

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANTI-HIPERTENSIVOS DAS ASSOCIAÇÕES DA NIFEDIPINA RETARD COM ACEBUTOLOL OU COM ATENOLOL

POTIGUARA SILVEIRA DA COSTA, LUIZ BRAGANÇA DE MORAES,
ALEXANDRE GRAZIADEI COSTA

Foram estudados, em ambulatório, 42 pacientes com pressão arterial sistólica entre 160 e 230 mm Hg e diastólica entre 106 e 130 mm Hg divididos em 2 grupos, tratados com nifedipina retard (comprimidos de 20 mg, administrados de 12 em 12 horas) associada a 400 mg de acebutolol ou associada a 10 mg de atenolol, em dose matinal única. O estudo foi aberto e "randomizado" e durou 10 semanas, 4 semanas de "wash out" inicial com placebo e 6 semanas de tratamento com as referidas associações. As características dos 2 grupos eram comparáveis. Observou-se redução estatisticamente significativa da frequência cardíaca ($p < 0,01$), da pressão sistólica ($p < 0,01$) e da pressão diastólica ($p < 0,01$) em ambos os grupos, porém, o efeito anti-hipertensivo da nifedipina associada ao acebutolol foi mais precoce e, em relação à diastólica, significativamente ($p < 0,05$) superior ao da outra associação. Além disso, essa associação foi mais bem tolerada e apresentando resultados clínicos significativamente ($p < 0,05$) melhores. Concluímos que essas associações, além de sua eficácia anti-hipertensiva e boa tolerância, por sua simplicidade, podem aumentar a adesão dos hipertensos à terapêutica.

A nifedipina, potente agente antagonista de cálcio e vasodilatador sistêmico, tem sido utilizada com sucesso no tratamento de diversas formas de hipertensão arterial isoladamente^{1,2} ou quando combinada, com metildopa³ ou betabloqueadores⁴. Na realidade, espera-se uma ação sinérgica, decorrente da ação de ambas as drogas, pois, reduzem a pressão arterial por mecanismos diferentes. Por outro lado, o betabloqueador poderia atenuar os efeitos simpáticos desencadeados pela ação da nifedipina (taquicardia e hiper-reninemia, entre outros). Na literatura médica, tem-se encontrado referências confirmando essas possibilidades teóricas⁴⁻⁶.

A nova apresentação retard de nifedipina, em comprimidos de 20 mg, propicia significativo efeito anti-hipertensivo que dura de 8 a 12 horas⁷, permitindo 2 administrações diárias.

Os betabloqueadores hoje já se firmaram como importante arma para o tratamento da hipertensão arterial⁸. O acebutolol e o atenolol, de comprovada atividade anti-hipertensiva, podem ser administrados em dose única⁹ e equivalem-se nas doses de 400 mg/dia e 100 mg/dia, respectivamente¹⁰.

O acebutolol, cardiosseletivo e com atividade simpatomimética intrínseca (ASI), distingue-se do atenolol

porque esse não apresenta ASI, porém essas qualidades parecem não influenciar suas atividades anti-hipertensivas⁸.

Em função, pois, da utilidade da associação de nifedipina com betabloqueadores no tratamento da hipertensão arterial, testamos, comparativamente, a eficácia anti-hipertensiva de suas combinações (nifedipina retard com acebutolol ou com atenolol) que podem aumentar a aderência do paciente ao tratamento e aumentar o sucesso da terapêutica: a nova apresentação de nifedipina pode ser administrada duas vezes ao dia e ambos os betabloqueadores em dose única pela manhã.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta e dois pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada, com idade média de 50,9 anos, foram selecionados. Consentimento por escrito foi obtido após explicação sobre o novo tipo de tratamento e seus possíveis benefícios. Antes da instituição do tratamento, os níveis séricos de creatinina e de eletrólitos deveriam ser normais. Pacientes portadores de "angor pectoris", insuficiência cardíaca e

distúrbios do ritmo cardíaco foram excluídos do estudo.

Foram admitidos pacientes nos estágios I, II e III da World Health Organization (WHO) de hipertensão. A avaliação foi efetuada através de fundo de olho (classificação de Keith-Wagener), eletrocardiograma (ECG) e radiografia (RX) de tórax.

