

Ermelindo Del Nero Jr. *
 Eduardo Villaça Lima **
 Roque Marcos Savioli ***
 Murilo Carvalho de Rezende ****

Avaliação da eficácia anti-hipertensiva do acebutolol, clortalidona e da associação acebutolol e clortalidona no tratamento da hipertensão arterial primária de grau leve e moderado

Foram estudados 30 pacientes de ambulatório, portadores de hipertensão arterial primária de grau leve ou moderado, sendo 12 do sexo feminino, com idades entre 21 e 58 anos (média 43,6 anos).

Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo I (G-I), ao qual foi administrado acebutolol, na dose de 200 mg 2 a 3 vezes por dia; grupo II (G-II), submetido a tratamento com clortalidona, na dose de 100 ou 200 mg em dias alternados, e grupo III (G-III), ao qual se administrou a associação de acebutolol e clortalidona, nas doses descritas para G-I e G-II. A avaliação clínica dos pacientes foi realizada a cada 15 dias, durante 8 semanas consecutivas.

Os resultados foram: a) nos grupos, os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram significativamente após o tratamento; b) ocorreu diminuição significativa da frequência cardíaca nos pacientes do G-I e G-II; c) não houve diferença estatisticamente significativa entre G-I e G-II, quanto à redução dos níveis tensionais ($p < 0,01$); d) ocorreu diferença significativa dos níveis da pressão arterial sistólica e diastólica após o tratamento entre G-I e G-III, bem como entre G-II e G-III ($p < 0,05$); e) ocorreu diminuição significativa dos níveis séricos de potássio nos pacientes do G-II e G-III; f) não houve alteração significativa nos valores séricos do sódio e do ácido úrico nos 3 grupos; g) os níveis séricos de potássio, após o tratamento revelaram diferença estatisticamente significante apenas entre G-I e G-II ($p < 0,05$).

Os autores concluem que as reduções dos níveis das pressões arteriais, sistólica e diastólica, foram evidentes nos 3 grupos estudados embora tenha sido significativamente maior quando se usou a associação acebutolol-clortalidona.

Chamam a atenção para a exsoliação de potássio ocasionada pelo uso, isolado, da clortalidona.

A hipertensão arterial sistêmica tem sido motivo de constante preocupação entre cardiologistas e clínicos gerais, em vista de sua evidente relação com a alta morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares ¹.

Admite-se, entretanto que, de acordo com a fase da hipertensão, a instituição de um tratamento rígido e preciso, às vezes até agressivo, pode contribuir significativamente para a redução das complicações provocadas por essa afecção, melhorando o prognóstico ^{2,3}.

Com o advento dos beta bloqueadores adrenérgicos, a tendência atual é utilizá-los como medicamentos de escolha no tratamento anti-hipertensivo, quer isoladamente quer em associação com outras drogas. Dentre essas, os diuréticos são os mais comumente empregados, embora

se reconheça que seu uso determina, freqüentemente, queda dos níveis séricos de potássio. Nesse sentido, admite-se que os pacientes em uso de tiazídicos, apresentam menor exsoliação de potássio que os tratados com clortalidona (60% e 70%, respectivamente). A importância da redução dos níveis de potássio circulante durante o uso de diuréticos, é ainda assunto controvertido, embora se admita que a hipopotassemia acentuada possa determinar maior irritabilidade miocárdica, favorecendo o aparecimento de arritmias graves ^{4,8}, principalmente nos pacientes que usam digitalico ^{5,7,9}, nos portadores de hipertensão arterial ⁶ ou nos acometidos previamente de infarto do miocárdio ¹⁰.

Dentre os betabloqueadores atualmente em uso, o acebutolol apresentaria algumas vanta-

* Professor-Docente-Livre de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP. Diretor da Divisão de Métodos Gráficos do INCOR.

** Médico-Assistente da Divisão de Métodos, Gráficos do INCOR.

*** Médico-Supervisor da Equipe Clínica de Fonomecanocardiografia.

**** Estagiário da Divisão de Métodos Gráficos do INCOR.

gens¹¹⁻¹⁴. Além do bloqueio seletivo dos receptores beta-1 do coração, o acebutolol apresenta certo grau de atividade simpaticomimética intrínseca (ASI)²⁻¹⁵ e de ação quinidínica sobre a membrana, essa última responsável pela atividade antiarrítmica dessa substância¹⁶⁻¹⁸.

