

Avaliação da eficácia terapêutica de uma associação fixa de betabloqueador e diurético no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Estudo multicêntrico.

*Alexandre Monteiro Zilenovski, Carlos Alberto Reis Freire,
Marina Tolnai Iverson (coordenadores)*

Um ensaio multicêntrico com 9.052 pacientes (50,3% homens) foi conduzido por 2.970 médicos de diversas regiões geográficas brasileiras, para estudar a eficácia de uma associação fixa de um betabloqueador, pindolol, e de um diurético, clopamida, (VKB-105), no tratamento de hipertensão arterial sistêmica, bem como avaliar os efeitos da atividade simpatomimética intrínseca (ASI) do pindolol sobre a frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, ventilação pulmonar e circulação periférica. O medicamento mostrou-se eficaz no controle de hipertensão leve, moderada e grave e, no grupo total, a pressão arterial reduziu-se, significativamente, de 182,9/113,0 mmHg antes do tratamento para 145,5/90,0 mmHg após 4 semanas de terapia, sendo que esses resultados foram obtidos com 1/2 ou 1 comprimido por dia de VKB-105 em 72,9% dos pacientes. Não houve variação de eficácia em relação ao grupo racial, grupo etário, ou mesmo, severidade da doença hipertensiva.

Os efeitos da ASI foram observados levando-se em conta dados de história e exame físico. Com relação à frequência cardíaca, pôde-se observar que quando a inicial era menor que 73,4 bpm essa variável sofria aumento e quando era maior que 73,4 bpm, havia redução da frequência, após o uso do VKB-105. O estado do inotropismo cardíaco, da função ventilatória pulmonar e circulação periférica mostrou sinais de melhora. Esses resultados foram correlacionados com dados da literatura.

Eleitos secundários foram registrados em 19% dos pacientes, após 4 semanas de terapia, sendo na maioria de caráter leve e pouco importante.

A hipertensão arterial sistêmica é uma das doenças mais frequentes na prática médica, com trabalhos epidemiológicos demonstrando, invariavelmente, sua alta incidência e prevalência. Em nosso meio, na cidade de São Paulo, numa população maior de 15 anos, Ribeiro e col. encontraram prevalência de 18,1% em homens e 6,6% em mulheres, com média ponderada de 15,3%¹.

A importância do tratamento da hipertensão moderada e grave é um fato amplamente conhecido de toda a classe médica, sendo que trabalhos recentes têm demonstrado benefícios claros do tratamento, inclusive para pessoas com hipertensão leve (diastólica entre 90-104)^{2,3}, o que aumenta muito o número de pacientes que devem ser tratados.

Um grande problema da terapia dessa doença, no entanto, é a fidelidade do paciente ao tratamento ("compliance")³⁻⁶, fato esse que levou a Organização Mundial de Saúde, em publicação recente, a recomendar que preparações combinando um betabloqueador a um diurético, num único comprimido, seriam provavelmente o tratamento de primeira escolha³ para muitos hipertensos.

Em 1981, publicamos um ensaio multicêntrico estudando 4355 portadores de hipertensão de todos os graus de gravidade, sob tratamento com uma combinação em proporções fixas de um beta-bloqueador (pindolol) e um diurético (clopamida), tendo sido demonstrada, basicamente, a eficácia terapêutica do referido medicamento⁷. Por outro lado, trabalhos recentes têm mostrado diferenças importantes entre

* VKB-105 = Viskaldix ®

as propriedades farmacológicas dos diversos beta-bloqueadores disponíveis, principalmente aquelas relacionadas à existência ou não de atividade simpatomimética intrínseca (ASI)⁸⁻¹². Com base nesses fatos, foi realizado um novo ensaio multicêntrico aberto, envolvendo pacientes de todo o Brasil, com o objetivo de determinar os efeitos da ASI do VKB-10* (associação fixa de pindolol, beta-bloqueador com ASI, 10mg, e clopamida, natriurético, 5mg), sobre a frequência cardíaca, função ventricular, função respiratória pulmonar e circulação periférica em pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial, em larga escala. Além disto, este estudo tem a finalidade de ampliar o uso da droga, no Brasil, como anti-hipertensivo, em função da: gravidade da doença hipertensiva, raça, idade e sexo, e sugerir novas linhas de pesquisa.

Material e métodos

O presente estudo multicêntrico foi realizado por 2.970 médicos de todo o Brasil, que observaram 12.299 pacientes portadores de hipertensão arterial essencial, de ambos os sexos e de idade entre 18 e 65 anos, que no início do ensaio não estavam tomando droga anti-hipertensiva.

Foram excluídos portadores de insuficiência renal grave ou insuficiência cardíaca congestiva grave, portadores de bloqueio atrioventricular (AV), pacientes que tinham sofrido acidente vascular cerebral recente, portadores de feocromocitoma, de tireotoxicose e gestantes.