Pacientes que apresentassem os critérios para inclusão foram "randomizados" e submetidos a 4 semanas de "wash out" com placebo. Se a pressão arterial se modificasse após as 4 semanas iniciais de "wash but", o paciente era considerado placebo "responsivo" e excluído do ensaio.

Seguiu-se um período de observação de 6 semanas, durante o qual, 21 pacientes receberam a associação de nifedipina retard com acebutolol (grupo AC) e os outros 21, a associação com o atenolol (grupo AT). Restrição salina (100 mEq) foi conservada durante a observação.

As avaliações médicas realizaram-se semanalmente. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram mensuradas por 3 vezes, nas posições supina e ortostática, após repouso de 5 minutos, normalmente à mesma hora do dia e pelo mesmo observador. Foi considerada a média aritmética dos 3 valores obtidos. A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio, de acordo com as recomendações da American Heart Association.

As condições clínicas e o peso corporal também foram avaliados e assim foi aplicado um interrogatório em busca de possíveis efeitos colaterais.

A comparação entre o valor diastólico inicial e final proporcionou a classificação da resposta anti-hipertensiva em: 1) ótima: pressão diastólica final menor que 90 mm Hg; redução maior ou igual a 10 mm Hg. Reflete o número de pacientes que atingiu a normotensão com a terapêutica; 2) boa: decréscimo diastólico maior que 10 mm Hg sem atingir normotensão; 3) falha: decréscimo diastólico menor que 10 mm Hg, manutenção ou aumento da pressão diastólica.

Nifedipina foi administrada em sua nova formulação "retard", na forma de comprimidos de 20 mg. A dose diária utilizada foi de 20 mg 2 vezes ao dia, um comprimido pela manhã e outro à noite. Acebutolol, apresentado em comprimidos de 200 mg, foi administrado em dose única de 400 mg pela manhã e o atenolol, numa dose única matinal de 100 mg.

Para análise dos dados, foram utilizados análise de variância, distribuição qui quadrado t de Student, o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Tukey.

No grupo AC, a idade, o peso e a altura média foram, respectivamente, 51,3 anos (36-60) 73,5 Kg (56-94) e 168,8 cm (153-179), enquanto que no grupo AT foram 50,6 (26-60), 72,3 (56-86) e 168,4 (157-179). A distribuição por sexo foi comum aos grupos: 10 mulheres e 11 homens. Em relação aos estágios da hipertensão, no grupo AC, 10 pacientes estavam no estágio I, 8 no II e 3 no III, enquanto no grupo AC, os números eram respectivamente, 13, 4 e 4. A duração

média da hipertensão no grupo AC foi de 62,6 meses (24-180) e 54,5 (24-140) no grupo AT. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos considerando a idade ($t=0,26$), o estágio da hipertensão ($\chi^2=1,86$) e a duração da hipertensão ($t=0,69$) e o peso ($t=0,39$).

RESULTADOS

Os pacientes não apresentaram diferenças no peso ao longo do estudo. O grupo AC iniciou com média de 73,5 Kg e encerrou com 73,0 Kg. O grupo AT começou com 72,3 Kg e ao fim das seis semanas apresentava 72,0 Kg.

Redução significativa ($F=6,8$ $p<0,01$ no grupo AC e $F=4,2$ $p<0,01$ no grupo AT) e semelhante ($F=3,47$ n.s) foi observada nos dois grupos avaliados (tab. I). Os grupos, no início do estudo, tinham frequência cardíaca semelhante ($t=0,05$): 82,5 no grupo AC e 82,7 no grupo AT que chegaram a, respectivamente, 72,2 e 73,7 ao final do estudo. O teste de Tukey demonstrou que a redução da frequência cardíaca é significativa a partir da 4.^a semana no grupo AC (73,4 bpm) e da 6.^a semana no grupo AT (73,7 bpm).

Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica responderam melhor aos tratamentos quando em posição ortostática, apresentando médias menores frente às obtidas em posição supina, muito embora ocorram diferenças estatisticamente

TABELA I — Média da frequência cardíaca (bpm) conforme o tempo de observação.

