

Paulo Borba \*  
 Jocelene Tenório \*\*  
 Marcos Didier \*\*  
 Pedro França \*\*\*  
 Asthianax Santos \*\*\*\*

## ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A ASSOCIAÇÃO PROPRANOLOL-CLORTALIDONA E COMBINAÇÃO FIXA DE TIMOLOL-HIDROCLOROTIAZIDA-AMILORIDA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

*Aos portadores de hipertensão arterial essencial, leve ou moderada, foram dados, ao acaso, dois esquemas de tratamento: num grupo (I) foram aplicados 1 ou 2 comprimidos de uma só vez, de uma associação fixa de timolol, hidroclorotiazida e amilorida e noutro grupo (II) 2 a 3 comprimidos de 40 mg de propranolol e 1 comprimido de 50 mg de clortalidona. De 37 pacientes, 31 completaram o estudo. Desses, 19 eram do grupo I e 12 do grupo II. Eram observados a cada 2 semanas até a 12.<sup>a</sup> e depois na 16.<sup>a</sup> semana. Houve redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) nas médias tensionais sistólicas e diastólicas nas posições deitada e em pé, em ambos os grupos; 94,73% e 91,66% dos pacientes dos grupos I e II, respectivamente, tiveram diminuição de 10 mm Hg ou mais da tensão diastólica na posição supina e, na mesma situação, a média tensional foi de 87,50 mm Hg no grupo I e de 90,00 mm Hg no grupo II. A média da frequência cardíaca baixou, significativamente, 15,51 bpm e 10,41 bpm, nos grupos I e II, respectivamente. Os efeitos secundários foram poucos e sem grande significação nos dois grupos. Também não foram constatadas alterações dignas de nota no eletrocardiograma, radiografia do tórax, fundo de olho, exame de urina e dosagens bioquímicas (glicose, uréia, creatinina, sódio, cloro, potássio, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas). Não se verificou hipotensão ortostática.*

*Os autores concluíram que o novo medicamento (a associação de timolol e hidroclorotiazida a uma droga poupadora de potássio, a amilorida) tem um efeito na terapêutica da hipertensão arterial comparável à outra combinação observada, tendo as vantagens de aumentar a aceitação do paciente a um tratamento habitualmente prolongado, pois é usado uma só vez por dia e evita hipocalemia geralmente encontrada nos tratamentos, por muito tempo, com tiazídicos.*

A doença vascular hipertensiva é, atualmente, um grave problema medicossocial, responsável por elevada morbidade e mortalidade. Avalia-se que cerca de 70% dos pacientes com hipertensão arterial têm quadro hipertensivo leve ou moderado e são, geralmente, assintomáticos. No entanto, sendo doença crônica e de longa evolução, necessita tratamento sem interrupções por longo tempo. Para isso, torna-se indispensável a compreensão e concordância dos doentes.

A monoterapia pelos tiazídicos, os mais potentes hipotensores entre os saluréticos, baixa os níveis tensionais arteriais em cerca de 40% dos casos e os normaliza em apenas 20% dos pacientes<sup>1</sup>. No entanto, sua aplicação por longo tempo e/ou em altas doses, provoca

hipocalemia<sup>2-6</sup>, exigindo suplementação de potássio, sobretudo nos pacientes que tomam digital. Os tiazídicos interferem no metabolismo glicídico, o que os torna inconvenientes nos diabéticos clínicos e latentes, e provocam hiperuricemia. Os diuréticos de alça também apresentam esses efeitos secundários.

Todas as drogas hipotensoras isoladas, de modo geral, estimulam reações ou acomodações do organismo que diminuem sua eficácia. Assim, os diuréticos, diminuindo o volume sanguíneo, estimulariam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à diminuição do balanço negativo de água e sal, o que é essencial para o seu efeito hipotensor<sup>1,7</sup>. Apesar das

Trabalho da disciplina de Terapêutica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

\* Professor catedrático. Coordenador da disciplina.

\*\* Professor colaborador da disciplina.

\*\*\* Auxiliar de ensino da disciplina.

\*\*\*\* Docente-livre de Cardiologia. Professor-assistente de Iniciação ao Exame Clínico.

