

Manidipina no Tratamento da Hipertensão Arterial Essencial Estágio I e II do Paciente com Sobrepeso ou Obesidade Andróide. Estudo Multicêntrico Brasileiro de Eficácia, Tolerabilidade e Efeitos Metabólicos

Oswaldo Kohlmann Júnior, Artur Beltrame Ribeiro
em nome dos investigadores do Estudo Brasileiro com Manidipina

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a eficácia anti-hipertensiva, efeitos metabólicos e tolerabilidade da manidipina no tratamento de hipertensos essenciais estágio I e II com sobrepeso ou obesidade do tipo andróide.

Métodos - Em estudo aberto, não comparativo, realizado em 11 centros brasileiros de pesquisa, 102 pacientes de ambos os sexos com sobrepeso ou obesidade central, foram tratados por 12 semanas com manidipina em dose única diária de 10 a 20mg e avaliadas pressão arterial, frequência cardíaca e a presença de eventos adversos. Ao final dos períodos placebo e de droga ativa foram obtidos os valores plasmáticos da glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides. Em 12 pacientes foi avaliada a sensibilidade à insulina.

Resultados - A manidipina reduziu a pressão arterial de $159 \pm 15 / 102 \pm 5$ mmHg para $141 \pm 15 / 90 \pm 8$ mmHg sem acarretar aumento da frequência cardíaca. A taxa de eficácia foi de 71,9% com 51,1% de normalização pressórica. Não foram observadas alterações significativas dos parâmetros metabólicos. A tolerabilidade da manidipina foi muito boa e no final do estudo 87,1% estavam livres de qualquer reação adversa.

Conclusão - A manidipina constitui opção adequada, altamente eficaz, livre de efeitos metabólicos e segura para tratamento de hipertensos estágios I e II com sobrepeso ou obesidade andróide.

Palavras-chave: manidipina, hipertensão arterial essencial, obesidade andróide

Hospital do Rim e Hipertensão - UNIFESP-EPM (São Paulo), Hospital das Clínicas - FMUSP (São Paulo), Hospital Pedro Ernesto - FCM-UERJ (Rio de Janeiro), Instituto de Previdência dos Servidores do Estado MG (Belo Horizonte), Hospital das Clínicas - FM-UNESP (Botucatu), Hospital das Clínicas - FM-UNICAMP (Campinas), Hospital das Clínicas - FM-UFP (Curitiba), Instituto de Cardiologia (Porto Alegre), Hospital das Clínicas - FM-UFBA (Salvador), Hospital Unicordis (Recife)
Correspondência: Oswaldo Kohlmann Jr - Hospital do Rim e Hipertensão / Disciplina de Nefrologia - Unifesp-EPM - Rua Borges Lagoa, 960 - 04038-002 - São Paulo - SP - E-mail: kohlmann@nefro.epm.br

Recebido em 9/5/01
Aceito em 13/6/01

Manidipine in the Treatment of Stage I and II Essential Hypertensive Patients with Overweight or Android Obesity. A Brazilian Multicentre Study of Efficacy, Tolerability and Metabolic Effects

Objective - To evaluate the efficacy, metabolic effects and tolerability of manidipine used in the treatment of stage I and II essential hypertensive patients with overweight or android obesity.

Methods - By an open-label, non comparative protocol in 11 Brazilian clinical research centers 102 hypertensive patients of both sexes with overweight or central obesity were treated with manidipine 10 to 20mg once daily for 12 weeks. Blood pressure, heart rate and adverse events were monitored. Fasting plasma glucose, total, HDL and LDL-cholesterol and triglycerides were determined at both placebo period and end of active treatment. Also in 12 patients, insulin sensitivity index was evaluated during placebo and manidipine treatment.

Results - Blood pressure was reduced from $159 \pm 15 / 102 \pm 5$ mmHg to $141 \pm 15 / 90 \pm 8$ mmHg with the treatment without any noticeable change in heart rate. Manidipine-efficacy rate was 71.9% with 51.1% of blood pressure normalization. No significant changes in metabolic parameters were noticed. Tolerability to manidipine was very high and at the last visit 87.1% of the treated patients were free of any adverse event.

Conclusion - Manidipine is an adequate, highly effective, exempt of metabolic effects and safe option for treatment of stage I and II essential hypertensive patients with overweight or android obesity.

Keywords: manidipine, essential hypertension, android obesity

Os antagonistas dos canais de cálcio, especialmente os da classe dos dihidropiridínicos, têm sido largamente utilizados no tratamento da hipertensão arterial devido, entre outras vantagens, à sua alta eficácia anti-hipertensiva¹⁻⁴.

São potentes vasodilatadores arteriais e induzem também natriurese sustentada de intensidade semelhante àquela obtida com doses habituais de diurético tiazídico^{5,6}.

Em decorrência destes mecanismos de ação, este grupo de drogas tem se mostrado particularmente eficaz, em hipertensos do tipo sensível ao sal, como hipertensos do grupo étnico negro, idosos e obesos^{4,7-9}.

Por outro lado, sobrepeso ou obesidade, especialmente aquela do tipo andróide, isto é, adiposidade predominantemente central, associa-se com muita frequência à hipertensão arterial, aumentando sobremaneira o risco cardiovascular dos pacientes¹⁰. Nesta entidade clínica, os principais mecanismos fisiopatogênicos que concorrem para a elevação da pressão arterial ou exacerbação do estado hipertensivo são a sensibilidade ao sal, a resistência à insulina e a hiperatividade simpática¹¹.

