

ROBERTO DISCHINGER MIRANDA

ESTUDO DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO PARA
AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERABILIDADE DA
COMBINAÇÃO FIXA ANLODIPINO/RAMIPRIL
COMPARADA AO ANLODIPINO ISOLADO EM
PACIENTES HIPERTENSOS

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo para obtenção
do Título de Doutor em Ciências pelo
Programa de Pós-graduação em Cardiologia

São Paulo
2009

ROBERTO DISCHINGER MIRANDA

ESTUDO DUPLO-CEGO E RANDOMIZADO PARA
AVALIAR A EFICÁCIA E A TOLERABILIDADE DA
COMBINAÇÃO FIXA ANLODIPINO/RAMIPRIL
COMPARADA AO ANLODIPINO ISOLADO EM
PACIENTES HIPERTENSOS.

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo para obtenção
do Título de Doutor em Ciências pelo
Programa de Pós-graduação em
Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Bráulio Luna Filho

São Paulo
2009

Miranda, Roberto Dischinger

Estudo duplo-cego e randomizado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa Anlodipina/Ramipril comparada ao Anlodipino isolado em pacientes hipertensos. / Roberto Dischinger Miranda. -- São Paulo

xviii, f 89

Tese Doutorado – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Título em Inglês: An 18-Week, Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Amlodipine/Ramipril Combination Versus Amlodipine Monotherapy in the Treatment of Hypertension: The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril (ATAR) Study.

1. Anlodipino. 2. Ramipril. 3. Terapia Combinada fixa. 4. Hipertensão Arterial Sistêmica.

Dedicatórias

Aos meus pais Otacílio Schwan de Miranda e Lia Dischinger Miranda, que me deram formação ética através do exemplo e com muito sacrifício e dedicação permitiram minha formação profissional, dedico este trabalho com muito orgulho.

À Rachel Dischinger, minha esposa e companheira, mãe dedicada, pelo seu incentivo contínuo e incansável para meu desenvolvimento profissional, mesmo precisando abrir mão de minha companhia.

À Gabriela Dischinger Miranda e Paula Dischinger Miranda, minhas filhas, que me completam e preenchem minha vida com luz. Ótimas alunas demonstram valores morais mesmo ainda muito jovens, enchendo-me de orgulho.

Agradecimentos

À minha família, pela base sólida que sempre me deu força para encarar a vida de frente.

A José Conrado Schwan de Miranda e Creusa Rocha de Miranda, meus tios queridos, que sempre estiveram presentes. Meu muito obrigado pelo carinho e apoio ao longo das primeiras etapas da minha vida.

À Rosana Dischinger Miranda, minha irmã, pela amizade, pelo apoio, por sua admiração e pelas maravilhosas lembranças que me proporcionou.

Ao meu tio Fernando Schwan de Miranda, médico cardiologista, por ter sido a principal influência na minha decisão em fazer medicina e por ter sempre transmitido a importância da tranquilidade para se ter alegria de viver.

Aos meus tios, padrinhos e primos, que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

A minha sogra Maria do Carmo de Freitas Guimarães, meus cunhados, Rita de Freitas Guimarães, Marcos Pimenta Araújo, Thais de Freitas Guimarães, Vera de Freitas Guimarães, Cristovão Ribeiro, André de Freitas Guimarães e José Arthur Mussi, por me acolherem como membro de suas famílias com enorme carinho e sempre ter acreditado no meu potencial.

Aos queridos Paulo Oscar Boechat e Noeme Bicalho Boechat, por terem me acolhido como filho num momento muito importante do início da minha vida profissional.

Ao Professor Mario Giorgio Marrano, que dedicou sua vida a formação médica especificamente na arte da semiologia, com seu jeito brilhante e humilde, por ter acreditado em mim desde o início, tornando-se um grande mestre e amigo.

Ao meu amigo e colega de faculdade Fábio Noro, pela amizade que se construiu além dos espaços da universidade e pelo incentivo e apoio que garantiram minha vinda para São Paulo.

Ao Dr. Luiz Tadashi Nakamura, um excelente professor e médico, que se tornou um amigo. Apostou em mim e em minha formação, desde o estágio no IASERJ (Instituto de Assistência aos Servidores Estaduais do Rio de Janeiro).

A todos os meus professores do curso de medicina da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, pelos seus ensinamentos. Destaco os Profs. Airton Pires Brandão, Denilson Albuquerque e Wille Oigman, que se tornaram colegas de profissão e amigos. Espero ser motivo de orgulho por esta realização.

Ao Prof. Dirceu Vieira dos Santos (in memoriam), com saudade, por sua disposição em ensinar, a quem devo muito do meu aprendizado de semiologia cardíaca.

Ao Prof. Dr. Eulógio Martinez, por seu carinho, pelas contribuições teóricas e, principalmente, por mostrar na prática que nossos alunos se desenvolvem mais e melhor quando são valorizados.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Carvalho, Titular da Disciplina de Cardiologia da EPM/UNIFESP, pelos muitos ensinamentos, sempre fornecidos de maneira tranqüila e cortes, mesmo nas situações mais estressantes.

Ao Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola, Titular da Disciplina de Cardiologia da EPM/UNIFESP, pelos ensinamentos cardiológicos, por seu exemplo como pesquisador e pelo grande estímulo que deu para o desenvolvimento deste projeto.

Ao Prof. Dr. Bráulio Luna Filho, meu orientador, culto e idealista, que acreditou neste trabalho e dedicou a este muito do seu tempo. Agradeço pela disponibilidade, pelo incentivo as atividades científicas, pela confiança dispensada a mim e por, acima de tudo, permitir que eu percorresse meu próprio caminho nesta trajetória.

Ao Prof. Dr. Valter Correia de Lima, adjunto da Disciplina de Cardiologia da EPM/UNIFESP e responsável pelo serviço de hemodinâmica, agradeço pelos ensinamentos clínicos, pela cordialidade que sempre me dispensou e pela assistência médica a meu pai.

Ao Prof. Dr. Rui M. Póvoa, pela cordialidade e simplicidade que me marcaram desde o início da residência em cardiologia. Mesmo como responsável pelo serviço de hipertensão da Disciplina de Cardiologia, manteve as mesmas características.

Ao Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da EPM/UNIFESP, por sua participação nas etapas conclusivas deste projeto.

Ao Prof. Dr. Clineu de Mello Almada Filho e Prof. Dr. João Toniolo Neto, da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP, pelo apoio desde o início da minha vida profissional, pelos ensinamentos clínicos e pelo exemplo de enorme dedicação aos pacientes.

A Prof^a. Dra. Maysa Seabra Cendoroglo, Chefe da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP, pela compreensão em um momento profissional delicado e pelas inúmeras e valiosas sugestões, que colaboraram para a concretização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Oswaldo Kohlmann Jr., Adjunto da Disciplina de Nefrologia da EPM/UNIFESP, incansável estudioso e pesquisador em hipertensão arterial, pela oportunidade de trabalharmos juntos em diversos projetos.

Ao Prof. Dr. Arthur Beltrame Ribeiro, Titular da Disciplina de Nefrologia da EPM/UNIFESP, de carreira acadêmica brilhante, pela confiança que sempre depositou em mim e pelos ensinamentos que foram importantes para minha vida pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Fernando Nobre, Professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sempre combativo para a difusão dos conhecimentos sobre hipertensão arterial no nosso país. Agradeço por ter me confiado, o que muito me orgulhou, um número da Revista Brasileira de Hipertensão, da qual é editor, além de outros prestigiosos convites.

A todos os colegas do ambulatório de Doenças Cardiovasculares, da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP, em especial aos Drs. Carlos André Uehara, José Campos Filho e José Antonio Gordillo de Souza, pela dedicação que sempre demonstraram, assim como pela enriquecedora troca de conhecimentos.

As minhas queridas amigas Naira Dutra Lemos, assistente social dedicada, pela admiração e incentivo; Myriam Najas, nutricionista árdua defensora de suas opiniões, pelos debates engrandecedores e Mariela Besse, terapeuta ocupacional de destaque com a qual sempre pude contar. Agradeço pelo privilégio da convivência tão enriquecedora.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Mota Gomes, pela grande amizade iniciada no primeiro encontro, e como se fosse um irmão. Trabalhador incansável e grande exemplo para seus dez filhos.

Ao Prof. Dr. Luiz Roberto Ramos, Titular do Departamento de Medicina Preventiva EPM/UNIFESP, pela oportunidade de profícua convivência em diversos momentos pessoais e profissionais.

A todos os atuais e ex-funcionários da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP, pelo carinho e dedicação que sempre me dispensaram. Vocês me deram a oportunidade de um ambiente de trabalho muito agradável.

A Sra. Edileuza da Silva Cunha, secretária da Disciplina de Cardiologia, pela enorme colaboração ao longo da minha formação em cardiologia e na finalização deste projeto.

A Maria Christina Corrêa Meyer Campos de Almeida, secretária da Pós-Graduação em Cardiologia, que com um jeito todo seu repleto de simpatia e seriedade, faz acontecer.

A todos os funcionários e profissionais do Instituto Longevitá que compartilharam do meu sonho de criar um serviço com atuação multiprofissional, visando à saúde e qualidade de vida dos pacientes. Agradeço pela amizade construída passo a passo.

A Libbs Farmacêutica, especialmente na pessoa do Sr. Gilson Coutinho, pelo apoio ao projeto e isenção na interpretação dos resultados.

Ao Dr. Jairo Borges, colega médico e amigo, por suas sempre muito gentis palavras e atitudes de estímulo.

Aos Drs. Bráulio Luna Filho, Celso Amodeo, Décio Mion Jr., João Carlos Rocha, José Francisco K. Saraiva, Marco Antonio Mota Gomes e Oswaldo Kohlmann Jr, por suas inestimáveis participações como investigadores principais de seus centros de pesquisa.

Aos Drs. Augusto T. Rocha, Carlos A. Uehara, Eduardo A. Junior, Eduardo C. Rosa, Eduardo Pimenta, Flávio A.O.Borelli, Frida L. Plavnik, Graziela C. M. Moura, Jassen L. Calaça, Katia C. Ortega, Maria C. B. Brandão, Maria H. Vidotti, Maria T. N. B. Manzoli, Priscila T. B. Bueno, Rui Póvoa, por suas participações ativas como investigadores deste estudo e David Brasil, por suas sugestões no desenho do estudo.

À Débora Garcia Rodrigues por sua postura sempre ética e elegante e por sua importante ajuda intelectual na redação do artigo publicado.

As Enfermeiras e Auxiliares de Enfermagem, pelo carinho e respeito que sempre trataram a mim e a todos os pacientes.

Meus sinceros agradecimentos a todos os colaboradores e, principalmente, a você, paciente voluntário, personagem anônimo principal, que em tudo contribuiu para o sucesso deste trabalho. Desejo-lhe felicidades!

A todos que, mesmo por um breve convívio, no decorrer do meu projeto nesta instituição, foram mais do que suficientes e até indispensáveis para a conclusão desta tese.

E a todos que de alguma forma passaram pela minha vida e contribuíram para a construção de quem sou hoje.

“Superar o fácil não tem mérito, e obrigação;
Vencer o difícil e glorificante;
Ultrapassar o outrora impossível e esplendoroso.”
Alexandre Forteles

"No fim tudo dá certo... se não deu certo, é porque
ainda não chegou no fim".

Fernando Sabino

Mesmo que não escrevas livros, és escritor da
tua vida. Mesmo que não sejas Van Gogh, podes
fazer de tua vida uma obra de arte!

Autor desconhecido

, Sumário

Dedicatórias	iv
Agradecimentos	v
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas e Quadro	xiii
Lista de Abreviaturas	xiv
Resumo	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Racional científico para o uso de combinação de anti-hipertensivos	3
1.2 Uso de bloqueador dos canais de cálcio, inibidor da enzima conversora da angiotensina e combinação	4
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Primário	8
2.2 Objetivo Secundário	8
3. MÉTODOS	9
3.1 Pacientes	10
3.1.1 Critérios de Inclusão	10
3.1.2 Critérios de Exclusão	11
3.2 Método	13
3.2.1 Desenho do estudo	13
3.2.2 Duração	14
3.2.3 Controle da Medicação do Estudo	15
3.2.4 Medicação inicial (Período Simples Cego)	16
3.2.5 Período de Tratamento Duplo-Cego	16
3.2.6 Visitas e Procedimentos Específicos	17

3.2.7 Identificação dos Centros e dos Pacientes	21
3.2.8 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial	21
3.2.9 Exames Laboratoriais	23
3.2.10 Eletrocardiograma	23
3.2.11 Retirada Precoce dos Sujeitos do Estudo	24
3.3 Análise Estatística	25
3.3.1 Processo de Randomização	25
3.3.2 Parâmetros de Eficácia	25
3.3.3 Tamanho Amostral	26
3.3.4 População Analisada	26
3.3.5 Parâmetros de Segurança e Tolerabilidade	27
3.3.6 Coleta de Dados	27
3.3.7 Análise dos Dados	28
3.4 Controle de Qualidade	29
3.5 Considerações Éticas	29
4. RESULTADOS	30
4.1 Eficácia	33
4.2 Tolerabilidade	37
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÕES	48
7. ANEXOS	50
8. REFERÊNCIAS	67
Abstract	
Apêndice	

Lista de Figuras

Figura 1 - Desenho do estudo e dosagem da medicação	14
Figura 2 - Disposição dos pacientes durante todas as fases do estudo	31
Figura 3 - Variação média da pressão	35
Figura 4 - Diferença em relação ao basal da pressão arterial sistólica	36
Figura 5 - Variação media da pressão de pulso de consultório.....	37
Figura 6 - Variação da circunferência dos tornozelos	40
Figura 7 - Pressão arterial sistólica	
44	

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas basais dos pacientes randomizados	33
Tabela 2 - Eventos adversos relacionados ao tratamento, com incidência em mais de 1% dos pacientes randomizados	39

Lista de Quadro

Quadro 1 - Cronograma de Eventos do Estudo	18
--	----

Lista de Abreviaturas

AVC = Acidente Vascular Cerebral

BCC = Bloqueador dos Canais de cálcio

CVs = Cardiovasculares

DAC – Doença Arterial Coronária

DAOP = Doença Arterial Obstrutiva Periférica

DBH = Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial

DCeV = Doença Cerebrovascular

DCV = Doenças Cardiovasculares

EA = Eventos Adversos

ECG = Eletrocardiograma

ESH = European Society of Hypertension

FC = Frequência Cardíaca

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

IC = Insuficiência Cardíaca

IECA = Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IMC = Índice de Massa Corpórea

ITT = Intenção de Tratar

MAPA = Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

PA = Pressão Arterial

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAS = Pressão Arterial Sistólica

PP = Por Protocolo⁷⁷

TCLE = Termo Consentimento Livre e Esclarecido

Resumo

Introdução: A utilização de anti-hipertensivos com diferentes mecanismos de ação em combinação fixa pode oferecer vantagens na adesão ao tratamento, na eficácia e na tolerabilidade. A combinação de um bloqueador dos canais de cálcio com um inibidor da enzima conversora da angiotensina pode reduzir a incidência de edema periférico, além de agir sinergicamente para a redução da pressão arterial.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa anlodipino/ramipril comparada a monoterapia com anlodipino.

Métodos: Desenho: ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos. Após 2 semanas de placebo, aqueles com pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 160 e ≤ 199 mm Hg e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 95 e ≤ 114 mm Hg foram randomizados para anlodipino/ramipril 2,5/2,5 mg ou anlodipino 2,5 mg. Nos pacientes que nas visitas subseqüentes mantinham PA $\geq 140/90$ mm Hg (ou $\geq 130/85$ mm Hg se diabéticos) as doses eram tituladas para 5/5mg e 10/10 mg ou 5 mg e 10 mg, respectivamente. A eficácia foi avaliada pela variação da PA de consultório e da PA média de 24 horas da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), medidas no início e final do estudo. A tolerabilidade foi avaliada pelo registro de todos os eventos adversos e pela mensuração da circunferência dos tornozelos. Para análise estatística empregou-se o teste exato de Fisher, Qui-Quadrado, ANOVA de repetição ou teste t, conforme apropriado.

Resultados: Os grupos não diferiram nos parâmetros iniciais. Foram randomizados 265 pacientes, sendo que 222 (83,8%) completaram as 18 semanas de tratamento ativo (completadores): 117 pacientes em terapia combinada (dose média 7,6/7,6 mg) e 105 em monoterapia (dose média 7,97 mg). A idade média (\pm DP) foi de $58,6 \pm 8,7$ anos; 59,6% eram mulheres; 63,8% brancos e IMC médio era de $28,8 \pm 4,3$ kg/m². A terapia combinada demonstrou maiores reduções da PA que a monoterapia. Na análise por intenção de tratar, a variação média (\pm EP) da PA de 24 horas nos grupos em terapia combinada e monoterapia foram respectivamente: PAS de $-20,21 \pm 1,14$ vs $-15,31 \pm 1,12$ mm Hg e PAD de $-11,61 \pm 0,72$ vs $-8,42 \pm 0,70$ mm Hg, respectivamente, ambas com $p = 0,002$. As variações na PA de consultório foram: PAS de $-26,60 \pm 1,34$ vs $-22,97 \pm 1,30$ mm Hg ($p = 0,068$) e PAD de $-16,48 \pm 0,78$ vs $-14,48 \pm 0,75$ mm Hg ($p = ns$).

Analisando-se os completadores, os valores obtidos na MAPA foram: $-20,76 \pm 1,25$ vs $-15,80 \pm 1,18$ mm Hg e $-11,71 \pm 0,78$ vs $-8,61 \pm 0,74$ mm Hg, respectivamente, ambas com $p = 0,004$. No consultório as respectivas medidas foram: PAS de $-27,51 \pm 1,40$ vs $-22,84 \pm 1,33$ mm Hg ($p = 0,012$) e PAD de $-16,41 \pm 0,79$ vs $-14,64 \pm 0,75$ mm Hg ($p = ns$). O grupo em terapia combinada apresentou menor incidência de edema periférico (7.6% vs 18.7%; $p = 0.011$) e incidência discretamente maior de tosse seca (3.8% vs 0.8%; $p = ns$). Não houve modificações clinicamente significantes nos exames laboratoriais.

Conclusões: A combinação fixa de anlodipino/ramipril apresentou reduções significativamente maiores de PA que a monoterapia com anlodipino, nesta

população de hipertensos. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, porém a combinação apresentou menor incidência de edema periférico.