## MATERIAL E MÉTODOS

inconveniências citadas, continuam amplamente utilizados, porém em doses menores e associados a outros hipotensores, potenciando a sua ação e permitindo desse modo diminuir suas doses e efeitos secundários.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido largamente usados e se aproximam do hipotensor ideal, pois seus efeitos secundários são leves e raros, não provocam depressão mental, impotência sexual, hipotensão postural, são benéficos nos portadores de angina de peito, situação freqüentemente associada à hipertensão arterial. São contra-indicados, por outro lado, nos portadores de doenças pulmonares crônicas, de bloqueios AV do 2.º e 3.º graus e, sobretudo em altas doses, quando há insuficiência cardíaca. Os diversos bloqueadores beta-adrenérgicos são, em diferentes doses, equipotentes nos seus efeitos. A faixa terapêutica varia de acordo com a droga (timolol de 10 mg a 60 mg e propranolol de 80 mg a 1000 mg, por exemplo). Embora sejam mais ativos nos portadores de circulação hipercinética e com elevada atividade de renina plasmática, também são úteis nos que a têm normal<sup>8</sup>.

O maleato de timolol é um bloqueador beta-adrenérgico, não cardiosseletivo, que não produz efeito simpaticomimético intrínseco, nem estabilizador da membrana<sup>9-11</sup>. É 5 a 10 vezes mais potente que o propranolol e foi, sucessivamente usado no tratamento profilático da angina de peito<sup>9</sup> e como hipotensor, isolado<sup>12-15</sup> ou em associação<sup>11,16-19</sup>. Em estudo multicêntrico, aplicado isoladamente, demonstrou-se uma resposta na tensão arterial diastólica em posição supina, excelente ou boa em 57% dos pacientes, em contraposição a 13% dos pacientes que recebiam placebo<sup>20</sup>. O referido fármaco reduz a tensão arterial tanto em repouso como durante exercício<sup>21</sup>, além de acarretar diminuição da freqüência cardíaca<sup>22</sup>. Verificou-se, também, que o efeito hipotensor obtido foi semelhante se aplicado em dose única ou em doses fracionadas<sup>23</sup>. Em pesquisas feitas em animais<sup>24</sup>, constatou-se a equipotência de 1,2 mg/kg de timolol, 12 mg/kg de propranolol e 12 mg/kg de atenolol; verificou-se que, após 28 dias, as respostas tissulares são variáveis, porém se tornam estáveis e consistentes após 8 semanas de tratamento.

A associação de um bloqueador beta-adrenérgico com um diurético aumenta o efeito hipotensor e, por isso, vem sendo muito utilizada. Realmente, sob certos aspectos os fármacos se complementam, pois a ação estimuladora da atividade plasmática da renina, provocada pelos diuréticos, é parcialmente combatida pelos bloqueadores beta-adrenérgicos. No entanto, essa combinação não impede a necessidade de suplementação de potássio em muitos casos e, em quase todos, no tratamento prolongado.

Por todos esses fatos, julgamos muito racional que se acrescentasse àquelas duas drogas um diurético poupador de potássio, a amilorida, todos em pequenas doses. Tal associação em doses fixas já foi estudada por diversos autores<sup>11,17-19,25</sup>. Julgamos interessante pesquisar esse novo medicamento e ao mesmo tempo compará-lo à associação de propranolol e clortalidona, ambos já muito usados e estudados.

