

## ASSOCIAÇÕES FIXAS E DOSES DISPONÍVEIS EM PORTUGAL - VISÃO PRÁTICA

### FIXED DOSE COMBINATIONS IN PORTUGAL – A PRACTICAL APPROACH

Dra. Heloísa Ribeiro, *Sociedade Portuguesa de Hipertensão*, [heloisaribeiro.17@gmail.com](mailto:heloisaribeiro.17@gmail.com)

<https://doi.org/10.58043/rphrc.147>

Desde a introdução da terapêutica farmacológica dirigida ao tratamento da Hipertensão arterial (HTA), no final da década de 40, que várias classes farmacológicas foram surgindo, tendo havido também modificação nas indicações para iniciar tratamento, bem como nos fármacos e doses a privilegiar. De facto, a disponibilidade de “novas” classes farmacológicas como Beta-bloqueantes, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC) permitiu aumentar o número de alternativas disponíveis e tornar a terapêutica melhor tolerada e mais eficaz.<sup>1</sup> Apesar do inegável benefício do tratamento da HTA nos estudos publicados, apenas uma fração dos hipertensos tratados estão controlados,<sup>2-4</sup> estimando-se que, na realidade portuguesa, este valor atinja os 42.5%.<sup>5</sup> Têm vindo a ser apontadas múltiplas razões para justificar estes números, frequentemente interligadas entre si, desde a inércia médica à baixa adesão terapêutica do doente.<sup>2,4</sup>

O uso de combinações de diferentes fármacos em baixa dose aumentou o controlo e reduziu os efeitos adversos, tendo conduzido à publicação no final da década de 70 pela JNC dos primeiros esquemas terapêuticos por degraus (“*stepped care regimen*”).<sup>1</sup> Contudo, nos últimos anos, temos vindo a assistir a uma alteração no paradigma da prescrição com recomendação da substituição do esquema terapêutico por degraus por combinações em dose fixa como opção em primeira linha.<sup>2,4,6</sup> Esta modificação teve suporte em vários estudos<sup>7-12</sup> e baseou-se na necessidade de, pelo menos, dois fármacos anti-hipertensores com diferentes mecanismos de ação para controlo tensional observada nos ensaios clínicos, associando-se as vantagens da estratégia de vários mecanismos de ação numa combinação em dose fixa a uma melhoria da adesão terapêutica, tolerabilidade e custos.<sup>2-4,6,13</sup>

Embora várias combinações tenham mostrado eficácia na redução do perfil tensional, algumas mostraram também redução do risco cardiovascular, como se verificou nos ensaios ACCOMPLISH<sup>10</sup> e ASCOT BP (ASCOT-BPLA)<sup>14</sup>, que mostraram maior eficácia de IECA/ACC em comparação com IECA/Diurético e Beta-bloqueantes/Diurético ao reduzir a mortalidade global e de causa cardiovascular. Por outro lado, é necessário ter presente que não se verificaram apenas resultados positivos, o que é ilustrado pela ausência de efeitos significativos nos eventos cardiovasculares com a associação de ACC com Diurético<sup>15</sup> e pelos efeitos adversos da associação IECA/Antagonista dos Recetores da Angiotensina (ARA)<sup>16</sup> e do Aliscireno (Inibidor Direto da Renina) com IECA ou ARA.<sup>17</sup>

As *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão de 2018 referem que é possível combinar qualquer uma das principais classes de fármacos (com exceção de IECA com ARA) entre si, ficando, contudo, o beta-bloqueante reservado para situações com indicação específica para essa classe (Enfarte Agudo do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca, Fibrilação auricular). Recomendam ainda que o tratamento da HTA seja preferencialmente baseado em combinações de um bloqueador do Sistema Renina Angiotensina (IECA ou ARA) com um ACC e/ou um Diurético tiazídico/tiazida-like.<sup>15</sup> A questão seguinte que se coloca prende-se com a escolha entre IECA e ARA. Apesar do uso de IECA ser mais extensamente avaliado e previamente não ter sido demonstrada a capacidade dos ARA de reduzir eventos cardíacos e mortalidade global e cardiovascular, no estudo ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), que comparou Telmisartan e Ramipril,<sup>16</sup> o ARA não foi inferior na redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Já em 2021 foi publicado um estudo que



comparou a efetividade no mundo real de ARA e IECA, sem se ter demonstrado diferença nos *outcomes* primários entre ambas as classes.<sup>18</sup> Não obstante, quando se revêm os estudos comparando associações em dose fixa que incorporam ARA e IECA com ACC e Diuréticos, são mais comuns os estudos que incluem terapêutica com IECA e favorece-se a associação com ACC versus Diurético,<sup>15</sup> o que foi reforçado pelas *guidelines* de 2020 da *International Society of Hypertension*.<sup>19</sup> Outra alteração destas últimas orientações face a 2018 prende-se com o tipo de diurético associado, privilegiando-se um tiazida-*like* (Indapamida ou Clorotalidona)<sup>19</sup> atendendo aos seus efeitos pleiotrópicos, bem como à ausência de redução da mortalidade e morbidade da Hidroclorotiazida quando comparada com placebo.<sup>20</sup> Sempre que for prescrita uma associação fixa deve estar assegurada uma duração de ação que permita manter a redução da pressão arterial ao longo das 24 horas com uma única toma diária, a preferência do doente e o histórico de intolerância/efeitos adversos.<sup>21</sup>