Segundo Coleman e Leary¹⁹, o alto grau de cardioseletividade do acebutolol torna-o o betabloqueador de escolha para os portadores de doenças respiratórias obstrutivas. Além disso, sua atividade simpaticomimética intrínseca determina menor redução da frequência cardíaca de repouso, evitando o aparecimento de bradicardia importante, bem como diminuição do débito cardíaco e fenômenos de broncospasmo²⁻¹⁵.

Por estas razões, além de seu emprego como antihipertensivo, o acebutolol está indicado no tratamento das arritmias catecolamino-dependentes¹⁶⁻¹⁸ e no controle do quadro anginoso da cardiopatia isquêmica²⁰, pois determina aumento da tolerância ao esforço, ao reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio através de diminuição da força contrátil da fibra cardíaca.

O objetivo do presente estudo foi comparar o efeito do acebutolol, da clortalidona e da associação do acebutolol e clortalidona no tratamento da hipertensão arterial primária de grau leve e moderado, bem como observar os efeitos indesejáveis produzidos por esses medicamentos.

Material e métodos

Foram selecionados 30 portadores de hipertensão arterial primária de grau leve ou moderado, que foram divididos em 3 grupos: grupo I (G-I), composto de 10 pacientes, 6 do sexo masculino, aos quais foi administrado acebutolol na dose de 200 mg, 2 vezes ao dia; grupo II (G-II), formado por 10 indivíduos, 7 do sexo masculino, submetidos a tratamento com clortalidona na dose de 100mg, administrada em dias alternados e grupo III (G-III), composto de 10 pacientes, 6 do sexo masculino, aos quais se administrou a associação de acebutolol e clortalidona, em doses iguais às prescritas para G-I e G-II.

A idade variou entre 31 e 58 anos (média 43,6 anos). Dezesete nunca haviam tomado anti-hipertensivos; 5 faziam uso de beta-bloqueadores (associados ou não a diuréticos); 3 usavam metildopa; 2, indoramina; 1, hidroclorotiazida; 1, prazosin e 1, verapamil.

Os pacientes que tomavam outras drogas anti-hipertensivas interromperam seu uso durante 2 semanas, antes do tratamento.

Antes do tratamento foram realizados, em todos os casos, eletrocardiograma e determinação da potasemia, uricemia, natriemia e glicemia.

Foram excluídos desse estudo os portadores de outras afecções, bem como os que apresentaram alterações laboratoriais significativas.

Os controles clínicos foram realizados a cada 15 dias, durante 8 semanas consecutivas. A pressão arterial do braço direito foi medida em decúbito dorsal horizontal e na

posição ereta, sempre após período de descanso de 5 min, tendo sido adotada como cifra final a média de três determinações em cada uma das posições. Do mesmo modo, foi calculada a frequência cardíaca.

As doses de acebutolol e clortalidona foram aumentadas para os pacientes de G-I e G-II que, após 4 semanas de tratamento, não mostravam queda satisfatória dos níveis de pressão diastólica (600 mg de acebutolol ao dia, dividida em 3 tomadas e 200 mg de clortalidona, em dias alternados).

A comparação das cifras anteriores e posteriores ao tratamento, foi feita pelo teste da diferença média de dados emparelhados, usando a distribuição t de Student, fixado o nível de significância de 0,01.

A comparação entre as médias dos grupos foi feita pelo teste da diferença entre médias de amostras independentes recorrendo à distribuição t de Student, fixado o nível de significância de 0,05.

Resultados

Os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica, para cada grupo em decúbito dorsal horizontal, estão expostos, respectivamente, nos gráficos 1 e 2. As pressões arteriais caíram significativamente nos 3 grupos estudados, após 30 dias de tratamento.

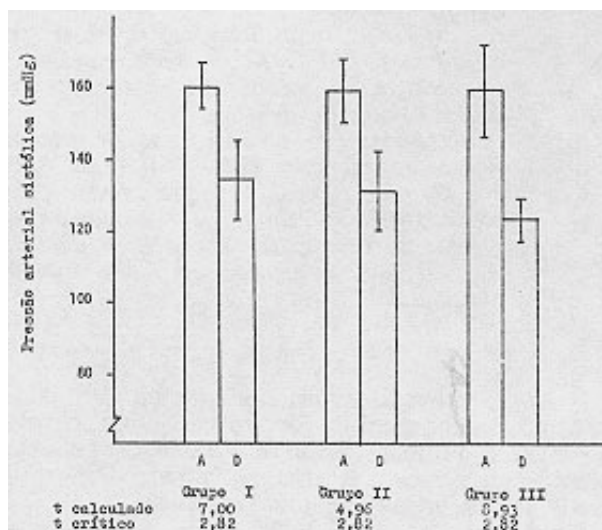


Gráfico 1 - Pressões sistólicas antes (A) e ao final da 3ª semana da administração das drogas (D), nos três grupos estudados.