Foram utilizados pacientes com hipertensão essencial leve ou moderada com tensão arterial diastólica entre 100 e 125 mm Hg, divididos em dois grupos (I e II). Foram afastados: 1) os portadores de hipertensão maligna; 2) as mulheres grávidas ou que usassem contraceptivos hormonais; 3) os doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou sinais e/ou sintomas de insuficiência ventricular esquerda; 4) os que tiveram infarto do miocárdio nos últimos seis meses ou com angina de peito instável; 5) os com freqüência cardíaca inferior a 54 bpm; 6) pacientes que tiveram acidente vascular cerebral ou um ou mais episódios de encefalopatia hipertensiva nos últimos 12 meses; 7) doentes com diabetes sacarino em uso de insulina ou hipoglicemiantes orais; 8) portadores de broncoespasmo de qualquer etiologia, inclusive asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, ou rinite alérgica; 9) os que tiveram reação adversa previamente demonstrada ou bradicardia muito acentuada à terapêutica de bloqueio beta-adrenérgico; 10) pacientes muito graves (caquéticos ou com neoplasias) que poderiam impedir a participação completa ou prejudicar a análise dos resultados; 11) doentes com evidências laboratoriais de envolvimento hepático ou renal significativo; 12) aqueles com valores significativamente alterados dos seguintes exames laboratoriais: hematócrito, hemoglobina contagem plaquetária e fosfatase alcalina; 13) indivíduos com hematúria ou proteinúria significativas; 14) pacientes com hiperpotassemia; 15) os que tinham contra-indicação para o uso de tiazídicos e/ou amilorida. Inicialmente os pacientes permaneciam 2 semanas em dieta pobre em cloreto de sódio e sem usar qualquer droga hipotensora, inclusive os que já vinham fazendo tratamento da hipertensão arterial. Os pacientes fizeram exame clínico completo, inclusive exame de fundo de olho e foram submetidos aos seguintes exames: radiografia do tórax, eletrocardiograma em repouso, hemograma completo, dosagens no sangue da glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, transaminase oxalacética e pirúvica, fosfatase alcalina e bilirrubina; exame de urina.

Após esse período de observação, naqueles doentes que permaneciam hipertensos, iniciava-se o estudo terapêutico, no qual só eram aplicadas as drogas hipotensoras em estudo e não eram dados suplementos de potássio. A pressão arterial era determinada três vezes sucessivas, com o manguito no braço direito e após cinco minutos de repouso em posição deitada. Era considerada a média aritmética das duas últimas medições. A pressão arterial também era medida nos mesmos moldes, na posição ortostática, 3 minutos após assumir a posição (de pé).

Os comprimidos eram apresentados em vidros com as designações de A, B e C, de modo que nem o doente, nem médicos que os acompanhassem e tomassem suas tensões arteriais soubessem de sua composição, salvo o principal investigador, em poucos casos. O comprimido A continha timolol 10 mg, amilorida 2,5 mg e hidroclorodiazida 25 mg; o comprimido B era propranolol na dose de 40 mg e o C continha clortalidona 50 mg.

Foram observados dois esquemas terapêuticos aplicados ao acaso. No grupo I, era dado comprimido A por dia e, se necessário, 2 comprimidos por dia, numa única dose. No grupo II, eram dados 2 comprimidos B (propranolol) e 1 C (clortalidona) por dia e, em alguns casos, após 2 semanas, elevada a dose para 3 comprimidos 13 ao dia.

Os pacientes foram acompanhados cada 2 semanas, quando eram medidas as tensões arteriais na posição deitada e em pé e feita uma avaliação clínica até a 12.<sup>a</sup> semana e, por fim, na 16.<sup>a</sup> semana. Os exames laboratoriais, eletrocardiogramas e raios X do tórax foram realizados antes e no fim do tratamento.

Trinta e sete pacientes, após consentimento legal, de acordo com a Declaração de Helsinki, foram enquadrados na pesquisa. Seis (5 do grupo II e 1 do grupo I) abandonaram o tratamento por vários motivos, nenhum deles em virtude de efeitos secundários das drogas. Dos 31 que foram acompanhados até, pelo menos, 12 semanas de tratamento, 19 eram do grupo I e 12 do grupo II. No grupo I, 16 eram do sexo feminino, com média de idade de 48,93 anos (variando de 30 a 65 anos); 3 eram do sexo masculino com idades de 50 a 60 anos (média de 55,56 anos). No grupo II, 10 eram do sexo feminino, com idades variando de 46 a 65 anos e a média de 53,90 anos. Dos masculinos, 1 tinha 31 e outro 50 anos, com média de 40,50 anos.

Dos 31 pacientes, dois tiveram seus dados computados somente até a 12.<sup>a</sup> semana: um (do grupo II) porque tomou as drogas irregularmente nas últimas quatro semanas e outro (do grupo I) porque no final da pesquisa ainda estava na 12.<sup>a</sup> semana de tratamento.

Para verificar se as diferenças entre as médias eram significativas foi utilizado o teste t de Student, aceitando-se como nível de significância o valor correspondente a 5% (0,05).

