

Hélio Moscovici \*  
Paulo Yasbeck Jr \*  
José Fadul Neto \*\*

## HIDRALAZINA DE LIBERAÇÃO LENTA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

*Compararam-se o efeito anti-hipertensivo e a tolerabilidade de duas apresentações de hidralazina (comprimidos de liberação lenta e de liberação normal), associadas a beta-bloqueador. De 72 pacientes com hipertensão arterial essencial, 37 foram incluídos no grupo I (hidralazina de liberação lenta) e 35, no grupo II (hidralazina de liberação normal). Em ambos os grupos, ocorreu diminuição significativa dos valores das pressões arteriais sistólicas e diastólicas ( $p < 0,01$ ). Comparando-se os 2 grupos, no final do estudo, constatou-se que a pressão diastólica no grupo I foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ). As alterações da frequência cardíaca nos 2 grupos não foram significativas. Os efeitos colaterais foram mais freqüentes no grupo I, havendo interrupção do tratamento em 6 pacientes (22%) neste grupo e em 3 (11%) no grupo II. Não se registraram alterações importantes nos exames de laboratório.*

*Concluímos que o tratamento combinado de hidralazina e beta-bloqueador produz resultados superiores aos obtidos com a terapêutica isolada com betabloqueador. O grupo que recebeu a nova formulação de hidralazina (grupo I) mostrou maior efeito anti-hipertensivo. Nesse grupo, a incidência de efeitos colaterais foi também maior, provavelmente relacionada com a composição dos grupos.*

A hidralazina é um vasodilatador que diminui a resistência periférica por ação direta sobre a musculatura lisa<sup>1-4</sup>. Não possui ação direta sobre o coração nem bloqueia os reflexos circulatórios que limitam o aumento da frequência e débitos cardíacos<sup>1</sup>. Não diminui a capacitância venosa ocorrendo, conseqüentemente, aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco<sup>4</sup>. Provoca retenção de sódio e água, com expansão do plasma e do volume extracelular<sup>4</sup>.

Estudos mostraram a atividade da hidralazina como anti-hipertensivo<sup>1-3</sup> e, com a associação de betabloqueadores, houve menos efeitos colaterais<sup>1,2</sup>. O betabloqueador diminui o efeito das descargas simpáticas ou das catecolaminas circulantes sobre o coração<sup>1</sup>, a atividade da renina plasmática e também certos efeitos colaterais produzidos pela hidralazina<sup>4</sup>.

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de comparar o efeito terapêutico de duas apresentações farmacêuticas de hidralazina - comprimidos de liberação normal e comprimidos de liberação lenta associada a betabloqueadores.

### MATERIAL E MÉTODOS

Setenta e dois pacientes com hipertensão arterial essencial foram submetidos, durante 8 semanas, a tratamento com betabloqueador. Após esse período, com pressão diastólica ainda acima de 100 mm Hg, foram divididos em 2 grupos e observados durante 9 semanas. Os do grupo I (37 pacientes) foram tratados com betabloqueador e hidralazina de liberação lenta e os do grupo II (35 pacientes) com betabloqueador e hidralazina de liberação normal.

Cinquenta e cinco pacientes, (37 do sexo masculino) concluíram o estudo. A idade variou entre 27 e 59 anos.

Aplicando o método de acetilação da sulfamidina<sup>5,6</sup> em 49 pacientes, verificou-se que 31 (63%) eram acetiladores lentos (18 do grupo I e 13 do grupo II) e 18 (37%), acetiladores rápidos (5 do grupo I e 13 do grupo II). A diferença de composição dos 2 grupos quanto a essa característica fenotípica foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Nenhum dos pacientes apresentava insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária, le-

Trabalho realizado na Interclínicas, Assistência Médica Cirúrgica e Hospitalar - São Paulo.

\* Médico do Serviço de Cardiologia da Interclínicas - São Paulo.

\*\* Ex-chefe do Serviço de Cardiologia da Interclínicas - São Paulo.

são valvar importante, espasmo brônquico, insuficiência renal, doença do colágeno ou teste positivo para fator antinuclear, distúrbios da condução atrioventricular ou intraventricular e bradicardia sinusal pelo eletrocardiograma, gravidez, obesidade, diabetes melitus em tratamento com insulina ou retinopatia hipertensiva de grau IV. Não estavam em tratamento com digitálicos, diuréticos, antidepressivos tricíclicos, corticóides, antiinflamatórios e barbitúricos.