Segundo o protocolo comum do estudo, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica inicial onde, além de idade, sexo e raça, indagou-se especificamente sobre: história familiar de hipertensão, tabagismo crônico, asma, enfisema, angina de peito, infarto do miocárdio, diabetes e medicação anti-hipertensiva em uso antes do ensaio.

Em todas as visitas, foram pesquisados indicadores de função ventricular (frequência cardíaca, dispnéia, dispnéia paroxística noturna, estertores de bases pulmonares, estase jugular a 45.º, hepatomegalia, e edema dos membros inferiores), de função ventilatória pulmonar (dispnéia) e das alterações da circulação periférica (parestias de mãos, extremidades frias e com presença de cianose). Para a quantificação dessas variáveis, foi utilizada uma escala subjetiva variando de 0 (ausência) até 4 cruces (intensidade máxima).

Ainda a cada visita observou-se a frequência cardíaca (bpm) e a pressão arterial (PA), registrada pelo método auscultatório com o paciente em repouso e manguito no braço direito. A pressão sistólica foi aquela registrada pelo aparecimento dos batimentos e a diastólica, quando do desaparecimento dos batimentos.

Após a avaliação inicial, os pacientes receberam o medicamento do ensaio, o VKB-105, 1 comprimido por dia,

pela manhã, e retornaram para uma segunda avaliação após 2 semanas. Caso a pressão diastólica estivesse abaixo de 100mmHg, o paciente continuava a receber o VKB-105 por mais 2 semanas; se estivesse acima de 100mmHg, o paciente passava a receber 2 comprimidos ao dia (1 pela manhã e outro ao almoço). Todos retornaram após um segundo período de 2 semanas (total da observação - 4 semanas) para a avaliação final.

A cada visita, eventuais efeitos colaterais da medicação foram anotados e graduados em leve, moderado e severo.

Para a análise da eficácia do VKB-105 sobre a PA sistêmica levaram-se em conta a PA sistólica, pressão arterial diastólica (normal = 90 mmHg) e a PA média calculada pela fórmula:

$$PA \text{ Média} = \frac{PA - \text{Sistólica} - PA \text{ Diastólica}}{3} + PA \text{ Diastólica.}$$

O valor normal da PA média adotado foi ≤ 110 mmHg.

Os efeitos dos fatores: gravidade da doença hipertensiva (hipertensão leve com diastólica de 90 a 104; moderada com diastólica entre 105 e 114 e grave, com diastólica maior que 115 mmHg⁴), raça, idade e sexo foram analisados no que diz respeito a sua influência sobre a frequência cardíaca e eficácia do tratamento anti-hipertensivo.

As análises estatísticas foram feitas pelo teste de análise de variância de Friedman e, quando o resultado foi significativo, foi aplicado o teste de comparação múltipla de médias de Tuckey.

Resultados

Das 12.299 fichas recebidas, 9.052 (73,6%) estavam completamente preenchidas pelos pesquisadores e puderam ser avaliadas e as 3.247 restantes não estavam completas e não puderam ser incluídas na avaliação dos resultados.

A tabela I mostra a distribuição geográfica e por sexo dos pacientes analisados. Houve um equilíbrio de homens/mulheres (50,3/49,7%).

A figura 1 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária. Com respeito aos grupos raciais, a maioria dos pacientes era branca (6.801-75,1%), seguindo-se a raça negra (1712-18,9%) e somente 108 (1,2%) pacientes de raça amarela. Houve considerável número de pacientes classificados como não definidas (431-4,8%).

Quanto aos antecedentes pessoais e familiares, 6.253 (69,1%) pacientes tinham história de hipertensão na família, 3.364 (37,2%) eram fumantes crônicos, 1.170 (12,9%) tinham asma ou enfisema, 1.484 (16,4%) tinham angina de peito e 1.241 (13,7%) tinham diabetes. Com referência a tratamento prévio, 3.410 (37,7%) haviam tomado metildopa; 1.435 (15,9%), reserpina; 4.055 (44,8%), diuréticos e 942 (10,40%), betabloqueadores. Um total de 6.836 (75,5%) pacientes

associação fixa de um beta-bloqueador e um diurético

Tabela I - Distribuição geográfica e por sexo dos 9052 pacientes hipertensos que receberam a associação fixa de pindolol e clopamida.

	Número de pacientes		
	Homem	Mulher	Total
São Paulo (cidade)	845	809	1654
Rio de Janeiro	521	425	946
Estado do Rio de Janeiro	332	350	682
Oeste de S. Paulo/Norte Paraná	257	300	557
Campinas/Jundiaí/Sorocaba/Botucatu	300	255	555
Vitória/Sul de Minas Gerais	233	236	469
Vale do Paraíba	241	218	459
Belo Horizonte/Interior de MG	223	215	438
Curitiba/Florianópolis/Interior PR e SC	215	216	431
Norte de S. Paulo/Triângulo Mineiro	184	235	419
Porto Alegre	211	232	443
Salvador/Aracaju/Maceió/Interior da BA, SE e Al	175	207	382
ABCD e Baixada Santista	195	173	368
Goiás/Mato Grosso/M. Grosso do sul	158	181	339
Recife/João Pessoa/Campina Grande/Natal	146	137	283
Interior do Rio Grande do Sul	107	116	223
Noroeste de São Paulo	115	93	208
Fortaleza/Interior do Ceará/São Luis, Terezina, Belém/Manaus	92	104	196
Total (%)	4550 (50,3)	4502 (49,7)	9052 (100,0)

ABCD = Região de Santo André, São Bernardo, São Caetano e Diadema.

