

Ayrton Pires Brandão *
Ville Oigman **
Francisco Manes Albanesi Filho **

Tratamento da hipertensão arterial: estudo comparativo do atenolol + clortalidona versus associação maleato de timolol- hidroclorotiazida-amilorida

Foram estudados 30 pacientes portadores de hipertensão arterial com níveis diastólicos entre 100 e 120 mm Hg, divididos em dois grupos: grupo I - 15 pacientes tratados com uma droga única composta de maleato de timolol, hidroclorotiazida e amilorida; grupo II - 15 pacientes tratados com atenolol + clortalidona. Ambos os grupos foram tratados por um período de 10 semanas e, ao fim deste período, a pressão diastólica no grupo I - $89,2 \pm 6,2$ mm Hg foi significativamente menor que a do grupo II - $99,6 \pm 11$ ($p < 0,01$).

A hipertensão arterial (HA) é um dos grandes problemas médico sociais do século XX e não tem sido controlada com êxito, apesar dos diversos esquemas terapêuticos utilizados.

Estatísticas demonstram que nos Estados Unidos existem cerca de 23 milhões de hipertensos. No Brasil, apesar da falta de dados oficiais, estima-se que 15 a 20% da população adulta sejam portadores de hipertensão arterial, equivalente a aproximadamente 12 milhões de brasileiros¹.

Dentre os inúmeros esquemas terapêuticos propostos para o tratamento dessa doença, a associação de bloqueadores beta-adrenérgicos e diuréticos vem ocupando pouco a pouco um lugar de destaque, especialmente para os casos com níveis leves a moderados de hipertensão arterial².

De fato, desde que Alquist³, em 1948, formulou o conceito de receptores alfa e beta adrenérgicos, e Powel e Slater⁴ demonstraram em 1958, que a substância dicloroisoproterenol tinha ação bloqueadora sobre os receptores beta, abriram-se novas perspectivas na terapêutica cardiológica.

Desde então um número crescente de substâncias bloqueadoras beta-adrenérgicas vêm sendo pesquisadas e introduzidas progressivamente no arsenal terapêutico cardiológico, mais particularmente na hipertensão arterial⁵.

A utilização dos bloqueadores beta-adrenérgicos na hipertensão arterial como terapêutica isolada é preconizada por alguns autores, mas não há dúvida que a sua associação com diurético se tem mostrado mais eficaz no controle clínico dessa doença.

O objetivo deste trabalho é comparar a ação terapêutica da associação atenolol e clortalidona com uma droga única composta de um bloqueador betamaleato de timolol, a hidroclorotiazida e amilorida na hipertensão arterial de grau leve a moderado.

Casuística e métodos

Foram estudados 30 pacientes hipertensos com níveis de pressão diastólica entre 100 e 120 mm Hg, sendo 14 do sexo feminino e 16 do masculino. Vinte eram de cor branca e 10 não brancos, e a idade variou de 29 a 65 anos, com média de 46,4 anos. Todos os pacientes, exceto 2, faziam uso prévio de drogas anti-hipertensivas com esquemas variados e com segmento terapêutico irregular na sua grande maioria.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem isolada ou associadamente: a) hipertensão secundária de qualquer etiologia ou hipertensão arterial maligna; b) gravidez; c) insuficiência cardíaca; d) infarto do miocárdio ocorrido dentro dos últimos 6 meses ou portadores de angina instável; e) portadores de estenose ou insuficiência aórticas; f) bloqueio A-V de 2.º ou 3.º grau ou bradicardia sinusal inferior a 54 bpm; g) diabetes melito tratada com hipoglicemiantes orais; h) portadores de broncoespasmo, rinite alérgica ou doença pulmonar obstrutiva crônica; i) evidências laboratoriais de comprometimento hepático ou renal; j) contra-indicações, em geral, para o uso da clortalidona, tiazídicos ou amilorida.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, a saber: 1) grupo I - constituído de 15 pacientes tratados com droga única, composta

* Livre-Docente e Professor-Adjunto de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - F.A.C.C.

** Professor-Assistente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

de maleato de timolol 20 mg, hidroclorotiazida 50 mg e amilorida 5 mg; 8 eram homens e 7 mulheres; idade variando de 36 a 65 anos (média 49,3 anos); 2) grupos II - formado por 15 pacientes tratados com atenolol 100 mg e com a adição de clortalidona 50 mg; 6 eram homens e 9 mulheres, idade variando de 29 a 59 anos (média 44,6 anos).

O estudo foi realizado em 3 períodos: período basal, período de titulação e período de manutenção.