A pressão arterial em posição supina e ortostática e a frequência cardíaca foram controladas durante 17 semanas.

Neste estudo, são apresentados os resultados obtidos nas 9 semanas finais que correspondem ao tratamento associado.

Os betabloqueadores empregados foram oxprenolol e propranolol. A dose de hidralazina ao final do tratamento quando associada ao betabloqueador foi: no grupo I, 14 pacientes (52%) tomaram 100 mg diários e 13 pacientes (48%) 200 mg diários (50 e 100 mg, 2 vezes ao dia); no grupo II 13 pacientes (46%) tomaram 100 mg diários e 15 (54%) 200 mg diários (25 e 50 mg, 4 vezes ao dia).

Controles laboratoriais foram realizados. No início do tratamento e no final da 3.<sup>a</sup> e da 9.<sup>a</sup> semanas, foram feitos hemograma e dosagem de creatinina e de transaminases.

No exame de fundo de olho, 12 pacientes (22%) apresentaram retinopatia hipertensiva grau 0,39 (71%) grau I, 3 (5%) grau II e 1 (2%) grau III.

Na análise estatística dos resultados, deu-se preferência aos métodos não paramétricos, utilizando-se o teste de Wilcoxon e Siegel-Tukey para cotejar as pressões das diferentes fases e para comparar os grupos.

## RESULTADOS

Comparando-se os valores das pressões arteriais, antes e depois da adição de hidralazina no esquema terapêutico, verificamos uma diminuição estatisticamente significativa, a partir da 3.<sup>a</sup> semana do tratamento (quadro I e II). Não houve alteração expressiva da frequência cardíaca.

Confrontando-se os 2 grupos, no final do tratamento, observamos que o efeito anti-hipertensivo foi

**Quadro I - Mediana e valores extremos da pressão arterial sistólica, e diastólica, dos pacientes tratados com hidralazina de liberação lenta conforme o tempo de observação e conclusão do teste estatístico segundo os momentos comparados.**

	Pressão arterial (mmHg)				
	Sistólica		Diastólica		
	Mediana	Valores extremos	Mediana	Valores extremos	
Semana	0	160	140 - 215	112,5	100 - 140
	2	156	120 - 200	105	80 - 130
	3	147,6	125 - 200	100	75 - 133
	5	145	130 - 170	100	90 - 115
	7	149	125 - 180	95	80 - 120
	9	145	125 - 190	95	80 - 110
Diferença	0 - 3	P < 0,01		P < 0,01	
	3 - 9	P < 0,01		P < 0,01	
	0 - 9	P < 0,05		P < 0,01	

**Quadro II - Mediana e Valores extremos da pressão arterial sistólica e diastólica, dos pacientes tratados com hidralazina, de liberação normal conforme o tempo de observação e conclusão do teste estatístico segundo os momentos comparados.**

	Pressão arterial (mmHg)				
	Sistólica		Diastólica		
	Mediana	Valores extremos	Mediana	Valores extremos	
Semana	0	161	145 - 205	110	90 - 132,5
	2	159	110 - 220	104	70 - 125
	3	152,5	120 - 210	102,5	80 - 130
	5	150	115 - 200	100	80 - 120
	7	n52	125 - 200	100	87,5 - 120
	9	150	120 - 195,5	100	70 - 130
Diferença.	0 - 3	P < 0,01		P < 0,01	
	0 - 9	P < 0,01		P < 0,01	
	3 - 9	P = 0,32		P = 0,07	

significativamente maior no grupo I do que no grupo II ( $p < 0,05$ ) apenas quanto à pressão diastólica.

Houve interrupção do tratamento, por efeitos colaterais, em 6 pacientes (22%) do grupo I e em 3 pacientes (11%) do grupo II. Por ter sido ineficaz, o tratamento com hidralazina e betabloqueador foi interrompido em 1 paciente (4%) do grupo II.

Os efeitos colaterais foram: no grupo I, cefaléia em 5 pacientes (19%), náuseas em 2 (7%), desconforto geral em 4 (15%), câimbras em 1 (4%), insônia em 1 (4%), vertigem

em 1 (4%), dores musculares em 1 (4%) e visão turva e palpitações em 1 (4%). No grupo II, cefaléia em 3 pacientes (11%) e náuseas em 1 (4%).

Não se registraram alterações importantes nos exames de laboratório.

