

# LERCANIDIPINO: EFICÁCIA E ÓTIMA ADERÊNCIA TERAPÊUTICA

Coleção Entrevistas com Especialistas  
Dra. Andréa Brandão



# Adesão ao tratamento da hipertensão arterial: a importância da escolha de um fármaco bem tolerado

A presente edição da Entrevistas com Especialistas (EE), inclui a entrevista exclusiva com a Dra. Andréa Brandão, selecionada pelo Laboratório Medley.

O departamento Editorial da SIIC realizou a supervisão científica, adequação, aplicação literária e desenhos desta versão impressa que produz com fidelidade os conceitos transmitidos pela Dra. Andréa Brandão.

A entrevista está em SIIC Data Base em março de 2016. Coleção Entrevistas com Especialistas (EE), Registro Nacional de Propriedade Intelectual. Feito pelo depósito que estabelece a Lei Nº 11.723.



**Andréa Brandão - CRM RJ 5249672-3**

- Professora Associada de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
- Coordenadora do Setor de Hipertensão Arterial – Cardiologia – Faculdade de Ciências Médicas – UERJ
- Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC 2006-2007

## 1. A maioria dos pacientes com hipertensão arterial recebe tratamento? A não aderência terapêutica é um problema importante a ser considerado no tratamento dessa doença?

A hipertensão arterial (HA) tem altíssima prevalência e apresenta forte relação com a ocorrência de desfechos cardiovasculares e mortalidade<sup>1,3</sup>. Seu tratamento diminui significativamente o risco cardiovascular associado<sup>1,2</sup>. Entretanto, as taxas de conhecimento, tratamento e controle da HA ainda são muito baixas, o que contribui significativamente para as altas taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>1,4</sup>. O *Prospective Urban Rural Epidemiology Study* (Pure) envolveu 160.000 indivíduos de dezessete países com diferentes níveis socioeconômicos. No geral, apenas 40,6% dos hipertensos estavam tratados e 13,2%, controlados<sup>5</sup>.

A adesão ao tratamento é um dos principais desafios na abordagem da HA e é definida como o grau de coincidência entre a prescrição e o comportamento dos pacientes<sup>1,2,4</sup>, seja no uso da medicação, seja na implementação e manutenção de hábitos de vida saudáveis, seja no comparecimento às consultas médicas. Em relação ao tratamento com fármacos, a falha no uso do medicamento, seja por alguns dias ou perda de determinadas tomadas, bem como a não obediência às doses prescritas e aos horários das tomadas são situações comumente observadas. Além disso, a persistência é baixa. Estima-se que, no primeiro ano, cerca de 40% dos pacientes abandonam o tratamento, e esse nível pode chegar a 60% dos casos, quando se fala dos pacientes que estão há dez anos em tratamento<sup>6</sup>. Portanto, a adesão ao tratamento é fundamental para garantir o sucesso do tratamento anti-hipertensivo, que se dá pela redução da pressão arterial (PA) e pela proteção contra desfechos cardiovasculares.

## 2. Quais fatores estão envolvidos na má aderência terapêutica dos pacientes com hipertensão arterial?

Vários fatores estão envolvidos, no entanto, os que mais se destacam são a complexidade do esquema

terapêutico e a ocorrência de eventos adversos<sup>4</sup>. Frequentemente, a hipertensão arterial é assintomática, o que dificulta o entendimento pelo paciente da necessidade do uso contínuo de medicamentos. Isso aumenta muito o impacto indesejável de um evento adverso. Entre outros fatores, encontram-se os relacionados à informação que o paciente tem sobre a doença, a suas motivações, a crenças e ao nível socioeconômico e educacional. Além disso, há aqueles que se referem ao sistema de saúde e a seus profissionais de saúde, representados pela dificuldade de acompanhamento de sua saúde por esse profissional e à má relação médico-paciente, bem como o custo dos medicamentos, que também pode influenciar na adesão ao tratamento<sup>1,2</sup>. A análise do conjunto desses fatores é de grande importância para que eles sejam abordados da melhor maneira possível. A abordagem multidisciplinar tem mostrado vantagens nesse aspecto, pois permite uma intervenção mais ampla nesses aspectos<sup>1,2</sup>.

## 3. A aderência terapêutica pode ser considerada um processo dinâmico, ou seja, um mesmo paciente pode apresentar períodos de boa aderência e períodos de baixa aderência terapêutica? Quais os fatores envolvidos nesse processo?