Período basal - duração de 2 semanas, no qual era realizado o estudo clínico do paciente, supressão do uso das drogas anti-hipertensivas, e como medida terapêutica apenas a dieta hipossódica. A pressão arterial foi tomada com o manguito no braço direito, após 5 minutos de repouso, para a posição supina, e na posição ortostática, 3 minutos após assumir essa postura. Foram feitas 3 medidas sucessivas e assumida como valor definitivo a média aritmética das 3 tomadas.

Ao fim de duas semanas eram feitos novo exame clínico e exames subsidiários: EM, radiografia de tórax em PA e perfil, fundo de olho e os exames laboratoriais (hemograma completo, glicose, uréia, creatinina, TGP e TGO, fosfatase alcalina, bilirrubinas, sódio, cloro e potássio, urina elementos anormais e sedimento).

Período de titulação - duração de 4 semanas. Os pacientes do grupo I receberam 1/2 comprimido da droga única pela manhã durante 2 semanas, ao fim das quais registraram-se a pressão arterial e a frequência cardíaca. Se a pressão arterial diastólica fosse igual ou superior a 90 mm Hg, a dose era aumentada para 1 comprimido diário e, em caso contrário, a dose inicial era mantida.

Os pacientes do grupo II iniciaram o tratamento com 1 comprimido de atenolol de 100 mg durante duas semanas. Se após esse período a pressão arterial diastólica em posição supina fosse igual ou superior a 90 mm Hg, 1 comprimido de clortalidona era acrescentado ao esquema por mais duas semanas.

Período de manutenção - duração de 4 semanas, com os pacientes dos dois grupos usando a mesma dosagem obtida ao fim do período de titulação. Ao término desse período, foram repetidos os exames complementares referidos no período basal.

Resultados

Grupo I - Os valores médios dos níveis de pressão arterial nos diferentes períodos estão expostos no quadro I.

Quadro I – Valores médios da pressão arterial (mmHg) nas diversas etapas.

| Pressão Arterial | Período | Basal | Semanas | | | |
|------------------|------------|-------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| | | | 3 | 4 | 6 | 10 |
| Posição | Sistólica | 161 ± 13 | 170,6 ± 16,7 | 156,3 ± 12,8 | 147 ± 13,1 | 142,2 ± 8,7 |
| | Diastólica | 104,9 ± 8,4 | 106,8 ± 7,4 | 99,2 ± 9,9 | 91,7 ± 7,6 | 89,2 ± 6,2 |
| supina | Sistólica | 162,3 | 177,2 | 154,6 | 146,3 | 151,3 |
| | Diastólica | 106,8 | 110,7 | 101,0 | 93,8 | 90,8 |
| ortostática | Sistólica | 162,3 | 177,2 | 154,6 | 146,3 | 151,3 |
| | Diastólica | 106,8 | 110,7 | 101,0 | 93,8 | 90,8 |

Quanto à frequência cardíaca, observamos que o seu valor no início do tratamento era e $80 \pm 9,5$, passando para $68 \pm 9,5$ bpm no período de titulação e para 67 ± 11 bpm no período de manutenção.

Não foram observadas alterações significativas nos exames complementares desde o início do tratamento até o seu final.

O nível médio do potássio sérico foi igual $4,13 \pm 0,24$ mEq/l no período basal e $4,08 \pm 0,30$ mEq/l no final.

Cinco pacientes fizeram uso de somente 1/2 comprimido durante todo o tratamento, enquanto os 10 restantes necessitaram de 1 comprimido a partir da 4.^a semana.

Grupo II - Os valores médios da pressão arterial nas diversas etapas da experimentação estão no quadro II.

A frequência cardíaca foi igual a 83 ± 14 bpm no período basal, desde o início até o fim do tratamento, passando a 74 ± 10 bpm na titulação e a 74 ± 13 bpm no período de manutenção.

Não houve modificações apreciáveis em relação aos exames complementares, e o potássio sérico teve como valor médio $4,14 \pm 0,34$ e $3,9 \pm 0,24$ mEq/l respectivamente no início e no fim do tratamento.

Somente dois pacientes usaram atenolol isoladamente até o fim do tratamento, enquanto 13 necessitaram da adição de clortalidona a partir da 4.^a semana.

Nos gráficos 1 e 2, representamos os resultados nos dois grupos, nos diversos tempos da investigação, relacionados à pressão arterial e frequência cardíaca.