Apesar das recomendações incidirem sobre a prescrição

de combinação em dose fixa, esta ficará aquém do esperado, tendo sido estimada em 10.9% num estudo realizado na Alemanha em 2020,<sup>22</sup> não havendo dados recentes publicados quanto à realidade portuguesa.

Além das associações duplas em combinação fixa (Tabela 1-3), estão igualmente disponíveis associações triplas, que facilitam a titulação do tratamento para aqueles doentes que não atingem o alvo com terapêutica dupla (Tabela 4), bem como associações de anti-hipertensores com outros fármacos utilizados na gestão dos doentes com dislipidemia e patologia do foro cardiovascular com indicação para anti-agregação com Ácido Acetilsalicílico (Tabela 5).

Apresentar-se-ão de seguida as combinações em dose fixa disponíveis em Portugal à data de abril de 2023, pretendendo-se sumariar esta informação de forma simples e de fácil acesso ao clínico que gere doentes com HTA através do QR code disponibilizado. A pesquisa foi efetuada recorrendo de forma exaustiva ao Índice terapêutico®, Prontuário terapêutico® e plataforma de Prescrição Eletrónica de Medicamentos®.

**Tabela 1** - Combinações em dose fixa de IECA/ARA e ACC

Princípios ativos	Dosagem (mg)	Fórmula Farmacêutica
<b>IECA e ACC</b>		
Enalapril+Lercanidipina	10+10, 20+10, 20+20	comprimido revestido por película
Felodipina+Ramipril	2,5+2,5, 5+5	comprimido de libertação prolongada
Lisinopril+Amlodipina	20+5, 20+10	comprimido
Perindopril+Amlodipina	4+5, 5+5, 4+10, 5+10, 8+5, 8+10, 10+5, 10+10	comprimido
Ramipril+Amlodipina	2,5+5, 5+5, 5+10 10+5, 10+10	cápsula
<b>ARA e ACC</b>		
Amlodipina+Candesartan	5+8, 5+16, 10+8, 10+16	cápsula
	5+8, 5+16, 10+16	comprimido
Amlodipina+Olmesartan medoxomilo	5+20	comprimido revestido por película
Amlodipina+Telmisartan	5+40, 5+80, 10+40	comprimido
Amlodipina+Valsartan	5+80, 5+160	comprimido revestido por película
Losartan+Amlodipina	50+5, 50+10, 100+5, 100+10	comprimido revestido por película

**Tabela 2** - Combinação em dose fixa de IECA/ARA e Diurético

Princípio ativo	Dosagem (mg)	Fórmula Farmacêutica
<b>IECA e Diurético</b>		
Captopril+Hidroclorotiazida	50+25	Comprimido
Cilazapril+Hidroclorotiazida	5+12,5	comprimido revestido por película
Enalapril+Hidroclorotiazida	20+12,5	Comprimido
Fosinopril+Hidroclorotiazida	20+12,5	Comprimido
Lisinopril+Hidroclorotiazida	10+12,5, 20+12,5	Comprimido
Perindopril+Indapamida	2+0,625, 4+1,25, 8+2,5	Comprimido
	2,5+0,625, 5+1,25, 10+2,5	comprimido revestido por película
Ramipril+Hidroclorotiazida	2,5+12,5, 5+25	Comprimido
<b>ARA e Diurético</b>		
Azilsartan medoxomil+Clortalidona	40+12,5, 40+25	comprimido revestido por película
Candesartan+Hidroclorotiazida	8+12,5, 16+12,5, 32+25	Comprimido
Eprosartan+Hidroclorotiazida	600+12,5	comprimido revestido por película
Irbesartan+Hidroclorotiazida	150+12,5, 300+12,5	comprimido, comprimido revestido por película
Losartan+Hidroclorotiazida	50+12,5	comprimido revestido, comprimido revestido por película
	100+12,5, 100+25	comprimido revestido por película
Olmesartan+Hidroclorotiazida	20+12,5, 20+25, 40+12,5, 40+25	comprimido revestido por película
Telmisartan+Hidroclorotiazida	40+12,5, 80+12,5, 80+25	Comprimido
Valsartan+Hidroclorotiazida	80+12,5, 160+12,5, 160+25, 320+12,5+320+25	comprimido revestido por película