Devido às características os antagonistas de cálcio do tipo dihidropiridínicos são considerados agentes hipotensores de primeira linha para o tratamento destes pacientes, não somente pela sua alta eficácia em hipertensos do tipo dependente ao sal, mas também, por seu perfil metabólico neutro, não agravando desta maneira o distúrbio do metabolismo dos carboidratos e dos lípidos, muito frequente nesses pacientes^{12,13}.

A manipidina é um antagonista de cálcio de terceira geração, lipofílico, o que lhe garante um perfil de ação de 24h, apesar de uma meia vida plasmática relativamente curta, já que, pela alta lipossolubilidade, o composto é rapidamente retirado da circulação e liberado continuamente do tecido adiposo. Este perfil permite uma melhor tolerabilidade em comparação àqueles não lipofílicos^{14,15}.

Este composto tem se mostrado útil e de alta eficácia no tratamento de pacientes hipertensos, com diferentes graus de severidade do estado hipertensivo, em pacientes idosos ou de meia idade, e mesmo em pacientes com doenças associadas, como diabetes e nefropatias¹⁶⁻²⁰.

Nesses diferentes estudos além da alta eficácia, a manipidina tem se mostrado uma droga de alta tolerabilidade, acarretando uma baixa frequência de eventos adversos.¹⁶⁻²⁰ Além disto, tem sido demonstrado, tanto no âmbito experimental quanto em alguns trabalhos clínicos, que a manipidina tem uma ação benéfica sobre a hemodinâmica renal, diminuindo a pressão do capilar glomerular, como consequência da diminuição das resistências, tanto da arteríola aferente quanto da eferente, conferindo a este composto um aspecto de nefroproteção^{18,21,22}. Este efeito sobre a hemodinâmica renal pode inclusive facilitar e potencializar sua eficácia anti-hipertensiva em pacientes com hipertensão arterial sensível ao sal, como por exemplo, hipertensos obesos.

O objetivo do presente estudo foi de avaliar através de um protocolo multicêntrico, a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade e os efeitos sobre os metabolismos dos carboidratos e dos lipídeos da manipidina administrada por um período de 12 semanas, em tomada única diária e em doses crescentes para pacientes hipertensos essenciais estágios I e II da Organização Mundial da Saúde e com sobrepeso ou obesidade do tipo andróide (central).

Métodos

Foram estudados 102 pacientes hipertensos essenciais estágios I e II da Organização Mundial da Saúde com pressão arterial diastólica na posição sentada entre 95 e 115mmHg e pressão arterial sistólica <180mmHg, após quatro semanas de retirada da medicação anti-hipertensiva prévia e com sobrepeso ou obesidade do tipo andróide (central) definidos como índice massa corporal entre 27 e 35kg/m² e relação cintura-quadril >0,95 para homens e >0,85 para mulheres. O estudo foi realizado em 11 centros de pesquisa clínica.

Os pacientes incluídos no estudo eram de ambos os sexos, 78 mulheres e 24 homens; com idade de 50,4±7,4 (variação entre 27 e 63) anos e 51% eram do grupo étnico branco, 12,7% negro e 36,3% mestiço.

Foram excluídos do estudo pacientes com as seguintes características: hipertensão arterial severa ou secundária; diabetes mellitus, clinicamente manifesto; obesidade mórbida (IMC >35kg/m²); com insuficiência cardíaca; infarto do miocárdio, revascularização coronariana ou acidente vascular encefálico nos últimos seis meses; com angina instável, arritmias cardíacas ou bloqueio atrioventricular; pacientes hepatopatas; com insuficiência renal; além de pacientes com discrasias sangüíneas e história de hipersensibilidade a qualquer droga da classe dos antagonistas de canais de cálcio, e excluídas as mulheres em idade fértil, que não faziam uso de método anticoncepcional medicamente aceitável, e mulheres grávidas ou em fase de amamentação.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das respectivas instituições a que pertenciam cada centro envolvido. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informado. O protocolo deste estudo foi aberto, não comparativo e multicêntrico.

O estudo teve uma duração total de 16 semanas com visitas à clínica a cada quatro semanas. Nas quatro semanas iniciais, os pacientes foram tratados com placebo para estabelecimento do período basal. Após esse período, passaram a receber manipidina na dose inicial de 10mg administrada uma vez ao dia. Nas visitas subsequentes, se a pressão arterial diastólica na posição sentada se mantivesse acima de 90mmHg a dose diária de manipidina era reajustada para 20mg administrados em tomada única.

A pressão arterial e a frequência cardíaca na posição sentada, o peso corporal e a presença de eventos adversos de todos os pacientes foram registrados no período de inclusão (semana -4), ao final do período de placebo (semana 0) e após 4, 8 e 12 semanas do início do tratamento ativo com manipidina. Os valores registrados da pressão arterial e da frequência cardíaca representam a média de três medidas consecutivas determinadas na posição sentada após um período de repouso de 10min e em condições técnicas apropriadas com observação rigorosa das normas para a medida da pressão arterial estabelecidas pelo III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial e Guia 1999 para o Tratamento da Hipertensão Arterial da Organização Mundial de Saúde e Sociedade Internacional de Hipertensão^{8,9}.