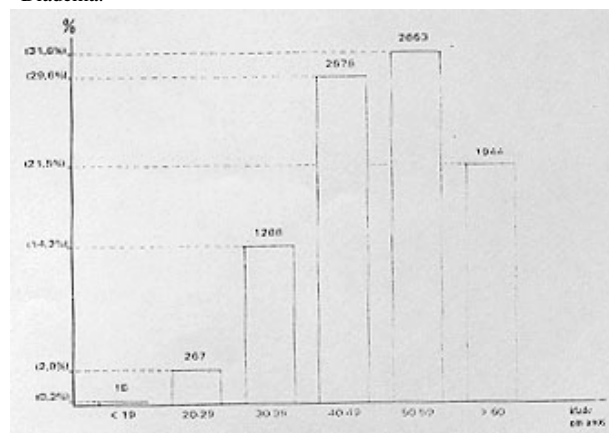


Fig. 1 - Distribuição da população do estudo por faixa etária.

havia estado em terapia por hipertensão no passado, antes da substituição pelo VKB-105.

Quanto à gravidade da doença hipertensiva, 2.339 (25,8%) pacientes tinham PA diastólica inicial entre 90 e 104 mmHg; 2.980 (32,9%), entre 105 e 114 mmHg, e 3.733 (41,2%) maior que 115 mmHg. No que concerne à frequência cardíaca inicial, 94,2% dos pacientes tinham uma frequência maior que 70 bpm e 5,8% (527 pacientes), menor que 70 bpm.

Em relação à eficácia terapêutica, a figura 2 mostra os resultados nos 9.052 pacientes, com respeito à pressão arterial e ao pulso. Observa-se que para o grupo todo houve uma redução da PA de 182,9 mmHg por 113,0 mmHg para 145,5 mmHg por 90,0 mmHg ($P < 0,05$) e da PA média de 135,9 mmHg para 108,1 mmHg ($p < 0,05$). A frequência cardíaca reduziu-se de 89,8 bpm para 79,5 bpm ($p < 0,05$).

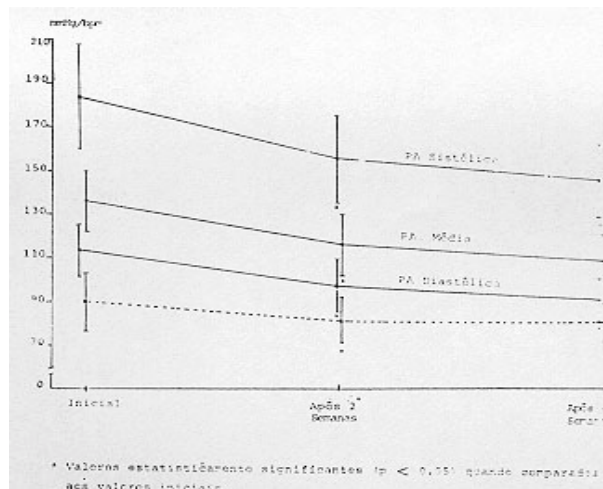


Fig. 2 - Evolução da pressão arterial sistólica, diastólica e média e da frequência de pulso, no decorrer do tratamento, com o VKB-105, para o grupo total de pacientes (média \pm desvio-padrão).

As mesmas variáveis, quando os pacientes foram divididos por sexo e raça, apresentaram reduções semelhantes e igualmente significativas (tab. II).

Com referência ao grupo etário dos pacientes, notou-se um aumento progressivo da PA nos grupos mais idosos, no entanto, a eficácia do tratamento foi semelhante, com normalização de PA média para todos eles (tab. III).

Tabela II - Valores da pressão arterial média (mmHg) nas diversas fases do tratamento com a associação fixa de pindolol e clopamida, de acordo com sexo e grupo racial (média \pm desvio padrão).

	Inicial	*Após 2 Semanas	*Após 4 Semanas
Homens (n = 4550)	135,5 \pm 14,3	115,9 \pm 13,4	107,9 \pm 10,8
Mulheres (n = 4502)	136,3 \pm 14,5	115,9 \pm 13,9	108,3 \pm 11,8
Branco (n = 6801)	135,1 \pm 14,0	115,1 \pm 13,3	107,7 \pm 11,2
Negro (n = 1712)	139,0 \pm 15,3	118,8 \pm 14,3	109,6 \pm 11,6
Amarelo (n = 108)	135,8 \pm 14,0	115,7 \pm 13,6	107,2 \pm 10,4
Outras raças (n = 431)	137,0 \pm 15,4	116,9 \pm 15,3	109,2 \pm 13,0

* Todas as diferenças com $P < 0,05$.