**TABELA I – Médias e desvio-padrão da tensão arterial sistólica e diastólica dos pacientes do grupo I, nas posições deitada e em pé, antes do uso da medicação e nas 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas de tratamento.**

Posições	Sistólica				Diastólica			
	Deitada		Em pé		Deitada		Em pé	
	$\bar{X}$	$S \bar{x}$	$\bar{X}$	$S \bar{x}$	$\bar{X}$	$S \bar{x}$	$\bar{X}$	$S \bar{x}$
Semanas								
0	180,26	21,49	178,42	23,70	113,42	6,68	110,53	8,15
4	151,05	27,82	168,48	27,88	96,32	13,93	93,95	14,58
12	142,63	23,57	142,11	18,62	88,16	12,72	87,37	12,29
15	138,520	16,20	136,28	15,53	87,50	12,03	86,39	11,95

$\bar{X}$  = média;  $S \bar{x}$  = desvio-padrão.

**TABELA II – Valores de t, respectivas probabilidades (p), obtidas com as médias das pressões sistólicas e diastólicas dos pacientes do grupo I, deitados e em pé.**

Período de tratamento	Pacientes	Número de pacientes	Sistólica				Diastólica			
			Deitados		Em pé		Deitados		Em pé	
			t	p	t	p	t	p	t	p
Início x 4. <sup>a</sup> sem.	19	5,773	< 0,001	6,019	< 0,001	5,883	< 0,001	6,460	< 0,001	
Início x 12. <sup>a</sup> sem.	19	9,455	< 0,001	8,678	< 0,001	10,021	< 0,0001	9,116	< 0,001	
Início x 16. <sup>a</sup> sem.	18	10,478	< 0,0001	10,026	< 0,0001	9,653	< 0,001	8,326	< 0,001	
4. <sup>a</sup> x 12. <sup>a</sup> sem.	19	2,141	< 0,05	1,460	> 0,05	4,834	< 0,001	2,994	< 0,01	
12. <sup>a</sup> x 16. <sup>a</sup> sem.	18	1,801	> 0,05	2,346	< 0,05	4,296	< 0,001	3,234	< 0,01	

## RESULTADOS

### I-Ação hipotensora

**Grupo I (droga A)** - A média tensional e o desvio-padrão estão expostos na tabela I. A média tensional sistólica, na posição deitada, baixou de modo progressivo, de 180,26 mm Hg para 151,05 mm Hg na 4.<sup>a</sup> semana de tratamento, 142,63 mm Hg na 12.<sup>a</sup> e 138,50 mm Hg na 16.<sup>a</sup>. A diferença deste último valor para o do início foi de 41,76 mm Hg. As médias tensionais sistólicas na posição ereta foram, em mm Hg, de 178,42 no início, 168,48 na 4.<sup>a</sup> semana, 142,11 na 12.<sup>a</sup> semana e 136,28 na 16.<sup>a</sup>. Este último dado equivale a uma queda de 42,14 mm Hg em relação ao valor inicial. Em ambas as posições, deitada e em pé, a redução da tensão arterial sistólica foi significativa, nas 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas de tratamento ao nível de  $p < 0,001$  (tabela II). Não houve diferença significativa entre os valores obtidos para a pressão sistólica nas posições deitada e de pé.

A média da tensão diastólica, na posição deitada, baixou de 113,42 mm Hg no início, para 96,32 mm Hg na 4.<sup>a</sup> semana, 88,16 mm Hg na 12.<sup>a</sup> e 87,50 mm Hg na 16.<sup>a</sup>. A última cifra representa a redução média de 25,92 mm Hg em face do valor inicial. Igualmente, na posição de pé, a média de 110,53 mm Hg diminuiu para 93,95 na 4.<sup>a</sup> semana de tratamento, para 87,37 na 12.<sup>a</sup> e 86,39 na 16.<sup>a</sup>. Verificou-se, assim, que houve uma redução média de 24,14 mm Hg entre o início e o fim do tratamento. Os valores de t e p estão na tabela II demonstrando que as diferenças encontradas têm valor estatístico em todas as fases da observação ( $p < 0,001$ ). Constatou-se, pois, que o efeito hipotensor já era evidente após 4 semanas de tratamento e se manteve até o fim da observação. Estudados os pacientes individualmente verificou-se que 94,73% deles tinham diminuição de 10 mm Hg ou mais da tensão diastólica, na posição deitada.