Ao final do período de placebo (semana 0) e na última visita (semana 12) foi coletado, em todos os pacientes estudados, sangue para determinação dos níveis glicêmicos em jejum e dos valores plasmáticos do colesterol total e das frações LDL e HDL e dos triglicérides.

Além disso em 12 pacientes realizamos no período basal (semana 0) e ao final do estudo um teste de tolerância à glicose oral com determinação da glicemia e insulinemia de jejum e aos 30, 60, 90 e 120min após a sobrecarga de glicose. De posse desses valores foram calculados as áreas sob a curva da glicemia (ACG) e da insulinemia (ACI) e o índice de sensibilidade à insulina (IS) através da fórmula $IS = 10.000 / ACG \times ACI$.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados o teste t de Student pareado e a análise de variância conforme apropriados.

Resultados

Completaram o estudo 93 pacientes, sendo que das nove descontinuações prematuras do estudo, apenas duas foram devidas à falha terapêutica e um a efeito adverso intenso. As restantes decorreram de falta de aderência ao tratamento em quatro casos e de perda de seguimento (abandono) em dois casos.

Não foram observadas variações significativas do peso corporal e, portanto, do índice de massa corporal durante todo o estudo, sendo os valores médios desses parâmetros no período placebo $78,5 \pm 9,1$ kg e $31,1 \pm 2,3$ kg/m² e ao final do estudo $77,8 \pm 8,9$ kg e $30,9 \pm 2,5$ kg/m², respectivamente.

Ao final da 12ª semana de tratamento 83 dos 93 pacientes que finalizaram o estudo vinham recebendo manipidina na dose 20mg/dia em uma única tomada. Nos 10 pacientes restantes a dosagem da manipidina era de 10mg/dia.

O comportamento da pressão arterial de consultório durante este estudo encontra-se representado na figura 1. A média da pressão arterial ao final do período placebo era $159 \pm 15 / 102 \pm 5$ mmHg. Observa-se uma redução progressiva e significativa dos valores pressóricos sistólicos e diastólicos, já a partir da 4ª semana de tratamento, atingindo ao final

do estudo valores de $141 \pm 15 / 90 \pm 8$ mmHg, com uma redução média de 17,8mmHg na pressão arterial sistólica e de 11,9mmHg na pressão arterial diastólica.

Na tabela I apresentamos a taxa de eficácia anti-hipertensiva da manipidina neste estudo. Para esta análise foram incluídos os resultados de 96 pacientes, sendo excluídos os casos de descontinuação prematura por falta de aderência ou abandono. Observa-se que 49 dos 96 pacientes (51,1%) tiveram a sua pressão arterial normalizada com o uso da manipidina. Em 20 pacientes (20,8%), apesar de não se obter normalização pressórica, houve uma redução da pressão arterial diastólica ≥ 10 mmHg e esses pacientes considerados responsivos. Assim, o tratamento com manipidina foi considerado eficaz em 69 dos 96 pacientes tratados, perfazendo assim uma taxa de eficácia anti-hipertensiva da ordem 71,9%. Em 20 pacientes, observamos uma resposta intermediária com redução da pressão arterial diastólica entre 5 e 10mmHg. É importante notar ainda na tabela I que, em

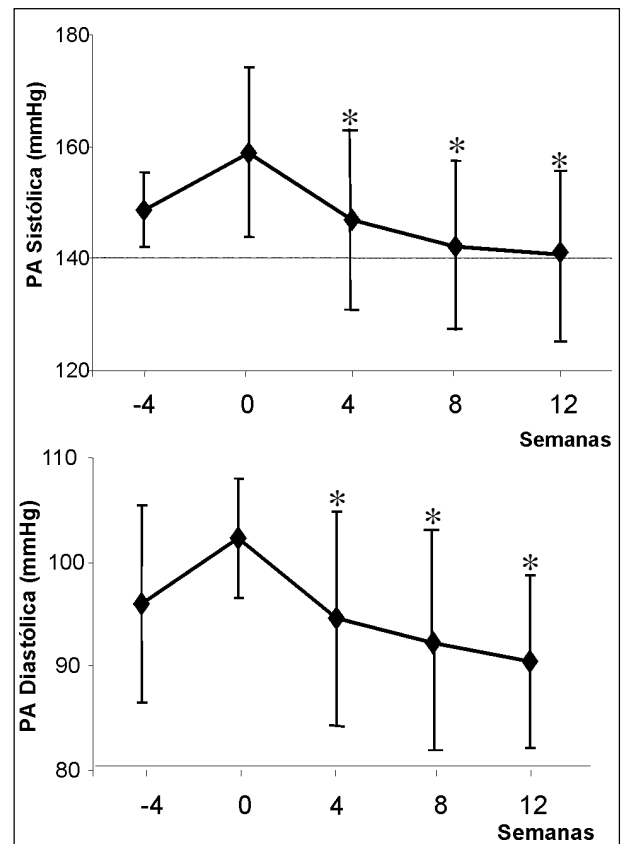


Fig. 1 - Efeitos sobre a pressão arterial: painel superior - sistólica (PAS); painel inferior - diastólica (PAD); * p<0,05 vs semana 0.

Tabela I - Eficácia anti-hipertensiva absoluta e relativa (n=96)

Normalização (PAD <90mmHg)	49 (51,1%)
Responder (ΔPAD ≥10mmHg)	20 (20,8%)
Eficácia anti-hipertensiva	69 (71,9%)
Resposta intermediária (5 ≤ΔPAD <10mmHg)	20 (20,8%)
Sem resposta	7 (7,3%)

apenas sete pacientes (7,3% da amostra), o tratamento com a manipidina não determinou nenhum grau de redução da pressão arterial, sendo que somente para dois pacientes foi necessária a interrupção prematura do estudo por falha terapêutica.