Tabela III - Evolução da pressão arterial média nas diversas fases do tratamento com a associação fixa de pindolol e clopamida de acordo com a faixa etária (média \pm desvio padrão).

Idade	Pressão arterial média		
	Inicial	*Após 2 Semanas	*Após 4 Semanas
≤ 19 anos (n = 15)	130,7 \pm 10,7	104,7 \pm 11,0	100,1 \pm 10,1
20-29 anos (n = 267)	130,6 \pm 14,5	110,7 \pm 13,1	104,3 \pm 10,1
30-39 anos (n = 1288)	132,9 \pm 4,2	113,7 \pm 13,9	106,0 \pm 11,2
40-49 anos (n = 2675)	134,8 \pm 14,0	114,8 \pm 13,3	107,2 \pm 11,1
50-59 anos (n = 2863)	136,9 \pm 14,3	116,9 \pm 13,5	109,8 \pm 11,1
≤ 60 anos (n = 1944)	138,9 \pm 14,4	118,3 \pm 13,8	110,4 \pm 11,6

* Todas diferenças com $p < 0,05$.

Quando os pacientes foram divididos de acordo com a gravidade inicial da doença hipertensiva, observou-se redução significativa nos níveis pressóricos, independentemente dos níveis iniciais, sendo que quedas mais pronunciadas foram observadas quando as pressões iniciais eram mais elevadas (fig. 3).

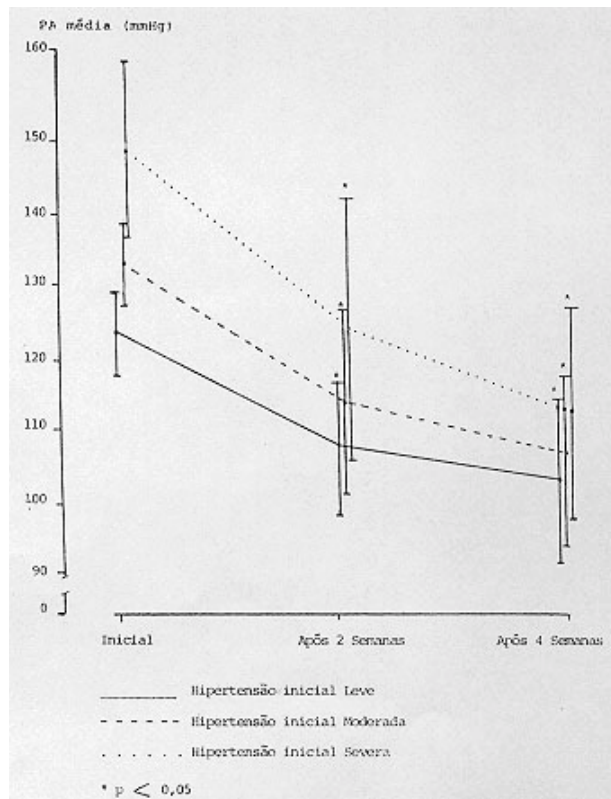


Fig. 3 - Pressão arterial média nas diversas fases do tratamento, de acordo com a severidade inicial da hipertensão (média ± desvios-padrão).

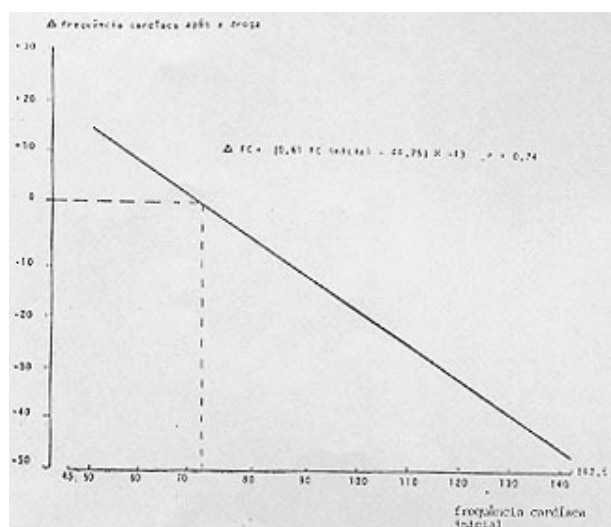


Fig. 4 - Relação entre variação da frequência cardíaca (Δ), em bpm, após o uso de VKB-105 e os níveis iniciais da frequência cardíaca. Valores obtidos pela análise de regressão linear.