Quadro II – Valores médios da pressão arterial (mmHg) nos diferentes períodos. Atenolol + Clortalidona.

| Pressão Arterial | Período | Basal | Semanas | | | |
|------------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 3 | 4 | 6 | 10 |
| Posição | Sistólica | 167 ± 15 | 169,9 ± 9,5 | 159,8 ± 14,6 | 154 ± 12,5 | 153,6 ± 12,0 |
| | Diastólica | 111,3 ± 11 | 113 ± 7,6 | 109 ± 11,8 | 100,6 ± 12,3 | 99,6 ± 11,1 |
| supina | Sistólica | 163,2 | 170,2 | 161,6 | 154,4 | 154,6 |
| | Diastólica | 110,4 | 115,2 | 107,2 | 101,6 | 100,2 |
| ortostática | Sistólica | 163,2 | 170,2 | 161,6 | 154,4 | 154,6 |
| | Diastólica | 110,4 | 115,2 | 107,2 | 101,6 | 100,2 |

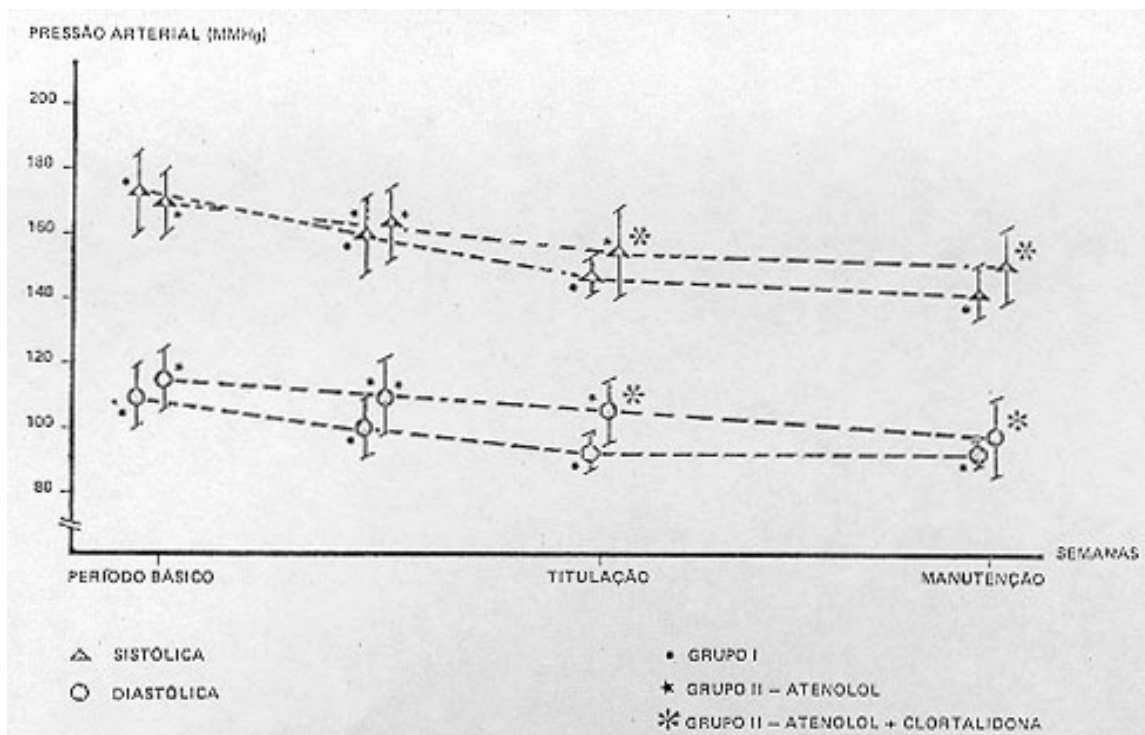


Gráfico 1 -Representação gráfica dos resultados obtidos, em relação à pressão arterial, nos 2 grupos, nos diferentes tempos da investigação.

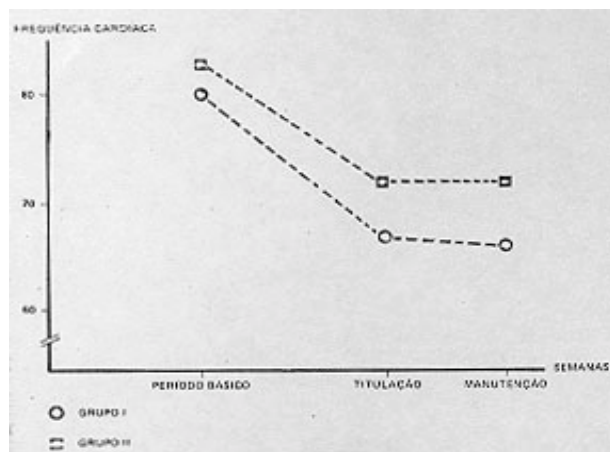


Gráfico 2 -Representação gráfica dos resultados obtidos, em reação à frequência cardíaca nos 2 grupos, nas diversas etapas do estudo.

