PAS-vigília	HCT-amilorida	137,2 \pm 8,9	127,2 \pm 9,1	10,0 \pm 10,3	0,084
	HCT-enalapril	137,9 \pm 9,5	123,9 \pm 10,2	14,0 \pm 10,0	
PAD-vigília	HCT-amilorida	85,2 \pm 8,2	79,7 \pm 8,5	5,4 \pm 7,1	0,039
	HCT-enalapril	86,9 \pm 9,0	78,2 \pm 8,4	8,6 \pm 6,5	
PAS-noite	HCT-amilorida	123,0 \pm 11,4	113,3 \pm 11,4	9,6 \pm 13,1	0,661
	HCT-enalapril	122,1 \pm 11,0	111,3 \pm 10,8	10,8 \pm 11,1	
PAD-noite	HCT-amilorida	71,4 \pm 9,4	66,5 \pm 10,1	4,9 \pm 10,2	0,532
	HCT-enalapril	73,2 \pm 8,1	67,0 \pm 6,9	6,1 \pm 7,4	
PAS consultório	HCT-amilorida	150,6 \pm 10,3	134,1 \pm 12,9	16,4 \pm 12,3	0,079
	HCT-enalapril	149,5 \pm 9,2	127,2 \pm 13,9	22,2 \pm 15,8	
PAD consultório	HCT-amilorida	92,2 \pm 8,4	86,3 \pm 11,4	5,8 \pm 12,7	0,131
	HCT-enalapril	91,0 \pm 8,6	81,3 \pm 8,7	9,7 \pm 9,4	

* média \pm EP

** Comparação entre grupos

Tabela 3: Proporção de pacientes que necessitou dobrar a dose ou acrescentar propranolol (em relação ao total de pacientes atendidos em cada visita de seguimento)

	HCT-amilorida	HCT-enalapril	<i>P</i>
Dose dobrada na 4ª Semana	20/38 (52,6)	14/41 (34,1)	0,097
Propranolol na 8ª Semana	12/37(32,4)	5/40 (12,5)	0,035

Tabela 4: Evolução dos parâmetros laboratoriais – média ± DP

	HCT-amilorida (n=39)		HCT-enalapril (n=42)		P*
	Basal	Final do estudo	Basal	Final do estudo	
Colesterol total (mg/dL)	204,1 ± 34,4	211,0 ± 35,9	209,0 ± 38,5	213,3 ± 41,7	0,675
HDL-colesterol (mg/dL)	54,8 ± 13,3	54,4 ± 12,4	56,7 ± 14,4	58,5 ± 14,2	0,253
LDL-colesterol (mg/dL)	117,9 ± 31,6	122,3 ± 34,1	120,8 ± 30,0	125,7 ± 33,2	0,940
Triglicerídeos (mg/dL)	161,1 ± 87,4	187,9 ± 134,5	154,9 ± 100,6	139,0 ± 75,3	0,011
Ácido Úrico (mg/dL)	5,9 ± 1,5	6,0 ± 1,7	5,7 ± 1,4	5,7 ± 1,4	0,545
Potássio (mEq/L)	4,1 ± 0,5	4,4 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,4	0,824
Glicose (mg/dL)	94,7 ± 15,3	96,9 ± 21,9	96,6 ± 22,7	97,5 ± 22,1	0,780
Microalbuminúria mg/L	9,3 ± 11,5	10,2 ± 15,8	16,3 ± 33,3	11,0 ± 17,5	0,255

* Comparação entre os grupos

Tabela 5: Eventos adversos – n (%)

	HCT-amilorida (n=39)	HCT-enalapril (n=43)	P
Cefaléia	15 (38,5)	13 (30,2)	0,433
Tontura	12 (30,8)	19 (44,2)	0,211
Câimbras	12 (30,8)	16 (37,2)	0,539
Dificuldade sexual	3 (7,7)	7 (16,3)	0,235
Tosse	8 (20,5)	19 (44,2)	0,023
Tosse fraca	4 (10,3)	15 (34,9)	0,008
Tosse forte	4 (10,3)	4 (9,3)	0,884

REFERENCES

1. Fuchs FD, Guerrero P, Gus M. What is next when the first blood pressure-lowering drug is not sufficient? Combination of drugs in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. No prelo 2007.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*. 1967;202:1028-34.
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dell, Marks RC, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease - The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
6. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, Oberman A, Kotchen T, Mouton C, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. *JAMA*. 2004;292:2849-59.
7. European Society of hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.

8. Stertiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2005;23:883-9.
9. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:185-92.
10. Sierra A, Gil-Extremuera B, Calvo C, Campo C, Puig-García J, Márquez E, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2004;18:215-22.
11. Backhouse CI, Platt J, Crawford RJ, Allman S. An open study to compare the efficacy and tolerability of two diuretic combinations, frusemide plus amiloride and hydrochlorothiazide plus amiloride, in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin*. 1988;10:690-8.
12. Rappelli A, Ambrosio GB, Caiazza A, Labriola E, Maiorano G, Pretolani E, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the lisinopril + hydrochlorothiazide and captopril + hydrochlorothiazide combinations in the treatment of essential arterial hypertension. *Minerva Med*. 1992;83:57-64.
13. Luccioni R, Sever OS, Perri TD, Redon J, Laurandin I, Brault Y, et al. Na equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1847-51.
14. Clement J, Schwebig A, Mazaud C, Justal A, Bricaud H. Comparative study of the efficacy and tolerance of capozide and moduretic administered in a single daily dose for

- the treatment of chronic moderate arterial hypertension. *Postgrad Med J*. 1986;62 Suppl 1:S132-4.
15. Mammarella A, Paoletti V, Barlattani M, Leone G, Filippello CP, Mariani AR. Efficacy and tolerability of captopril-hydrochlorothiazide vs amiloride-hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. *Clin Ter*. 1989;129:129-34.
 16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA*. 2003;289:2560-72.
 17. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000;35:1025-30.
 18. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006;48:1-6.
 19. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992;304:405-12.
 20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
 21. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81.
 22. Krantz MJ, Mehler PS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics: optimal combination therapy. *Ann Intern Med*. 2004;141:893.
 23. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:451-5.

24. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, Moreira WD, Gonçalves SC, Nunes G. Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003;17:787-90.
25. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:252-5.
26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem*. 1972;18:499-502.
27. Granger B, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJV, et al. Adherence to candesartano and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366:2005-11.
28. The National Heart, Lung, and Blood Institute wording group on future directions in hypertension treatment trials. Major clinical trials of hypertension: what should be done next? *Hypertension*. 2005;46:1-6.
29. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005;28:385-407.
30. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*. 1994;367:463-7.
31. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilldahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22:2217-26.
32. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.

33. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lins X, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994;330:1852-7.
34. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624-32.
35. Brazilian Society of Cardiology; Brazilian Society of Hypertension; Brazilian Society of Nephrology. V Brazilian Guidelines for arterial hypertension. *Int J Atheroscler.* 2006;1:71-123.
36. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet.* 2002;360:1903-13.

ANEXOS**ANEXO A - Termo de Consentimento Informado****Hospital de Clínicas de Porto Alegre****UNIDADE DE HIPERTENSÃO - SERVIÇO DE CARDIOLOGIA**

Eficácia anti-hipertensiva de Amilorida versus Enalapril em pacientes com pressão arterial não controlada tratados com hidroclorotiazida: Um Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Pesquisadores responsáveis: Dr. Miguel Gus e Dr. Flávio Danni Fuchs

Telefone: 2101-8491 ou 2101-8420

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

A sua pressão não está controlada com a medicação que está usando e, portanto, há necessidade de utilizarmos um segundo remédio. Estamos realizando um estudo para saber se qual dos remédios que usualmente utilizamos é mais eficaz para baixar a pressão.

Foi-me informado que, através de sorteio, o paciente irá receber por 3 meses duas associações diferentes de medicamentos para baixar a pressão. Os remédios que serão utilizados para baixar a pressão nesse estudo não são novos.

Os riscos desse estudo estão associados à queda ou aumento exagerado da pressão. Para controle desse risco serão agendadas consultas mensais e, caso a pressão ultrapasse os limites de segurança, o paciente será excluído do estudo e será feito o tratamento necessário.

Em caso de optar em não participar do estudo, o paciente terá sua pressão tratada de acordo com as condutas da equipe responsável pelo caso.

Fora este aspecto, todos os outros procedimentos serão os da rotina do HCPA. O paciente será reavaliado com entrevista e medida de pressão arterial uma vez ao mês e

realizará exame de monitorização ambulatorial no início e fim do tratamento. Esse exame é feito rotineiramente no ambulatório e consiste na instalação de um aparelho que mede por 24 horas a pressão arterial. O paciente não poderá tomar banho nesse período. O único inconveniente do exame é o desconforto.

Igualmente será coletado sangue para análise no início e no fim do estudo (três meses após o ingresso). Este procedimento não acarreta risco, apenas a possibilidade de surgir hematoma no local da punção. O material coletado não será armazenado.

Todas as informações obtidas através desse estudo podem ser publicadas com finalidades científicas, mantendo-se o anonimato dos participantes.

Caso você tenha alguma dúvida quanto aos seus direitos ou à pesquisa, contatar com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do telefone 2101-8304 com a coordenadora Dra. Themes Rervebel da Silveira.

Foi-me assegurado o direito de solicitar o afastamento do estudo a qualquer momento, bastando, para isto, comunicar a decisão sem que isto venha a prejudicar meu atendimento dentro deste hospital.