**Grupo II (drogas B e C)** - Os níveis tensionais e os desvios-padrão estão apresentados na tabela III. A média tensional sistólica na posição deitada baixou de 187,92 mm Hg para 157,08 mm Hg na 4.<sup>a</sup> semana de tratamento, para 150,83 mm Hg na 12.<sup>a</sup> e para 142,73 mm Hg na 16.<sup>a</sup>, sendo o valor da última 45,19 mm. Hg menor que o inicial.

Na posição de pé, a tensão arterial sistólica média era, inicialmente de 181,62 mm Hg, na 4.<sup>a</sup> semana de 152,08 mm Hg, na 12.<sup>a</sup> 144,58 mm Hg e na 16.<sup>a</sup> 141,36 mm Hg. O valor final correspondeu à queda de 40,31 mm Hg. Os valores de t e p estão na tabela IV, mostrando a significância das diferenças encontradas ( $p < 0,001$ ).

A média tensional diastólica, na posição deitada, baixou

de 117,08 mm Hg para 98,33 mm Hg na 4.<sup>a</sup> semana, 93,75 mm Hg na 12.<sup>a</sup> e 90,00 mm Hg na 16.<sup>a</sup>. O valor da última equivale, em relação ao inicial, à redução de 27,08 mm. Hg. A mesma tensão, na posição de pé, tinha as médias de 110,83 mm Hg inicial, 94,17 mm Hg na 4.<sup>a</sup> semana de tratamento, 87,92 mm Hg na 12.<sup>a</sup> e 86,36 mm Hg na 16.<sup>a</sup>. A última corresponde a uma diminuição de 24,47 mm Hg.

Todas as diferenças citadas tiveram, em relação ao início, significância estatística ( $p < 0,001$ ) (tabela IV). Analisados os casos individualmente, verificou-se que 91,66% dos pacientes tiveram diminuição de 10 mm. Hg ou mais da tensão diastólica, na posição deitada. O efeito hipotensor já se observava na 4.<sup>a</sup> semana de tratamento e se manteve até o fim do mesmo.

**TABELA III – Médias e desvio-padrão da tensão sistólica e diastólica dos pacientes do grupo II, deitados e em pé, no início da medicação e nas 4.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas de tratamento.**

Posições	Sistólica				Diastólica			
	Deitada		Em pé		Deitada		Em pé	
	$\bar{X}$	S x	$\bar{X}$	S x	$\bar{X}$	S x	$\bar{X}$	S x
Semanas								
0	187,92	17,12	181,67	17,88	117,08	6,20	110,83	9,73
4	157,08	19,00	152,08	19,71	98,33	9,38	94,17	9,50
12	150,83	12,76	144,58	11,96	93,75	6,44	87,92	8,11
15	142,73	13,30	141,36	11,64	90,00	8,94	86,36	8,67

$\bar{X}$  = média; S x = desvio-padrão.

**TABELA IV – Valores de t, respectivas probabilidades (p), calculados com as médias das pressões sistólicas e diastólicas dos pacientes do grupo II, deitados e em pé.**

Período de tratamento	Pacientes	Número de pacientes	Sistólica				Diastólica			
			Deitados		Em pé		Deitados		Em pé	
			t	p	t	p	t	p	t	p
Início x 4. <sup>a</sup> sem.	12	4,514	< 0,001	4,769	< 0,001	7,579	< 0,001	6,317	< 0,001	
Início x 12. <sup>a</sup> sem.	12	5,975	< 0,001	6,970	< 0,001	10,002	< 0,0001	10,141	< 0,0001	
Início x 16. <sup>a</sup> sem.	11	6,364	< 0,001	6,571	< 0,001	9,193	< 0,001	9,273	< 0,001	
4. <sup>a</sup> x 12. <sup>a</sup> sem.	12	1,966	> 0,05	2,321	< 0,05	1,730	> 0,05	1,914	> 0,05	
12. <sup>a</sup> x 16. <sup>a</sup> sem.	11	3,333	< 0,01	1,325	> 0,05	1,751	> 0,05	2,045	> 0,05	

## II- Ação sobre a frequência cardíaca

**Grupo I** - O medicamento agiu sobre a frequência cardíaca rapidamente, pois a média era mais baixa já na 4.<sup>a</sup> semana (tabela V). O teste de t entre o início do tratamento e a 4.<sup>a</sup> semana mostrou uma diferença significativa (tabela VI). Essa média (a da 4.<sup>a</sup>) se manteve sem maiores oscilações até a 16.<sup>a</sup> semana (diferença não significativa pelo referido teste).