Sim, é fato que um mesmo paciente pode variar seu comportamento em relação ao tratamento anti-hipertensivo, alternando fases boas e más de adesão à terapia<sup>1,2,4</sup>. Todo o contexto de vida do paciente pode interferir e o médico assistente deve estar atento a esses aspectos, procurando sempre reforçar a necessidade e a importância da manutenção de uma adequada adesão ao tratamento. Uma situação frequente de flutuação no padrão de adesão ao tratamento é aquela em que o paciente utiliza corretamente a medicação nos dias próximos à consulta médica, a chamada "adesão do avental branco", que não se mantém em longo prazo<sup>4</sup>. A suspeita desse tipo de situação pode indicar o registro de medidas de PA fora do consultório através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial 24 h



ou das Medidas Domiciliares da PA, cuja finalidade é verificar se o tratamento está garantindo o controle adequado da pressão<sup>1,2,7</sup>.

#### 4. Quais os fatores mais comumente associados ao abandono do tratamento?

A taxa de persistência ao tratamento anti-hipertensivo declina com o tempo e a maior redução desta taxa ocorre entre seis e oito meses de tratamento<sup>4</sup>. No entanto, a persistência ao tratamento declina progressivamente ao longo dos anos<sup>6</sup>, sendo hoje um desafio importante para alcançar o benefício do tratamento anti-hipertensivo. A falta de eficácia e a presença de eventos adversos<sup>4</sup> são as principais razões para abandono do tratamento. Entre as características que mais se associam à falta de persistência ao tratamento estão: indivíduos que não seguem adequadamente a prescrição médica, perdem algumas tomadas da medicação, passam alguns dias sem ela ou alteram com frequência a dose ou o horário das tomadas das medicações<sup>4</sup>. Por outro lado, pacientes com 65 anos ou mais, do gênero feminino, ou que tomam uma única dose diária de determinado(s) medicamento(s) tendem a persistir mais no tratamento<sup>4</sup>. Assim, o esquema terapêutico deve ser eficaz e bem tolerado, e mais, quanto menor o número de medicamentos e de tomadas ao dia, maiores são as chances de adesão e persistência ao tratamento<sup>1,2</sup>.

#### 5. Quais as principais diferenças entre o lercanidipino e os demais antagonistas do canal de cálcio?

Lercanidipino é um antagonista dos canais de cálcio diidropiridínico de terceira geração, com efeitos colaterais bem melhores que os demais componentes da classe, em especial no que diz respeito à menor incidência de edema periférico<sup>4</sup>. Sua ação se caracteriza pelo bloqueio competitivo do influxo de cálcio por antagonismo aos canais de cálcio do tipo L. Sua principal diferença em relação a outros compostos diidropiridínicos é a alta lipofilicidade, o que permite maior penetração em membranas celulares hidrofóbicas e mesmo em células musculares lisas circundadas por placas ricas em colesterol. Por ser um composto altamente lipofílico, o lercanidipino age por 24 horas e promove relaxamento prolongado da musculatura lisa vascular, de início lento, o que não provoca taquicardia reflexa nem outros efeitos secundários à ativação simpática. Seu mecanismo de ação resulta em vasodilatação periférica e coronariana, mantendo reduzida a pressão arterial. Essa eficácia anti-hipertensiva foi demonstrada em diferentes perfis de pacientes, incluindo os de alto risco cardiovascular e aqueles com aterosclerose difusa<sup>4</sup>.

#### 6. O uso do lercanidipino se associa a efeitos adversos metabólicos, como aumento do risco de diabetes, como acontece com os diuréticos e os betabloqueadores?

De uma forma geral, os antagonistas dos canais de cálcio são metabolicamente neutros e não alteram os valores dos lipídeos séricos nem reduzem a sensibilidade à insulina, que aumenta o risco de diabetes, o que pode

ocorrer com os diuréticos e betabloqueadores. Estudos clínicos têm demonstrado maior incidência de diabetes nos hipertensos tratados com essas duas últimas classes de fármacos enquanto mostram maior proteção metabólica com o uso dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e com os antagonistas dos canais de cálcio<sup>1,2</sup>. Um bom exemplo é o estudo Ascot<sup>8</sup>, que comparou o uso de anlodipino + perindopril com atenolol + diurético bendroflumetiazida em hipertensos de alto risco cardiovascular. O grupo que usou atenolol + diurético tiazídico apresentou risco significativamente mais elevado de diabetes do que aquele cujo tratamento foi feito à base de anlodipino + perindopril<sup>9</sup>. Mais ainda, o estudo Accomplish<sup>10</sup> mostrou 21% de redução de mortalidade e morbidade cardiovasculares nos pacientes diabéticos tratados com anlodipino + benazepril quando comparado à combinação hidroclorotiazida + benazepril. Essa redução de risco foi maior do que na população não diabética do estudo, o que indica o benefício maior do uso de um antagonista de cálcio do que o de um diurético em associação ao benazepril nesse contexto clínico do diabetes melito.