## COMENTÁRIOS

A hidralazina de liberação normal atinge a concentração plasmática máxima até 90 minutos após a administração e a de liberação len-

ta entre 90 min a 3 horas. As concentrações máximas obtidas com a primeira são maiores que os obtidos com a segunda, para uma mesma dose. No entanto, os efeitos anti-hipertensivos das duas são similares, tendo a hidralazina de liberação lenta, a vantagem de administração mais simplificada para o paciente<sup>8</sup>.

Em nosso estudo, as doses diárias de hidralazina nos 2 grupos de tratamento foram comparáveis e o efeito anti-hipertensivo foi maior no grupo I.

Não ocorreram alterações significativas na frequência cardíaca em decorrência da associação do betabloqueador (que provoca bradicardia) com hidralazina (que produz efeito oposto<sup>4</sup>).

A hidralazina é acetilada no fígado e a acetilação é dependente da determinação genética da N-acetil transferase hepática<sup>9</sup>. Nos pacientes com acetilação lenta, são encontradas maiores concentrações plasmáticas para a mesma dose de medicamento do que nos pacientes de acetilação rápida<sup>9</sup>. Em decorrência disso há maior efeito anti-hipertensivo e mais efeitos colaterais nos pacientes com acetilação lenta<sup>9</sup>.

A maior incidência de efeitos colaterais e o efeito anti-hipertensivo mais acentuado no grupo I estão, provavelmente, relacionados com a diferença de fenótipo dos grupos de tratamento: no grupo I, é maior a proporção de acetiladores lentos.

Não se registraram anormalidade imunológicas, pois com doses diárias de 200 mg essas são raras<sup>9</sup>.

Concluimos que a hidralazina associada a betabloqueador produz efeito anti-hipertensivo satisfatório, sendo maior a incidência de efeitos colaterais nos pacientes que tomaram hidralazina de liberação lenta em relação aos tratados com a de liberação normal.

#### SUMMARY

This study compares the anti-hypertensive effects and tolerability of two formulations of hydralazine (slow

release tablets and standard tablets), both associated with beta blocker. Seventy-two patients suffering from essential arterial hypertension were studied, 37 in group I (slow release tablets) and 35 in group II (standard tablets).

The values of systolic and diastolic blood pressures decreased significantly in both treatment groups ( $p < 0.01$ ), however when the two groups were compared, at the end of the treatment, a significant difference was observed favouring group I ( $p < 0.05$ ) as far as diastolic BP is concerned. No important changes in the heart rate were recorded. Side effects were more frequent in group I and the treatment had to be discontinued in six patients (8%) in this group and three (4%) in group II.

In conclusion it may be stated that the combined therapy of hydralazine and beta blocker is more effective than the beta blocker alone. The group of slow release hydralazine showed more pronounced anti-hypertensive effect. The increased incidence of side effect in this group is probably related to the differences in the composition of phenotypes between the two groups.

#### REFERÊNCIAS

1. Zacest, R.; Gilmore, E.; Kock-Weser, J. - Treatment of essential hypertension with combined vasodilation and beta-adrenergic blockade. *N. Eng. J. Med.* 286: 617, 1972.
2. Goble, A. J. - Diuretics, beta-blockers and vasodilators dosage in mild and moderate hypertension. *Med. J. Aust.* 1 (Special Suppl.): 14, 1975.
3. Cooper, I. - Maintenance treatment of moderate hypertension with b.i.d. hydralazine. *Curr. Ther. Res.* 20: 579, 1976.
4. Koch-Weser, J. - The come back of hydralazine. *Am. Heart J.* 95: 1, 1978.
5. Evans, D. A. P. - An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. *J. Med. Genet.* 6: 405, 1969.
6. Jounela, A. J.; Pasanen, M.; Mattila, M. J. - Acetylator phenotype and the antihypertensive response to hydralazine. *Acta Med. Scand.* 197: 303, 1975.
7. Hollander, M.; Wolfe, D. A. - *Nonparametric Statistical Methods.* John Wiley, New York, 1973.
8. Talseth, T.; Fauchald, P.; Pope, J. F. - Hydralazine slow-release; observations on serum profile and clinical efficacy in man. *Curr. Ther. Res.* 21: 157, 1977.
9. Koch-Weser, J. - Drug therapy - Hydralazine. *N. Eng. J. Med.* 295: 320, 1976.