**Grupo II** - Também neste grupo observou-se efeito bradicardizante (tabela V), pois a diferença das médias no início do tratamento e na 4.<sup>a</sup> semana de uso das drogas foi significativa (tabela VI). A diminuição da frequência cardíaca, a exemplo do que se observou com o grupo I, se manteve até o fim do tratamento, embora sem modificações significativas a partir da 4.<sup>a</sup> semana.

Comparando-se os dois grupos, verificou-se que a ação sobre a frequência cardíaca foi um pouco maior no grupo I (tabela VI).

## III - Outros resultados

Quanto ao peso dos pacientes, a média foi praticamente inalterada: de 61,69 kg para 61,02 kg no grupo I e de 62,96

**TABELA V – Médias e desvio-padrão da frequência cardíaca dos pacientes dos grupos I e II no início da medicação e nas 4.<sup>a</sup> e 16.<sup>a</sup> semanas do tratamento.**

Tratamento	Grupo I		Grupo II	
	$\bar{X}$	S x	$\bar{X}$	S x
Início	83,79	10,85	83,42	8,98
4. <sup>a</sup> semana	69,05	7,36	76,08	8,93
16. <sup>a</sup> semana	67,22	7,94	73,45	9,13

$\bar{X}$  = média; S x = desvio-padrão.

kg para 62,76 kg no grupo II. Da mesma forma, não foram notadas alterações dignas de nota nos dois grupos, na outras variáveis observadas, como calemia, hemograma, glicemia, dosagens de uréia, creatinina, sódio e cloro, TGO e TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas, fundo de olho, eletrocardiograma em repouso e radiografia do tórax. Convém observar que um paciente do grupo I tinha bloqueio completo de ramo esquerdo do feixe de His e não apresentou qualquer complicação. Nenhum dos pacientes apresentou sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca. Os outros efeitos secundários não foram de grande monta e, muitos deles, transitórios.

**TABELA VI – Valores de t, respectivas probabilidades (p), calculados com as médias das freqüências cardíacas dos pacientes dos grupos I e II.**

Períodos de tratamento	Grupo I			Grupo II		
	t	p	Número de pacientes	t	P	Número de pacientes
Início x 4. <sup>a</sup> sem.	5,668	< 0,001	19	2,939	< 0,02	12
Início x 16. <sup>a</sup> sem.	5,743	< 0,001	18	2,937	< 0,02	11
4. <sup>a</sup> x 16. <sup>a</sup> sem.	1,904	> 0,05	18	1,130	> 0,05	11

## COMENTÁRIOS

Os resultados obtidos permitem julgar a associação fixa de timolol, hidroclorotiazida e amilorida, em pequenas doses, de grande utilidade no tratamento de pacientes com hipertensão arterial essencial, leve ou moderada. Seu efeito hipotensor foi comparável ao da associação de propranolol com clortalidona. Foi muito bem tolerado, sem efeitos secundários importantes e sem alterar o hemograma, a bioquímica sanguínea, o eletrocardiograma em repouso e a radiografia do tórax. O mesmo também observamos com as dragas que serviram de comparação.

No entanto, o novo medicamento parece apresentar vantagem em dois importantes aspectos do tratamento da hipertensão arterial essencial. Em primeiro lugar, já sabemos por estudos de outros autores<sup>17</sup> que o efeito hipotensor se mantém por muito tempo, não se observando a diminuição da ação terapêutica na chamada pseudo-tolerância às drogas. Além disso, a introdução de substância poupadora de potássio, a qual também já foi testada a longo prazo (2 anos)<sup>17</sup>, evita o grave inconveniente da hipocalemia e conseqüente necessidade de suplementação potássica. Embora não tivéssemos observado tal fato na associação comparativa, provavelmente pelo prazo curto (16 semanas) de observação, deve-se frisar que um dos maiores problemas ligados ao tratamento por tiazídicos é a perda de potássio<sup>7</sup> e que cerca de 40% dos hipertensos tratados por essas drogas se tornam hipocalêmicos<sup>26</sup>.