As doses necessárias de VKB-105 para a obtenção dos resultados estão expressas na tabela IV. Vemos que 72,9% dos pacientes necessitaram de 1/2 ou 1 comprimido por dia para controle de sua hipertensão, sendo que somente 17,6% chegaram à dose de 2 comprimidos por dia. Pode-se ainda observar que esses números são variáveis de acordo com a gravidade inicial da doença hipertensiva: quanto maior a gravidade, maior a proporção de pacientes tomando mais de um comprimido por dia.

A frequência cardíaca (FC) teve uma variação diferente de acordo com os seus níveis iniciais. Os pacientes com FC inicial maior que 70 bpm tiveram uma redução de $91,3 \pm 12,2$ bpm no início, para $85,3 \pm 8,6$ bpm ($p < 0,05$) ao fim de 4 semanas, e os que tinham FC inicial ≤ 70 bpm tiveram um aumento de $65,6 \pm 4,5$ bpm para $68,1 \pm 7,5$ bpm ao fim do mesmo período ($p < 0,05$). A análise por regressão linear desses dados é mostrada na figura 4, onde se vê que a diferença entre a FC inicial e após o uso da droga pode ser calculada pela fórmula: $FC = (0,61 \text{ FC inicial} - 44,75) \times -1$, com um coeficiente de correlação (r) de 0,74, sendo o ponto zero (onde não se espera variação da FC com o uso de droga em teste), o nível de 73,4 bpm.

Tabela IV - Doses diárias de VKB-105 (associação fixa de 10 mg de pindolol e 5 mg de clopamida) necessárias ao fim do período de tratamento de 4 semanas, de acordo com a gravidade inicial da doença hipertensiva e para o grupo total (número de pacientes e porcentagem).

Gravidade inicial da doença hipertensiva	Dose VKB-105			
	0,5 (n.º de comprimidos)	1,0 (%)	1,5 (%)	2,0 (%)
Leve (n = 2339)	260 (11,1)	1788 (76,4)	115 (4,9)	176 (7,5)
Moderada (n = 2980)	177 (5,9)	2162 (72,6)	301 (10,1)	340 (11,4)
Severa (n = 3733)	156 (4,2)	2049 (54,9)	447 (12,0)	1081 (29,0)
Total (n = 9052)	593 (6,6)	5099 (66,3)	863 (9,5)	1597 (17,6)

Quanto aos sintomas e sinais referentes às funções cardíaca e respiratória e circulação periférica, os resultados estão expressos na figura 5. Notou-se, com a terapia anti-hipertensiva, uma redução não só no número dos pacientes que antes da terapia apresentavam cada um dos sintomas ou sinais indicativos de doença dos diversos aparelhos relacionados, como também uma diminuição progressiva da intensidade dos mesmos.

Com respeito aos efeitos colaterais, a tabela mostra a relação de todos os efeitos surgidos na evolução do tratamento. Notou-se que o efeito colateral mais freqüente foi tontura, registrado, 1.185 vezes após 2 semanas de terapia e 561 vezes após 4 semanas. Outros efeitos freqüentes foram náuseas, fraqueza e cansaço, cefaléia e boca seca. De qualquer maneira, a freqüência de aparecimento de qualquer efeito colateral diminuiu acentuadamente da 2.ª para

a 4.º semana de terapia, e foi, na grande maioria das vezes, de caráter leve. Um total de 1.750 (19,3%) pacientes tinham apresentado efeito colateral ao fim da 4.º semana de terapia.

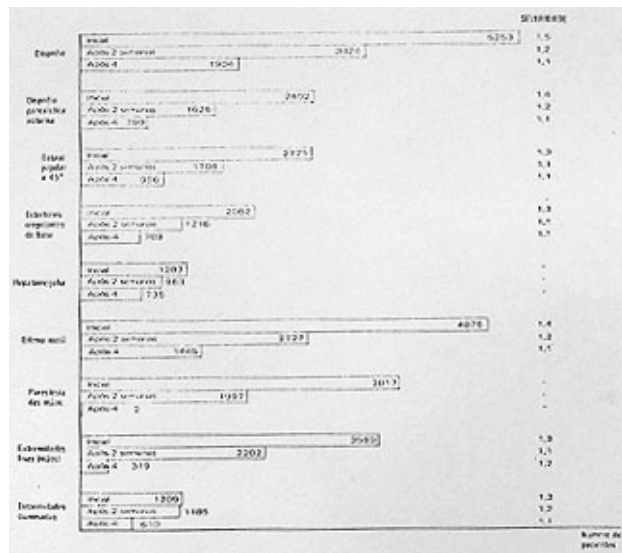


Fig. 5 - Evolução dos sintomas e sinais referentes às funções cardiorrespiratória e circulação periférica nas diversas fases do tratamento. Número de pacientes apresentando sintoma ou sinal e média ponderada da graduação de severidade do sintoma ou sinal (de 0: ausente a 4: máximo). Mmii = membros inferiores.

Tabela V - Relação dos efeitos colaterais apresentados após 2 e 4 semanas do tratamento com a associação fixa de pindolol e clopamida, de acordo com a sua severidade (número de pacientes e porcentagem) e total de pacientes que os apresentaram ao final da 4.ª semana de tratamento.