A variação da frequência cardíaca somente não foi significativa para o G-II (gráfico 3).

As concentrações séricas do sódio e do ácido úrico, não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os valores obtidos antes e depois de 8 semanas de tratamento nos 3 grupos estudados. A potassemia revelou queda significativa apenas em G-II e G-III (quadros I e II).

A avaliação comparativa da eficácia anti-hipertensiva dos esquemas terapêuticos mostrou diferenças significativas apenas entre as médias da pressão arterial sistólica e diastólica

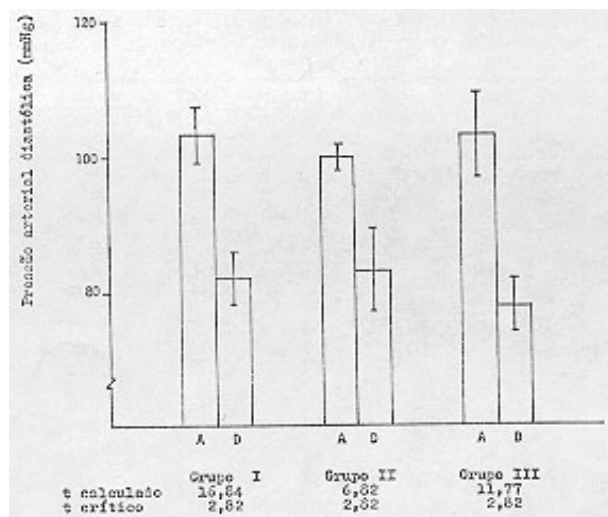


Gráfico 2 - Pressões diastólicas antes (A) e ao final da 8ª semana da administração das drogas (D), nos três grupos estudados.

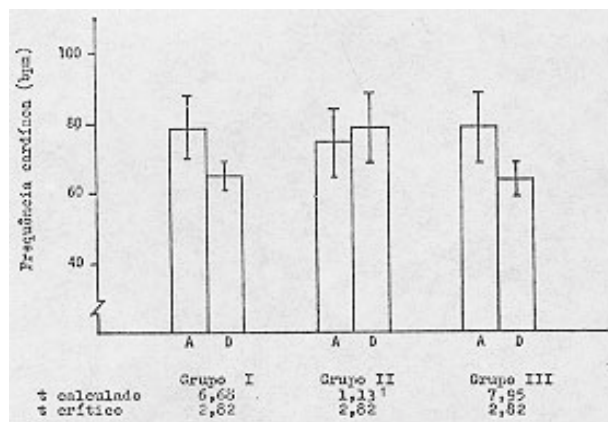


Gráfico 3 - Frequência cardíaca antes (A) e ao final da 8ª semana de administração das drogas (D), nos três grupos estudados.

obtidas após tratamento em G-I e G-III e em G-II e G-III (quadro I).

As dosagens de sódio, potássio e ácido úrico no sangue, somente revelaram diferença estatisticamente significativa da potassemia média, após o tratamento entre G-I e G-II (quadro I).

Os efeitos indesejáveis foram pouco importantes, não obrigando à interrupção do tratamento em nenhum caso. Em G-II, entretanto, em 2 casos houve necessidade da administração de cloreto de potássio, por via oral. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram: náuseas (1 caso de G-I e 1 caso de G-III); astenia, muscular (2 casos de G-II); dores nos membros inferiores (1 caso de G-II e 1 caso de G-III); tonturas (1 caso de G-I) e diarreia (1 caso de G-III).