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública e afeta, atualmente, mais de 20% da população brasileira. Sua prevalência aumenta com a idade, chegando a acometer mais de 60% dos indivíduos acima dos 65 anos. ^(1,2,3,4,5,6)

Nas últimas décadas, o Brasil vivencia um envelhecimento populacional e mudança no perfil de doenças, naquilo que é reconhecido como uma transição demográfica e epidemiológica. Com o aumento da expectativa de vida, a prevalência das doenças crônico-degenerativas aumenta como, por exemplo, a HAS e as doenças cardiovasculares (DCV). ^(7,8)

A HAS é o mais importante fator de risco cardiovascular modificável e está associada a condições freqüentes em adultos e idosos, como a doença arterial coronária (DAC), o acidente vascular cerebral (AVC) e doença cerebrovascular (DCeV), a insuficiência cardíaca (IC), a doença renal terminal, a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. ^(9,10,11)

Dentre os fatores de risco para mortalidade, a HAS é identificada como a principal causa, sendo ainda a terceira em incapacidade física ajustada à expectativa de vida. A hipertensão é responsável por 40% das mortes por AVC e 25% das mortes por DAC. ^(9,12,13)

Todos os hipertensos devem receber orientações para mudanças no estilo de vida e, dependendo do nível da pressão arterial (PA) e dos fatores de risco associados, devem receber terapia farmacológica. ^(4,13,14)

Existem hoje vários medicamentos anti-hipertensivos disponíveis para o tratamento da HAS, lançados nas últimas décadas, de diferentes classes farmacológicas. Apesar disso, as taxas de controle da HAS estão muito abaixo do ideal. Em nosso meio, na população geral, é estimado que menos de um quinto dos hipertensos têm a PA controlada. Estudos demonstraram que, até mesmo em serviços de referência para o tratamento da HAS, o percentual de pacientes com a PA controlada é muito abaixo do desejável. ^(9,15,16,17)

1.1 Racional científico para o uso de combinação de anti-hipertensivos

Com a monoterapia, ou seja, a utilização de um único agente anti-hipertensivo, apenas 60% dos pacientes alcança controle adequado dos níveis pressóricos. No mundo real, a utilização seqüencial de esquemas terapêuticos monoterápicos implica em um longo período até a constatação do benefício ou fracasso dessa estratégia. Considerando os níveis pressóricos recomendados pelas diretrizes médicas e as evidências da necessidade de controle mais rigoroso da PA na presença de várias comorbidades, cada vez mais se torna necessária a associação de drogas para alcançar as metas terapêuticas ideais. ^(18,19,20)

As IV Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial (DBH) já recomendavam em 2002 o uso da terapia combinada para o controle adequado da PA, em muitos casos já como conduta inicial. As V DBH de 2006 reforçaram essa recomendação. ^(4,21)

As diretrizes internacionais, como o Joint Nacional Committee 7 publicadas nos Estados Unidos da América e, mais recentemente, as

diretrizes da European Society of Hypertension (ESH), também enfatizam a necessidade do uso da terapia combinada para a maioria dos hipertensos.^(13,14)

Nos grandes ensaios clínicos, a terapia combinada foi necessária para o controle adequado da PA na maioria dos pacientes. Em alguns casos, a terapia combinada foi determinante nos resultados de prevenção dos grandes eventos cardiovasculares (CVs).^(22,23,24,25,26,27)

Paralelamente, outro ponto crítico no controle da HAS é a adesão ao tratamento. Neste sentido, a baixa adesão está associada não apenas às menores taxas de controle como também às maiores taxas de eventos cardiovasculares. Dessa forma, as medidas aumentam a adesão devem ser estimuladas.^(28,29,30,31)

Quanto maior o número de medicamentos ou de doses diárias menor é a adesão. Recomenda-se, para melhorar a adesão terapêutica, o uso de combinações fixas, nas quais dois anti-hipertensivos se encontram na mesma apresentação galênica e, preferencialmente, em tomada diária única. Esta estratégia é recomendada pelas atuais diretrizes para o tratamento da HAS.^(4,13,14, 32,33,34,35,36)

1.2 Uso de bloqueador dos canais de cálcio, inibidor da enzima conversora da angiotensina e combinação

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) estão entre os fármacos recomendados como de primeira linha na terapia da HAS.^(4,13,14,37)

Os benefícios dos BCCs são amplamente reconhecidos. As dúvidas relacionadas aos riscos e efeitos colaterais importantes foram esclarecidas, após a realização de vários ensaios clínicos. Nestes estudos os BCCs foram melhores que o placebo e tão ou mais eficazes que outras terapias já estabelecidas. Todavia, em doses altas, os BCCs estão associados à maior incidência de eventos adversos, principalmente, o edema periférico. (14,22 ,25 ,38,39,40,41,42)

O anlodipino é o bloqueador dos canais lentos do cálcio mais utilizado na prática clínica. Em administração oral tem absorção lenta e quase completa, com metabolização hepática e meia-vida de eliminação plasmática de 30 horas. Isto possibilita sua utilização em uma única tomada diária, em doses posológicas de 2,5 a 10 mg. Não obstante ser bem tolerado, de acordo com os em estudos clínicos placebo-controlados, são relatados como eventos adversos mais comuns: cefaléia, rubor e edema de tornozelo. Mesmo nos estudos em pacientes de alto risco CV não foram evidenciados complicações ou efeitos colaterais graves. (22,25, 23,43,44,45,46,47)

Os IECAs têm sido cada vez mais empregados nos pacientes hipertensos, mormente naqueles de alto risco cardiovascular (CV). Por outro lado, a monoterapia com IECA pode não ser eficaz para se atingir as metas pressóricas. Além disso, ainda existem dúvidas se a proteção CV pode ser considerada independente do efeito anti-hipertensivo. (48,49,50)

O ramipril é um potente IECA. Ingerido na forma de um pró-fármaco é hidrolisado pelo fígado, após a absorção pelo trato gastrointestinal, originando o ramiprilato, que é o metabólito ativo inibidor da dipeptidilcarboxipeptidase I (ECA). O efeito anti-hipertensivo é observado de 1 a 2 horas após sua administração e a meia-vida de

eliminação plasmática é de 50 horas. A dose recomendada é de 2,5 mg a 10 mg ao dia em tomada única diária.^(13,51,52)

A combinação de um IECA com um BCC está entre as associações recomendadas pelas diretrizes brasileiras e internacionais. Além do efeito anti-hipertensivo sinérgico, ocorre uma redução de eventos adversos, notadamente, redução do edema periférico causado pelos BCCs.^(4,14,42,53,54,55)

O anlodipino e o ramipril, em dose única diária, são largamente utilizados por sua eficácia anti-hipertensiva e proteção de órgãos-alvo, demonstradas em diferentes populações de hipertensos.^(47,56,57,58)

Estudos anteriores com esta combinação comprovaram efeito sinérgico na regulação do consumo de oxigênio miocárdico e na produção de óxido nítrico coronário.^(59,60)

Até o momento, pesquisa bibliográfica com os termos ramipril, amlodipine, and combination therapy, não identificou estudos publicados com a combinação fixa de ramipril e anlodipino.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar, por meio da medida de consultório e da monitorização ambulatorial da pressão arterial, a eficácia anti-hipertensiva do ramipril associado ao anlodipino em uma mesma cápsula, comparado ao anlodipino isolado.

2.2 Objetivo Secundário

Determinar a tolerabilidade dessas formas de tratamento e registrar a incidência dos eventos adversos, em particular, do edema de membros inferiores.

3. Métodos

3.1 Pacientes

Este estudo foi conduzido em conformidade com as regulamentações da ANVISA, as Boas Práticas Clínicas (GCP) da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e os princípios da Declaração de Helsinque.

O consentimento livre, esclarecido e escrito foi obtido de todos os pacientes antes da realização de qualquer procedimento específico do protocolo.

Os pacientes foram submetidos a um período inicial recebendo placebo durante 14 dias de forma cega, para a realização das medidas basais. Os critérios utilizados para inclusão e exclusão estão descritos a seguir. ^(23,61,62,63,64,65)

3.1.1 Critérios de Inclusão

Na visita de seleção (V0) e na visita inicial (V1), os sujeitos deveriam preencher todos os seguintes critérios:

Pressão arterial sistólica (PAS) de 160 a 199 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de 95 a 114 mm Hg (média de 3 medidas na posição supina).

Na V0 a PA poderia estar abaixo destes valores caso o paciente estivesse em uso de medicação anti-hipertensiva.

Idade: de 45 até 79 anos completos.

Ter completado, na V1, a fase inicial cega de 2 semanas de placebo (*run-in*) para as medidas basais, sem uso de qualquer medicação anti-hipertensiva.

Mulheres poderiam ser incluídas somente 1 ano após a menopausa, para evitar influência das variações hormonais dos ciclos menstruais sobre a avaliação do edema.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os indivíduos com qualquer das seguintes condições:

Intolerância conhecida a qualquer das substâncias em estudo ou substâncias similares;

PAS \geq 200 mm Hg, PAD \geq 115 mm Hg ou PAD $>$ 110 mm Hg acompanhada de sintomas, durante a visita de seleção (V0) ou inicial (V1);

Hipertensão arterial secundária;

Hipotensão ortostática definida pela redução de 20 mm Hg ou mais na PAS, após assumir a posição ortostática, na média das medidas;

Insuficiência renal definida por creatinina plasmática $>2,0$ mg/dL ou transplante renal;

Potássio sérico $\geq 5,5$ mEq/L ou $\leq 3,5$ mEq/L;

Níveis de transaminases acima de 3 vezes o limite normal ou bilirrubinas acima dos valores normais;

Presença ou história de edema significativo de membros inferiores (++/4+ ou mais);

Uso de medicações que podem interferir sobre a PA ou interagir com os fármacos em estudo (p.ex.: inibidores da MAO, antimicóticos orais, antiinflamatórios não hormonais, corticosteróides). Pacientes em uso de antidepressivos ou mulheres em terapia de reposição hormonal pós-

menopausa, poderiam ser incluídos apenas se a dose estivesse estável há mais de 2 meses e permanecesse sem alteração durante todo o estudo;

Uso de medicações anti-hipertensivas com outras finalidades, por exemplo: betabloqueador para enxaqueca ou insuficiência coronariana;

Participação em algum estudo clínico nas últimas 4 semanas;

Necessidade específica do uso de uma das drogas em estudo, como por exemplo, uso de IECA para insuficiência cardíaca e uso de BCC para tratamento de angina pectoris;

Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 40 ou menor ou igual a 18 kg/m²;

Infarto do miocárdio, revascularização do miocárdio ou angioplastia coronária nos últimos 12 meses;

Insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção baixa no ecocardiograma;

Valvopatia cardíaca significativa;

Arritmia cardíaca ventricular ou supraventricular com necessidade de tratamento;

Bloqueio átrio-ventricular de 2^o ou 3^o graus;

Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório nos últimos 12 meses;

Diabete Melito não controlado (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL) ou em uso de insulina. Pacientes diabéticos em tratamento com dieta ou com medicação oral, desde que em dose estável há pelo menos 3 meses, e glicemia de jejum menor que 126mg/dL poderiam ser incluídos;

Distúrbios cognitivos (síndrome demencial de qualquer etiologia);

Edema angioneurótico hereditário.

3.2 Método

3.2.1 Desenho do estudo

Estudo fase IV, prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, comparativo, de dois grupos paralelos com controle ativo e distribuição randômica.

Os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão e exclusão foram divididos, de forma aleatória, em dois grupos paralelos, para receber durante 18 semanas de forma duplo-cega, a terapia combinada do inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), ramipril, associado ao antagonista dos canais de cálcio (BCC), anlodipino, ou anlodipino isoladamente em monoterapia.

A cada visita clínica, a dose do medicamento poderia ser aumentada caso a PA não estivesse controlada ($PAS \geq 140$ mm Hg ou $PAD \geq 90$ mm Hg; em diabéticos $PAS \geq 130$ mm Hg ou $PAD \geq 85$ mm Hg). A dose inicial foi de 2,5 mg de anlodipino ou 2,5/2,5 mg da combinação anlodipino/ramipril, que poderia ser ajustada para 5,0 depois 10,0 mg ou 5,0/5,0 depois 10,0/10,0, respectivamente (Figura 1).

Em qualquer fase do estudo se a PA ficasse descontrolada ($PAS > 200$ mm Hg ou $PAD > 115$ mm Hg) o paciente seria eliminado do estudo e tratado adequadamente.

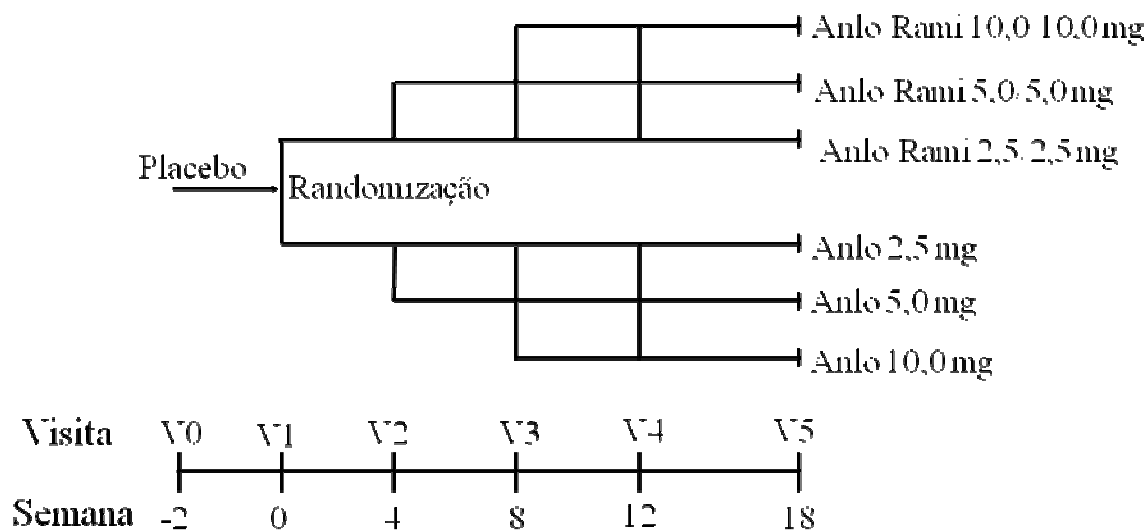


Figura 1. Desenho do estudo e dosagem da medicação. A dose dos fármacos foi mantida caso a PA na posição sentada estivesse controlada (PAS <140 e PAD <90 mm Hg; PAS <130 e PAD <85 mm Hg em diabéticos), podendo-se ir até o término do estudo na dose inicial. O intervalo entre as visitas foi de quatro semanas, com uma tolerância máxima de 1 semana, com exceção do último intervalo, que foi de 6 semanas com tolerância máxima de 1,5 semana. Anlo = Anlodipino; Anlo/Rami = Anlodipino/Ramipril.

3.2.2 Duração

Todos os pacientes permaneceram sob uso de placebo de forma cega simples, durante 14 dias, sem uso de qualquer outra medicação anti-hipertensiva, para realização das medidas basais.

O período sob uso dos princípios ativos de forma duplo-cega foi de 18 semanas, com 4 semanas separando a visita inicial (V1) e a primeira visita de titulação (V2), bem com as visitas seguintes (V3 e V4). Entre a última visita de titulação (V4) e a visita de avaliação final (V5), o

intervalo foi de 6 semanas para permitir alcançar o efeito estável da última dose (Figura 1).

3.2.3 Controle da Medicação do Estudo

Todos os medicamentos deveriam ser recebidos, manuseados e armazenados por uma pessoa designada em cada centro de pesquisa, devendo ser mantidos em local seguro no qual somente o pesquisador e os assistentes designados tivessem acesso. O investigador era responsável por manter registros precisos dos medicamentos recebidos pelo centro de pesquisa, da quantidade entregue e devolvida pelos pacientes, assim como da quantidade remanescente quando da conclusão do estudo.

Ao ser fornecido para o paciente a etiqueta de cada frasco indicava:

Iniciais do nome do paciente;

Número inicial do paciente (número da triagem);

Número de randomização;

Número da embalagem;

Número da Visita: V0, V1, V2, V3, V4, V5;

Número de cápsulas;

Data de entrega e retorno;

Instruções ao paciente: “Tome 1 cápsula pela manhã, excluindo o dia de vir a consulta”;

Identificação da fase e dosagem:

Fase Inicial: A;

Após a randomização: o paciente foi alocado para o tratamento B ou C;

Dosagem: B1, B2, B3 ou C1, C2, C3. Correspondendo a dosagens crescentes, de acordo com a resposta pressórica;

Identificação do fabricante e a declaração “Mantenha fora do alcance das crianças”;

Lote;

Prazo de validade.

O paciente era instruído a trazer todos os medicamentos não utilizados no retorno. Estes foram contabilizados e o número devolvido registrado.

O monitor e/ou o coordenador do centro foram os responsáveis pelas informações registradas nas Fichas Clínicas. Durante as visitas de monitoração, todos os procedimentos foram avaliados quanto à conformidade com este protocolo e os prontuários dos pacientes revisados e comparados com os dados da Ficha Clínica, a fim de garantir a consistência.

3.2.4 Medicação inicial (Período Simples Cego)

Foram embalados frascos com rótulo “Frasco Fase A”, contendo em cada um 24 cápsulas de placebo. Um frasco foi fornecido ao paciente na visita inicial (V0).

3.2.5 Período de Tratamento Duplo-Cego

Após o período de 2 semanas, a randomização foi realizada conforme disposição prévia de séries aleatórias de kits, cada um contendo a quantidade total necessária de medicação para um paciente durante todo o estudo e rotulagem “Frasco Fase B” ou “Frasco Fase C”, para os tratamentos de fase B e C, de forma duplo-cega.

Na visita V1 o paciente elegível recebeu um número de randomização que definia o tratamento a ser recebido. Esse número foi mantido até o final do estudo.

Envelopes lacrados contendo o código de correspondência do número do frasco e o tratamento ativo ficaram nos centros e só deveriam ser abertos em situações nas quais fossem fundamentais o conhecimento do tratamento em curso.

Estavam incluídas em todos os kits as três dosagens do tratamento, independentemente de serem necessárias ou não. A rotulagem esclarecia a fase ou dosagem de cada frasco, como se segue:

Frasco A: Placebo

Frasco B1 ou C1: Ramipril 2,5 mg + Anlodipino 2,5 mg ou Anlodipino 2,5 mg.

Frasco B2 ou C2: Ramipril 5,0 mg + Anlodipino 5,0 mg ou Anlodipino 5,0 mg.

Frasco B3 ou C3: Ramipril 10,0 mg + Anlodipino 10,0 mg ou Anlodipino 10,0 mg.

O medicamento em estudo era prescrito pelo investigador principal ou por um médico qualificado mencionado como subinvestigador, que o deveria registrar no prontuário permanente do paciente. Após o término do estudo, todos os frascos, utilizados ou não, foram devolvidos.

3.2.6 Visitas e Procedimentos Específicos

Os pacientes foram avaliados em cada visita conforme o Quadro 1 e descrição detalhada abaixo.

As visitas poderiam ser realizadas no máximo até 7 dias antes ou após a data programada, devendo ser registrado que a visita foi realizada fora da data prevista assim como a justificativa. A fase inicial de placebo antes da randomização deveria ser no mínimo de 14 dias, para garantir as condições das medidas basais. Visitas realizadas além desses limites de tempo foram consideradas violação de protocolo.

Quadro 1. Cronograma de Eventos do Estudo

Visita	V0		V1	V2	V3	V4		V5
Semana	-2	-1	0	4	8	12	17	18
Consentimento	X							
Critério Inclusão/Exclusão	X		X					
Exame físico completo			X					X
PA, FC, Peso, circunferência dos tornozelos	X		X	X	X	X		X
Eventos adversos			X	X	X	X		X
Exames Laboratoriais, ECG e MAPA		X					X	

V0 (semana -2) = Visita de Seleção; V1 (semana 0) = Visita de randomização; V2-V4 = Visitas de titulação; V5 (semana 18) = Visita de encerramento.