Efeito colateral	Gravidade do efeito colateral					
	Após 2 semanas		Após 4 semanas			
	L	M	S	L*	M*	S*
Boca seca	171	43	3	94	16	
Dispepsia	22	6		9	2	
Náusea	432	108	21	168	33	6
Vômitos	43	22	8	14	4	1
Diarréia	45	7	4	9	7	
Constipação	n3	5		7	1	
Dor epigástrica	160	44	8	83	19	3
Síncope/desmaio	1	1		1		
Cefaléia	223	85	11	132	26	10
Tontura	907	244	34	483	61	17
Sonolência	177	63	7	116	22	3
insônia	91	54	17	47	24	8
Fraqueza/cansaço	260	113	7	176	47	13
Sudorese	37	17	4	13	4	2
Caimbra	31	24	2	32	11	3
Extremidades frias	12	4		9	3	
Depressão	13	4		2	2	1
Impotência	18	8	3	17	7	4
Hipotensão	ns	5	3	5	3	
Hipotensão postural	5	6	2	6	2	
Mal estar	153	51	13	90	42	10
Outros	481	202	28	252	85	23

Total dos pacientes que apresentaram efeito (s) colateral (ais): 1750 (19,3%)

L = leve; M = moderada; S = severa.

Discussão

O presente estudo, envolvendo 9.052 pacientes, confirmou a eficácia terapêutica do VKB-105, uma associação fixa de pindolol e clopamida. Estudos anteriores no Brasil⁷⁻¹³ e no exterior^{14,15} já demonstraram essa eficácia tanto num número pequeno de pacientes^{13,14}, como em milhares de pacientes^{7,15}. Foi confirmado agora, também, que tal medicamento é eficaz na dose de 1 comprimido por dia na maioria das vezes (tab. IV) e, em todos os graus de hipertensão, de leve a severa, como definido atualmente pelo Comitê Nacional sobre Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão dos Estados Unidos⁴ (fig. 3).

O fato conhecido, de que a hipertensão arterial sistêmica é uma das situações onde a falta de fidelidade ao tratamento é um dos principais obstáculos a um programa terapêutico eficaz, associado ao fato de os betabloqueadores e diuréticos serem drogas de primeira escolha no tratamento dessa doença^{16,17}, levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a recomendar que, para muitos pacientes, uma associação fixa de betabloqueador com diurético seria o tratamento de escolha³. Os resultados, no que concerne à eficácia e facilidade posológica encontrados no presente ensaio, parecem confirmar essa recomendação da OMS.

Um outro objetivo do presente trabalho foi uma avaliação em larga escala dos efeitos da atividade simpatomimética intrínseca (ASI) do pindolol, o betabloqueador da associação fixa VKB-105. Esses efeitos são observados principalmente sobre a FC e função contrátil do miocárdio^{10-12,18-20}, sobre a função respiratória pulmonar^{21,22} e sobre a circulação periférica^{23,24}. A observação acurada de tais funções, num estudo de população tão grande seria de todo impraticável, a não ser pelos dados aqui observados, derivados de história e exame físico.

Assim sendo, notou-se, com relação à PC, que pacientes com ritmo cardíaco acelerado (maior que 70 bpm) mostraram uma redução de sua FC, mas, contrariamente aos betabloqueadores desprovidos de ASI, quando a FC inicial era baixa (menor que 70 bpm), após o uso do VKB-105 houve elevação. Esse fato foi tão constante que, por regressão linear, pôde-se calcular uma fórmula e prever a FC a que se chegaria após o emprego do pindolol, partindo-se da FC inicial (fig. 4). Isso veio a confirmar dados obtidos com pindolol por Rosenthal e col.²⁵, em 7.026 hipertensos ingleses. Interessante foi o fato de que tanto novos pacientes, como aqueles de Rosenthal tinham sua PC estável, ao redor de 73 bpm, ou seja, aqueles pacientes que têm a FC inicial de 73 bpm não apresentaram mudanças com o uso do pindolol, o que nos indica uma universalidade do efeito da ASI do pindolol.

Os efeitos sobre a contratilidade miocárdica, isto é, a manutenção (ou melhora) do inotropismo

cardíaco pela ASI do pindolol, podem ser observados direta e indiretamente por vários métodos, como pela fonomecanocardiografia^{18,20} e ecocardiografia^{18,19} e, mais recentemente, pelo uso de radioisótopos^{26,27}. No entanto, no presente estudo, tivemos de nos limitar aos aspectos de história e exame físico.