Comentários

Apesar de os diuréticos serem ainda largamente empregados, a tendência atual é usar os betabloqueadores como primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial, porque, freqüentemente, ocorre redução significativa das concentrações séricas de potássio em pacientes submeti-

dos a tratamento com diuréticos^{21,22}, exceto quando os mesmos pertencem ao grupo de poupadores desse íon²³⁻²⁶. Deve-se ressaltar que a importância clínica da hipopotassemia tem sido motivo de controvérsia²⁷. De acordo com alguns⁴⁻²², seria pouco provável que níveis plasmáticos de potássio entre 3,2 e 3,5 mEq/l pudessem ser prejudiciais⁴⁻²². Entretanto, segundo Dyckner²⁸, portadores de hipopotassemia tendem a apresentar arritmias cardíacas mais freqüentemente que indivíduos com níveis normais de potássio. Duke¹⁰ relatou alta incidência de fibrilação ventricular após infarto agudo do miocárdio em pacientes que usavam diuréticos. Admite-se que níveis séricos baixos de potássio, a exemplo do que ocorre quando há evidente efeito dos digitálicos, acarretam aumento do automatismo dos marca-passos ectópicos supraventriculares e prolongam a condutibilidade elétrica atrioventricular, podendo acentuar os mecanismos de re-entrada dos estímulos elétricos⁶⁻⁹⁻²⁹.

Em portadores de hipertensão arterial, maior cuidado deve ser tomado quanto à queda dos níveis de potássio, visto que a incidência de atividade ectópica ventricular está significativamente aumentada²⁹. Não se pode prever que pacientes, em uso de diuréticos, irão apresentar hipopotassemia com complicações batmotrópicas⁵⁻⁶. No presente estudo, observou-se redução significativa dos níveis séricos de potássio apenas nos integrantes de G-II, tendo sido necessária a administração de cloreto de potássio por via oral em 2 pacientes. A diferença entre os valores médios desse íon de G-I e G-II depois do tratamento foi significativa. Era esperada, também, diferença significativa entre G-I e G-III, que não ocorreu.

Nos pacientes de G-II, foi necessário, e alguns casos, aumentar a dose de clortalidona para 200 mg em dias alternados, para que ocorresse o efeito anti-hipertensivo desejado. Para os indivíduos de G-III, entretanto, não houve necessidade de aumentar a dose do diurético e/ou do betabloqueador, tendo em vista a reposta inicial ter sido satisfatória, quanto ao efeito anti-hipertensivo. Deve-se ressaltar que a hipopotassemia dos pacientes de G-II ocorreu unicamente nos casos em que houve necessidade de doses elevadas da clortalidona.

No presente estudo, após a administração de acebutolol, verificou-se redução significativa dos níveis tensionais e da freqüência cardíaca após 8 semanas de tratamento, além de discretos efeitos colaterais, com a dose média diária de 600 mg por via oral.

Os resultados obtidos permitem concluir que os esquemas posológicos de 400 a 600 mg diários de acebutolol, 100 a 200 mg de clortalidona em dias alternados ou a associação de ambos produziram efeitos equivalentes como anti-hipertensivos. Com o uso da associação acebutolol e clortalidona, obteve-se efeito anti-hipertensivo eficaz, mesmo com doses menores em relação às utilizadas nos outros grupos estudados. A ocorrência de hipopotassemia importante indica que a administração de diuréticos deve ser sempre acompanhada de determi-

Quadro I - Média, desvio padrão da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e diastólica, da natremia, da potassemia e da uricemia de acordo com o grupo e segundo a fase do estudo e valor da estatística t conforme a comparação realizada.

		G-I		G-II		G-III		Comparação		t calculado		
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão					
Frequência cardíaca bpm	Antes	78,80	9,53	75,70	9,60	79,00	10,14	G-I	x	G-II	0,72	
		G-I	x	G-III	0,05	G-II	x	G-III	0,75			
		Depois	65,40	4,48	79,30	10,07	64,20	5,41	G-I	x	G-II	3,99 *
	Depois	G-I	x	G-III	0,54	G-II	x	G-III	4,18 *			
		Antes	160,00	6,67	158,50	8,83	159,00	12,87	G-I	x	G-II	0,43
		G-I	x	G-III	0,22	G-II	x	G-III	0,10			
Pressão arterial sistólica mmHg	Depois	134	11,74	131,80	11,01	123,50	6,69	G-I	x	G-II	0,59	
	G-I	x	G-III	2,54 *	G-II	x	G-III	1,91 *				
	Antes	103,50	4,74	100,50	1,58	103,50	6,69	G-I	x	G-II	1,90	
Pressão arterial diastólica mmHg	Depois	82,50	4,25	83,50	6,69	78,00	4,22	G-I	x	G-II	0,40	
	G-I	x	G-III	2,38 *	G-II	x	G-III	2,20 *				
	Antes	139,50	4,45	139,40	4,25	139,50	4,90	G-I	x	G-II	0,05	
Natremia mEq/l	Depois	139,40	2,32	140,40	2,76	139,40	4,33	G-I	x	G-II	0,88	
	G-I	x	G-III	0,00	G-II	x	G-III	0,05				
	Antes	4,27	0,42	4,25	0,38	4,33	0,39	G-I	x	G-II	0,11	
Potassemia mEq/l	Depois	4,28	0,50	3,89	0,24	3,97	0,39	G-I	x	G-II	2,23 *	
	G-I	x	G-III	1,55	G-II	x	G-III	0,55				
	Antes	5,79	1,41	6,23	1,57	5,56	1,21	G-I	x	G-II	0,66	
Uricemia mg/100 ml	Depois	5,56	1,04	6,12	0,86	5,74	1,03	G-I	x	G-II	1,31	
	G-I	x	G-III	0,39	G-II	x	G-III	0,90				
	Antes	4,6	4,3	4,0	3,8	4,4	4,0					