As visitas foram realizadas sempre no período da manhã, entre às 8 e 11 horas. Os pacientes eram instruídos a tomar sua medicação nesse mesmo horário, diariamente, exceto nos dias das visitas programadas, quando receberiam a medicação no próprio centro após as medidas protocolares.

O intervalo entre a última dose do medicamento em estudo e a medida da PA no centro deveria ser de 24 ± 3 horas. Se no dia da visita o investigador constatasse que o paciente tomou o medicamento fora do horário programado no dia anterior, a visita era remarcada, obedecendo à janela permitida.

Todos os sintomas anteriores à primeira visita foram registrados. Os eventos adversos (EA) deveriam ser anotados detalhadamente em todas as visitas subseqüentes, assim como os medicamentos utilizados, para melhor controle. Os sintomas descritos nas visitas

iniciais (V0 e V1) somente deveriam ser anotados novamente se houvesse mudança no padrão anterior (intensidade, frequência, duração, etc.)

Caso houvesse algum EA, deveria se registrar a descrição detalhada com:

Definição de hipótese diagnóstica;

Data de início e término;

Se era sério;

Intensidade;

Relação com a medicação do estudo;

Necessidade de tratamento e, em caso afirmativo, qual o tratamento ministrado.

Eventos adversos foram classificados como sério se provocassem internação hospitalar, risco de vida, incapacidade ou morte e o investigador deveria comunicar ao monitor/patrocinador no máximo 24 horas após tomar conhecimento.

O exame físico completo, incluindo o cardíaco, pulmonar e abdominal foram realizados na visita inicial e final.

Para a obtenção da medida de PA foi utilizado esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padrão. A PA foi aferida na posição sentada após, no mínimo, 5 minutos de repouso. Foram realizadas três medidas em intervalos de 3 minutos entre cada uma. O paciente então ficava em pé e após 1 minuto sua PA era aferida três vezes na posição ortostática (com uso de suporte para apoiar o braço), com 3 minutos de intervalo entre as medidas.

Para a escolha do braço a ser utilizado durante todo o estudo, na V0 a PA foi medida três vezes (com intervalo de 3 minutos) nos dois braços,

com o paciente sentado. Em todas as medidas subseqüentes, a PA foi verificada no braço que apresentou a maior média da PAS.

A frequência cardíaca (FC) foi verificada uma vez na posição sentada e ortostática, coincidindo com a segunda medida da PA.

O investigador verificava a adesão contabilizando a medicação devolvida pelo paciente, assim como pela ficha de Diário da medicação do estudo (Anexo 2).

A dose da medicação era aumentada somente se a PA não estivesse controlada, ou seja, sempre que a média das medidas na posição sentada fosse maior ou igual a 140 mm Hg na PAS e/ou 90 mm Hg na PAD e em diabéticos PAS \geq 130 mm Hg ou PAD \geq 85 mm Hg.

Após as medições da PA, o sujeito recebia o medicamento no próprio centro, sendo este do novo frasco fornecido no dia da visita.

A avaliação da circunferência dos tornozelos e da presença de edema deveria ser realizada com o paciente em decúbito dorsal, após 3 horas do momento que havia se levantado pela manhã. A circunferência dos tornozelos foi medida com fita métrica, colocada dois centímetros acima da borda superior do maléolo medial.

Os investigadores se comprometeram não se desviar do protocolo sem a autorização prévia e por escrito do patrocinador/monitor, exceto em emergências clínicas. Nesses casos não foram exigidas aprovações prévias dos desvios do protocolo, mas o monitor ou seu substituto deveria ser notificado o mais rápido possível.

3.2.7 Identificação dos Centros e dos Pacientes

Cada um dos oito centros recebeu uma numeração diferente na centena: 0100, 0200, 0300, 0400, etc.

Após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o paciente recebeu um número de seleção seqüencial a partir do 01. Por exemplo: 01, 02, 03 e assim sucessivamente.

O número de randomização foi uma seqüência a partir do número do centro. Por exemplo, no centro 0300: 0301 – primeiro sujeito randomizado, 0302 o segundo sujeito randomizado e assim sucessivamente. No centro 0400, o oitavo paciente selecionado e quinto randomizado foram registrados da seguinte forma: Centro: 0400; N^o Seleção (V0): 08; N^o Randomização (V1): 0405.

A descrição dos centros de estudo e os respectivos investigadores estão detalhados no anexo 3.

3.2.8 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) foi realizada por ocasião das visitas V1 e V5.

Todas as monitorizações foram realizadas com aparelho Spacelabs®, devidamente calibrado e programado para aferições a cada 20 minutos durante o dia e 30 minutos durante a noite, em conformidade com as diretrizes específicas. ^(66,67)

A monitorização deveria ser realizada em um dia representativo das atividades habituais e o aparelho de MAPA instalado entre 8 e 10 horas

da manhã, sendo que a última dose da medicação do estudo deveria ser tomada no dia anterior, no horário estipulado pelo protocolo (entre 8 e 11 horas da manhã).

Antes da MAPA foram realizadas 3 medidas da PA, com 3 minutos de intervalo, utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio na posição sentada, no braço não-dominante. O aparelho de MAPA era então instalado no mesmo braço, realizando-se 3 medidas com intervalo de 3 minutos. Caso a média das medidas de PAD (com o esfigmomanômetro coluna de mercúrio e MAPA) fossem discordantes em mais de 5 mm Hg, o procedimento era reiniciado.

Somente após essas medidas iniciais o paciente era autorizado a ingerir a medicação em estudo. A retirada do monitor era programada para 24 horas após este horário e o paciente era orientado para não tomar a medicação no dia seguinte, até a retirada do monitor.

O exame foi considerado válido quando possuía:

- mínimo de 70% de leituras válidas;
- período não superior a 2 horas sem registro válido.

Caso o exame não preenchesse estes critérios, era repetido nas mesmas condições acima. Utilizamos uma ficha específica para registro de todos os dados relevantes solicitados para realização da MAPA (Anexo 4). Todos os exames eram salvos em disquete e enviados para análise estatística.

Neste estudo foi considerada, para efeito de resposta terapêutica, a PA média de 24 horas.

3.2.9 Exames Laboratoriais

Foram realizados em laboratório central 7 dias antes da visita de randomização (V1) e da visita final (V5). Desta forma, no dia da V1 e V5 os exames estavam disponíveis para avaliação.

Os exames de análises clínicas realizados foram: sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, insulina, lipídeos, ALT (TGP), AST (TGO), ácido úrico, bilirrubinas. Foram coletados 15 mL de sangue por punção venosa periférica.

O plasma foi estocado pelo período de 30 dias para possíveis repetições dos testes, se fosse necessária a confirmação do resultado. Só poderiam realizar novas coletas caso o laboratório central julgasse que a amostra colhida não estava adequada para o processamento do exame. Não poderiam ser feitas novas coletas para repetição de exames alterados. Porém, pacientes excluídos, devido a exame laboratorial alterado poderiam ser incluídos novamente desde que submetidos à nova visita de seleção e fase de placebo *run-in*. O tempo necessário para o controle da alteração laboratorial e a segurança de nova fase de placebo *run-in* deveriam ser avaliados pelo pesquisador conforme critérios clínicos.

3.2.10 Eletrocardiograma

Foi realizado antes da visita de randomização e final, em repouso, nas 12 derivações convencionais. Foram registrados os intervalos PR, QRS, QT corrigido, diagnósticos eletrocardiográficos anormais e a conclusão diagnóstica categorizada por: normal; anormal, mas clinicamente não relevante; anormal com relevância clínica.

3.2.11 Retirada Precoce dos Sujeitos do Estudo

Deveriam ser coletados dados de seguimento de todos os sujeitos randomizados, com exceção dos que retiraram o consentimento. Os procedimentos requisitados para a avaliação final (p. ex. exames laboratoriais de segurança e MAPA) deveriam ser realizados de acordo com o protocolo. Todos os sujeitos randomizados neste estudo foram incluídos na análise de eficácia e segurança.

O medicamento em estudo deveria ser descontinuado se ocorresse um dos seguintes eventos:

Reação anafilática suspeita;

Hiperpotassemia grave ou hipovolemia não corrigidas;

Necessidade de cirurgia de emergência;

Hipertensão não-controlada com PAS > 200 mm Hg e/ou PAD > 115 mm Hg ou hipertensão que requeresse terapia com nitroprussiato;

Retirada do consentimento pelo paciente (ou pelo representante do paciente);

O investigador acreditasse que a descontinuação seria a melhor conduta para o paciente.

3.3 Análise Estatística

3.3.1 Processo de Randomização

Cada paciente elegível para a fase de droga ativa do estudo foi randomizado a um dos dois grupos de tratamento seguindo a lista de randomização dos centros de estudo.

A lista de randomização de cada centro de estudo era dividida em blocos de 4 tratamentos, contendo um número igual de ambas as terapêuticas por bloco e com ordem aleatória.

A ordem da lista foi mantida, isto é, cada paciente apto a entrar na fase ativa do estudo recebeu o próximo número consecutivo disponível na lista do centro a que pertencia.

O patrocinador (Libbs Farmacêutica Ltda.) foi responsável pela preparação dos kits de tratamento, segundo a lista de randomização dos pacientes. Além disso, patrocinou as reuniões dos investigadores dos centros de estudo, a contratação de um estatístico e da empresa de monitoria independente. Não houve interferência na coleta, interpretação dos dados nem no conteúdo da publicação.

3.3.2 Parâmetros de Eficácia

Os parâmetros primários de eficácia foram as comparações entre os dois grupos de tratamento, quanto às variações (final – inicial) da PAS e PAD, obtidas no consultório e pela MAPA.

3.3.3 Tamanho Amostral

O tamanho da amostra foi calculado tomando-se como parâmetro primário de eficácia a diferença entre os dois grupos de tratamento em relação à mudança entre o valor médio inicial e final na pressão diastólica de consultório.

A diferença clínica mínima eficaz considerada foi de 3 mm Hg. Utilizando-se o *teste z unilateral* para identificar a superioridade do tratamento com anlodipino/ramipril versus o tratamento com anlodipino, na comparação das médias de duas amostras independentes, com nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%, eram necessários 88 indivíduos por grupo de tratamento. Isto pressupunha que o desvio-padrão da diferença de cada grupo de tratamento fosse de 8 mm Hg. Considerando-se que possíveis perdas de seguimento e outras violações de protocolo poderiam ocorrer em mais de 25% dos casos, foi recomendado que pelo menos 112 indivíduos fossem alocados a cada um dos grupos de tratamento.

3.3.4 População Analisada

Todos os indivíduos foram analisados segundo o método de intenção de tratar. Os pacientes também foram analisados segundo aqueles que completaram o estudo, isto é, cumpriram com o regime de tomada da medicação e visitas de avaliação dentro das janelas previstas (completadores).

A população para avaliação de segurança foi composta de todos os indivíduos randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação da fase de droga ativa do estudo.

3.3.5 Parâmetros de Segurança e Tolerabilidade

As análises de segurança foram realizadas nos pacientes classificados de acordo com o tratamento administrado. Todos os sujeitos que receberam o medicamento em estudo foram incluídos, mesmo que a dose total do medicamento não tenha sido administrada.

A avaliação final primária de segurança foi:

Incidência de eventos adversos em cada grupo de tratamento;

Incidência de edema em cada grupo de tratamento;

Diferenças entre os valores basais e finais dos dois grupos de tratamento com respeito à circunferência média dos tornozelos.

3.3.6 Coleta de Dados

Foram coletados dados de sujeitos dos centros de estudo em Fichas Clínicas pré-impressas. As Fichas Clínicas foram comparadas com os documentos-fonte, que era o prontuário permanente do paciente. O registro dos dados e o desenvolvimento do banco de dados do estudo foram conduzidos pela estatística Solange Andreoni. Também foram coletadas documentações de suporte, incluindo resultados de exames.

Para as revisões dos dados de segurança, foram usados os melhores dados disponíveis (Fichas Clínicas monitoradas e Fichas Clínicas finais).

O banco de dados foi finalizado e encerrado apenas após os dados de todos os casos válidos terem sido inseridos, revisados e finalizados.

3.3.7 Análise dos Dados

Para avaliar a homogeneidade, os grupos de tratamento foram comparados quanto às distribuições de sexo, idade, fatores de risco, IMC e medidas basais de PA. As variáveis demográficas ou basais de natureza contínua foram comparadas através do teste t de Student para amostras independentes, e as variáveis categorizadas foram comparadas através de testes de Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher.

As comparações entre os dois grupos de tratamento quanto às mudanças entre os valores médios de variáveis contínuas ao longo do tempo foram realizadas através de técnicas para análise de variância para medidas repetidas, com fatores explicativos *entre* pacientes sendo grupo de tratamento (anlodipino, anlodipino/ramipril) e *dentro* de pacientes: momento (basal e final, ou visita de avaliação 1, 2, 3, 4 e 5) e a interação tratamento*momento.^(68,69)

As porcentagens de pacientes dos grupos de tratamento que tiveram aumento de dose, PA controlada e eventos adversos ao final do tratamento foram comparadas através de testes de Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher.

Os resultados foram apresentados, de acordo com o tipo de variável, como média \pm erro-padrão, desvio-padrão e porcentagem. Foi utilizado o software estatístico SAS, versão 8 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5%.

3.4 Controle de Qualidade

O investigador principal, ou pessoa por ele designado, foi responsável pelo registro nas Fichas Clínicas de todos os dados gerados no centro de estudo. Os dados em cada Ficha Clínica deveriam ser manuscritos de forma legível com caneta esferográfica de cor preta.

Cada página da Ficha Clínica deveria ser revisada pelo investigador principal. Essa revisão poderia ser delegada a um médico qualificado nomeado como subinvestigador. A transferência das obrigações era registrada na Lista de Delegação.

Durante o transcorrer do estudo, um monitor visitava os centros para avaliar o progresso do estudo, auditar os dados, incluindo a comparação dos documentos-fonte com as Fichas Clínicas e os formulários de contabilidade do medicamento em estudo.

3.5 Considerações Éticas

O TCLE (Anexo 5) foi preparado de acordo com as exigências institucionais para consentimento informado e as regulamentações aplicáveis. O estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa (CEP) de cada centro envolvido e somente após aprovação o estudo era iniciado.

O consentimento era obtido antes da realização de qualquer procedimento específico do protocolo. O paciente ou seu representante legal recebeu uma cópia do TCLE, ficando a outra via guardada no centro investigador.

Todos os registros foram mantidos em sigilo e o nome do paciente não revelado em nenhum momento.

4. Resultados

Foram avaliados, inicialmente, 341 pacientes dos quais 322 estavam aptos para a fase de *run-in* com placebo. Cinquenta e sete foram descontinuados antes da randomização. Duzentos e sessenta e cinco, portanto, entraram na fase duplo-cega: 158 mulheres e 107 homens, com idade média de 58,6 (\pm 8,7). No total 222 pacientes completaram o estudo (Figura 2).

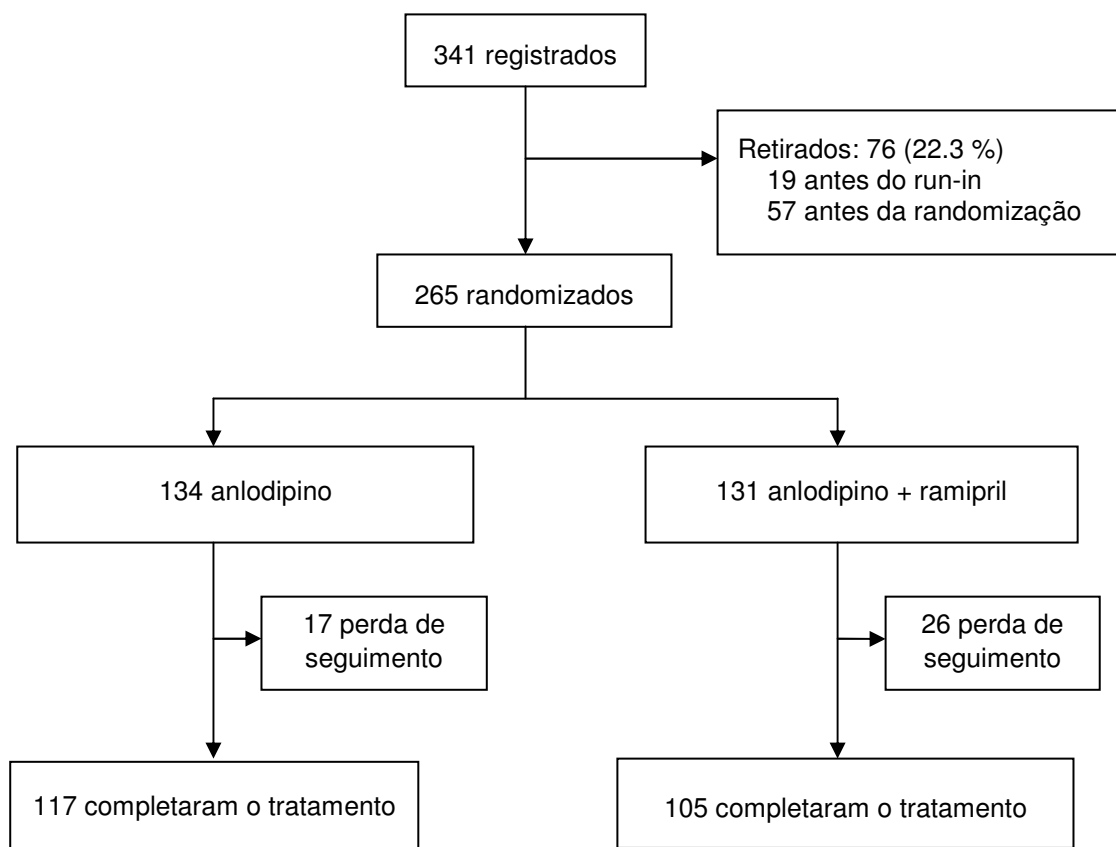


Figura 2. Disposição dos pacientes durante todas as fases do estudo.

Dessa maneira, 131 pacientes foram randomizados para terapia combinada e 134 para monoterapia. Os dados demográficos e características clínicas desta população estão sumarizados na Tabela 1. Os dois grupos eram similares quanto à idade, sexo, IMC e PA.

No grupo sob terapia combinada 26 pacientes não completaram o estudo: 11 foram excluídos por desvio de protocolo ou razões administrativas; 7 devido a eventos adversos; 4 retiraram o consentimento; 3 foram perdidos no seguimento e 1 devido à ineficácia. No grupo em monoterapia, 17 pacientes não completaram o estudo: 8 foram excluídos por desvio de protocolo ou motivos administrativos; 6 devido a eventos adversos e 3 retiraram o consentimento informado.