Como pode ser visto na figura 5, não só o número de pacientes que apresentavam, antes do início do uso da droga, queixas de dispnéia, dispnéia paroxística noturna, estase jugular a 45.º, estertores de base pulmonar e edema de membros inferiores, diminuiu acentuadamente com o decorrer do tratamento, bem como diminuiu progressivamente a severidade de cada um dos sintomas e sinais acima. Obviamente, o simples fato de diminuir-se a pós-carga com uma redução da PA explicaria tais melhoras mas é lógico também pensar que, se essa redução da PA houvesse sido acompanhada da piora do inotropismo cardíaco, como é visto no uso de betabloqueadores sem ASI^{27,28}, a melhora dessas variáveis não teria sido tão evidente.

Com respeito à função respiratória pulmonar, a melhora da variável dispnéia, por si só, é explicativa.

Com respeito à circulação periférica, é sabido que betabloqueadores sem ASI tem como efeito colateral principal a vasoconstrição periférica, manifestada pelo aparecimento de fenômeno de Raynaud^{24,29}. Um estudo anterior com pindolol²⁴ demonstrou melhora desse fenômeno em tais pacientes, numa eficácia mesmo maior que a obtida com prazosin. No presente estudo, com o uso do VKB-105, o número de pacientes que apresentavam, antes da terapia, os fenômenos de parestesias das mãos, extremidades frias e extremidades cianosadas diminuiu progressivamente, bem como diminuiu a severidade de cada um desses achados (fig. 5). O encontro de extremidades frias foi relatado como efeito colateral do uso do medicamento em somente 12 oportunidades, ao final do período de tratamento (tab. V).

Quanto aos efeitos colaterais, 19,3% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso ao fim do estudo, e esses efeitos adversos foram, na grande maioria, de caráter leve e sem risco para a integridade do paciente (tab. V).

Concluimos que o VKB-105 é uma medicação eficaz, de posologia simples e que induz a poucos e leves efeitos colaterais quando usada no tratamento de hipertensão arterial sistêmica de todos os graus, provavelmente preenchendo os critérios que a OMS sugere para um medicamento de escolha para terapia da hipertensão. Concluimos ainda que apesar dos dados pouco sofisticados de avaliação disponíveis no presente estudo, os efeitos benéficos da ASI de seu componente betabloqueador (pindolol) puderam ser comprovados no que diz respeito à FC, função contrátil do miocárdio, função respiratória e circulação periférica.

Summary

A multicenter trial with 9052 (50.3% male) patients was carried out by 2970 physicians, throughout Brazil, with the purpose of evaluating the efficacy of a betablocking drug (pindolol) and a diuretic (clopamide) fixed combination (VKB-105) in the therapy of systemic arterial hypertension, as well as the effects of the intrinsic sympathomimetic activity (ISA) of pindolol on heart rate, myocardial contractility, pulmonary, ventilatory function and peripheral circulation. The combination was capable of controlling the hypertension, regardless of its severity. In the group as a whole, blood pressure was reduced from 182.9/113.0 mmHg prior to therapy to 145.5/90.0 after four weeks on the drug; this reduction was obtained with a half or one tablet daily of VKB-105 in 72.9% of the patients. The efficacy was similar even when patients were divided according to race, age or severity of the hypertension.

The effects of the betablocker's ISA were evaluated with basis on data obtained from history and physical examination. With respect to heart rate, it was observed that patients with initial rates less than 73.4 bpm increased their rates and patients with an initial heart rate greater than 73.4 bpm decreased it after the use of VKB-105. Myocardial contractility, pulmonary ventilatory function, and peripheral circulation showed signs of improvement. These results are compared to published international data. Side effects were registered in 19% of patients after four weeks of therapy, and were, by large, of mild degree and minor importance.

Drugs as the one in this study can be of value to fulfill the criteria suggested by the World Health Association for a drug of choice for the treatment of systemic arterial hypertension for many patients.

Referências

1. Ribeiro, M. B. D.; Ribeiro, A. B.; Neto, C. S.; Chaves, C. C.; Kater, C. E.; Junes, M.; Saragoça, M. A. S.; Zanela, M. T.; Anção, M. S., Marson, O.; Kohlman, O. Jr.; Franco, R. J. S.; Nunes, S. F.; Ramos, O. L. - Hypertension an economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension*. 233, 1981.
2. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension. Results of the hypertension detection and follow up program. *N. Engl. J. Med.* 307: 976, 1982.
3. Guidelines for the Treatment of Mild Hypertension. Memorandum from a Who/ISH Meeting. *Hypertension*, 5: 394, 1983.
4. The 1980 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Int. Med.* 140: 1280, 1980.
5. Ferguson, R. K. - Eight common problems in hypertensive care. (*Modern Medicine of Canada*) *Cardiovasc. Dis.* 37: 1982.
6. Hussar, D. A. - Patient noncompliance, *J. Am. Pharm. Assoc.* 15: 183, 1975.
7. Zilenovski, A. M.; Freire, C. A. R. - Efeito da associação pindolol-clopamida na hipertensão arterial sistólica. Estudo multicêntrico. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 219, 1981.
8. Strobeck, J. E.; Frishman, W. H.; Sonnenblock, E. H. -The hemodynamic effects of pindolol in the treatment systemic hypertension. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 3: 1844, 1982.