Não foram observadas variações significativas da frequência cardíaca tanto nas fases iniciais do tratamento com manipidina quanto ao final do estudo. Assim os valores médios deste parâmetro ao final do período placebo, na 4ª, 8ª e 12ª semanas de tratamento foram, respectivamente, 76 ± 9 bpm; 76 ± 10 bpm; 75 ± 9 bpm e 75 ± 9 bpm.

O valor médio da glicemia de jejum de todos os pacientes, no período de placebo, foi de $101,5 \pm 14,4$ mg/dl e não se modificou, significativamente, com o tratamento, sendo registrado na 12ª semana de estudo valor médio de $101,7 \pm 15,7$ mg/dl.

A figura 2 apresenta os valores médios de parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono avaliados no período placebo e ao final do tratamento com a manipidina em 12 pacientes. Na parte superior do gráfico estão apresentados os valores médios da glicemia (painel esquerdo) e da insulinemia (painel direito) durante o teste de tolerância oral à glicose. Podemos observar que o tratamento com manidi-

pina não se acompanhou de modificações significativas da resposta glicêmica e insulinêmica dos pacientes durante uma sobrecarga oral de glicose. Na parte inferior do gráfico à esquerda estão apresentados os valores médios das áreas sob as curvas de glicose e insulina e à direita os índices de sensibilidade à insulina calculada a partir dessas áreas, tanto no período de placebo como sob o tratamento com manipidina. Podemos observar que o índice de sensibilidade à insulina no período placebo da ordem de $5,45 \pm 3,12$ $\text{mg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$, e não se modificou com tratamento, com valor médio na 12ª semana de $5,42 \pm 3,02$ $\text{mg}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$.

A figura 3 apresenta os valores médios dos lipídeos plasmáticos determinados na fase de placebo e ao final do período de tratamento ativo. No período de placebo, os valores do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides eram, respectivamente, 219 ± 45 mg/dl, 141 ± 40 mg/dl, 47 ± 12 mg/dl e 147 ± 68 mg/dl. Nenhum destes parâmetros foi alterado, significativamente, durante o tratamento com a manipidina.

No período placebo, 24 eventos adversos foram relatados por 16 pacientes (15,7% da população). A incidência de eventos adversos durante o tratamento com a manipidina não diferiu, significativamente, daquela do período placebo.