Os efeitos paralelos foram discretos e em um caso foi necessária a interrupção das drogas nos dois grupos.

Discussão

Apesar do uso freqüente dos bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da hipertensão arterial, não é ainda de todo conhecido o mecanismo de ação.

Inicialmente, pensou-se que a baixa da pressão arterial fosse resultante da diminuição do inotropismo cardíaco, com conseqüente redução débito cardíaco^{6,7}. Posteriormente, a maior eficácia em casos de hipertensão arterial com comprovada elevação da renina levou alguns autores pensar que a sua ação fosse bloqueadora dessa substância. Alguns bloqueadores beta-adrenérgicos não diminuem os níveis de renina plasmática e bons resultados

terapêuticos podem ser obtidos apesar dos níveis sanguíneos normais daquela substância, o que torna esse mecanismo de ação controverso. Também tem sido atribuído à ação sobre o sistema nervoso central, o mecanismo anti-hipertensivo dos bloqueadores beta-adrenérgicos. Portanto, é possível, que mais de um mecanismo esteja envolvido na ação anti-hipertensiva desses bloqueadores^{8,9}.

Com relação aos diuréticos, embora exista uma evidência nítida dos seus efeitos hipotensores, também o seu mecanismo de ação não é muito claro. De qualquer forma, dois mecanismos parecem estar envolvidos: o 1.º se relaciona com a diminuição do volume intravascular pela eliminação do sódio e o 2.º é devido à ação direta sobre a resistência vascular periférica, diminuindo-a provavelmente por modificações no conteúdo de sal e água da parede arterial^{10,11}.

O diurético como agente anti-hipertensivo isolado é sem dúvida alguma o de primeira escolha em todos os esquemas terapêuticos, principalmente nos casos de hipertensão arterial leve a moderada.

Quanto aos bloqueadores beta-adrenérgicos, alguns autores têm proposto a sua utilização como única droga em casos selecionados de hipertensão arterial, especialmente naqueles caracterizados por estados circulatórios hiperdinâmicos ou com renina plasmática elevada^{7,12,13}.

Não há dúvida, contudo, que a sua associação com os diuréticos é altamente benéfica na maioria dos casos de hipertensão arterial leve e moderada. Nessa associação os efeitos negativos de uma e de outra droga são contrabalançados: 1) bloqueadores beta-adrenérgicos compensam os diuréticos que podem aumentar a secreção de renina e o hiperaldosteronismo através da diminuição do volume vascular plasmático; 2) a ação vasodilatadora dos diuréticos

é benéfica para compensar a vasoconstrição que os bloqueadores beta-adrenérgicos podem acarretar. Por essas razões, a associação de um bloqueador beta-adrenérgico e um diurético no tratamento da hipertensão arterial é altamente desejável, conseguindo-se com esse esquema o controle clínico da maioria dos casos de hipertensão arterial leve e moderada.

No presente trabalho, constatamos que essa associação foi realmente necessária em um grande número de pacientes. De acordo com o nosso protocolo, os pacientes do grupo II só teriam um diurético adicionado ao esquema se não se obtivessem resultados com o bloqueador beta-adrenérgico, e isso foi necessário em 13 dos 15 pacientes desse grupo.

Comparando os resultados obtidos nos dois grupos, observamos melhor resposta com relação à pressão diastólica ao final do tratamentos pacientes do grupo I tratados desde o início com uma droga única, composta de um bloqueador beta-adrenérgico diurético e um poupador de potássio apresentaram na 10.^a semana de tratamento uma pressão diastólica de $89,2 \pm 6,2$ mm Hg, significativamente menor que a obtida nos pacientes do grupo II: $99,6 \pm 11,1$ mm. Hg ($P < 0,01$).

Um outro aspecto interessante relacionado com a terapêutica diurética é relativo ao potássio. É sabido que o uso continuado de diurético leva à depleção de potássio, e que é tanto mais intensa quanto mais prolongada é a reposição desse cátion por alimentação ou por tratamento, exigindo mesmo cuidados com ressuplementação.

Em nosso estudo, a droga única usada nos pacientes do grupo I continha também um poupador de potássio - a amilorida. Vários trabalhos demonstraram que os diuréticos quando associados a essa droga, mesmo por tempo prolongado, não levam à hipopotassemia¹⁴. Comparando os níveis séricos de potássio ao fim do tratamento dos dois grupos encontramos cifras de 4,08 e 3,92 mEq/l, respectivamente. Embora não tenha sido observada uma diferença estatística significativa entre esses valores, devemos considerar que o tempo de observação foi pequeno para que se comprovasse real tendência à hipopotassemia nos pacientes do grupo II. Apesar de não conclusivo, achamos que a utilização de um diurético associado a um poupador de potássio é, sem dúvida, vantajosa.