**Tabela 3** - Outras associações em combinação fixa disponíveis no mercado português

Princípio ativo	Dosagem (mg)	Fórmula farmacêutica
<b>Associação de diuréticos</b>		
Hidroclorotiazida+Amiloride	50+5	Comprimido
Hidroclorotiazida + Espironolactona	50+50	Comprimido
Hidroclorotiazida + Triamtereno	25+50	Comprimido
<b>Beta-bloqueante e Diurético</b>		
Atenolol+Clorotalidona	50+12,5, 100+25	comprimido revestido
Bisoprolol+Hidroclorotiazida	10+25	comprimido revestido
Nebivolol+Hidroclorotiazida	5+12,5, 5+25	comprimido revestido por película
<b>Beta-bloqueante e IECA</b>		
Bisoprolol+Perindopril	5+5, 5+10, 10+5, 10+10	comprimido revestido por película
<b>Diurético e ACC</b>		
Indapamida+Amlodipina	1,5+5, 1,5+10	comprimido de libertação modificada

**Tabela 4** - Associações triplas em combinação fixa

Princípio ativo	Dosagem (mg)	Fórmula Farmacêutica
Amlodipina+Olmesartan medoxomilo+Hidroclorotiazida	5+20+12,5	comprimido revestido por película
Amlodipina+Valsartan+Hidroclorotiazida	5+160+12,5 5+160+25	comprimido revestido por película
Perindopril+Indapamida+Amlodipina	2+0,625+5 4+1,25+5 4+1,25+10 8+2,5+5 8+2,5+10	comprimido
	5+1,25+5 5+1,25+10 10+2,5+5 10+2,5+10	comprimido revestido por película
Ramipril+Amlodipina+Hidroclorotiazida	5+5+12,5 10+5+25 10+10+25	Cápsula

**Tabela 5** - Associações de anti-hipertensores com estatinas e Ácido acetilsalicílico em combinação fixa

Princípio ativo	Dosagem (mg)	Fórmula Farmacêutica
Ácido acetilsalicílico+Atorvastatina+Ramipril	100+20+2,5 100+20+5 100+20+10 100+40+2,5 100+40+5 100+40+10	cápsula
Amlodipina+Atorvastatina	5+10, 5+20, 10+20	comprimido revestido por película
Atorvastatina+Perindopril+Amlodipina	10+5+5 20+5+5 20+10+5 20+10+10 40+10+10	comprimido revestido por película
Rosuvastatina+Amlodipina	10+5, 10+10, 20+5, 20+10	Cápsula
Rosuvastatina+Perindopril+Indapamida	10+4+1,5 10+8+2,5 20+4+1,25 20+8+2,5	comprimido revestido por película
Rosuvastatina+Valsartan	10+80, 10+160, 20+80, 20+160	comprimido revestido por película



**Figura 1** - QR code de acesso direto a Tabelas 1-5



## Bibliografia

1. Marvin Moser, Evolution of the Treatment of Hypertension From the 1940s to JNC V, *American Journal of Hypertension*, Volume 10, Issue S1, March 1997, Pages 2S–8S, [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00016-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00016-2)
2. Burnier M. Blood Pressure Control – The Role of Single-pill Combination Therapies. *Eur Cardiol Rev.* 2009;5(1):52.
3. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;(February):692–705.
4. Lellamo F, Werdan K, Narkiewicz K, et al. Practical Applications for Single Pill Combinations in the Cardiovascular Continuum. *Card Fail Rev.* 2017;03(01):40.
5. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens.* 2014 Jun;32(6):1211–21. doi: 10.1097/HJH.000000000000162. PMID: 24675681.
6. Campana E, Cunha V, Glaveckaitė S, et al. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: Translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens.* 2020;38(12):2369–77.
7. Neutel JM. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2389–401. DOI: 10.1185/03007990802262457; PMID: 18616863.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5; PMID: 11589932.
9. 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;86:1182–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01199-1; PMID: 11090788.
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182; PMID: 19052124.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369; PMID: 18378519.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8; PMID: 17765963.
13. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573631/>
14. 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 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1; PMID: 16154016
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
16. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317; PMID: 18378520.
17. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13. 10.1056/NEJMoa1208799; PMID: 23121378.
18. Chen RJ, Suchard MA, Krumholz HM, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 23];591–603. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>.
19. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982–1004.
20. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol.* 2015 Mar;11(2):203–17. doi: 10.2217/fca.14.83. PMID: 25760879.
21. Shao L, Chan P, Tomlinson B, et al. Single-pill combinations for hypertension: first line treatment for all? *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019;35(1):113–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1541444>
22. Mahfoud F, Kieble M, Enners S, et al. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. *Clin Res Cardiol.* 2022 Feb 27. doi: 10.1007/s00392-022-01993-5. Epub ahead of print. PMID: 35220445.