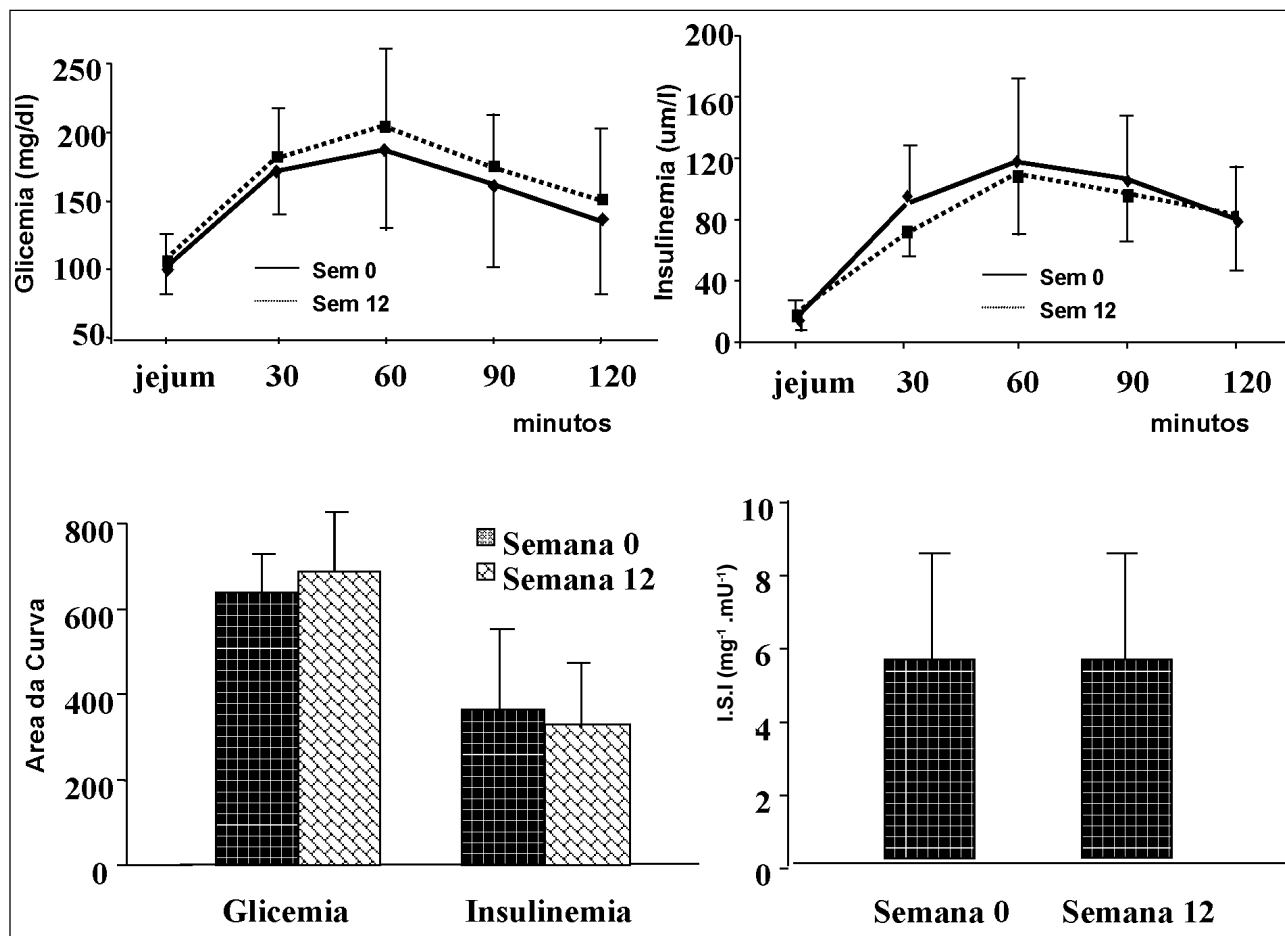


Fig. 2 - Efeito sobre o metabolismo glicídico: teste de tolerância oral à glicose (TTGO); painéis superiores: esquerdo - curva glicêmica; direito - curva insulinemia; painéis inferiores: esquerdo - áreas sob as curvas glicêmica e insulinêmica; direito - índices de sensibilidade à insulina.

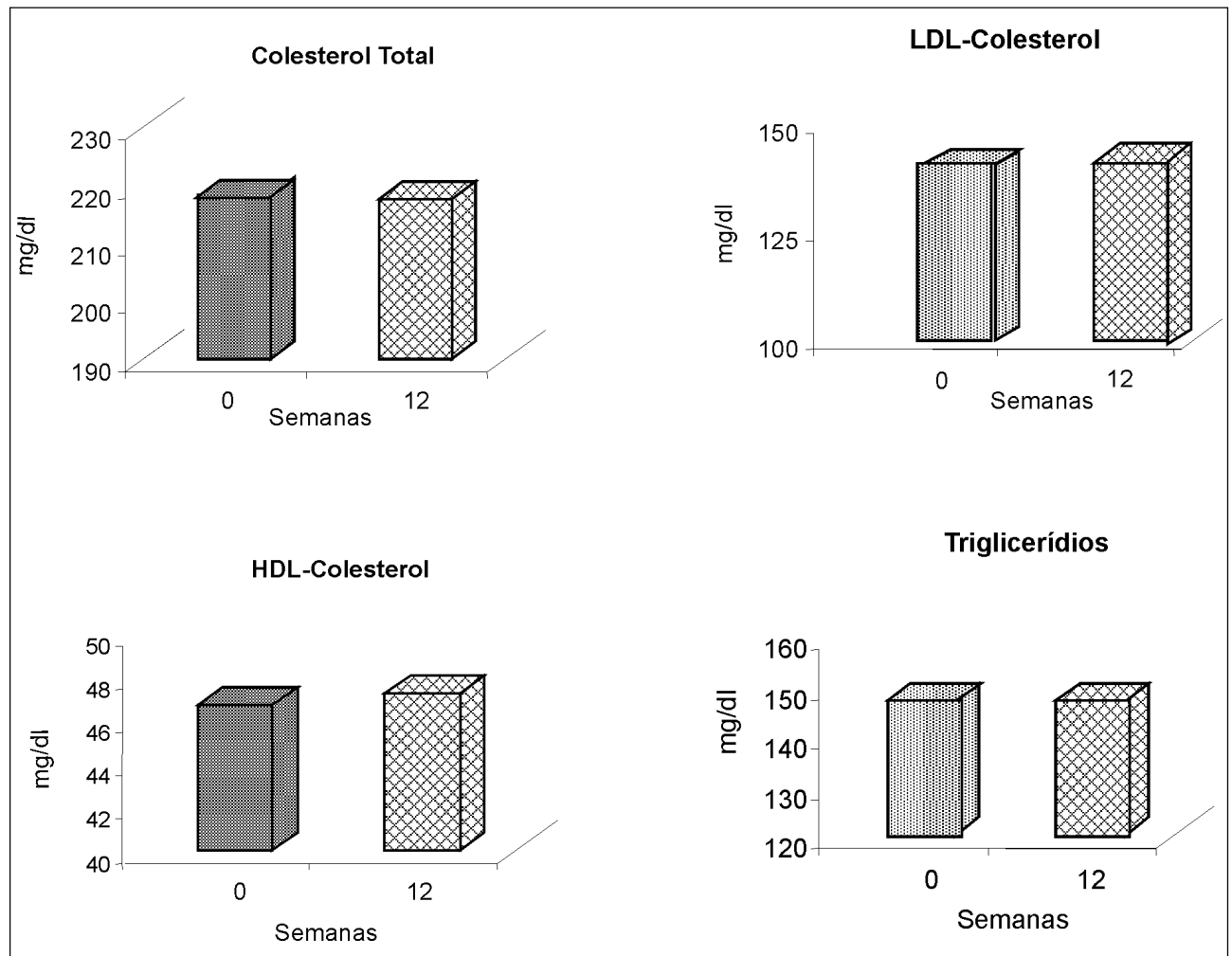


Fig. 3 - Efeito sobre os lípides plasmáticos; painéis superiores: esquerdo - colesterol total; direito - LDL-colesterol; painéis inferiores: esquerdo - HDL-colesterol; direito - triglicérides.