No final do estudo, a dose média utilizada nos pacientes do grupo em terapia combinada fixa foi de 7,6/7,6 mg e no grupo em monoterapia foi de 7,97 mg ($p = n.s.$).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas basais dos pacientes randomizados *

	Anlodipino (N=134)	Anlodipino/Ramipril (N=131)	Total (N=265)
Idade, anos Média (DP)	59,0 ±8,5	58,2 ±8,9	58,6 ±8,7
Sexo			
Masc., n (%)	50 (37,3)	57 (43,5)	107 (40,4)
Fem., n (%)	84 (62,7)	74 (56,5)	158 (59,6)
Raça, n (%)			
Branca	91 (67,9)	78 (59,5)	169 (63,8)
Negra	21 (15,7)	23 (17,6)	44 (16,6)
Amarela	3 (2,2)	3 (2,3)	6 (2,3)
Outras	19 (14,2)	27 (20,6)	46 (17,4)
IMC, kg/m² Média (DP)	28,9 ±4,0	28,7 ±4,7	28,8 ±4,3
CT, cm Média (DP)	21,81 ± 1,87	22,07 ±2,32	21,94 ±2,11
Consultório			
Média (DP)			
PAS, mm Hg	160,65 ±12,55	162,61 ±14,73	161,62 ±13,67
PAD, mm Hg	99,83 ±5,97	101,03 ±6,68	100,42 ±6,33
PPulso, mm Hg	60,82 ±12,96	61,58 ±13,55	61,20 ±13,25
MAPA			
Média (DP)			
PAS, mm Hg	144,87 ±14,59	146,88 ±15,09	145,86 ±14,83
PAD, mm Hg	88,60 ±10,13	90,60 ±10,31	89,59 ±10,23
PPulso, mm Hg	56,27 ±10,47	56,29 ±11,20	56,28 ±10,83

DP= desvio-padrão; masc. = masculino; fem. = feminino; IMC = índice de massa corporal; CT = circunferência dos tornozelos; PAS = pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PPulso= pressão de pulso; MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial.

* Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.1 Eficácia

Pela análise por intenção de tratar (ITT), as medidas da PA no consultório, não apresentaram diferenças estatísticas quando comparadas às reduções da PAS e da PAD entre os grupos de terapia combinada e monoterapia. Foram encontrados respectivamente os

seguintes valores (média \pm EP): PAS $-26,60 \pm 1,34$ vs $-22,97 \pm 1,30$ mm Hg ($p = 0,068$); PAD $-16,48 \pm 0,78$ vs $-14,48 \pm 0,75$ mm Hg ($p = 0,464$). A análise por protocolo, que se refere aos completadores (PP), demonstrou que a mudança na média da PAS basal foi significativamente maior com a terapia combinada quando comparada com a monoterapia ($-27,51 \pm 1,40$ vs $-22,84 \pm 1,33$ mmHg. $p = 0,012$). Embora houvesse tendência a ser menor, a diferença entre as mudanças na PAD não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos, sendo $-16,41 \pm 0,79$ mm Hg com a terapia combinada e $-14,64 \pm 0,75$ mm Hg com a monoterapia (Figura 3).

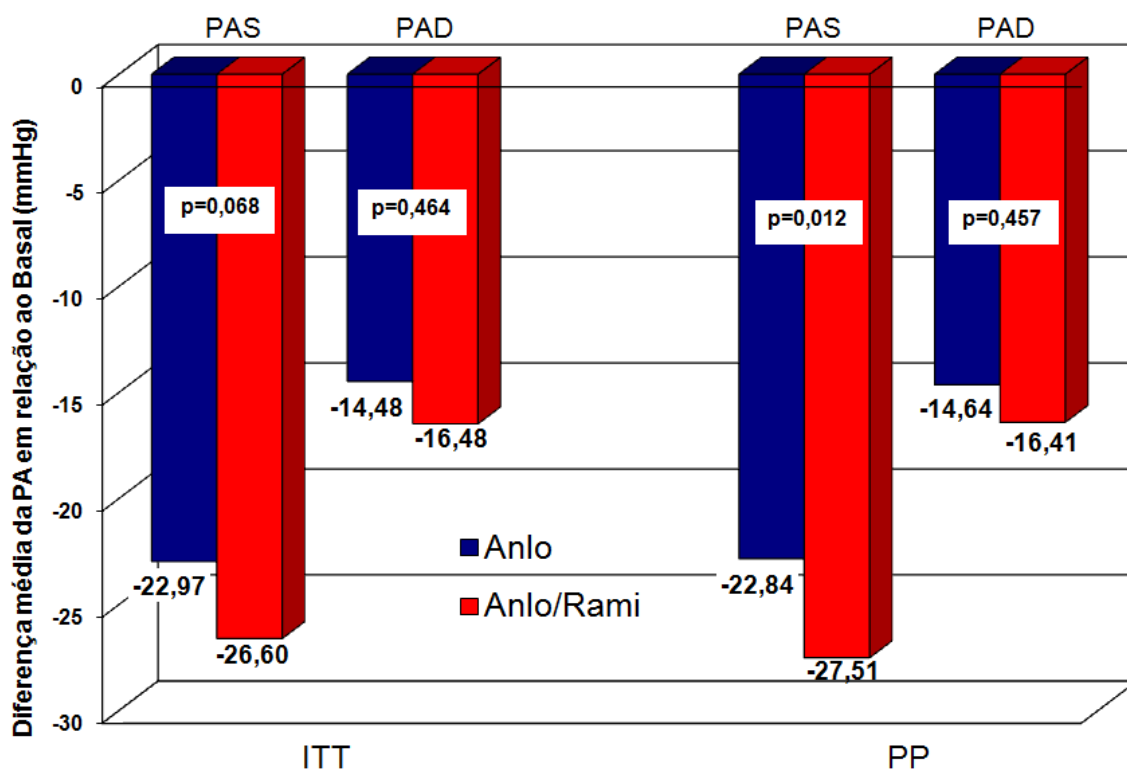


Figura 3. Variação média da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em relação ao basal, medidas no consultório na posição sentada, pelas análises por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP), nos grupos anlodipino (Anlo) e anlodipino/ramipril (Anlo/Rami).

A variação da PAS média de 24 horas obtida pela MAPA, pela análise por ITT, foi maior no grupo em terapia combinada do que no grupo em monoterapia ($-20,21 \pm 1,14$ vs $-15,31 \pm 1,12$ mm Hg; $p = 0,002$). A mudança na PAD média de 24 horas foi também significativamente maior no grupo em terapia combinada comparada ao grupo em monoterapia ($-11,61 \pm 0,72$ vs $-8,42 \pm 0,70$ mm Hg; $p = 0,002$). A análise PP demonstrou que as mudanças na média do basal da PAS e da PAD foram significativamente maiores com a combinação do que com a monoterapia (PAS $-20,76 \pm 1,25$ vs $-15,80 \pm 1,18$ mm Hg, $p = 0,004$; PAD $-11,71 \pm 0,78$ vs $-8,61 \pm 0,74$ mm Hg, $p = 0,004$) (Figura 4).

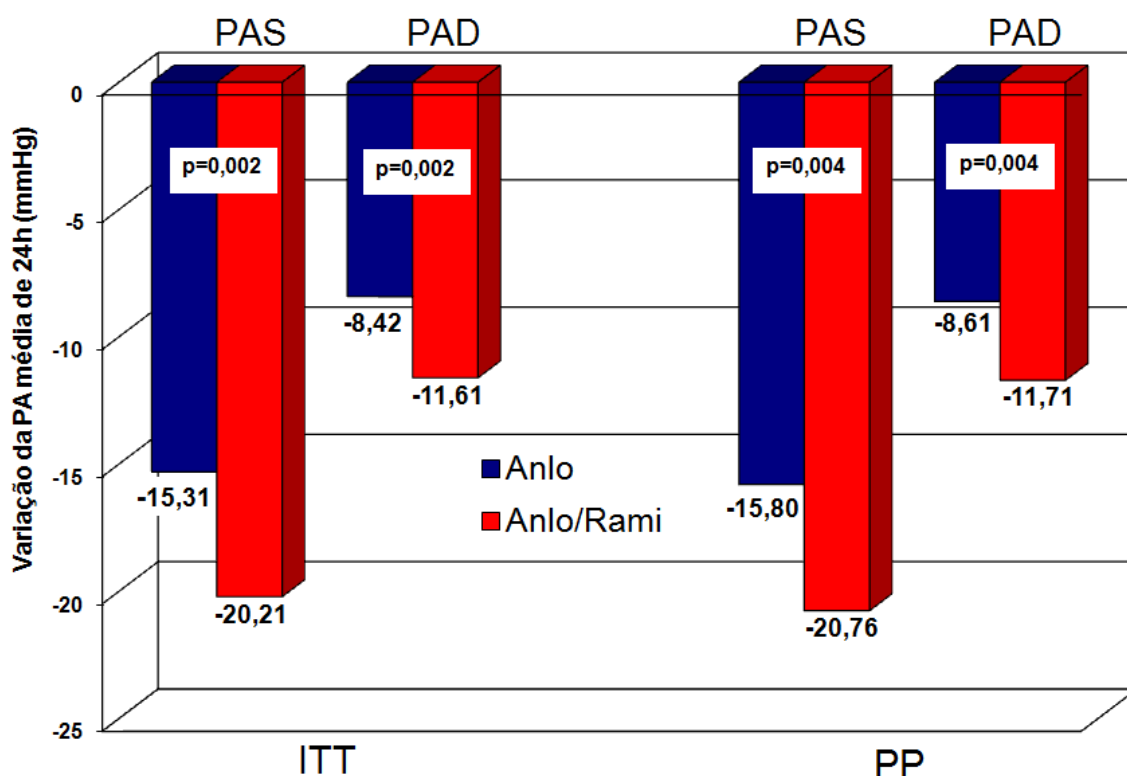


Figura 4. Diferença em relação ao basal da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) média de 24 horas, obtidas pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), pelas análises por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP), nos grupos anlodipino (Anlo) e anlodipino/ramipril (Anlo/Rami).

A variação média, pela análise de ITT, da pressão de pulso no consultório foi: $-10,12 \pm 1,12$ mm Hg no grupo em terapia combinada e $-8,48 \pm 1,09$ mm Hg no grupo em monoterapia ($p= 0,026$). Entre os pacientes que completaram as 18 semanas do estudo, a redução na pressão de pulso foi de $-11,10 \pm 1,19$ mm Hg com a terapia combinada e $-8,20 \pm 1,13$ mm Hg com a monoterapia ($p = 0,002$). Estas variações estão representadas na Figura 5.

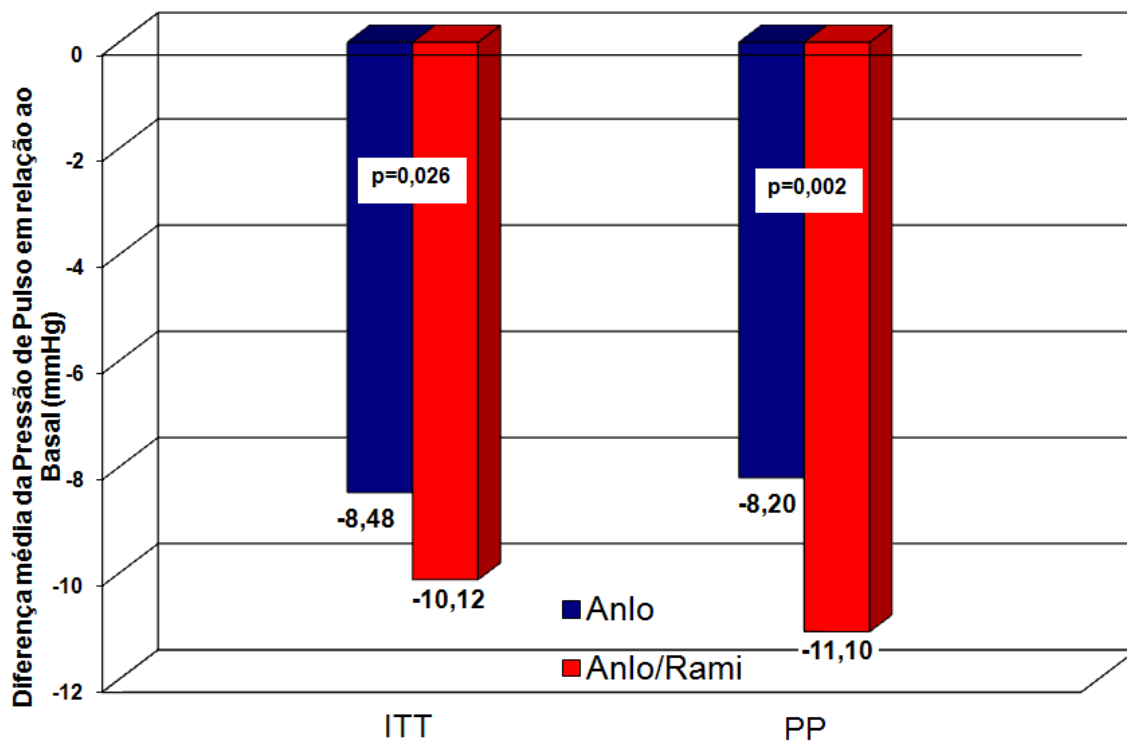


Figura 5. Variação média da pressão de pulso de consultório em relação ao basal, pelas análises por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP), nos grupos anlodipino (Anlo) e anlodipino/ramipril (Anlo/Rami).

Os percentuais de pacientes que atingiram PAS < 140 e PAD < 90 mm Hg, foram similares entre os dois grupos. No final do estudo, 49,5% no grupo de terapia combinada e 52,1% no de monoterapia tiveram a PA normalizada. Essa diferença não foi estatisticamente significativa.

No final do estudo, a proporção de pacientes que estava recebendo as doses iniciais, médias ou máximas foi similar entre os dois grupos. Por exemplo: entre os 105 pacientes do grupo em terapia combinada, 28 (26,7%) e 61 (58,1%) receberam a dose média (5/5 mg) e máxima (10/10 mg), respectivamente. No grupo em monoterapia, entre os 117 pacientes, 28 (23,9%) receberam a dose média (5 mg) e 76 (65,0%) a dose máxima (10 mg).

4.2 Tolerabilidade

Todos os 265 pacientes randomizados foram incluídos na avaliação de tolerabilidade. Na terapia combinada, 58 pacientes (44,3%) tiveram 94 eventos adversos (EAs). Já com a monoterapia, 74 pacientes (55,2%) tiveram 134 EAs.

Vinte e nove pacientes (22,1%) tratados com a terapia combinada e 41 pacientes (30,6%) tratados com a monoterapia reportaram um ou mais EAs, considerados possivelmente relacionados com a droga em estudo. Os EAs possivelmente relacionados com a droga em estudo e que ocorreram em mais de 1% dos pacientes estão demonstrados na Tabela 2.

A maioria dos EAs relatados foi definida pelos investigadores como leves ou moderados. Na terapia combinada, 86/94 (91,5%) dos EAs relatados foram classificados como leves ou moderados. Na

monoterapia, 129/134 (96,3%) dos EAs também foram assim classificados.



Tabela 2. Eventos adversos relacionados ao tratamento, com incidência em mais de 1% dos pacientes randomizados

	Anlodipino	Anlodipino/Ramipril	<i>p</i>
N	134	131	
Edema Periférico	25 (18,66%)	10 (7,63%)	0,011
Cefaléia	6 (4,48%)	6 (4,58%)	1,000
Disfunção Sexual	2 (1,49%)	0 (%)	0,498
Rubor Facial	0 (%)	3 (2,29%)	0,119
Tontura	0 (%)	2 (1,53%)	0,243
Tosse	1 (0,75%)	5 (3,82%)	0,117

A descontinuação do tratamento devido a EAs foi necessária em 7 pacientes (5,3%) em terapia combinada e 6 pacientes (4,5%) em monoterapia.

No grupo sob terapia combinada, os pacientes foram descontinuados devido a: edema periférico (3); cefaléia (1); tosse seca (1); resfriado (1) e angioedema (1). No grupo sob monoterapia, os pacientes foram descontinuados devido a: edema periférico (2); prurido (1); rash cutâneo (1); disfunção sexual (1) e gastroenterite aguda (1).

A tosse foi relatada em proporção numericamente maior nos pacientes em terapia combinada, porém sem significância estatística: 5 (3,8%) vs 1 (0,8%).

A incidência de edema periférico foi significativamente menor nos pacientes tratados com terapia combinada que naqueles em monoterapia: 10/131 (7,6%) vs 25/134 (18,7%); $p = 0,011$.

A circunferência média dos tornozelos permaneceu semelhante à medida inicial no grupo em terapia combinada, mas aumentou significativamente em relação ao basal no grupo em monoterapia (+0,44 ±0,10 cm; $p < 0,001$). O aumento da medida basal foi estatisticamente maior com a monoterapia comparado à terapia combinada (+0,44 ±0,10 cm vs +0,04 ±0,10 cm; $p = 0,005$) (Figura 6).

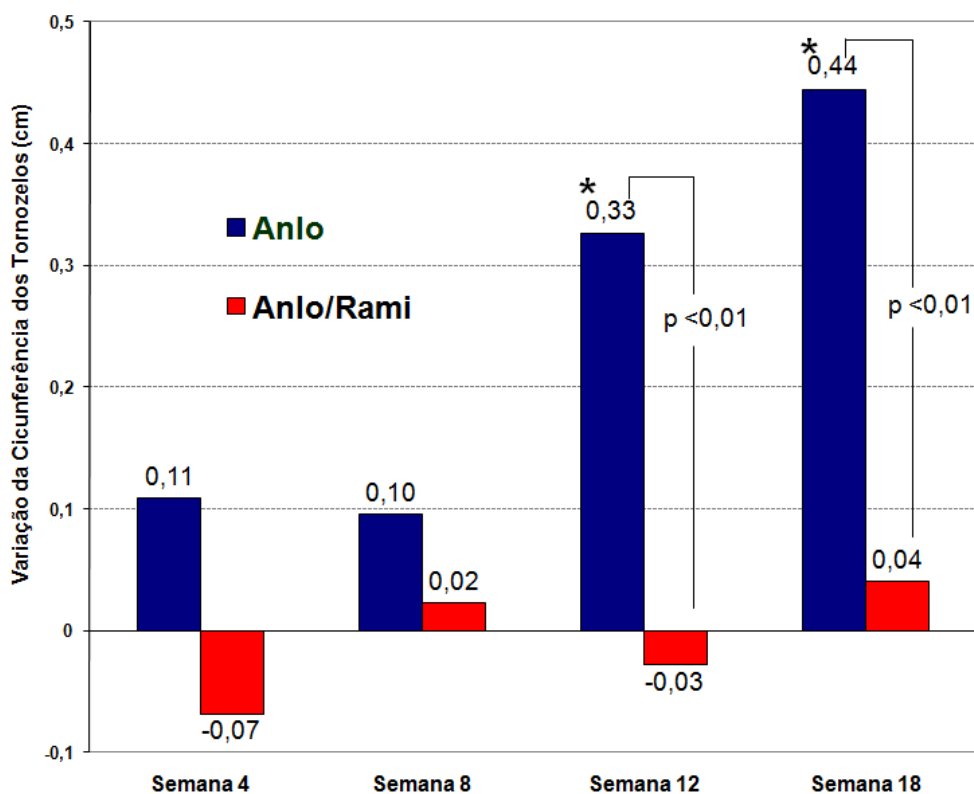


Figura 6. Variação da circunferência dos tornozelos, em relação ao basal nos grupos anlodipino (Anlo) e anlodipino/ramipril (Anlo/Rami). * $p < 0,01$ vs basal.

Nenhuma alteração clinicamente significativa no eletrocardiograma e nos valores laboratoriais que sugerissem efeito de droga foi observada entre os grupos. Os resultados das análises bioquímicas,

hematológicas, de insulina e do perfil lipídico foram similares em ambos os grupos.