Tempo (semanas)	0	1	2	3	4	5	6	F=6,8	p<0,01
Grupo AC	82,5	78,9	76,7	74,6	73,4*	72,7	72,2		
Grupo AT	82,7	81,4	78,6	75,8	75,3	74,1	73,7*	F=4,2	p<0,01
	t = 0,05 n.s.								

n.s. = não significativo; * $p < 0,05$ (teste de Tukey)

significastes entre as duas posturas em cada grupo. Por estas razões, somente será considerada a pressão arterial em posição ortostática.

Redução estatisticamente significativa ($p<0,01$) da pressão arterial sistólica foi observada nos dois grupos, os quais partiram de valores comparáveis ($t=1,21$ n.s.) (tab. II). O grupo AC iniciou com 194,0 e findou com 139,4 ($D=54,6$ mm Hg). Pelo teste de Tukey, já na 2.^a semana de tratamento, ocorreu queda significativa ($p<0,05$) da pressão arterial (168,4 mm Hg). O grupo AT começou o estudo com sistólica média de 185,7 mm Hg, atingiu decréscimo significativo ($p<0,05$) na 3.^a semana (153,2 mm Hg) e terminou com 147,1 ($D=38,6$ mm Hg). Quando os dois grupos foram comparados entre si, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre eles.

A pressão diastólica também foi significativamente ($p < 0,01$) diminuída pelas duas associações. A comparação entre os grupos mostrou que a associa-

Tabela II - Pressão arterial (posição ortostática) em mmHg conforme o grupo e segundo o tempo de observação.

Tempo (sem.)	0	1	2	3	4	5	6
Sistólica							
Grupo AC	194,0	174,1	168,4*	154,7	143,8	139,6	139,4
Grupo AT	185,7	175,3	155,3	153,2*	147,2	147,6	147,1
	t = 1,21 n.s.						
Diastólica							
Grupo AC	116,6	107,9	101,8*	93,2	89,3	85,9	84,3
Grupo AT	116,2	109,5	103,2	95,6	92,6	92,8	91,9
	t = 1,17 n.s.						

* p = 0,05 (teste de tulkay)

ção de nifedipina retard e acebutolol propiciou uma redução significativamente maior ($p < 0,05$) que o outro regime em teste. Os grupos iniciaram o ensaio apresentando valores comparáveis ($t = 0,17$ n.s.), que foram respectivamente, no grupo AC e AT, 116,6 e 116,2 mm Hg, tendo atingido 84,3 ($D = 32,3$) e 91,9 ($D = 24,3$).

Nesta observação, foram incluídos 7 pacientes em estágio II de hipertensão: apresentavam nível sistólico maior que 180 mm Hg (média 213,9), nível diastólico maior que 120 mm Hg (média 123,3), comprometimento importante da vasculatura periférica (perceptível no fundo de olho) e importante sobrecarga ventricular esquerda (ECG e RX de tórax).

Tabela III - Resposta anti-hipertensiva dos pacientes em estágio III.

	Grupo acebutolol		Grupo atenolol	
	Inicial	Final	Inicial	Final
	220/120	138/88	200/120	165/102
	20/125	162/100	228/130	158/96
	212/120	154/94	230/130	225/128
			184/120	181/109
X	217,3/121,6	151,3/94	210,5/125,0	181/109
Δ		66/27,6		29,5/16
%		30,3/29,3		16,3/14,6

x = média aritmética; Δ = diferença em mmHg; % = variação percentual.

Em geral, não estavam respondendo satisfatoriamente à terapêutica anti-hipertensiva prévia, predominantemente associações das quais participavam alfa-metildopa, furosemide, clonidina e prazosin e propranolol. Desses 7 pacientes, 3 foram submetidos à nifedipina e acebutolol e 4 à nifedipina e atenolol (tab. III). A resposta anti-hipertensiva obtida foi extremamente importante pois, no grupo AC, observou-se variação porcentual de 30,3 e 29,3 na sistólica e diastólica, respectivamente, e, no grupo AT, 16,3 e 14,6. Nesse grupo, um paciente não respondeu a essa forma de terapêutica.