#### 7. O uso dos antagonistas do canal de cálcio é limitado pela ocorrência frequente de edema periférico, que pode ocorrer em até mais de 20% dos pacientes tratados com anlodipino. O lercanidipino causa menos edema periférico que os demais fármacos da sua classe?

De fato, o estudo Ascot revelou uma incidência de 23% de edema com o uso de anlodipino. Já o lercanidipino tem o registro de edema periférico de 0,6% a 9,0% numa dosagem de 10mg/dia. Estudos que avaliaram a incidência de edema em hipertensos que tinham previamente apresentado edema com um antagonista de cálcio e mudaram para lercanidipino demonstraram uma redução de 50% na chance de desenvolver edema<sup>4</sup>. O melhor estudo comparativo entre diferentes antagonistas de cálcio diidropiridínicos e a incidência de edema foi o Cohort<sup>11</sup>, pesquisa prospectiva, randomizada e duplo-cego, que comparou o uso de lercanidipino, anlodipino e lacidipino. Ao final de um ano de tratamento, a incidência de edema foi significativamente menor nos que usaram lacidipino ou lercanidipino (4% e 9%, respectivamente), enquanto que, com o uso de anlodipino, essa taxa foi de 19%. Vale destacar que metanálise com diferentes antagonistas dos canais de cálcio revelou menores taxas de edema com os compostos de terceira geração, mais lipofílicos; entretanto, quanto maiores a dose e o tempo de uso, maior a ocorrência de edema<sup>12</sup>.

#### 8. A menor ocorrência de edema periférico com o lercanidipino se associa a maiores taxas de aderência terapêutica?

Sem dúvida, a menor ocorrência de eventos adversos leva a uma maior adesão ao tratamento. Estudos<sup>13,14</sup> com lercanidipino de curta duração e incidência muito baixa de edema, de 0,6% a 1,2%, mostraram 99% de persistência no tratamento. Estudos que utilizaram doses mais altas dos

antagonistas de cálcio (lercanidipino 20mg, anlodipino 10mg e nifedipina GITS 60mg) mostraram maior incidência de edema, porém com taxa significativamente menor nos que usaram lercanidipino; a taxa de descontinuação do tratamento, entretanto, foi baixa<sup>15</sup>. Metanálise com mais de 100 estudos avaliou a incidência de edema e taxa de abandono de tratamento com antagonistas dos canais de cálcio e revelou redução de 57% no risco de edema com compostos de terceira geração, lipofílicos, destacando que, mesmo quando a incidência de edema é alta, a taxa de abandono do tratamento é baixa, em torno 5%<sup>12</sup>.

### 9. Outros efeitos adversos, como taquicardia reflexa e flushing, também são infrequentes com o lercanidipino?

Devido à sua alta lipofílicidade, o lercanidipino penetra na membrana celular hidrofóbica e é liberado lentamente desses depósitos. Com isso, seu início de ação é lento, tem longa duração e, assim, sintomas relacionados à ativação simpática reflexa, tais como taquicardia, palpitação, flushing, cefaleia e hipotensão, tornam-se muito raros com o uso dessa substância. O estudo Elype<sup>14</sup> mostrou incidência de 2,9% de cefaleia, 11,0% de flushing, 0,6% de palpitação. Análise de catorze estudos do tipo duplo-cego, placebo controlado, com 1.850 pacientes, revelou incidência de taquicardia de 2,1%, flushing de 2,0%, e palpitação de 1,7%<sup>16</sup>. De fato, a ocorrência de sintomas de ativação simpática reflexa não é relevante com o uso de lercanidipino.

### 10. A eficácia do lercanidipino é comparável à de outros anti-hipertensivos, como betabloqueadores, diuréticos, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II?