5. Discussão

De acordo com levantamento da literatura, este foi o primeiro ensaio randomizado, duplo-cego, comparando os efeitos do BCC anlodipino associado ao IECA ramipril em combinação fixa, contra a monoterapia com anlodipino em população de hipertensos. A combinação foi associada a melhor controle da PAS e da PAD pela MAPA e menor incidência de edema periférico, comparado à monoterapia. As medidas de pressão de consultório foram significativamente diferentes entre os dois grupos na população PP para PAS, mas houve somente uma tendência na população ITT. A análise da PAD não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas medidas de consultório.

Está bem estabelecido que a hipertensão arterial está associada à danos nos chamados órgãos-alvo. As diretrizes brasileiras e internacionais, juntamente com os resultados de ensaios clínicos recentes, enfatizam a importância de se atingir as metas pressóricas e recomendam o uso da terapia combinada inicial no estágio 2 ou 3 de hipertensão para reduzir os riscos de danos orgânicos.^(4,13,14,25,47)

A terapia combinada fixa tem grande apelo racional por apresentar maior eficácia em atingir os níveis pressóricos terapêuticos recomendados, melhorar a adesão terapêutica e reduzir riscos de eventos adversos, particularmente do edema periférico associado ao BCC, quando se associa um IECA.^(62,64,70,71)

Em alguns estudos randomizados e duplo-cegos já publicados, a monoterapia com anlodipino teve eficácia anti-hipertensiva similar a diferentes terapias combinadas (IECA/BCC; bloqueador dos receptores da angiotensina II/hidroclorotiazida), até mesmo quando o anlodipino

era um dos componentes da combinação. O presente estudo demonstrou que a adição do ramipril ao anlodipino está associada com reduções maiores da PAS no consultório e da PAS e PAD na MAPA, quando comparada com anlodipino em monoterapia. ^(55,61,63,65)

Em relação às medidas de PA no consultório, a diferença entre a terapia combinada e a monoterapia foi significativa apenas na PAS entre os completadores (análise PP), mas não na população de ITT. Estes achados podem ser atribuídos ao tamanho da amostra e à variabilidade da PA nas medidas de consultório. Por outro lado, a MAPA, que é melhor preditora de eventos CVs que a PA de consultório, e mais efetiva para demonstrar pequenas diferenças de PA, mostrou reduções significativamente maiores da PAS e PAD no grupo que recebeu a combinação fixa anlodipino/ramipril. ^(72,73)

Reduzir de forma mais eficaz a PA pode ter grande impacto na redução dos eventos e da mortalidade CVs. Várias terapias combinadas demonstraram maior eficácia anti-hipertensiva que a monoterapia, proporcionando proteção CV. Neste estudo não se avaliou diretamente o risco de eventos cardiovasculares, mas a diferença de PA obtida permite especular que no longo prazo a terapia combinada teria impacto sobre os eventos clínicos. ^(74,75)

A pressão de pulso, definida pela diferença entre a PAS e PAD, tem relação direta com a rigidez arterial e a maioria dos estudos a reconhece como fator de risco CV independente do valor da PAS e PAD. A terapia combinada aqui estudada apresentou melhor resultado na pressão de pulso que a monoterapia. De outra maneira, ainda faltam estudos demonstrando o impacto clínico da redução da pressão de pulso com anti-hipertensivos. ^(76,77)

Apesar da maior redução da PA no grupo em terapia combinada, a taxa de controle foi semelhante entre os grupos. Isto pode ter ocorrido devido a pequenas diferenças nos valores de PA obtidos no início e final do estudo. O grupo em terapia combinada iniciou o estudo com os valores de PA numericamente mais altos e ao final apresentava valores numericamente menores. Desta forma, houve diferença estatística na variação de pressão, mas não nos valores de PA. Na figura 7 estão representados os valores da PAS durante o estudo.

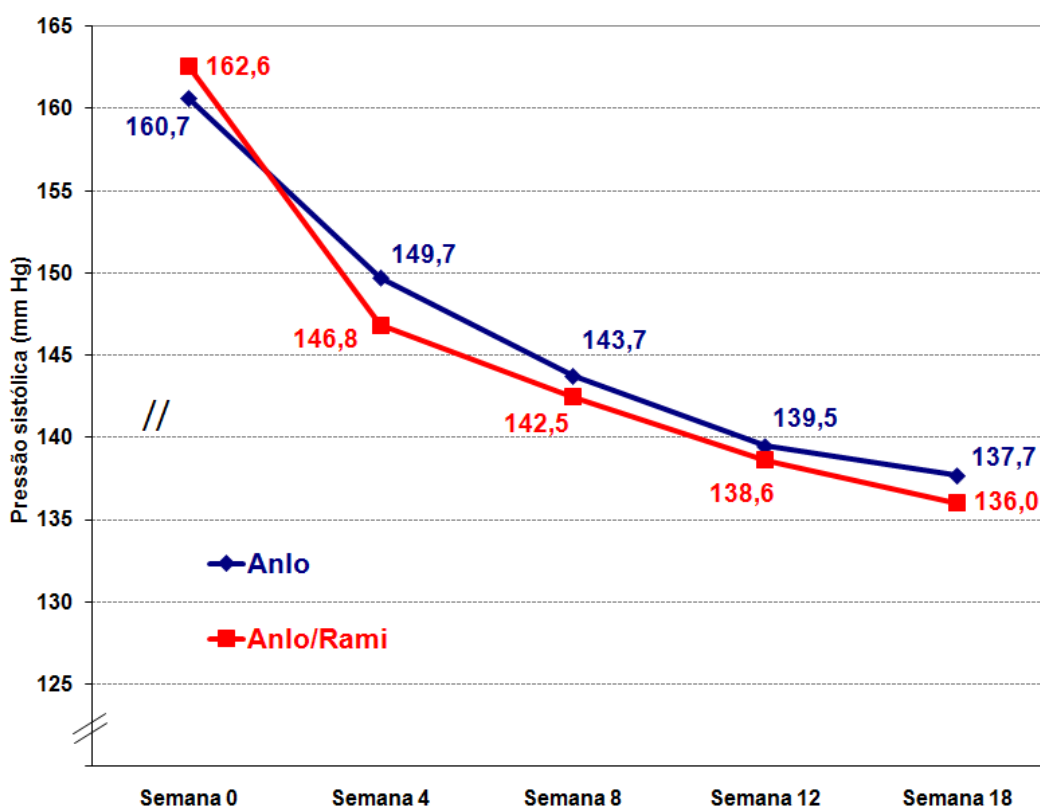


Figura 7. Pressão arterial sistólica (PAS) durante o estudo nos grupos anlodipino (Anlo) e anlodipino/ramipril (Anlo/Rami).

O desfecho ideal no tratamento da hipertensão é a maior redução na PA sem aumento significativo do risco de efeitos adversos, com

redução de eventos CV. No presente estudo, a tolerabilidade no geral foi boa. Com exceção do edema periférico, os eventos adversos foram comparáveis entre os dois grupos. Neste sentido, nossos achados são semelhantes aos de outros estudos randomizados que compararam o anlodipino em monoterapia contra sua combinação com IECAs em pacientes hipertensos. ^(62,64,65,70)

A tosse seca é um efeito adverso de classe bem descrito dos IECAs. Neste estudo, a taxa de tosse seca foi numericamente maior na combinação anlodipino/ramipril do que com o anlodipino isolado, porém, estatisticamente similar entre os dois grupos: 5/131 (3,8%) e 1/134 (0,8%), respectivamente. Esta incidência foi semelhante a de outros estudos clínicos e menor que aquela encontrada em pacientes da comunidade. ^(56,62,64,78,79)

O edema periférico é o EA mais tipicamente associado aos BCCs. No presente estudo, a incidência de edema periférico com a monoterapia (18,7%) foi significativamente maior do que com a terapia combinada (7,6%) ($p = 0,011$) e similar à encontrada em estudos anteriormente publicados. A menor frequência de edema periférico com a combinação, no nosso estudo, não pode ser atribuída à menor dose de anlodipino na terapia combinada, visto que a dosagem utilizada foi semelhante entre os grupos. Desta forma, foi possível demonstrar que o ramipril também é capaz de reduzir o edema periférico provocado pelo anlodipino. ^(61,62,64,70,80)

No presente estudo, o uso da combinação anlodipino/ramipril comparado com o anlodipino isolado não esteve associado à maior prevalência ou severidade de tontura ou hipotensão. Esse achado já foi relatado por outros autores estudando outras combinações terapêuticas. ^(62,63)

As principais limitações deste estudo foram o tamanho da amostra e o período de seguimento. Conjuntamente, essas limitações podem ter levado à falta de significância estatística entre os grupos na medida da PAD de consultório e na proporção de pacientes com a PA controlada.

Devido às limitações deve-se ter cuidado na generalização dos resultados para grupos demográficos não incluídos ou não bem representados na amostra estudada, como mulheres na pré-menopausa, população asiática e pacientes octogenários.

Consideramos que são necessários estudos adicionais para investigar os efeitos da combinação anlodipino/ramipril nos desfechos cardiovascular, renal e metabólico.

6. Conclusões

Nesta população de pacientes com hipertensão arterial essencial, a combinação fixa de anlodipino/ramipril comparada à monoterapia com anlodipino demonstrou: Maior redução na pressão arterial tanto na avaliação de consultório como na Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Tolerabilidade global semelhante, todavia menor incidência de edema periférico.



7. Anexos

/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			

Anexo 3. Lista de Centros e Investigadores

Investigador Principal	Subinvestigadores	Filiação
Bráulio Luna Filho	Maria Tereza N. B. Manzoli Rui Povoá	Universidade Federal de São Paulo
Celso Amodeo	Flávio Borelli Eduardo Pimenta	Instituto Dante Pazzanezze de Cardiologia
Décio Mion Jr.	Kátia C. Ortega	Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo
José Francisco K. Saraiva	Maria H. Vidotti Eduardo A. Junior	Pontifícia Universidade Católica de Campinas
João Carlos Rocha	Augusto T. Rocha	Universidade de Campinas
Marco Antônio Mota Gomes	Maria Clara B. Brandão Jassen L. Calaça	Clinicor - Universidade de Alagoas
Oswaldo Kohlmann Jr.	Frida L. Plavnik Eduardo C. Rosa	Universidade Federal de São Paulo
Roberto Dischinger Miranda	Carlos André Uehara Graziela C. M. Moura Priscila T. B. Bueno	Universidade Federal de São Paulo

Anexo 4. Ficha de acompanhamento da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

ATAR Ficha de acompanhamento da MAPA

“Estudo duplo-cego e randomizado para avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da associação ramipril/anlodipino (em uma mesma apresentação galênica) comparada ao anlodipino isoladamente em adultos e idosos hipertensos”

Iniciais do Paciente: ___ ___ ___

Data:..... /...../.....

MAPA semana -1 ()

MAPA semana 17 ()

1. Última medicação administrada

Data:..... /...../..... Hora.....:..... hs

2. Escolha do braço não-dominante:

Direito () Esquerdo ()

3. Medição da PA no braço escolhido (coluna de mercúrio):

1^ax.....mmHg :..... hs

2^ax.....mmHg :..... hs

3^ax.....mmHg :..... hs

Média PAD:..... mmHg

4. Registro das 1^{as} medidas da MAPA, no mesmo braço(Aparelho Spacelabs®):

1^ax.....mmHg :..... hs

2^ax.....mmHg :..... hs

3^ax.....mmHg :..... hs

Média PAD:..... mmHg

5. Houve concordância entre a média das medidas PAD (≤ 5 mmHg)?

Caso positivo, continuar no item 6. O monitor deve estar programado para medições a cada 15 minutos.

Caso negativo, retirar o manguito, reprogramar o monitor e recomeçar no item 3.

6. Administrar medicação do paciente, acionando o botão automático de eventos

Hora da administração::..... h (deve ser entre 8 e 11 horas)

7. Retirada do monitor após período de 25horas.

Hora de retirada do monitor::..... h

8. Auxiliar o paciente a preencher os dados finais do diário, caso necessário.

9. Avaliação da qualidade do procedimento:

Tempo de gravação.....:..... h (≥ 25 h)

Percentual de medidas válidas:..... %(>70%)

Número de medidas válidas: (>67)

Período > 2h sem medidas válidas consecutivas: Sim () Não()

Exame satisfatório:

Sim () – Apto para o seguimento

Não () – Manter a medicação em uso e agendar novo

MAPA, para 24 horas após.

Anexo 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Título do Estudo: “Estudo duplo-cego e randomizado para avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da associação ramipril/anlodipino (em uma mesma apresentação galênica) comparada ao anlodipino isolado em adultos e idosos hipertensos ”

ESTUDO CLÍNICO PARA COMPARAR RAMIPRIL / ANLODIPINO (NAPRIX A®) COM O ANLODIPINO PARA TRATAR HIPERTENSÃO EM ADULTOS E IDOSOS.

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo clínico para avaliar a eficácia do medicamento Naprix A® que é ramipril associado ao anlodipino em uma mesma cápsula, comparado ao anlodipino isolado.

O médico e/ou a instituição do estudo é/são pago(s) para conduzir este estudo pela LIBBS Farmacêutica.

Antes de decidir se você vai participar, é importante que você entenda porque a pesquisa está sendo realizada e o que ela vai envolver.

Por favor, leia com atenção e cuidado as seguintes informações e discuta-as, se assim desejar, com amigos, parentes e seu médico pessoal. Pergunte a nós caso haja alguma coisa que não esteja clara, ou se você gostaria de obter mais informações. Decida com calma se você deseja participar ou não.

QUAL É O PROPÓSITO DO ESTUDO?

O propósito deste estudo é avaliar a segurança e a tolerância do organismo humano do medicamento Naprix A® que é uma associação de ramipril e anlodipino quando comparado com anlodipino isoladamente.

Avaliar a segurança e a tolerância significa:

Verificar se você apresenta inchaço.

Se há mudança no tamanho do seu tornozelo.

Valores do exame de ecocardiograma (índice de massa do ventrículo esquerdo)

Diminuição da Pressão Arterial.

Melhora na qualidade de vida.

QUANTOS PACIENTES ESTÃO PARTICIPANDO DESTE ESTUDO?

Este estudo envolverá aproximadamente 224 pacientes distribuídos em 8 Hospitais diferentes no Brasil.

QUAIS SÃO OS TRATAMENTOS?

A Hipertensão Arterial é um problema que afeta 20% da população brasileira adulta e 60% da população brasileira idosa (pessoas com mais de 65 anos de idade) e é o mais importante fator de risco de doenças do coração como: doença arterial coronariana (doença na artéria do coração), acidente vascular cerebral (“derrame”), insuficiência cardíaca (mau funcionamento do coração), doença renal (doença nos rins), entre outras.

Existem hoje vários medicamentos disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial. Apesar disso, estima-se que menos de um quinto dos hipertensos estejam com a pressão arterial controlada.

Em 2002 houve um consenso chamado de “IV Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Hipertensão Arterial” e foi recomendado o uso de terapia combinada (2 medicamentos juntos) para o controle mais adequado da pressão arterial (PA). A terapia combinada reduz melhor a pressão arterial e vem sendo cada vez mais recomendada.

O Naprix A® é um medicamento composto de ramipril e anlodipino que serve para tratar pressão arterial alta (aumentada).

Se você decidir participar desse estudo, você receberá como tratamento o ramipril 2,5 mg associado com anlodipino 2,5 mg. Após 4 semanas você terá a dose aumentada para ramipril 5,0 mg associado com anlodipino 5,0 mg. Após mais 4 semanas a dose será aumentada para ramipril 10,0 mg associado com anlodipino 10,0 mg conforme a sua pressão arterial que será medida no consultório do médico.

Com isso, podemos determinar qual é a dose mínima necessária para manter sua pressão normal. Uma vez determinada a dose ideal você irá permanecer 6 semanas em tratamento, antes da última visita.

Para saber qual é a melhor maneira de tratar os pacientes, precisamos fazer comparações entre os tratamentos. Se você concordar em participar deste estudo, você receberá ou o ramipril/ anlodipino para ser usado uma vez ao dia, por via oral (pela manhã) ou o anlodipino para ser usado uma vez ao dia, por via oral (pela manhã).

Na visita inicial você receberá um frasco rotulado “Frasco A” contendo 24 cápsulas de produto não ativo (placebo). Você deverá tomar este medicamento durante as 2 primeiras semanas do estudo.

Depois disso, você será sorteado(a) para um dos grupos de estudo descritos acima. Sorteio significa que você será designado(a) para um grupo ao acaso. Você poderá receber o ramipril associado com anlodipino ou anlodipino isolado.

Para garantir que a avaliação de diferentes tratamentos seja correta, nem você nem o médico do estudo saberão qual tratamento você receberá (apesar de que, se o seu médico precisar saber, ele poderá ser informado). Todos os frascos de medicamento do estudo terão a mesma aparência e estarão identificados como:

Frasco B1 ou C1

Frasco B2 ou C2

Frasco B3 ou C3

Um estudo de pesquisa no qual nem o paciente nem o médico do estudo sabem qual tratamento está sendo recebido é chamado de "duplo cego".

O QUE ACONTECE NO ESTUDO?

Se você concordar em participar do estudo, e se você atender todas as condições necessárias para ser incluído(a) no estudo, você será solicitado(a) a participar do estudo por aproximadamente 20 semanas (isto é, cerca de 5 meses). Durante este tempo, será necessário que você venha à clínica pelo menos 8 vezes. Cada visita à clínica será agendada para a mesma hora do dia e não deve durar mais do que uma hora.

O período de duração da participação do estudo será de 20 semanas a partir da assinatura deste termo de consentimento e o intervalo entre a primeira e a última dose do medicamento ativo será de 18 semanas.

Um diagrama demonstrando todas as visitas do estudo e o que acontece em cada uma está anexado ao final destas folhas de informações.

Na primeira visita à clínica para o estudo, o médico anotará algumas informações sobre sua saúde.

Será solicitado a você fornecer detalhes de qualquer medicamento que você esteja usando atualmente.

Na primeira visita à clínica, o médico fará um exame físico para assegurar que você está saudável, independentemente da hipertensão. O médico repetirá o exame no final do período de tratamento do estudo para assegurar que sua saúde não foi prejudicada durante o estudo.

A cada visita na clínica (exceto quando você for fazer exames) será medida a sua pressão arterial em 2 posições diferentes por 3 vezes em cada posição, será verificado o seu peso e será medida a circunferência do seu tornozelo.

Por duas vezes durante o estudo será necessário realizar os seguintes exames:

Exame de sangue: Um exame de sangue será feito no início do tratamento (semana -1), e 3 semanas antes do final do estudo (semana 15). Em cada ocasião, aproximadamente 15 mL (aproximadamente uma colher de sopa) de sangue serão necessários. Os níveis de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicose, colesterol total e frações, ácido úrico e bilirrubinas serão medidos. O seu plasma (parte líquida do seu sangue) ficará estocado por um período de 30 dias para possíveis repetições dos testes.

ECG: Uma medição de eletrocardiograma (ECG) no início do tratamento (semana -1), e 3 semanas antes do final do estudo (semana 15) para verificar se o seu coração está trabalhando normalmente.