Assim, com o uso da manipidina foram relatados: 19 eventos adversos por 14 (14,3%) pacientes na 4ª semana de tratamento; 14 eventos em 13 (13,5%) pacientes na 8ª semana do estudo e, ao final do estudo, 12 eventos adversos por 12 (12,9%) pacientes (fig. 4 – painel superior). Na 12ª semana de tratamento 87,1% dos pacientes sob tratamento com manipidina estavam livres de eventos adversos. (fig. 4 – painel inferior).

Os principais eventos adversos com suas respectivas freqüências encontram-se na tabela II, onde foi comparada, também, a incidência de cada evento adverso durante o tratamento ativo com a relatada no período de placebo. Observa-se que os eventos adversos mais freqüentes foram: cefaléia, edema de membros inferiores, palpitação/taquicardia e rubor facial em incidências muito próximas a observada durante o período de placebo. É importante ressaltar a baixa incidência de edema de membros inferiores, que atingiu menos do que 6% da população tratada, sendo que no período placebo, quase 3%, já se queixavam desta manifestação clínica.

Os eventos adversos foram na maioria dos casos de

intensidade leve (66%) a moderada (21%) e de curta duração (até 10 dias em 89% dos eventos). Somente em 11% dos casos, os eventos adversos foram considerados intensos. Mesmo assim, somente em um paciente foi necessária a interrupção prematura do estudo em decorrência de evento adverso intenso (palpitação e rubor facial).

Discussão

Nossos resultados obtidos em estudo multicêntrico demonstram que a manipidina tem alta eficácia anti-hipertensiva (cerca de 72%), quando administrada como monoterapia em tomada diária única e em doses crescentes para pacientes hipertensos essenciais estágios I e II com sobrepeso ou obesidade do tipo andróide. Mais da metade dos pacientes tratados teve a sua pressão arterial controlada e em apenas sete pacientes a manipidina não acarretou qualquer grau de redução da pressão arterial. Esta observação é de alta relevância clínica pois com relativa freqüência nos pacientes hipertensos e com sobrepeso ou obesidade é necessário empregar associações de anti-

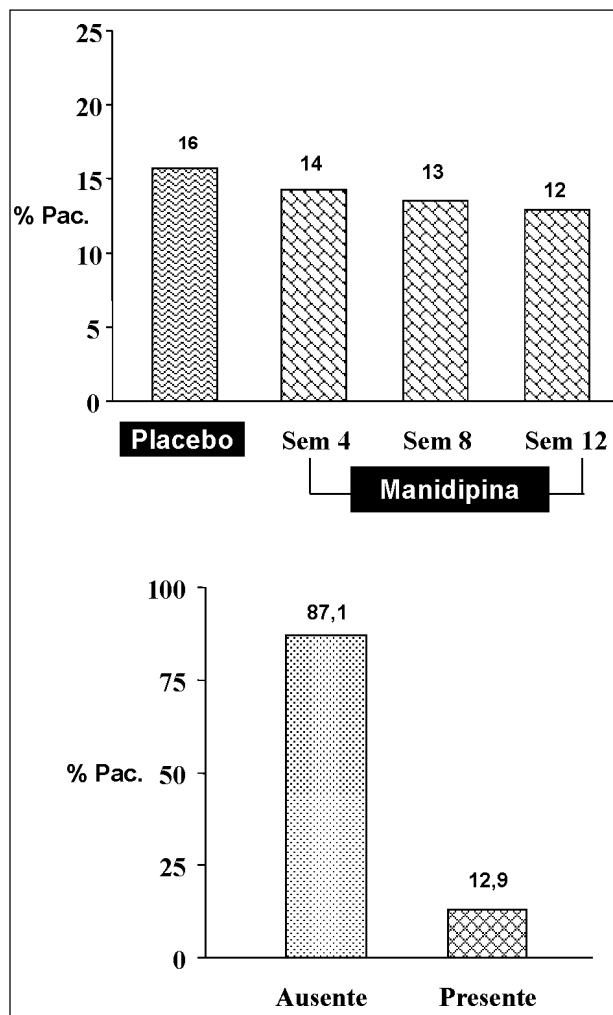


Fig. 4 - Eventos adversos; painel superior: frequência de eventos adversos no período placebo e durante o tratamento com a manipidina; painel inferior: incidência de eventos adversos na 12ª semana de tratamento.

hipertensivos para que a pressão arterial se reduza de forma significativa^{7-9,12,13}.

A associação de hipertensão arterial e sobrepeso ou obesidade especialmente do tipo andróide, é muito freqüente na prática clínica e é de alto risco cardiovascular^{10,11}. Assim, preconiza-se, nessa situação, rigor no controle da pressão arterial, visando redução do risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares^{8,9,12,13}. Portanto, com base em nossos resultados, a manipidina coloca-se também, como boa opção para o tratamento deste tipo de paciente por sua alta eficácia anti-hipertensiva. São raros na literatura estudos com os demais antagonistas dos canais cálcio, dirigidos, especificamente, ao tratamento de pacientes hipertensos com sobrepeso ou obesidade andróide.