* Diferença estatisticamente significativa.

Quadro II - Potassemia inicial e no final da 8.ª semana conforme o grupo estudado, valores médios, desvios-padrão e da estatística t do teste da diferença média.

	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
	4,6	4,3	4,0	3,8	4,4	4,0
	4,3	4,0	4,6	3,8	5,0	4,1
	4,5	4,7	4,2	3,9	4,0	4,0
	4,8	5,3	4,3	3,7	4,4	4,0
	4,8	4,8	5,0	4,4	4,1	3,8
	3,7	3,8	4,1	4,1	4,7	4,7
	3,9	3,9	4,0	3,8	3,7	3,1
	3,9	4,1	4,5	3,7	4,7	4,1
	4,4	4,1	4,2	4,1	4,2	4,0
	3,8	3,8	3,6	3,6	4,1	3,9
Média	4,27	4,28	4,25	3,89	4,33	3,97
Desvio Padrão	0,42	0,50	0,38	0,24	0,39	0,39
t calculado	0,12		3,63		4,01	

t crítico = 2,28

nações frequentes dos níveis do potássio sérico. Esse cuidado diminuiria a possibilidade do tratamento desencadear arritmias cardíacas, por vezes de prognóstico desfavorável.

Nos três grupos estudados, houve excelente tolerância, tendo sido pouco importante os efeitos colaterais atribuíveis aos medicamentos.

Summary

Thirty patients, 12 females and 18 males, 21 to 58 years old (average = 43,6 years) with mild and moderate degree of primary arterial hypertension were studied.

The patients were divided in three groups of ten individuals each one: group 1 (G I) - it was administered acebutolol 200 mg b.i.d. or t.i.d; group 2 (G-II) - it was administered chlorthalidone 100 or 200 mg every other day; group 3 (G III) - it was administered an association of acebutolol and chlorthalidone in the same dosage used for G I and G II.

The patients were clinically evaluated prior the study and every 15 days during 8 consecutive weeks.

The results showed that. a) On the three groups the arterial blood pressure reduced significantly after the treatment; b) In the patients of group G I and G II the pulse rate decreased significantly; c) There was not a

statically significant difference between G I and G II with reference to a reduction of the arterial blood pressure levels; d) A significant decrease of the arterial blood pressure levels (systolic and diastolic) occurred between G I and G II, as well as between G II and G III; e) A significant decrease of the potassium serum levels occurred in the patients of the group G II and G III; f) There were not a significant difference in the sodium and uric acid serum levels in the 3 groups before and after the drug administration.

The authors have concluded that the reduction of the arterial blood pressure levels (systolic and diastolic) were significant when it was administered acebutolol, chlorthalidone and acebutolol with chlorthalidone.

It is also demonstrated that the potassium depletion occurred with isolated use of chlorthalidone.