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA): Um aparelho de Holter será colocado em seu braço e este aparelho fará um total mínimo de 60 medidas da sua pressão arterial em 24 horas. Você ficará com este aparelho no braço por 24 horas seguidas, por 2 vezes durante o estudo sendo uma no início do tratamento (semana -1), e outra 3 semanas antes do final do estudo (semana 15).

Ecocardiograma: Será realizado um exame de ecocardiograma por 2 vezes durante o estudo sendo uma no início do tratamento (semana -1), e outra 3 semanas antes do final do estudo (semana 15). O ecocardiograma é um tipo de ultrassonografia do coração que irá mostrar ao médico, imagens de todas as partes do seu coração.

Questionário de Qualidade de Vida: Será solicitado, por 2 vezes durante o estudo sendo uma no início do tratamento (semana -1), e outra 3 semanas antes do final do estudo (semana 15) que você responda algumas perguntas

Em cada visita à clínica durante o estudo, o médico perguntará se houve mudança nos medicamentos que você está tomando ou se você tomou outros novos, e perguntará se você teve algum problema de saúde. O médico também irá observar se você teve piora da pressão arterial.

QUAIS SÃO OS RISCOS OU INCONVENIENTES DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Você pode ter alguns dos seguintes problemas com um ou outro tratamento do estudo: dor de cabeça, inchaço de tornozelo, fadiga e sonolência.

Você também pode sentir algum desconforto ao coletar os exames de sangue. Um hematoma (mancha roxa) pode formar no local onde foi puncionada a veia.

Por favor, pergunte ao médico, caso você não entenda alguma das palavras usadas acima, ou se você gostaria de obter maiores informações.

Apesar destes produtos já serem usados para hipertensão, pode haver riscos ou efeitos colaterais dos tratamentos do estudo que não sejam conhecidos atualmente.

Você também precisa considerar que você terá que comparecer à clínica um determinado número de vezes (8 vezes) durante as 20 semanas do estudo. Cada visita à clínica será agendada para a mesma hora do dia e não deve durar mais que uma hora.

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Se você concordar em participar deste estudo, pode haver ou não um benefício médico direto para você. Nós não podemos garantir que o tratamento vai ajudá-lo(a). As informações que obteremos com este estudo têm como objetivo ajudar-nos a oferecer melhores tratamentos no futuro para pacientes com hipertensão.

QUAIS TRATAMENTOS ALTERNATIVOS ESTÃO DISPONÍVEIS?

Você não tem que participar do estudo para receber tratamento para sua hipertensão. Antes de decidir se vai participar deste estudo ou não, você pode querer considerar outras opções de tratamento, oferecidas pelo médico do estudo.

O QUE ACONTECE SE EU TIVER ALGUMA LESÃO DECORRENTE DO ESTUDO?

Se você tiver problemas físicos devido ao uso do medicamento do estudo ou pelos procedimentos do estudo realizados corretamente e você não tiver falhado em seguir as orientações do pessoal do estudo, o Patrocinador cobrirá as despesas médicas razoáveis e necessárias para tratar este dano. Nenhuma outra compensação (como perda de salário ou pagamento por angústia emocional) será oferecida pelo Patrocinador, mas você não perderá quaisquer direitos legais assinando este termo de consentimento livre e esclarecido.

EXISTE ALGUM PAGAMENTO PELO ESTUDO? EU VOU TER ALGUMA DESPESA ADICIONAL?

Você não receberá pagamento por tomar parte deste estudo. Mas, se você precisar, poderá receber uma pequena quantia para recompensar os custos com seu transporte para as consultas do estudo e para um lanche leve, desde que assine um recibo apropriado e discriminado. O valor máximo para o reembolso de transporte será correspondente ao valor de 4 passagens de transporte urbano por visita (duas para chegar ao centro e duas para sair dele) a não ser que um valor diferente seja comprovado com documentação adequada.

Não foi previsto que você terá despesa adicional pela participação no estudo.

A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO É VOLUNTÁRIA?

Cabe a você decidir participar ou não deste estudo. Se você realmente decidir participar, você receberá estas informações para guardá-las, e assinará este formulário de consentimento. Se você decidir participar, você ainda é livre para deixar o estudo a qualquer momento e sem ter que fornecer um motivo. Isto não irá afetar a assistência médica que você irá receber fora do estudo.

Nós aconselhamos que você contate o médico ou a clínica do estudo, caso decida não continuar a participar do estudo. O médico explicará a melhor maneira para que você interrompa sua participação no estudo de pesquisa.

MINHA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO PODE SER INTERROMPIDA?

Sua participação no estudo pode ser interrompida por uma das seguintes razões:

Caso você não siga as instruções do médico do estudo.

Se alguma coisa séria acontecer a você que possa requerer tratamento.

Se o médico do estudo decidir que o melhor para sua saúde e bem estar é a descontinuidade do tratamento.

Não haja pacientes em quantidade suficientes no estudo.

A LIBBS Farmacêutica Ltda. interromper o estudo neste centro de estudo por outras razões não conhecidas no momento.

MINHAS INFORMAÇÕES PESSOAIS / MÉDICAS SERÃO MANTIDAS EM SIGILO?

Para proteger sua identidade, suas informações pessoais (alguns exemplos são sexo, idade, detalhes de suas condições médicas) e outras informações provenientes do estudo e coletadas pela LIBBS Farmacêutica serão identificadas por iniciais e por um número. Seu nome não vai aparecer em qualquer publicação ou relatório produzido a partir deste estudo.

Manter o sigilo é importante para a LIBBS Farmacêutica. A LIBBS Farmacêutica manterá as informações e os resultados sobre você neste estudo, mas seu nome não será incluído nestas informações. Somente o seu médico do estudo saberá seu nome.

A LIBBS Farmacêutica instruiu o seu médico do estudo a manter as informações sobre você em um local seguro. A LIBBS Farmacêutica controlará o acesso aos seus arquivos que contenham suas informações e resultados, e tomará providências para proteger o sigilo da sua identidade, no entanto não pode garantir que os dados ou resultados deste estudo nunca possam ser relacionados a você.

Ao concordar em participar deste estudo, você estará permitindo que determinadas pessoas vejam suas informações (pessoais (inclusive seu nome) e outras), para confirmar se elas estão corretas e se dizem respeito a você e a ninguém mais. Entre estas pessoas estão as que trabalham para a LIBBS Farmacêutica e organizações que trabalham em nome da LIBBS Farmacêutica, Comitês de Ética, e autoridades normativas governamentais, brasileiras ou internacionais.

A LIBBS Farmacêutica pode usar suas informações para outras finalidades médicas / de cuidados com a saúde. Suas informações serão processadas eletronicamente (isto é, por um computador), ou manualmente, e analisadas.

Suas informações podem ser enviadas às autoridades legais, Comitês de Ética, outros médicos e/ou organizações que trabalham com a LIBBS Farmacêutica, e para outras unidades da LIBBS Farmacêutica deste país e de outros países, onde podem existir padrões variáveis para lidar com elas. A LIBBS Farmacêutica tomará providências para proteger suas informações em níveis adequados.

E SE NOVAS INFORMAÇÕES FOREM DISPONIBILIZADAS?

Algumas vezes, durante o curso de um projeto de pesquisa, novas informações são conhecidas sobre o tratamento ou medicamento que está sendo estudado. Caso isto ocorra, nós forneceremos a você as novas informações que possam afetar sua disposição de permanecer neste estudo.

MEU MÉDICO PRINCIPAL (CLÍNICO GERAL) VAI SABER QUE EU ESTOU NO ESTUDO? (SE ELE NÃO FOR O MÉDICO DO ESTUDO)

Se o seu médico (clínico geral) não for o médico do estudo, ele será contatado pelo médico do estudo para ser informado de que você está participando do estudo.

QUEM EU POSSO CONTATAR CASO TENHA PERGUNTAS A FAZER SOBRE O ESTUDO?

Para perguntas sobre o estudo, você deve contatar:

Dr. Roberto Dischinger Miranda no telefone (11) 5575-4524 ou 5575-4848, no Instituto de Geriatria e Gerontologia.

Se você acredita que tenha ocorrido alguma lesão relacionada à pesquisa, você deve contatar:

Dr. Roberto Dischinger Miranda no telefone (11) 5575-4524 ou 5575-4848, no Instituto de Geriatria e Gerontologia.

Para questões relacionadas aos seus direitos como paciente do estudo de pesquisa, contate:

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br

ESTUDO CLÍNICO PARA COMPARAR RAMIPRIL/ANLODIPINO (NAPRIX A®) COM O ANLODIPINO PARA TRATAR HIPERTENSÃO EM ADULTOS E IDOSOS.

Eu confirmo que li o conteúdo do termo consentimento livre e esclarecido para este estudo. Eu confirmo que as informações e procedimentos do estudo foram explicados para mim durante o processo de consentimento para este estudo por:

_____ em _____
 Nome Data

Eu confirmo que tive a oportunidade de fazer perguntas sobre este estudo e estou satisfeito(a) com as respostas e explicações que foram fornecidas.

Tempo e oportunidade me foram concedidos para ler com cuidado as informações, para discuti-las com outras pessoas e decidir participar ou não deste estudo.

Eu concordo em participar deste estudo.

_____ Data
 Assinatura do(a) Paciente

 Nome do(a) Paciente (em letras de forma)

A pessoa que conduziu a discussão do termo de consentimento também deve assinar e datar este formulário.

_____ Data
 Assinatura

 Nome (em letras de forma)

Anexo 6. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 26 de março de 2004.
CEP 0189/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) ROBERTO DISCHINGER MIRANDA
Disciplina/Departamento: Geriatria e Gerontologia/Medicina da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref. Projeto de pesquisa intitulado: "Estudo duplo-cego e randomizado para avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da associação ramipril/anlodipino (em uma mesma apresentação galêmica) comparada ao anlodipino isolado em adultos e idosos hipertensos (Versão de 15/Dez/2003), bem como termo de consentimento livre e esclarecido (Versão de 15/Set/2003)".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em 22/setembro/2004.
5. Apresentar segundo relatório parcial em 21/março/2005.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

. Referências

-
1. Martins IS, Marucci MF, Velasquez-Melendez G, Coelho LT, Cervato AM. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabete melito em população da área metropolitana da Região Sudeste do Brasil.III – Hipertensão. Rev Saúde Pública. 1997;31(5):466-71.
 2. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados no região urbana de Porto Alegre: estudo de base populacional. Arq Bras Cardiol. 1995;63:473-9.
 3. Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, et al. Risk factors for chronic non-communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of Sao Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results. Rev Saúde Pública. 1990;24(4):277-85.
 4. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens. 2006;13(4): 256-312.
 5. Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo MS, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in São Paulo, Brazil (EPIDOSO Project): Methodology and preliminary results. Rev Saúde Públ. 1998;32(5):397-407.
 6. Miranda, RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Toniolo-Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hipertens. 2002;9(3):293-300.
 7. Wei JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med. 1992; 327:1735-1740.
 8. Veras R, Ramos L, Kalache A. Growth of the elderly population in Brazil: transformations and consequences in society. Rev Saude Publ. 1987; 21(3):225-33.
 9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217-223.
-

-
10. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med.* 2009;6(4):e1000058. Epub 2009 Apr 28.
 11. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;119(2):243-50. Epub 2008 Dec 31.
 12. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360(9343):1347-60.
 13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560.
 14. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2007;28:1462-1536.
 15. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(5):429-33.
 16. Freitas JB, Tavares A, Kohlmann Jr O, Zanella MT, Ribeiro AB. Estudo transversal sobre o controle da pressão arterial no serviço de nefrologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79(2):117-22.
 17. Cavichio LR. Avaliação do controle da hipertensão arterial sistêmica pela medida casual e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial [Tese]. São Paulo: Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"; 2003.
 18. Neutel JM. New blood pressure goals: the importance of combination therapy. Introduction. *Am J Hypertens.* 2001; 14(5 Pt 2):1S-2S.
-

-
19. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14(3):286-292.
 20. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(Suppl 1):S11-19.
 21. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(4):359-408.
 22. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al; for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
 23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359: 995-1003.
 24. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al; for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
 25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensine-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2000;288:2981-2997.
 26. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, et al. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 1998;32(3):410-6.
 27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
-

-
28. O'Connor PJ. Improving medication adherence: Challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med.* 2006;166:1802-1804.
 29. Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust.* 2006;185:487-489.
 30. Mounier-Vehier C, Bernaud C, Cart A, et al. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am J Hypertens.* 1998;11:478-486.
 31. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30.
 32. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique [published erratum appears in *JAMA* 1989; 262(11):1472] [see comments]. *JAMA.* 1989; 261(22):3273-7.
 33. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.
 34. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-1310.
 35. Epstein M; Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy [see comments]. *Arch Intern Med.* 1996;156(17):1969-78.
 36. Krasilcic S. Índices de adesão aos tratamentos medicamentoso e não-medicamentoso no Brasil e no mundo. In: Nobre F, Pierin AMG, Mion Jr D. *Adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão.* São Paulo: Lemos Edit.; 2001. p.47-56.
 37. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed
-

-
- overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
38. Staessen JA, Fagard, R. Thijs L, et al; for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patient with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-764.
39. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA; for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1823-1829.
40. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356(9227):359-65.
41. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, 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(9227):366-72.
42. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
43. Meredith, PA, Elliott, HL. Clinical Pharmacokinetics of Amlodipine. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22:22.
44. Donnelly R, Meredith PA, Miller SH, Howie CA, Elliott HL. Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(3):303-10.
-

-
45. Bompadre S, Capone P, Cingolani ML, et al. amlodipine pharmacokinetics in hypertensive patients. *Pharmacol Res.* 1990; 22(Suppl 2):59.
 46. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al; for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1107-1114.
 47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al; for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet.* 2004;363:2022-2031.
 48. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1:18-20.
 49. Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. *Circulation.* 2006;113:213-221.
 50. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003;21(6):1055-76.
 51. Becker RA, Scholkens B. Ramipril: review of pharmacology. *Am J Cardiol.* 1987;59:3D-10D.
 52. Zannad F, Matzinger A, Larché J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 1996;9:633-643.
 53. Kuschnir E, Acuna E, Sevilla D, et al. Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5mg/benazepril 20mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther.* 1996;18(6):1213-24.
 54. Gradman AH, Cutkr NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol.* 1997;79(4):431-5.
-

-
55. Kohlmann Jr O, Kohlmann NEB, Batista MC, et al. Estudo multicêntrico brasileiro de eficácia e tolerabilidade da associação de anlodipino e enalapril em formulação galênica única no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada. *J Bras Nefrol.* 2000;22(supl 4):1-16.
 56. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.
 57. Lièvre M, Guéret P, Gayet C, et al. Ramipril-induced regression of left hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension.* 1995;25(1):92-7.
 58. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2719-2728.
 59. Mital S, Loke KE, Slater JP, Addonizio L, Gersony WM, Hintze TH. Synergy of amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitors in regulating myocardial oxygen consumption in normal canine and failing human hearts. *Am J Cardiol.* 1999;83(12A):92H-98H.
 60. Zhang X, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:195-202.
 61. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;86:1182-1187.
 62. Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. *Am J Hypertens.* 2002;15:550-556.
-

-
63. Phillips IRA, Kloner IRA, Grimm RH Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:17-23.
 64. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:495-501.
 65. Marin-Iranzo R, de la Sierra-Iserte A, Roca-Cusachs A, et al; grupo del estudio ENVIDA. Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlodipine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg. *Rev Clin Esp*. 2005;205:418-424.
 66. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the Market: A Review of Ambulatory Blood Pressure Monitoring Devices. *Hypertension*. 1995;26:835-842.
 67. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial / II Diretriz para o uso da monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(supl. II):5-18.
 68. Rosner B, ed. *Fundamentals of Biostatistics*. 4th ed. Belmont, Calif." Duxbury Press; 1995.
 69. Vonesh EF, Chinchilli VM, eds. *Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements*. New York, NY: Marcel Dekker; 1997.
 70. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 2001;14:963-968.
 71. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:833-838.
-

-
72. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al; for the Office Versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hyper hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-2415.
 73. Pickering TG, Shimboo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354:2368-2374.
 74. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.
 75. 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 Jun 28;326(7404):1427-1435.
 76. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension.* 2001;38:914–921.
 - 77 Thomas F, Blacher J, Benetos A, Safar ME, Pannier B. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens.* 2008;26(6):1072-7.
 78. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996;15:72-78.
 79. Dicipinigaitis PV. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(Suppl.1):169S-173S.
 80. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al; for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol.* 1996;77:713-722.
-

Abstract

Background: Antihypertensive agents of different drug classes in a fixed-dose combination (FDC) may offer advantages in terms of efficacy, tolerability, and treatment compliance. A combination of a calcium channel blocker with an angiotensin-converting enzyme inhibitor may act synergistically to reduce blood pressure (BP).

Objectives: This study aims to compare the efficacy and tolerability of amlodipine/ramipril FDC with those of amlodipine monotherapy.

Methods: This 18-week, prospective, randomized, double-blind study was conducted at 8 centers across Brazil. Patients with stage 1 or 2 essential arterial hypertension were enrolled. After a 2-week placebo run-in phase, patients received amlodipine/ramipril 2.5/2.5 mg or amlodipine 2.5 mg, after which the doses were titrated based on BP to 5/5 or 10/10 mg (amlodipine/ramipril) and 5 or 10 mg (amlodipine). The primary end point was the difference between basal and final BP measurements by the intention to treat (ITT) analysis in the randomized population. Hematology and serum biochemistry were assessed at baseline and study end. Tolerability was assessed using patient interview, laboratory analysis, and physical examination, including measurement of ankle circumference to assess peripheral edema.

Results: A total of 222 patients completed the study (age range, 40–79 years; FDC group, 117 patients [mean dose, 7.60/7.60 mg]; monotherapy, 105 patients [mean dose, 7.97 mg]). The mean (SE) changes in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), as measured using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and in the physician's office, were greater with combination therapy than monotherapy, with the exception of office DBP (ABPM: -20.76 ± 1.25 vs -15.80 ± 1.18 mm Hg and -11.71 ± 0.78 vs -8.61 ± 0.74 mm Hg, respectively [both, $P = 0.004$]; office: -27.51 ± 1.40 vs -22.84 ± 1.33 mm Hg [$P = 0.012$] and -16.41 ± 0.79 vs -14.64 ± 0.75 mm Hg [$P = \text{NS}$], respectively). In the ITT analysis the mean changes in ambulatory, but not office-based, BP were statistically significant (ABPM: SBP, -20.21 ± 1.14 vs -15.31 ± 1.12 mm Hg and DBP, -11.61 ± 0.72 vs -8.42 ± 0.70 mm Hg, respectively (both, $P = 0.002$); office: SBP, -26.60 ± 1.34 vs -22.97 ± 1.30 mm Hg ($P = 0.068$) and -16.48 ± 0.78 vs -14.48 ± 0.75 mm Hg ($P = \text{NS}$), respectively). Twenty-nine patients (22.1%) treated with combination therapy and 41 patients (30.6%) treated with monotherapy reported ≥ 1 adverse events considered possibly related to study drug. The combination-therapy group had a lower incidence of edema (7.6% vs 18.7%; $P = 0.011$) and a similar of dry cough (3.8% vs 0.8%; $P = \text{NS}$). No clinically significant changes in laboratory values were found in either group.