Por outro lado, um grande obstáculo que se antepõe aos médicos no tratamento da hipertensão arterial é que, nas suas fases iniciais, ela não acarreta grandes sintomas ou mesmo não os apresenta. Desse modo, os pacientes relutam em se submeter a modificações de hábitos antigos e ser obrigados ao uso diário de muitos comprimidos. Assim, inúmeros deles escapam aos benefícios do tratamento. A aceitação ou concordância dos doentes é inversamente proporcional não só aos efeitos secundários das drogas, como observou Gatley<sup>27</sup>. Admitimos que é mais válido o uso de drogas diferentes separadamente, de modo a se modificar a dosagem de cada uma de acordo com os casos e os efeitos secundários surgidos. Assim procedemos ainda nos casos mais avançados, mais complicados. Mas, no tratamento das hipertensões leves, iniciais, que podem e devem atingir grandes massas da população, encontramos a segunda vantagem do novo remédio, pois é muito mais fácil para o médico obter a concordância do paciente, bem como é mais cômodo para o mesmo, o uso, uma só vez por dia, de determinado medicamento.

## SUMMARY

Patients with mild to moderate essential arterial hypertension were randomly subjected to two patterns of treatment: in group I, one, or two tablets of a fixed combination of timolol, hydrochlorothiazide and amiloride were prescribed on a one daily dose, and in group II, two or three 40 mg tablets of propranolol and one 50 mg tablet of chlortalidone were given daily. Thirty-one of 37 patients completed this study, 19 of whom from group I and 12 from group II. The subjects were observed every 2 weeks, through the 12th week and later in the 16th week. There was a statistically significant reduction ( $p < 0.001$ ) in the average systolic and diastolic blood pressures in the standing and supine position in both groups, that is, 94.73% and 91.66% of the patients of groups I and II, respectively, underwent a decrease of 10 mmHg or more in the diastolic blood pressure in the supine position and, in the same situation, the final tensional average was 87.59 mmHg in group I and of 90.00 mmHg in group II. The average pulse rate was significantly reduced, by 15.51 beats/min and 10.41 beats/min in groups I and II, respectively. The side effects were few and without great significance in the two groups. No significant alterations were detected in the electrocardiogram, chest radiogram, fundus oculi, urine tests and blood tests (glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, chloride, transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin). No orthostatic hypotension was detected.

It was concluded that the new drug (Moducren) with the association of timolol and hydrochlorothiazide to a potassium-sparing agent, amiloride, has an effect on the therapeutics of arterial hypertension comparable to the other observed combination, possessing the advantages of increasing the patient's acceptance to a usually long treatment, with the use of the drug once a day and avoiding the hypokalemia generally found in prolonged thiazide use.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos professores da UFPE, Manoel Ricardo da Costa Carvalho e James Dobbin Júnior, responsáveis pelo trabalho estatístico e à Merck Sharp & Dohme pelo fornecimento da associação timolol-hidroclorotiazida-amilorida (Moducren).

## REFERÊNCIAS

1. Tarazi, R. C. - Hypertension. In Conn, H. F. - Current Therapy. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977. p. 209.
2. Bartorelli, C.; Gargano, M.; Leonetti, G. - Potassium loss and potassium replacement during long-term diuretic treatment in hypertension. In Gross, F. - Anti-