Referências

1. Chobanian, A. V. - Pathophysiology of systemic hypertension. In: Levine, H. J. - Clinical Cardiovascular Physiology, Grune & Stratton, New York, 1976. p. 563.
2. Frishman, W. H.; Jacob, H.; Eisenberg, E.; Ribner, H. - Self-poisoning with B-adrenoceptor blocking drugs. Recognition and management. In: Frishman, W. H.; Sonnenblick, E. H. - Clinical Pharmacology of the Beta-adrenoceptor blocking Drugs. Appleton Century-Crofts, New York, 1980. p. 79.
3. Frishman, W.; Silverman, R. - Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs. Part 3: Comparative clinical experience and now therapeutic applications. *Am. Heart J.* 98: 114, 1979.
4. Wilkinson, P. R. - Total body and serum potassium during prolonged thiazide therapy for essential hypertension. *Lancet*, i: 759, 1975.
5. Surawicz, B. - Quantitative analysis of the electrocardiographic pattern of hypopotassemia. *Circulation*, 16: 750, 1957.
6. Weaver, W. P.; Burchcell, H. B. - Serum potassium and the electrocardiogram in hypokalemia. *Circulation*, 21: 505, 1960.
7. Surawicz, B. - Electrolytes and the electrocardiogram. *Postgrad Med. J.* 55: 123, 1974.
8. Del Nero, E. Jr.; Lima, E. V. - Etiopatogenia e fisiopatologia dos edemas. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 59, 1981.
9. Steiness, E.; Olesen, K. H. - Cardiac arrhythmias induced by hypokalemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. *Br. Heart J.* 38: 167, 1976.
10. Duke, M. - Thiazide-induced hypokalemia: Association with acute myocardial infarction and ventricular fibrillation. *JAMA* 239: 43, 1978.
11. Letac, B.; Fillastre, J. P.; Wolf, L. M.; Safar, M. - Le traitement do l'hypertension arterielle par l'acebutolol. *Nouv. Presse Med.* 4: 3273, 1975.
12. Hansson, L.; Berglund, G.; Anderson, O.; Holm, M. - Controlled trial of acebutolol in hypertension. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 12: 89, 1977.
13. Khambatta, R. B. - Comparison of new B-receptor blocking agent acebutolol and propranolol. *Clin. Trials J. (Suppl. 3)*: 59, 1974.
14. Letal, B.; Fillashe, L. P.; Wolff, L. M. - The treatment of essential hypertension with acebutolol. *Clin. Trials J.* 3: 92, 1974.
15. Frishman, W. H.; Silverman, R. - Comparative clinical experience and new therapeutic applications. In: Frishman, W. H.; Sonnenblick, E. H. - Clinical Pharmacology of the Beta-adrenoceptor blocking Drugs. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980. p. 38.
16. Biron, P.; Proulx, A.; Lapointe, L.; Tremblay, G.; Nadeau, R. - Intravenous acebutolol in 20 selected cases of cardiac arrhythmia. *Clin. Res.* 21: 1015, 1973.
17. Gibson, D.; Sonton, E. - The use of beta adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 12: 16, 1969.
18. Lewis, B. S.; Mitha, A. S.; Gotsman, M. S. - Acebutolol in cardiac arrhythmias. *South Afr. Med. J.* 20: 821, 1974.
19. Coleman, A. J.; Leary, W. P. - Acebutolol cardiocirculatory activity in normal individuals. Propranolol and practolol comparative study. *Curr. Ther. Res.* 14: 673, 1972.
20. Biron, P.; Tremblay, G. - Differential antianginal responsiveness to acebutolol. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 8: 15, 1975.
21. Morgan, T. O. - Potassium replacement: supplements or potassium sparing diuretic? *Drugs*, 18: 218, 1979.
22. Morgan, D. B.; Davidson, C. - Hypokalemia and diuretics: An analysis of publications. *Br. Med. J.* 1: 905, 1980.
23. Gombos, E. A.; Freis, G. D.; Moghadam, A. - Effects of MK-870 in normal subjects and hypertensive patients. *N. Eng. J. Med.* 275: 1215, 1966.
24. Bull, M. B.; Laragh, J. H. - Amilorides: A potassium-sparing natriuretic agent. *Circulation*, 37: 45, 1968.
25. Heffernan, A. G. A.; Counihan, T. B. - Long-term studies with the new potassium-sparing diuretic, amiloride (MK870). *Irish J. Med. Sci.* 2: 3, 1969.
26. Magnani, B. - Total body potassium and long-term treatment with amiloride HCL and/or hydrochlorothiazide. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 17: 404, 1979.
27. Ajjzen, H. e col. - Comparação entre hidroclorotiazida mais amilorida e clortalidona no tratamento da hipertensão essencial leve e moderada. *International Symposium: Diuresis, Kaliureses and hypertension - Buenos Aires, 1980 (tradução).*
28. Dyckner, T. - Initial serum potassium level in relation to early complications and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand* 197: 207, 1975.
29. Fisch, C. - Relation of electrolyte disturbance to cardiac arrhythmias. *Circulation*, 47: 408, 1973.