Conclusions: In this population with essential arterial hypertension, the amlodipine/ramipril FDC significantly reduced the BP compared to amlodipine monotherapy. Both treatments were well tolerated, however amlodipine/ramipril group showed much less peripheral edema.

Apêndice



An 18-Week, Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Amlodipine/Ramipril Combination Versus Amlodipine Monotherapy in the Treatment of Hypertension: The Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril (ATAR) Study

Roberto Dischinger Miranda, MD¹; Décio Mion, Jr, MD, PhD²; João Carlos Rocha, MD³; Oswaldo Kohlmann, Jr, MD, PhD¹; Marco Antonio Mota Gomes, MD⁴; José Francisco Kerr Saraiva, MD⁵; Celso Amodeo, MD, PhD⁶; and Bráulio Luna Filho, MD, PhD¹

¹Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ²University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ³University of Campinas, Campinas, Brazil; ⁴Health Sciences University of Alagoas, Maceio, Brazil; ⁵Catholic University, Campinas, Brazil; and ⁶Dante Pazzanese Cardiology Institute, São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Background: A combination of antihypertensive agents of different drug classes in a fixed-dose combination (FDC) may offer advantages in terms of efficacy, tolerability, and treatment compliance. Combination of a calcium channel blocker with an angiotensin-converting enzyme inhibitor may act synergistically to reduce blood pressure (BP).

Objective: The aim of this study was to compare the efficacy and tolerability of an amlodipine/ramipril FDC with those of amlodipine monotherapy.

Methods: This 18-week, prospective, randomized, double-blind study was conducted at 8 centers across Brazil. Patients with stage 1 or 2 essential hypertension were enrolled. After a 2-week placebo run-in phase, patients received amlodipine/ramipril 2.5/2.5 mg or amlodipine 2.5 mg, after which the doses were titrated, based on BP, to 5/5 then 10/10 mg (amlodipine/ramipril) and 5 then 10 mg (amlodipine). The primary end point was BP measured in the intent-to-treat (ITT) population. Hematology and serum biochemistry were assessed at baseline and study end. Tolerability was assessed using patient interview, laboratory analysis, and physical examination, including measurement of ankle circumference to assess peripheral edema.

Results: A total of 222 patients completed the study (age range, 40–79 years; FDC group, 117 patients [mean dose, 7.60/7.60 mg]; monotherapy, 105 patients [mean dose, 7.97 mg]). The mean (SD) changes in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), as measured

using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and in the physician's office, were significantly greater with combination therapy than monotherapy, with the exception of office DBP (ABPM, -20.76 [1.25] vs -15.80 [1.18] mm Hg and -11.71 [0.78] vs -8.61 [0.74] mm Hg, respectively [both, $P = 0.004$]; office, -27.51 [1.40] vs -22.84 [1.33] mm Hg [$P = 0.012$] and -16.41 [0.79] vs -14.64 [0.75] mm Hg [$P = \text{NS}$], respectively). In the ITT analysis, the mean changes in ambulatory, but not office-based, BP were statistically significant (ABPM: SBP, -20.21 [1.14] vs -15.31 [1.12] mm Hg and DBP, -11.61 [0.72] vs -8.42 [0.70] mm Hg, respectively [both, $P = 0.002$]; office: SBP, -26.60 [1.34] vs -22.97 [1.30] mm Hg and DBP, -16.48 [0.78] vs -14.48 [0.75] mm Hg [both, $P = \text{NS}$]). Twenty-nine patients (22.1%) treated with combination therapy and 41 patients (30.6%) treated with monotherapy experienced ≥ 1 adverse event considered possibly related to study drug. The combination-therapy group had lower prevalence of edema (7.6% vs 18.7%; $P = 0.011$) and a similar

The results from this study were presented in abstract form at the Inter-American Society of Hypertension XVIIth Scientific Sessions, May 6–12, 2007, Miami, Florida; and the European Society of Hypertension 17th European Meeting on Hypertension, June 15–19, 2007, Milan, Italy.

Accepted for publication August 6, 2008.

doi:10.1016/j.clinthera.2008.09.008
0149-2918/\$32.00

© 2008 Excerpta Medica Inc. All rights reserved.

prevalence of dry cough (3.8% vs 0.8%; $P = \text{NS}$). No clinically significant changes in laboratory values were found in either group.

Conclusions: In this population of patients with essential hypertension, the amlodipine/ramipril FDC was associated with significantly reduced ambulatory and office-measured BP compared with amlodipine monotherapy, with the exception of office DBP. Both treatments were well tolerated. (*Clin Ther.* 2008;30:1618–1628) © 2008 Excerpta Medica Inc.

Key words: amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitor, calcium channel blocker, fixed-dose combination, hypertension, ramipril.

INTRODUCTION

Hypertension is a public health problem that affects >25% of the adult population worldwide.^{1,2} Prevalence increases with age, with a 90% residual lifetime risk in normotensive individuals aged 55 to 65 years.³ Hypertension has been identified as the leading risk factor for mortality and ranks as the third-leading cause of disability-adjusted life-years.^{1,4}

Despite the availability of numerous antihypertensive agents, the diagnosis, management, and control of hypertension are far from ideal, with control rates of 6% to 30% in different communities worldwide.¹ Nonadherence to antihypertensive treatment has been associated with lower rates of blood pressure (BP) control and higher rates of cardiovascular events.^{5–7} The greater the number of daily doses prescribed, the poorer the compliance.⁸ In a review of studies in which compliance was monitored electronically,⁹ compliance was significantly higher with medications administered once or twice daily compared with those administered 3 or 4 times daily. Administration of a once-daily fixed-dose combination (FDC) therapy with ≥ 2 classes of antihypertensive agents is a strategy adopted for improving adherence and BP control. This strategy has been described in the recent guidelines, even as an initial therapeutic option.^{10,11}

Calcium channel blockers (CCBs) are indicated as initial therapy for hypertension. Their benefits and the possible risks have been explored in several clinical trials.^{12–17} Use of high-dose CCBs has been associated with a high incidence of adverse events (AEs), such as peripheral edema and constipation.^{11,14,15} Amlodipine is a CCB with antihypertensive properties prescribed as monotherapy. It has been found to be well tolerated

even in high-risk patients, such as those with coronary disease, heart failure, or multiple risk factors for cardiovascular events.^{15–19}

The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) has increased in hypertensive patients, mainly in those at high cardiovascular risk, such as those with chronic kidney disease, congestive heart failure, or diabetes.^{20–22} Nonetheless, patients treated with ACEI monotherapy, as with any other antihypertensive class, might not reach BP goals. Furthermore, whether cardiovascular protection is independent of the antihypertensive effect is debatable.

Combination treatment with a CCB and an ACEI may potentiate the antihypertensive activity of the 2 drug classes while minimizing AEs.^{11,17} The doses used in combination therapy may be lower than those used in monotherapy. The CCB amlodipine and the ACEI ramipril, at single daily doses, are widely used because of their antihypertensive efficacy and target organ protection in various populations.^{19,23,24} In a previously published experimental study, amlodipine/ramipril FDC was found to have a synergistic effect on coronary nitric oxide production.²⁵

A literature search (search terms: *ramipril*, *amlodipine*, and *combination*; years: 1990–2008) did not identify any published studies of amlodipine/ramipril FDC. The aim of this study was to compare the antihypertensive efficacy and tolerability of an amlodipine/ramipril FDC with those of amlodipine monotherapy in a hypertensive population.

PATIENTS AND METHODS

The Assessment of combination Therapy of Amlodipine/Ramipril (ATAR) was a prospective, randomized, double-blind, parallel-group study conducted at 8 specialty clinics or practices affiliated with university schools of medicine throughout Brazil. The institutional ethics committee at each center approved the study protocol and procedures.

Inclusion and Exclusion Criteria

Enrollment included male and female outpatients aged 40 to 79 years with stage 1 or 2 essential hypertension. After a 2-week washout phase, patients were enrolled if they had a sitting systolic BP (SBP) ≥ 160 and ≤ 199 mm Hg and/or diastolic BP (DBP) ≥ 95 and ≤ 114 mm Hg. To avoid interference on edema assessment due to menstrual cycle, women were eligible at ≥ 1 year after menopause.

The study excluded patients with secondary hypertension; a history of myocardial infarction or cerebrovascular accident within the preceding 12 months; a history of clinically significant peripheral edema, valvular heart disease, systolic heart failure, or renal or hepatic failure; a body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m²; known allergy or adverse reaction to ACEIs or CCBs; or any other medical condition that could impair the ability to participate in the study.

All patients provided written informed consent at screening and were compensated for travel expenses.

Study Drugs

Eligible patients entered a 2-week single-blind placebo run-in period during which any antihypertensive treatments were discontinued. After this washout phase, patients were randomly assigned, according to a computer-generated allocation table, to receive amlodipine/ramipril 2.5/2.5-mg FDC or amlodipine 2.5-mg monotherapy, PO QD (between 8 and 11 AM). Use of other antihypertensive drugs was not allowed during the study. Study drugs were provided to patients free of charge.

At week 4, 8, or 12, in patients whose BP was uncontrolled ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg [$\geq 130/\geq 85$ mm Hg in patients with diabetes]) despite treatment, doses were titrated successively to 5/5 then 10/10 mg (amlodipine/ramipril) or 5 then 10 mg (amlodipine). Patients with SBP ≥ 200 mm Hg or DBP ≥ 115 mm Hg at any time during the study were withdrawn. The total double-blind treatment duration was 18 weeks.

After finishing the study, patients were instructed to restart previous antihypertensive treatment or continue the same treatment at the discretion of their physicians.

Efficacy Assessments

Efficacy was assessed using mean changes from baseline in SBP and DBP at week 18, as measured using office-based BP and ambulatory BP monitoring (ABPM).

Study visits were scheduled at weeks -2 (screening), 0 (randomization), 4, 8, 12, and 18. Each visit was scheduled between 8 and 11 AM, 24 ± 3 hours after the preceding study drug administration. Medical history was recorded at screening and a physical examination performed at randomization and the last study visit. Height and weight were measured at the screening visit.

At each visit, office-based BP was measured using a mercury sphygmomanometer after 5 minutes of rest, with a cuff of appropriate size. Three separate seated BP measurements were obtained 3 minutes apart with the arm supported and at heart level. The mean of the 3 BP measurements was used in the analysis. At the screening visit (week -2), BP was measured in both arms; the arm from which the higher values were obtained was used for the duration of the study.

At randomization and study end, 24-hour ABPM was measured in the nondominant arm using an oscillometric monitor (model 90207, SpaceLabs, Redmond, Washington)²⁴ after validation of its readings against a mercury sphygmomanometer. BP was measured 3 times using each device; ABPM was started only if the difference in mean DBP between techniques was ≤ 5 mm. ABPM was performed on a workday, starting between 8 and 10 AM, 24 ± 2 hours after the preceding study drug administration. The monitor was set to obtain readings at 15-minute intervals during the day and at night for 24 hours. Outlier values (SBP < 70 or > 250 mm Hg; DBP < 40 or > 140 mm Hg; and pulse pressure < 20 mm Hg) were eliminated by the ABPM software; none of the values were manually excluded. ABPM results with < 67 readings were repeated.

Tolerability and Compliance Assessments

Tolerability was assessed using patient interviews and clinical evaluations, including ankle-circumference measurements, throughout the study until 15 days after finishing the study drug. Investigators classified AEs as mild, moderate, or severe and their likely relationship to study medication.

At each visit, the circumferences of both ankles were measured using a standard tape, with the patient in the dorsal position, 2 cm proximal to the superior border of the medial malleolus. The presence of peripheral edema was assessed and documented as an AE, whether noted by the investigator or reported by the patient.

Laboratory analyses, including hematology (red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, white blood cell count and differential, and platelet count), lipid profile (total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides), potassium, sodium, urea, creatinine, fasting insulin and glucose levels, uric acid, bilirubin, and aminotransferases, were measured at randomization and study end. Laboratory

analyses were performed at a central laboratory (AFIP Laboratory, São Paulo, Brazil) annually certified by the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine. Investigators received the results and evaluated the clinical significance of findings that were outside the laboratory's reference ranges.

Patients were instructed to record study drug intake and the occurrence of any AEs using diary cards throughout the study. Compliance was also assessed using a pill count at each study visit.

Statistical Analysis

A sample size of ≥ 112 patients per group was needed to provide 80% power and at the 2-sided significance level of 0.05 to detect a 3-mm Hg difference in office SBP and DBP between the 2 groups, with an SD of 8 mm Hg, allowing for a dropout rate of 20% after randomization. The 95% CI for the difference between the 2 treatment groups was reported based on a linear model.

Tolerability was analyzed in the intent-to-treat (ITT) population, consisting of all randomized patients who received ≥ 1 dose of study medication. Efficacy was analyzed in the ITT and per-protocol (PP) populations (study completers). The χ^2 or Fisher exact test was used for demographic and clinical baseline categorical variables and the *t* test was used for continuous variables to test for homogeneity between the 2 groups at baseline.²⁶ Mean changes from baseline for continuous outcomes were evaluated using repeated-measures analysis models having as response the outcome, between-patient factor treatment group, and within-patient factors visit and group-by-visit interaction.²⁷ Changes from baseline in BP are presented as mean (SD). *P* values were 2-tailed, and observed differences in data were considered significant if *P* < 0.05. Statistical tests were performed using SAS version 8 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

Of the 322 patients who were enrolled in the placebo run-in phase, 57 were withdrawn before randomization, 23 because of failure to meet BP entry criteria; 265 entered the double-blind phase (158 women, 107 men; age range, 40–79 years) (Figure 1). A total of 222 patients completed the study; (FDC, 117 patients; monotherapy, 105 patients). Baseline demographic and clinical characteristics of the population enrolled in the double-blind phase are summarized in Table I.

Patient Disposition

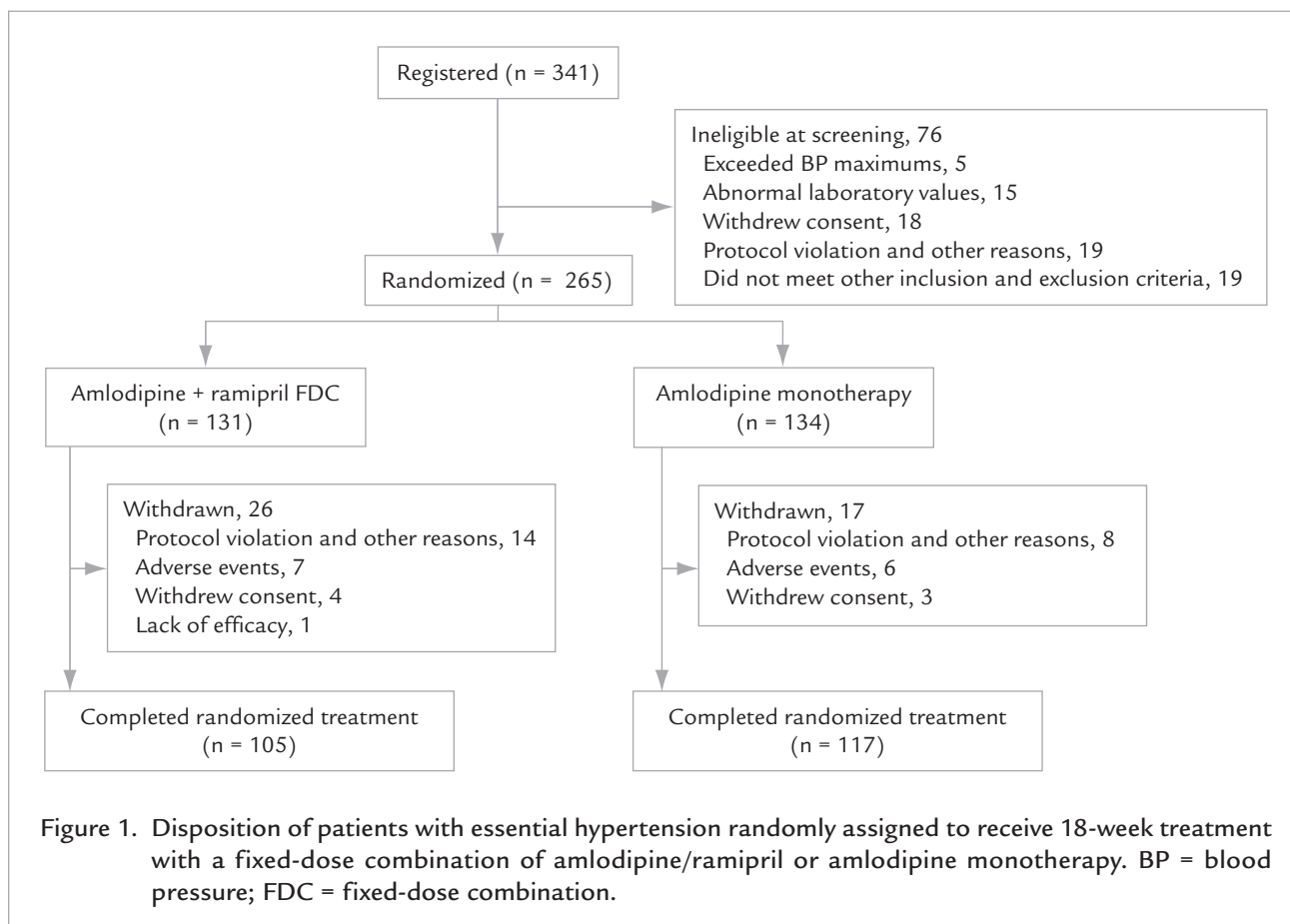
A total of 131 patients were randomized to combination therapy; 134, to monotherapy. The 2 groups were well matched for age, sex, BMI, and BP. In the combination-therapy group, of the 26 patients who did not complete the study, 11 were withdrawn due to protocol violations or administrative reasons, 7 were withdrawn due to AEs, 4 withdrew consent, 3 were lost to follow-up, and 1 was withdrawn due to lack of efficacy. In the monotherapy group, of the 17 patients who did not complete the study, 8 were withdrawn due to protocol violations or administrative reasons, 6 were withdrawn due to AEs, and 3 withdrew consent. At the end of the study, the mean doses were 7.60/7.60 mg in the FDC group and 7.97 mg in the monotherapy group. Compliance data were not analyzed.

Efficacy

ITT analysis of office-based BP measurements found statistically similar mean decreases in SBP and DBP between the combination and monotherapy groups (SBP, -26.60 [1.34] vs -22.97 [1.30] mm Hg; DBP, -16.48 [0.78] vs -14.48 [0.75] mm Hg). The PP analysis found that the mean (SD) changes from baseline in SBP were significantly greater with combination therapy compared with monotherapy (-27.51 [1.40] vs -22.84 [1.33] mm Hg; *P* = 0.012). However, changes in DBP were statistically similar between the 2 groups (-16.41 [0.79] vs -14.64 [0.75] mm Hg).

The ITT analysis found that the decrease in mean 24-hour SBP was greater in the combination-therapy group than in the monotherapy group (-20.21 [1.14] vs -15.31 [1.12] mm Hg; *P* = 0.002). The change in mean 24-hour DBP was also significantly greater in the combination-therapy group compared with that in the monotherapy group (-11.61 [0.72] vs -8.42 [0.70] mm Hg; *P* = 0.002). The PP analysis found that the mean (SD) changes from baseline in SBP and DBP were significantly greater with combination therapy than monotherapy (SBP, -20.76 [1.25] vs -15.80 [1.18] mm Hg [*P* = 0.004]; DBP, -11.71 [0.78] vs -8.61 [0.74] mm Hg [*P* = 0.004]) (Figure 2).