Eu..... abaixo assinado, residente na..... portador de documento de identidade nº..... concordo em participar da investigação proposta.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador responsável:

Dr. Miguel Gus

Porto Alegre.,20.....

ANEXO B – Ficha de Acompanhamento



Hospital de Clínicas de Porto Alegre



UFRGS - Faculdade de Medicina

Eficácia anti-hipertensiva de Amilorida versus Enalapril em pacientes com pressão arterial não controlada tratados com hidroclorotiazida: Um Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

FICHA DE ACOMPANHAMENTO

1. Identificação

a.Caso |__|__|__| b.Registro |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__| c. Nº da Randomização: _____

d.Nome: _____

e.Sexo: 1. Masculino 2. Feminino f.Idade: |__|__| anos

g.Data de nascimento: |__|__|/|__|__|/19|__|__| h.Data de entrada: |__|__|/|__|__|/|__|__|

i.Qual é a sua cor ou raça?

1. Branca 2. Não branca

j.Endereço: Rua: _____ nº: _____ Apto: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Referência: _____

CEP: _____ k.Telefone: _____

2. Dados Clínicos de Admissão

a.História de Tabagismo b.Peso: |__|__|__| Kg c.Altura: |__|__|__| cm
1. Sim 2. Não

d.Cintura: |__|__|__| cm e. Quadril: |__|__|__| cm

f.PA aferida na inclusão: 1ª |__|__|__| x |__|__|__| mmHg g.FC: |__|__|__| bpm
2ª |__|__|__| x |__|__|__| mmHg

3. Dados Clínicos de Seguimento

4ª Semana de Seguimento

a.Pressão arterial: 1ª |__|__|__| x |__|__|__| mmHg b.FC: |__|__|__| bpm
2ª |__|__|__| x |__|__|__| mmHg c.Nº pílulas que sobraram: |__|__|

d.Outro medicamento: _____

e. Para-efeito atribuído a alguma medicação (pergunta aberta): “O Sr.(a) apresentou algum efeito colateral neste último mês, depois de ter começado a tomar o remédio da pesquisa?” Caso o paciente citar algum dos eventos adversos abaixo, marcar 1 e 2 caso ele não mencionar (1= sim e 2= não). Importante não tentar lembrá-lo e caso relate algum efeito, questionar se ele já não estava se manifestando antes da pesquisa.

|__| cefaléia |__| tonturas |__| câimbras |__| dificuldade sexual |__| tosse fraca

|__| tosse forte |__| Outro: _____

f. Para-efeito atribuído a alguma medicação (pergunta direcionada): Dizer: “Vou citar alguns efeitos que os remédios para a pressão podem manifestar em alguns pacientes. Se o Sr. (a) se lembrar de algum, que tenha ocorrido mais neste último mês que anteriormente, diga-me por favor.” (1= sim e 2= não)

cefaléia tonturas câimbras dificuldade sexual tosse fraca

tosse forte Outro: _____

Prescrição de saída do estudo: Conforme dados da MAPA e exames laboratoriais finais, relatos de efeitos adversos, necessidade de dobrar a dose ou adicionar propranolol, definir a prescrição com os médicos preceptores do ambulatório e marcar retorno para 3 meses.

ANEXO C – Ficha de Dados Laboratoriais



Hospital de Clínicas de Porto Alegre



UFRGS - Faculdade de Medicina

Eficácia anti-hipertensiva de Amilorida versus Enalapril em pacientes com pressão arterial não controlada tratados com hidroclorotiazida: Um Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

FICHA DE DADOS LABORATORIAIS

1. Identificação

a.Caso: |__|__|__| b.Registro: |__|__|__|__|__|__|__|__|__| c.Nº da Randomização: _____

c.Nome: _____

2. Dados Laboratoriais na Admissão

Data da coleta: |__|__|__| / |__|__|__| / |__|__|__|

a. Colesterol total: |__|__|__|__| mg/dl

b. HDL-Colesterol: |__|__|__|__| mg/dl

c. Triglicerídeos: |__|__|__|__| mg/dl

d. Ácido úrico: |__|__|__|__| mg/dl

e. Microalbuminúria: |__|__|__|__| mg/L

f. Glicose: |__|__|__|__| mg/dl

g. Potássio: |__|__|__|__| mEq/L

3. Dados Laboratoriais no Fim do Seguimento

Data da coleta: |__|__|__| / |__|__|__| / |__|__|__|

a. Colesterol total: |__|__|__|__| mg/dl

b. HDL-Colesterol: |__|__|__|__| mg/dl

c. Triglicerídeos: |__|__|__|__| mg/dl

d. Ácido úrico: |__|__|__|__| mg/dl

e. Microalbuminúria: |__|__|__|__| mg/L

f. Glicose: |__|__|__|__| mg/dl

g. Potássio: |__|__|__|__| mEq/L