O lercanidipino pode ser usado em monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos, demonstrando excelente eficácia terapêutica. Em monoterapia, a redução de pressão arterial sistólica (PAS) foi de 19 a 26 mmHg e a da pressão arterial diastólica (PAD), de 13 a 15 mmHg. Estudos comparativos do lercanidipino com atenolol, hidroclorotiazida, telmisartana, captopril e anlodipino mostraram reduções semelhantes da pressão arterial<sup>4</sup>. Estudos da combinação de lercanidipino com inibidores da enzima conversora de angiotensina (leca) também mostraram boa eficácia anti-hipertensiva, em diferentes cenários clínicos (diabéticos, idosos ou pacientes sem tratamento prévio)<sup>4</sup>. Para ter uma ideia, estudo<sup>17</sup> com 1.562 pacientes que usaram lercanidipino + enalapril mostrou redução da PAS de 25,4 mmHg e da PAD de 13,6mmHg em seis meses de tratamento. O estudo Accomplish<sup>10</sup> reforça o conceito de que a combinação de um antagonista de cálcio com um leca é superior à combinação do leca com diurético tiazídico na proteção cardiovascular. O uso de antagonistas de cálcio com melhor perfil de tolerabilidade como o lercanidipino se torna uma opção bastante atrativa.

#### Referências Bibliográficas:

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
3. Rahimi K, Emdin C.A, MacMahon S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. *Circ Res.* 2015;116:925-936.
4. Pruijm M.T, Maillard M.P, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(6) 1159-1166.
5. Chow C.K, Teo K.K, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310:959-968.
6. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens* 2010; 12(1): 40-6.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz para Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e III Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 97 (3 Suppl 3):1-40.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
9. Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care.* 2008;31(5):982-8.
10. Weber M.A.; Bakris G.L.; Jamerson K.; Weir M.; Kjeldsen S.E.; Devereux R.B.; Velazquez E.J.; Dahlöf B.; Kelly R.Y.; Hua T.A.; Hester A.; Pitt B. ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(11):77-85.
11. Leonetti G; Magnani B; Pessina A.C.; Rappelli A; Trimarco B; Zanchetti A. On behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of Long-Term Treatment with Lercanidipine versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40.
12. Makani H; Bangalore S; Romero J; HYTE N; Bernos R.S.; Makwana H; Messerli F.H. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertension* 2011; 29:1270-80.
13. Burnier M; Gasser U.E. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2215-23.
14. Barrios V; Navarro A; Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press* 2002;11:95-100.
15. Barrios V; Escobar C; de la Figuera M., et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. *Cardiovasc Ther* 2008; 26:2-9.
16. Hollenberg N.K. Observations on the safety of lercanidipine: adverse events from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens* 2002;15:58A-59A.
17. Guillen V.G.; Abellan J.; Llisterra J.L., et al. Efficacy and safety of lercanidipine in combination with enalapril in HBP. Preliminary results of ZANYCONTROL study group. *Am J Hypertens* 2003;16:115A.

# Lercanidipino: eficácia e ótima aderência terapêutica

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:  
**Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine**

Autores:

**Pruijm MT, Maillard MP, Burnier M**

Instituição:

**University Hospital, Lausanne, Suíça**

Fonte:

***Vascular health and risk management 2008;4(6):1159-1166.***

O lercanidipino é um antagonista do canal de cálcio de terceira geração com eficácia anti-hipertensiva comprovada e muito baixa incidência de efeitos adversos. É um fármaco associado a alta aderência terapêutica na hipertensão arterial.

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais problemas de saúde no Ocidente, sendo um fator de risco importante para o acidente vascular cerebral, a doença arterial coronariana e a insuficiência renal. Diversos anti-hipertensivos eficazes foram desenvolvidos, porém a maioria dos pacientes com HAS ainda não é tratada.

O aspecto mais importante do tratamento farmacológico da HAS é a normalização sustentada da pressão arterial. A HAS é uma doença crônica e que dura toda a vida, portanto a aderência terapêutica é fundamental. Infelizmente, a má aderência é um problema frequente, com prevalência de 17% a 60%, com consequências clínicas e econômicas.

Diversos fatores influenciam nessa aderência terapêutica, sendo os principais a complexidade do esquema terapêutico e o perfil de efeitos adversos. Os problemas de aderência terapêutica serão discutidos com ênfase especial no lercanidipino.