- hypertensive Therapy, Principles and Practice. An International Symposium, Springer-Verlag, Berlin, 1966. p. 422.
3. Edmonds, C. J.; Jasani, B. - Total-body potassium in hypertensive patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet*, 2: 8, 1972.
  4. Healy, J. J.; McKenna, T. J.; Canning, B. J. - Body composition changes in hypertensive subjects on long-term oral diuretic therapy. *Br. Med. J.* 1: 716, 1970.
  5. Besnenchik, A. P.; Johnston, L. C. - Potassium depletion produced by administration of chlorthalidone to non-edematous patients with arterial hypertension. *Am. J. Med. Sci.* 252: 171, 1966.
  6. Davidson, C.; Burkinshaw, L.; McLachlan, M. S. F. - Effect of long-term diuretic treatment on body potassium in heart disease. *Lancet*, 2: 1044, 1976.
  7. Castenfors, H. - Long-term treatment with a fixed combination of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide. In Magnani, B. (Ed.) - Diuresis, Kaliuresis, and Hypertension: Long-term Clinical Experience with a Fixed Combination of Amiloride Hydrochloride and Hydrochlorothiazide. Futura Publishing Company, New York, 1977. p. 32.
  8. Buhler, F. R. - Renin - aldosterone interaction, betablockade, and differing antihypertensive efficacy of betablockers in high, normal or low renin essential hypertension. In Schweizer, W. - Beta - blockers. Present Status and Future Prospects, Hans Huber Publishers, Bern, 1974. p. 68.
  9. Brodgen, R. N.; Apright, T. M.; Avery, G. S. - Timolol: A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina and hypertension. *Drugs*, 9: 164, 1975.
  10. Muniz, M. - Bloqueadores beta-adrenérgicos em cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 283, 1979.
  11. Leary, W. P.; Asmal, A. C. - Treatment of hypertension with a once-daily compound timolol, hydrochlorothiazide and amiloride tablet. *Curr. Ther. Res.* 22: 385, 1977.
  12. O'Brien, K. P.; Cronson, R. S. - Timolol maleate (Blocadren) in the treatment of essential hypertension. *NZ Med. J.* 82: 293, 1975.
  13. Aronow, W. S.; Ferlinz, J.; Del Vicario, M.; Moorthy, K.; Kind, J.; Cassidy, J. - Effect of timolol versus propranolol on hypertension and hemodynamics. *Circulation*, 54: 47, 1976.
  14. Poole-Wilson, P. A. - Timolol maleate (MK 950) in the treatment of essential hypertension. *J. Int. Med. Res.* 1: 580, 1978.
  15. Pawlowski, G. J. - Treatment of essential hypertension with a new beta-blocking drug, timolol: experience with a B.I.D. dosage regimen. *Curr. Ther. Res.* 22: 846, 1977.
  16. Brailovsky, D. - The use of timolol maleate alone and with diuretic in the treatment of essential hypertension. *Acta Clin. Belg.* 5: 1.278, 1976.
  17. Leren, P.; Helgeland, A. - Concomitant use of timolol maleate and a fixed combination of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: evaluation of two-year study. In Magnani, B. (Ed.) - Diuresis, Kaliuresis and Hypertension. Long-term Clinical Experience with a Fixed Combination of Amiloride Hydrochloride and Hydrochlorothiazide. Futura Publishing Company, New York, 1977. p. 36.
  18. Esch, I.; Gaul, G. - The antihypertensive effect of hydrochlorothiazide amiloride and timolol and of a fixed combination of both preparations. In Concepts in the Treatment of Hypertension. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, 1977. p. 41.
  19. Hintzen, A. H. J.; Chappin, J. J. M. L.; Slagboom, G. - Concomitant administration of timolol and hydrochlorothiazide amiloride in hypertensive patients-results of titration study. *J. Int. Med. Res.* 6: 213, 1978.
  20. Yu, P. N. - Multiclinic evaluation of timolol in treatment of mild to moderate essential hypertension. Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm, October 1979.
  21. Eliasson, K.; Lins, L. E.; Sundqvist, K. - Long-term hemodynamic effects of timolol in essential benign hypertension. Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm, October 1979.
  22. Kaplinsky, E.; David, D.; Segni, R.; Klein, H. O. - The beneficial effect of timolol in patients with chronic atrial fibrillation. Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm, October 1979.
  23. Bobik, A.; Jennings, G. L.; Adhley, P.; Korner, P. I. - Timolol pharmacokinetics in relation to heart rate and blood pressure effects in normotensive and hypertensive subjects. Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm, October 1979.
  24. Redfern, P. H.; Carr, S.; Draper, A. I.; Qadus, S. - A comparison of the effects of timolol, propranolol and atenolol on adrenergic mechanisms in the rat anococcygeus muscle. Timolol Intercontinental Symposium, Stockholm, October 1979.
  25. Pedersen, O. L. - Treatment of mild to moderate essential arterial hypertension with timolol alone and in combination with Moduretic (hydrochlorothiazide with amiloride). A multicenter double-blind crossover study. In Concepts in the Treatment of Hypertension, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1977. p. 49.
  26. Gifford, R. W. Jr. - Combined drug therapy of hypertension: methodology of treatment with sympathetic depressants and diuretics. In Hypertension - The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1959. p. 561.
  27. Gatley, M. S. - To be taken as directed. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 16: 39, 1968.