The mean change, by ITT analysis, in office pulse pressure was -10.12 (1.12) mm Hg in the combination-therapy group, and -8.48 (1.09) mm Hg in the monotherapy group (*P* = 0.026). Among patients who completed 18 weeks of study, the decreases in pulse pressure were -11.10 (1.19) mm Hg with combination



therapy, and -8.20 (1.13) mm Hg with monotherapy ($P = 0.002$).

The percentages of patients who achieved BP $<140/<90$ mm Hg were similar between the 2 groups. At the end of the study, 49.5% in the combination group and 52.1% in the monotherapy group had normalized BP; this difference was not statistically significant. The proportions of patients who received titrated dosages were similar between the 2 groups. For example, the proportions of patients in the combination-therapy group who received the medium (5/5 mg) and high (10/10 mg) dosages were 28/105 (26.7%) and 61/105 (58.1%), respectively; in the monotherapy group, these proportions were 28/117 (23.9%) and 76/117 (65.0%), respectively.

Safety Profile

All 265 randomized patients were included in the tolerability evaluation. With combination therapy, 58 patients (44.3%) experienced 94 AEs; with mono-

therapy, 74 patients (55.2%) experienced 134 AEs. Twenty-nine patients (22.1%) treated with combination therapy and 41 patients (30.6%) treated with monotherapy reported ≥ 1 AE considered possibly related to study drug. AEs considered possibly related to the study drug and that occurred in $>1\%$ of patients are shown in **Table II**.

The majority of AEs reported were mild or moderate. With combination therapy, 86/94 AEs (91.5%) were classified as mild or moderate; with monotherapy, 129/134 AEs (96.3%) were classified as mild or moderate. Overall, 126 (47.6%) and 89 (33.6%) patients experienced mild and moderate AEs, respectively. Discontinuation of treatment due to AEs was required in 7 patients (5.3%) treated with combination therapy and 6 patients (4.5%) treated with monotherapy. In the combination-therapy group, patients were withdrawn because of peripheral edema (3 patients), headache (1), dry cough (1), common cold (1), and angioedema (1). In the monotherapy

Table I. Baseline demographic and clinical characteristics of patients randomized to receive 18-week treatment with amlodipine/ramipril or amlodipine monotherapy for essential hypertension.*

Characteristic	Amlodipine/Ramipril (n = 131)	Amlodipine (n = 134)	All Patients (N = 265)
Age, mean (SD), y	58.2 (8.9)	59.0 (8.5)	58.6 (8.7)
Sex, no. (%)			
Female	74 (56.5)	84 (62.7)	158 (59.6)
Male	57 (43.5)	50 (37.3)	107 (40.4)
Ethnicity, no. (%)			
White	78 (59.5)	91 (67.9)	169 (63.8)
Black	23 (17.6)	21 (15.7)	44 (16.6)
Asian	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.3)
Other	27 (20.6)	19 (14.2)	46 (17.4)
Weight, mean (SD), kg	73.6 (12.4)	75.1 (15.8)	74.3 (14.1)
BMI, mean (SD), kg/m ²	28.7 (4.7)	28.9 (4.0)	28.8 (4.3)
Ankle circumference, mean (SD), cm	22.07 (2.32)	21.81 (1.87)	21.94 (2.11)
Office measured, mean (SD), mm Hg			
SBP	162.61 (14.73)	160.65 (12.55)	161.62 (13.67)
DBP	101.03 (6.68)	99.83 (5.97)	100.42 (6.33)
Pulse pressure	61.58 (13.55)	60.82 (12.96)	61.20 (13.25)
Ambulatory, mean (SD), mm Hg			
SBP	146.88 (15.09)	144.87 (14.59)	145.86 (14.83)
DBP	90.60 (10.31)	88.60 (10.13)	89.59 (10.23)
Pulse pressure	56.29 (11.20)	56.27 (10.47)	56.28 (10.83)

BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

*No significant between-group differences were found.

group, patients were withdrawn because of peripheral edema (2 patients), pruritus (1), skin rash (1), sexual dysfunction (1), and acute gastroenteritis (1).

Cough was reported in similar proportions of patients in the combination-therapy and monotherapy groups (5 [3.8%] vs 1 [0.8%]). The incidence of peripheral edema was significantly lower in patients treated with the combination therapy than monotherapy (10/131 [7.6%] vs 25/134 [18.7%]; $P = 0.011$). Mean ankle circumference remained similar to baseline in the combination-therapy group but increased significantly in the monotherapy group (by 0.44 [0.10] cm; $P < 0.001$). The increase versus baseline was signifi-

cantly greater in the monotherapy group compared with that in the combination-therapy group (0.44 [0.10] vs 0.04 [0.10] cm; $P = 0.005$) (Figure 3). No clinically significant changes in laboratory values that suggested a drug effect were noted in either treatment group. Chemical, hematologic, insulin, and lipid profiles were similar to baseline in both treatment groups.

DISCUSSION

Based on the literature search, this is the first published double-blind study comparing the effects of amlodipine/ramipril FDC versus amlodipine monotherapy in a hypertensive population. The combina-

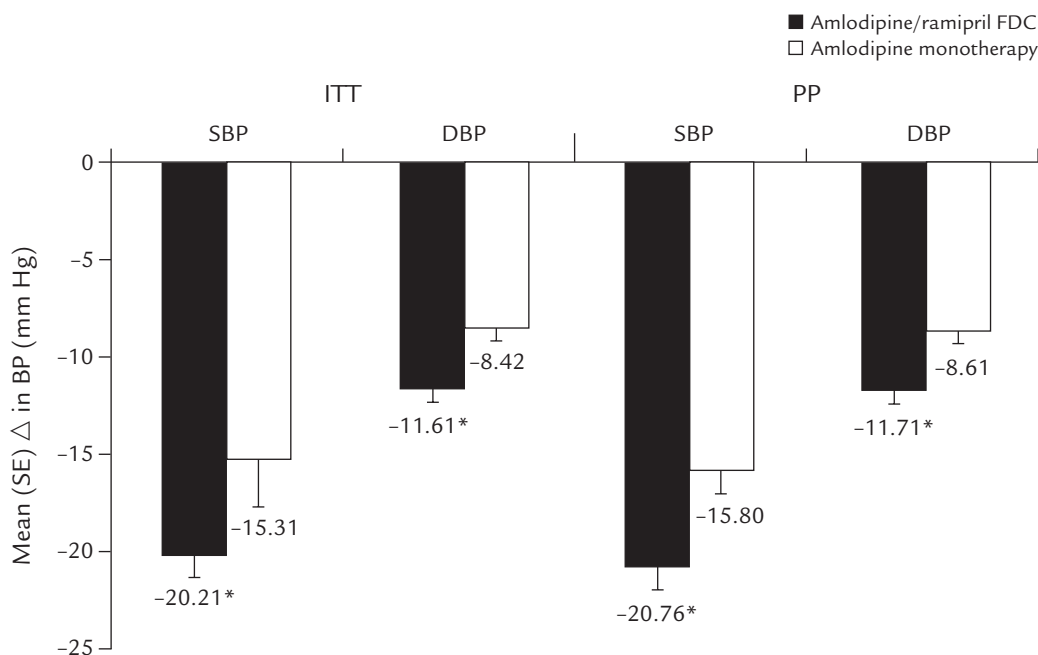


Figure 2. Mean (SE) changes from baseline in 24-hour systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the intent-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses, as measured using ambulatory blood pressure (BP) monitoring, in patients who received 18-week treatment with amlodipine/ramipril fixed-dose combination (FDC) or amlodipine monotherapy for essential hypertension. Number of patients per group: ITT: FDC, 131 and amlodipine monotherapy, 134; PP: FDC, 105 and amlodipine monotherapy, 117. **P* < 0.01 versus baseline.

tion was associated with better ambulatory SBP and DBP control and a significantly lower prevalence of AEs, including peripheral edema, compared with monotherapy. In office measurements, there was a significant difference in SBP between the 2 groups in the PP population but not the ITT population. Analyses of DBP found no statistically significant difference.

It has been well established that hypertension is associated with target organ damage. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure¹⁰ and other guidelines, together with results from recent clinical trials,^{11,19,28} emphasizes the importance of achievement of BP goals and supports the use of initial combination therapy in stage 2 hypertension to reduce the risk for organ damage. Combination therapy may have a number of advantages, including efficacy, improved treatment compliance, and a reduced risk for AEs, particularly a reduction of peripheral edema associated with CCB use when

Table II. Treatment-related adverse events (AEs)* in patients randomized to receive 18-week treatment with amlodipine/ramipril or amlodipine monotherapy for essential hypertension. Values are no. (%) of patients.

AE	Amlodipine/Ramipril (n = 131)	Amlodipine (n = 134)
Peripheral edema	10 (7.6) [†]	25 (18.7)
Headache	6 (4.6)	6 (4.5)
Dry cough	5 (3.8)	1 (0.8)
Facial flush	3 (2.3)	0
Dizziness	2 (1.5)	0
Sexual dysfunction	0	2 (1.5)

* Reported in >1% of patients.

[†] *P* = 0.011 versus amlodipine monotherapy.

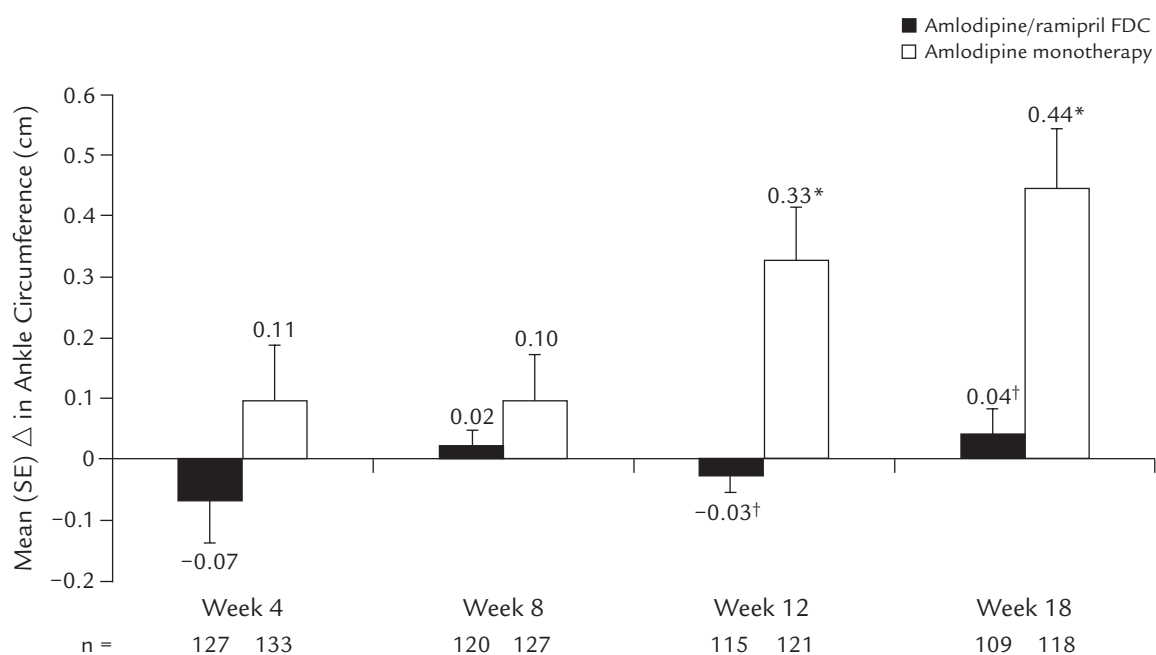


Figure 3. Mean (SE) changes in ankle circumference in patients who received 18-week treatment with fixed-dose combination (FDC) amlodipine/ramipril or amlodipine monotherapy for essential hypertension. * $P < 0.01$ versus baseline; [†] $P < 0.01$ versus amlodipine monotherapy.

combined with an ACEI.^{29–32} FDCs, as opposed to multiple pills, simplify the treatment regimen and may lead to better treatment adherence and better BP control.³²

In some previously published randomized, double-blind studies in patients with stage 1 or 2 hypertension,^{33–36} amlodipine monotherapy was found to have antihypertensive efficacy similar to that of FDCs (ACEI/CCB and angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide), even when amlodipine was one of the components of the FDC. The present study found that the addition of ramipril to amlodipine was associated with greater reductions in office-measured SBP and ABPM-measured SBP and DBP compared with amlodipine monotherapy use. With regard to office-measured BP, the difference between the combination and monotherapy groups was significant with SBP among completers, but this result was not found in the ITT population. This finding may be attributed to the sample size and the large variability in office-based BP. Nonetheless, ABPM, which is a better predictor of cardiovascular events than office-based BP

measurement and more effective in showing small differences in BP,^{37,38} found significantly greater SBP and DBP reductions in the group that received the FDC.

The ideal outcome in the treatment of hypertension is a greater reduction in BP without a higher risk for AEs. In the present study, tolerability was good in general. With the exceptions of peripheral edema, the overall AE profile was comparable between the 2 groups and with other randomized studies, which compared amlodipine monotherapy to its combination with ACEIs in patients with stage 1 or 2 hypertension.^{30–32,34}

Dry cough is a well-described class effect of ACEIs.³⁹ In this study, the rate of dry cough was similar between the 2 groups (5/131 [3.8%] and 1/134 [0.8%], respectively). These prevalences were similar to those from previously published clinical studies, and less than what has been found in patients treated in community settings.^{23,31,32,39,40}

Peripheral edema is the AE most typically associated with CCB.^{35,41} In the present study, the rate of peripheral edema with monotherapy (18.7%) was significantly greater than the rate with combination

therapy (7.6%) ($P = 0.011$) and similar to those found in previously published studies.^{30–32,35,41} The lower rate of peripheral edema with FDC in this study cannot be attributed to a lower amlodipine dose in combination therapy. In the present study, the use of the combination amlodipine/ramipril was not associated with an increased prevalence or severity of dizziness or hypotension compared with monotherapy. This finding has been reported previously by other authors studying different combination therapies.^{31,33}

The main limitations of this study included the small sample size, relatively high dropout rate, and short follow-up period. Taken together, these limitations could have led to the lack of statistical significance between groups in office-measured DBP and proportions of patients with controlled BP. The relatively high dropout rate was distributed evenly between the 2 groups. However, due to these limitations, caution should be exercised in applying the results to demographic groups not included or not well represented in this study, such as premenopausal women, the Asian population, and patients aged >80 years. Further studies investigating the effects of amlodipine/ramipril combination on cardiovascular, renal, and metabolic end points are recommended.

CONCLUSIONS

In this population of patients with essential hypertension, amlodipine/ramipril FDC was associated with significantly reduced office-measured and ambulatory BP compared with amlodipine monotherapy, with the exception of office DBP. Both treatments were well tolerated.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was financially supported by Libbs Pharmaceuticals Ltd. The study drug was manufactured under a license of the regulatory Brazilian agency by Libbs Pharmaceuticals Ltd. Drug supply and data collection were managed by an independent clinical research organization at the expense of Libbs Pharmaceuticals Ltd.

The authors gratefully acknowledge the following individuals for their contributions to this work: Solange Andreoni for statistical analyses; Jairo Borges and David Brasil for their helpful suggestions regarding the design and execution of the trial; Debora G. Rodrigues for her intellectual help with the manuscript; and the participating physicians: Flávio A.O. Borelli,

Maria C.B. Brandão, Priscila T.B. Bueno, Jassen L. Calaça, Eduardo A. Junior, Maria T.N.B. Manzoli, Graziela C.M. Moura, Kátia C. Ortega, Eduardo Pimenta, Frida L. Plavnik, Rui Pova, Augusto T. Rocha, Eduardo C. Rosa, Carlos A. Uehara, and Maria H. Vidotti.

This study was designed, conducted, and written under the supervision of Dr. Miranda. All authors were compensated for their participation as investigators of this study and have received grants for unrelated research from various pharmaceutical companies. The funding body did not interfere in the analysis and interpretation of the data, but Debora G. Rodrigues, employee of Libbs Pharmaceuticals Ltd., assisted in manuscript writing.

REFERENCES

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–223.
2. Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:69–75.
3. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003–1010.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al, for the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347–1360.
5. O'Connor PJ. Improving medication adherence: Challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med*. 2006;166:1802–1804.
6. Nelson MR, Reid CM, Ryan P, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. 2006;185:487–489.
7. Mounier-Vehier C, Bernaud C, Carré A, et al. Compliance and antihypertensive efficacy of amlodipine compared with nifedipine slow-release. *Am J Hypertens*. 1998;11:478–486.
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–497.
9. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296–1310.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the National Heart, Lung, and Blood Institute; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of

- High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462–1536.
 12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757–764.
 13. Liu L, Wang JG, Gong L, et al, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1823–1829.
 14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, 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) [published correction appears in *Lancet*. 2000;356:514]. *Lancet*. 2000;356:366–372.
 15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
 16. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
 17. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
 18. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al, for the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:1107–1114.
 19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022–2031.
 20. Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. *Circulation*. 2006;113:213–221.
 21. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial [published correction appears in *JAMA*. 2006;295:2726]. *JAMA*. 2002;288:2421–2431.
 22. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1:18–20.
 23. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published corrections appear in *N Engl J Med*. 2000;342:1376 and *N Engl J Med*. 2000;342:748]. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
 24. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719–2728.
 25. Zhang X, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:195–202.
 26. Rosner B, ed. *Fundamentals of Biostatistics*. 4th ed. Belmont, Calif: Duxbury Press; 1995.
 27. Vonesh EF, Chinchilli VM, eds. *Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements*. New York, NY: Marcel Dekker; 1997.
 28. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension*. 1995;26:835–842.
 29. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:833–838.
 30. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 2001;14:963–968.
 31. Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based set-

- ting. *Am J Hypertens.* 2002;15:550-556.
32. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:495-501.
 33. Phillips RA, Kloner RA, Grimm RH Jr, Weinberger M. The effects of amlodipine compared to losartan in patients with mild to moderately severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5:17-23.
 34. Marín-Iranzo R, de la Sierra-Iserte A, Roca-Cusachs A, et al, for the Grupo del Estudio ENVIDA. Double blind study of the efficacy and safety of the fixed dose combination of enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg versus the increase of amlodipine dose in essential hypertensive patients not controlled with amlodipine 5 mg [in Spanish]. *Rev Clin Esp.* 2005;205:418-424.
 35. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;86:1182-1187.
 36. Kohlmann O Jr, Kohlmann NE, Batista MC, et al. Brazilian multicenter study of efficacy and tolerability of amlodipine and enalapril combination in single and galenic formulation in the treatment of mild to moderate hypertension. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2000;22 (Suppl 4):1-16.
 37. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al, for the Office Versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-2415.
 38. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354:2368-2374.
 39. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(Suppl 1):169S-173S.
 40. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996;15:72-78.
 41. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al, for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol.* 1996;77:713-722.

Address correspondence to: Roberto Dischinger Miranda, MD, R. Estela 515, E-181. São Paulo SP 04011-002, Brazil. E-mail: roberto.miranda@uol.com.br