Distúrbios metabólicos tais como dislipidemia, resistência à insulina e intolerância a glicose, são freqüentemente encontrados no paciente hipertenso, em especial naqueles com sobrepeso ou obesidade^{10,11,23,24}. Esses distúrbios constituem per se fatores de risco cardiovascular indepen-

dentos e potencializam o risco acarretado pela hipertensão arterial. Assim, quando da escolha de um anti-hipertensivo, devemos ter em conta a probabilidade do agente induzir ou exacerbar distúrbios metabólicos, uma vez que esses efeitos podem limitar o benefício cardiovascular do controle da pressão arterial.

Nossos resultados demonstram que, também no paciente hipertenso com sobrepeso ou obesidade central, a manipidina não induz distúrbios do metabolismo glicídico ou lipídico. Estes dados confirmam observações prévias dos efeitos metabólicos da manipidina em outros estados hipertensivos^{19,25,26} e demonstram pela primeira vez que esta droga não interfere na sensibilidade à insulina.

Um terceiro aspecto importante de nosso estudo refere-se ao perfil de tolerabilidade da manipidina. Observamos uma baixa incidência de eventos adversos que não diferiu, significativamente, da frequência de reações adversas registrada durante as primeiras quatro semanas do estudo, quando os pacientes receberam placebo. Mais ainda, as reações adversas registradas durante o período de tratamento ativo com a manipidina, na imensa maioria das vezes, foram de intensidade leve a moderada e transitórias. Apenas um paciente foi retirado do estudo em decorrência de evento adverso intenso.

Nossos resultados confirmam observações prévias que denotam a excelente tolerabilidade da manipidina^{16-20,22,25,26} e expandem estas observações para a situação de pacientes de maior risco cardiovascular, como os participantes de nosso estudo que, além da hipertensão arterial, apresentavam sobrepeso ou obesidade do tipo andróide.

Dentre os eventos adversos relatados, os mais freqüentes foram aqueles habitualmente encontrados, quando utilizamos um antagonista dos canais de cálcio dihidropiridínico, como cefaléia, rubor e calor facial, taquicardia, palpitações e edema de membros inferiores e que têm como um dos mecanismos fisiopatogênicos a estimulação simpática secundária que se segue ao emprego desta classe de hipotensores. Os resultados de nosso trabalho demonstram que a frequência desses eventos com a manipidina foi muito inferior àquela habitualmente descrita com os demais antagonistas de cálcio dihidropiridínico, indicando possivelmente, uma menor estimulação secundária do sistema nervoso simpático de nossos pacientes. Aliás,

Tabela II - Principais eventos adversos (frequência absoluta e percentual)

Evento adverso	Placebo	Manipidina
Cefaléia	7 (6,9%)	10 (9,8%)
Edema de membros inferiores	3 (2,9%)	6 (5,9%)
Palpitação - taquicardia	0 (0,0%)	5 (4,9%)
Rubor Facial	0 (0,0%)	3 (2,9%)
Dor articular	1 (1,0%)	3 (2,9%)
Tontura	2 (1,9%)	2 (1,9%)
Precordialgia	2 (1,9%)	2 (1,9%)

tem sido demonstrado por outros autores que o emprego da manipidina não se acompanha de aumento da atividade simpática diferente do observado com amlodipina e felodipina^{27,28}.

De particular interesse são as análises da incidência e da intensidade do edema de membros inferiores quando utilizamos um antagonista de cálcio, uma vez que este evento adverso determina, com certa frequência, abandono do tratamento.

Neste estudo, apesar da maioria dos pacientes estar utilizando a dose máxima preconizada de manipidina (20mg), observamos uma frequência de edema de membros inferiores inferior a 6%. Esta taxa é cerca de 5 a 6 vezes menor à incidência deste evento relatada na literatura, quando foi utilizada dose máxima de alguns antagonistas de cálcio, como amlodipina 10mg ou nifedipina 60mg onde a incidência de edema variou entre 30 a 45% da população tratada^{28,29}. Além da baixa incidência, a intensidade do edema de membros inferiores em nossos pacientes foi leve a moderada e nenhum teve seu tratamento interrompido em decorrência desse evento.

Uma explicação plausível para a baixa incidência e intensidade do edema de membros inferiores observada com a manipidina é decorrente do fato desta droga dilatar o lado arterial e também o venoso do capilar periférico, diminuindo assim a pressão hidráulica do capilar, o que tem sido demonstrado por autores que mediram o volume e a pressão intersticial da perna de pacientes tratados com a manipidina ou amlodipina²⁸⁻³⁰. Concorre para facilitar a venodilatação capilar a ausência de estimulação simpática secundária²⁷,

uma vez que sabemos que as catecolaminas são potentes vasoconstritores.

O bom perfil de tolerabilidade da manipidina constatado em nosso estudo é altamente relevante para a adesão ao tratamento, uma vez que o aparecimento de reação colateral é razão freqüente de abandono ao tratamento.

Em resumo, nossos resultados demonstraram que a manipidina em monoterapia mostrou-se de alta eficácia no tratamento de pacientes hipertensos e com sobrepeso ou obesidade andróide, sem acarretar alterações do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos e com excelente perfil de tolerabilidade, contribuindo para que a droga possa ser considerada uma boa e adequada opção para o tratamento de pacientes hipertensos com sobrepeso ou obesidade.