É sabido que a frequência cardíaca tende a diminuir com o uso dos bloqueadores beta-adrenérgicos, impedindo até mesmo a continuação do tratamento em alguns pacientes. Em nosso material, esse fato não foi observado tanto nos pacientes do grupo I como nos pacientes do grupo II, não havendo diferença estatística quanto às médias finais entre os dois grupos.

Como dissemos anteriormente, a hipertensão arterial vem-se constituindo em um verdadeiro problema de saúde pública, com graves repercussões socioeconômicas. Não obstante a identificação dos casos cada vez mais frequentes, a pesquisa de novas doenças, os insistentes apelos aos pacientes para que façam o tratamento, ainda é muito alta a taxa de abandono ou de irregularidade no seguimento terapêutico dessa doença.

Muitos fatores, como falta de um melhor diálogo médico-

paciente, custo elevado do tratamento, necessidade permanente do uso de medicamentos - são apontados como responsáveis pelo abandono do tratamento^{1,15}. De fato existe, em geral, relutância por parte dos pacientes em tomar medicamentos, especialmente por tempo prolongado.

Neste trabalho, utilizamos nos pacientes do grupo I uma única droga, com resultados finais melhores do que nos pacientes do grupo II, que usaram duas drogas. Eventuais desvantagens relativas à fixidez das dosagens dos bloqueadores beta-adrenérgicos e diurético em uma única droga poderiam ser compensadas pela facilidade de ingestão diária de uma droga como único medicamento.

Summary

Thirty patients with systemic arterial hypertension - diastolic blood pressure between 100 and 120 mmHg - were divided in two groups. Group I - fifteen patients were treated with maleate of timolol + hydrochloriazide + amiloride and Group II - five patients treated with atenolol + chlorthalidone.

Both groups were treated during a period of ten weeks and by the end of this time the diastolic blood pressure in group I - 89.2 ± 6.2 was lower than in the group II - 99.6 ± 11.1 , with $p < 0.01$.

Referências

1. Brandão, A. P.; Oliveira, I. L. C.; Santos, I. N.; Rabinowits, M.; Cordeiro, V. R. G. - Hipertensão arterial e previdência social. *Ars Curandi*, 1: 50, 1979.
2. Page, L. B.; Yager, H. M.; Sidd, J. J. - Drugs in the management of hypertension, Part I. *Am. Heart J.* 91: 810, 1976.
3. Ahlquist, R. P. - The study of the adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.* 153: 586, 1948.
4. Powell, C. E.; Slater, I. H. - Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J. Pharmacol.* 122: 480, 1958.
5. Hollander, W. - Antihypertensive drugs in the prevention and treatment of complications of essential hypertension. *Cardiovascular Medicine* 2: 83, 1977.
6. Frohlich, E. D.; Bhatia, S. - Hemodynamic effects of propranolol, practolol and sotalol in hypertensive patients. *Clin. Pharmacol Therap.* 13: 138, 1972.
7. O'Brien, K. P. - Timolol maleate in the treatment of essential hypertension. *NZ. Med J.* 12: 293, 1975.
8. Achoug, M. R.; Plaisky, K. M.; Oghivie, R. L. Comparison of cardiac effects of timolol and propranolol. *Clin. Pharmacol. Therap.* 18: 278, 1975.
9. Poole-Wilson, P. A. - Timolol maleate (MK 950) in the treatment of essential hypertension. *J. Int. Res.* 1: 580, 1973.
10. Francischetti, E. A. - Alguns aspectos práticos no tratamento da hipertensão arterial em fase benigna. *Arq. Curandi*, 1: 6, 1978.
11. Tarazi, R. D.; Dustan, H. R.; Frohlich, E. D. - Long term thiazide therapy in essential hypertension evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. *Circulation*, 41: 709, 1970.
12. Simpson, W. T. - Natureza e incidência dos efeitos indesejáveis com atenolol. *Rev. Bras. Med.* 36: 28, 1978.
13. Woolfson, A. M. J.; Knapp, M. S. - Atenolol na hipertensão: Efeito imediato e tardio de doses únicas diárias. *Rev. Bras. Med.* 35: 231, 1978.
14. Berglund, M. - Trial of moduretic at a district medical-clinical. *Opusc. Med.* 21: 53, 1976.
15. Brandão, A. P.; Oigman, W. - Cardiopatia hipertensiva. *Ars Curandi*, 1: 44, 1979.