9. Frishman, W. H. - Pindolol: A new β -adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N. Engl. J. Med.* 308: 941, 1983.
10. Van Zwieten, P. A.; Timmermans, P. B. M. W. M. - Differential pharmacological properties of β -adrenoceptor blocking drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: S1, 1983.
11. Svendsen, T. L. - Central hemodynamics of β -adrenoceptor blocking drugs: β Selectivity versus intrinsic sympathomimetic activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: S21, 1983.
12. Hansson, L.; Svensson, A.; Gudbrandsson, T.; Sivertsson, R. - Treatment of hypertension with β -blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: S26, 1983.
13. Santos, J. O. C.; Mishura, J. L.; Zilenovski, A. M.; Nogueira, W. P. - Tratamento da hipertensão arterial sistêmica com o betabloqueador pindolol, o diurético clopamida e a associação das duas drogas. *Arq. Bras. Med.* 57: 89, 1983.
14. Torok, E.; Wagner, M.; Erdélyi, M.; Maklári, E. - Two years' study with a combination of pindolol and clopamide (Viskaldix) in patients with moderate hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 6: 193, 1979.
15. Crowder, D.; Cameron, E. G. M. - A multi-center general practice trial of a pindolol/clopamide combination (Viskaldix) in essential hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 6: 342, 1979.
16. Whitworth, J. A.; Kincaid, Smith, P. - Diuretics of β -blockers first for hypertension? *Drugs*, 23: 394, 1982.
17. MacGregor, G. A.; Banks, R. A.; Markandu, N. D.; Bayliss, J.; Roulston, J. - Lack of effect of beta-blocker on flat dose response to thiazide in hypertension: efficacy of low dose thiazide combined with beta-blocker. *Br. Med. J.* 286: 1535, 1983.
18. Del Nero Jr., E.; Lima, E. V.; Ortiz, J.; Matsumoto, A.; Savioli, R. M.; Lima, R. V.; Zilenovski, A. M. - Avaliação eco e fonomecanocardiográfica da função ventricular esquerda antes e depois da administração oral de pindolol. Estudo em portadores de hipertensão arterial primária de grau leve e moderado. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 287, 1983.
19. Velasco, M.; Quintana, A. U.; Morillo, J.; Guevara, J.; Ramirez, A.; Hernandez-Pieretti, O. - Cardiac and systemic hemodynamic effects of pindolol in hypertensive patients. *Curr. Ther. Res.* 28: 972, 1980.
20. Castro, I.; Azambuja, L. O.; Haertel, J. C.; Baron, H.; Vargas, W.; Rodrigues, R. - Análise fonomecanocardiográfica em pacientes hipertensos tratados com pindolol. *Arq. Bras. Med.* 56: 260, 1982.
21. Weil, C. - Pindolol. In: Scriabine, A, ad. - *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*. Raven Press, New York, 1980 p. 237.
22. Hamilton, B. P.; Hamilton, J.; Kirkendall, W. M. - Pulmonary function in hypertensive patients treated with pindolol: A Report of two studies. *Am. Heart J.* 104: 432, 1982.
23. Steiner, J. A.; Cooper, R.; Mcpherson, K.; Riley, A. J. - Effect of beta-adrenoceptor antagonists on prevalence of peripheral vascular symptoms in hypertensive patients. *BJ. Clin. Pharmacy.* 14: 833, 1982.
24. Ohlsson, O.; Lindell, S. E. - The effects of pindolol and prazosin on hand blood flow in patients with cold extremities and on treatment with beta-blockers. *Acta Med. Scand.* 210: 217, 1981.
25. Rosenthal, J.; Kaiser, H.; Raschig, A.; Welzel, D. - Treatment of hypertension with a beta-adrenoceptor blocker. *Br. J. Clin. Pract.* 33: 1, 1979.
26. Cook, G.; Rodriguez, H.; Vizcarrondo, H. - The clinical significance of intrinsic sympathicomimetic effect of pindolol over myocardial contractility. *Curr. Ther. Res.* 32: 669, 1979.
27. Savioli, R. M.; Del Nero, E. - Avaliação fonomecanocardiográfica e radioisotópica da função ventricular com o uso de propranolol e pindolol em pacientes portadores de hipertensão arterial sistólica. *Arq. Bras. Cardiol.* (No prelo).
28. Man In't Veld, A. J.; Shalekamp, M. A. D. H. - How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to beta-adrenoceptor antagonists. A clue to the nature of their antihypertensive mechanism. *Br. J. Clin. Pharmacy.* 13: 245S, 1982.
29. Frishman, W. H.; Silverman, R.; Strom, J.; Elkayam, U. - Adverse effects. Choosing a beta-adrenoceptor blocker. In Frishman, W. H. - *Clinical Pharmacology of Beta-adrenoceptor Blocking Drugs*. Appleton-Century-Crofts. New York, 1980. p. 59.