Investigadores

Nácia E. B. Kohlmann, Décio Mion Jr., Kátia Ortega, Roberto J. S. Franco, Rita C. Athanásio, João Carlos Rocha, Augusto T. Rocha, Eduardo Abib - (SP); Wille Oigman, Andrea Brandão, Ayrton P. Brandão, Maria Eliane C. Magalhães - (RJ); José Márcio Ribeiro - (MG); Rogério A. Mulinari, Michelle O. Mota - (PR); Altamiro R. Costa - (RS); Maria D. Acioli de Lima (BA); Edgar P. Mello (PE).

Agradecimentos

Para o desenvolvimento deste estudo multicêntrico, os centros de pesquisa participantes receberam apoio financeiro institucional do Laboratório Farmalab-Chiesi Ltda.

Referências

1. Epstein M. Calcium antagonists in management of hypertension. In: Epstein M, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. Philadelphia: Hanley Belfus Inc., 1992: 213-30.
2. Alderman MH, Cohen H, Roque R, Madhavan S. Effect of long acting and short acting on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594-8.
3. Zanchetti A. Expanding the role of calcium antagonists in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(suppl II): S18-S21.
4. Zanchetti A. Current positions of calcium antagonist in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(suppl 3): S11-S15.
5. Zanchetti A, Leonetti G. Natriuretic effects of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(suppl 4): S33-S7.
6. Bauer JH, Sunderrajan S, Reams G. Effects of calcium entry blockers on renin-angiotensin system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition. *Am J Cardiol* 1985; 56: 62H-7H.
7. Kaplan NM. Treatment of Hypertension: Drug Therapy. In: Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; chap 7: 191-280.
8. III Consenso Brasileiro de Hipertensão. *Rev Bras Clín Terap* 1998; 24: 231-72.
9. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypert* 1999; 17: 151-83.
10. Depres JP, Moojani S, Lupien PJ, Tomblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 451-97.
11. Reaven GM, Lithel H, Landsberg GL. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-82.
12. Bakris GL, Weir MR, Sowers JR. Therapeutic challenges in the obese diabetic patient with hypertension. *Am J Med* 1996; 101(suppl 3 A): S33-S46.
13. Ribeiro AB, Zanella MT, Kohlmann Jr O. Tratamento da hipertensão arterial. In: Ribeiro AB. *Atualização em Hipertensão Arterial - Clínica, Diagnóstico e Terapêutica*. São Paulo: Atheneu 1996: 193-223.
14. Deroubaix X, Lins RL, Lens S, et al. Single dose pharmacokinetics of manipidipine in hepatic impaired and healthy controls. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 386-91.
15. Iimura O, Shimamoto K, Sapporo MD. Efficacy and mode of action of manipidipine: a new calcium antagonist. *Am Heart J* 1993; 125: 635-41.
16. Fogari R, Zoppi A, Lusardi P, Mugellini A. Efficacy and tolerability of manipidipine in the long-term treatment of mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure* 1996; 5(Suppl 5): 24-8.
17. Fogari R, Zoppi A, Lusardi P, Preti P, Poletti L, Mugellini A. Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring of efficacy of manipidipine hydrochloride 10, 20 and 40mg once daily as compared to placebo in treating mild to moderate essential hypertension: A double-blind randomized parallel group, placebo-controlled study. *Blood Pressure* 1996; 5(suppl 5): 16-23.
18. Mizuno K, Haga H, Takahashi M, Fukuchi S. Evaluation of Manipidipine

- hydrochloride, a new calcium antagonist in the treatment of hypertensive patients with renal disease. *Curr Ther Res* 1992; 52: 248-53.
19. Mancia G, Omboni S, Agabiti-Rosei E, et al. Antihypertensive efficacy of manipidine and enalapril in hypertensive diabetic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 926-31.
 20. Ogiwara T. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens* 2000; 13: 461-7.
 21. Takabatake T, Ohta H, Sasaki T, et al. Renal effects of manipidine hydrochloride. A new calcium antagonist in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 321-5.
 22. Maki M, Kawamura H, Hara K, Mitsubayashi H, Suzuki K, Itou S, Usui W, Yasugi T. The effect of manipidine on renal hemodynamics in essential hypertensive patients: responses to acute stress. *Blood Pressure* 1992; 1(suppl 3): 106-13.
 23. Weber MA, Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *Am J Med* 1991; 91(1 A): 4S-10S.
 24. Ferranini E, Buzzigolli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 335-35.
 25. Saku K, Zhang B, Hirat K, et al. Effects of manipidine and delapril on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in patients with mild to moderate essential hypertension: a randomized trial with one-year follow-up. *Clin Ther* 1992; 14: 813-20.
 26. Crivaro M, Celentano A, Palmieri V, et al. Mild arterial hypertension and impaired glucose tolerance: short-term effects of manipidine hydrochloride. *Adv Ther* 1996; 13: 365-72.
 27. Fogari R, Corradi L, Zoppi A, et al. Effects of different dihydropyridine calcium antagonist on plasma norepinephrine in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(4-Part 2): 118A-Abs D032.
 28. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Manipidine has less oedematogenous potential than amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18(suppl2): S154-S155-Abs P3.15.
 29. van Hamersvelt HW, Kloke HJ, de Jong DJ, Koene RAP, Huysmans FTM. Oedema formation with the vasodilators nifedipine and diazoxide: direct local effect or sodium retention. *J Hypertens* 1996; 14: 1041-45.
 30. Valentin JP, Ribstein J, Halimi JM, Minram A. Effect of different calcium antagonists on transcapillary fluid shift. *Am J Hypertens* 1990; 3: 491-5.