## A aderência terapêutica e o tratamento da hipertensão arterial

Define-se aderência terapêutica como o comportamento do paciente quanto à utilização do medicamento e ao seguimento das recomendações dos profissionais de saúde. Ela pode ser dividida em dois componentes: a persistência (o tempo entre a primeira e a última dose) e a execução (a comparação entre a medicação prescrita e a história de uso durante o tratamento).

A aderência terapêutica é um processo dinâmico, podendo flutuar ao longo do tempo. Os pacientes podem ser mais aderentes próximo às datas das consultas e essa persistência pode diminuir ao longo do tempo. Outro aspecto interessante é que os pacientes que utilizam o medicamento pela manhã têm maior probabilidade de ser aderentes do que aqueles que o usam à noite. Assim, para aumentar a aderência terapêutica, recomenda-se que, sempre que possível, os medicamentos sejam utilizados pela manhã e que sejam prescritos fármacos com ação farmacológica completa e prolongada.

Entre os principais fatores de risco para o abandono do tratamento estão seu insucesso e os efeitos adversos. Entre os fatores menos importantes destacam-se idade menor que 65 anos e sexo masculino. Entre os anti-hipertensivos, os antagonistas do canal de cálcio estão associados a uma aderência discretamente menor que os IECAs e os BRAs. O lercanidipino, porém, está ligado a uma aderência terapêutica maior que os outros antagonistas do cálcio.

## Perfil de tolerabilidade do lercanidipino

Os antagonistas do canal de cálcio não pioram a resistência insulínica, de colesterol ou de glicemia, como os betabloqueadores e os diuréticos. Entretanto, o uso disseminado dessa classe de fármacos era limitado por um efeito adverso frequente, o edema periférico. Ele ocorre em até 23% dos pacientes tratados com anlodipino, sendo causa importante de abandono do tratamento. A principal vantagem do lercanidipino é a

indução a menos edema que os outros antagonistas do canal de cálcio.

Estudos observacionais demonstraram que a troca de um antagonista de primeira geração pelo lercanidipino diminui em aproximadamente 50% a probabilidade de edema periférico. Estudo suíço mostrou que, entre 182 pacientes que iniciaram tratamento à base de lercanidipino por apresentarem edema periférico com o uso de outro antagonista do canal de cálcio, apenas 10 apresentaram edema com o lercanidipino. Esse mesmo estudo mostrou aderência terapêutica de 98% - 99% com o lercanidipino. No estudo ELYPSE, apenas 1,2% dos pacientes apresentou edema em tornozelos com o lercanidipino, e a aderência terapêutica foi de 99% com este fármaco. O estudo COHORT, randomizado e duplo-cego, também se observaram maiores taxas de edema com o anlodipino do que com o lercanidipino.

### **Eficácia clínica do lercanidipino**

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia anti-hipertensiva do lercanidipino em monoterapia. Análises sobre não inferioridade demonstraram que o lercanidipino é tão eficaz quanto atenolol, hidroclorotiazida, captopril, telmisartana e anlodipino.

Os antagonistas do canal de cálcio também podem ser utilizados em terapias combinadas (como IECAs, BRAs, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores), sendo o lercanidipino interessante pelo seu perfil favorável de

efeitos adversos e por ser metabolicamente neutro.

Os antagonistas do canal de cálcio ainda podem apresentar proteção renal e diminuição de proteinúria. Os resultados nesse sentido, porém, têm sido conflitantes provavelmente devido à heterogeneidade dessa classe de fármacos. O estudo ZAFRA avaliou 203 pacientes com clearance de creatinina menor que 70 ml/min e pressão arterial acima da recomendada apesar do uso de IECA ou BRA. Ao receberem lercanidipino, esses pacientes tiveram redução da pressão arterial e melhora no clearance de creatinina e na proteinúria. Nenhum paciente apresentou edema periférico. O estudo demonstrou, portanto, a segurança e a eficácia anti-hipertensiva do lercanidipino em pacientes com insuficiência renal crônica.

### **Conclusão**

A HAS é uma doença crônica que necessita de aderência terapêutica excelente para que se atinja o controle da pressão arterial. O uso de anti-hipertensivos eficazes e com perfil favorável de tolerabilidade é importante para promover essa aderência. Nesse sentido, o lercanidipino é um antagonista do canal de cálcio de terceira geração com eficácia anti-hipertensiva comprovada e muito baixa incidência de efeitos adversos, incluindo edema periférico, o que representa um passo importante no aumento da aderência terapêutica na HAS.