A reação adversa mais comum foi edema de membros inferiores (MMII) (19 ocorrências) seguida de fadiga¹⁴, palpitações¹⁴ e tonturas¹². Porém, intensidade variou entre leve e moderada e melhorou, no decorrer do tratamento. Não foi necessário interromper nenhuma terapêutica por essas razões.

Entretanto, o maior número de pacientes comprometidos concentrou-se no grupo AT (tab. IV).

Tabela IV - Número de ocorrências e porcentagem de paciente, comprometidos, conforme a reação adversa.

Reações adversas	Grupo AC	Grupo AT
Cefaléia	7	0
Tontura	6	6
Palpitações	3	11
Edema de MMII	3	16
Fadiga	4	10
Total de ocorrências	23	43
Total de pacientes	5	10
% de pacientes	23,8 %	47,6%

A tabela V mostra que 76,2 dos hipertensos do grupo AC e 38,1% do grupo AT atingiram normotensão. Essa diferença a favor da primeira associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,05$) pelo teste de Kruskal-Wallis.

Tabela V - Avaliação clínica da eficácia anti-hipertensiva.

Eficácia	Grupo AC	Grupo AT
ótima	16 (76,21%)	8 (38,1%)
boa	4 (19,0%)	10 (47,6%)
falha	1 (4,8%)	3 (13,3%)

Teste de Kruskal-Wallis

H = 4,51

P < 0,05

DISCUSSÃO

Não encontramos na literatura ensaios sobre a atividade anti-hipertensiva da associação da nifedipina retard com betabloqueadores. Contudo, a combinação de nifedipina em cápsulas de 10 mg com beta-bloqueadores tem sido testada e sua atividade anti-hipertensiva tem sido demonstrada por diversos autores, tais como Aoki e col.⁴, Lederballe e col.⁶ e Yagil e col.¹¹. Esses últimos autores, partindo já de pacientes sob propranolol e mantendo-os com dose fixa, adicionaram nifedipina, iniciando com 30 mg ao dia, com 90 mg de dose máxima, para obter pressão arterial abaixo de 160/95 mm Hg. Foi obtida a resposta anti-hipertensiva desejada em 22 de 26 pacientes cuja média de pressão arterial atingiu $136 \pm 3/84 \pm 2$ mm Hg com uma dose diária média de 59,5 mg de nifedipina. Eles também observaram que a combinação de nifedipina com propranolol apresenta atividade anti-hipertensiva superior à administração isolada das drogas.

As reações colaterais neste ensaio apareceram em 13 dos 26 pacientes (50%) e obrigaram a interrupção do tratamento em 4 hipertensos por “flush”² “rash” alérgico e cefaléia severa. Essas reações colaterais são distintas das que nós observamos, em tipo e severidade, já que edema de MMII foi por nós mais freqüentemente visto e não obrigou à interrupção terapêutica em nenhum caso. Cefaléia (7 ocorrências) somente foi descrita por pacientes sob ace-

butolol, enquanto edema de MMII ocorreu predominantemente no grupo sob atenolol. Atenolol, por si só, não causa edema de MMII a não ser em casos de insuficiência cardíaca⁹ que não era o caso.

Esse edema parece depender da nifedipina e estaria relacionado com significativa vasodilatação produzida pela substância, potencializada pela ação gravitacional e não correspondida pela vasodilatação venosa. Esse edema não é dependente da dose, não está relacionado com aumento de peso e não melhora com diuréticos^{*}; por outro lado, parece que a nifedipina apresenta efeito natriurético e diurético por aumentar o fluxo plasmático renal^{**}. O edema causado pela nifedipina surge, pois, como um efeito predominantemente local.

Nossos resultados indicam que a associação de nifedipina retard com betabloqueadores de dose única é efetiva no tratamento de hipertensão essencial até severa e oferece, pois, uma alternativa terapêutica que necessita mais ampla observações.

SUMMARY

Forty-five hypertensive outpatients presenting systolic levels between 160 and 230 mmHg and diastolic between 106-130 mmHg, through an open, comparative and randomized trial. The patients received either nifedipine retard (20 mg b.i.d., 20 mg tablets) plus acebutolol (400 mg, single daily morning dose, 200 mg tablets) or nifedipine retard plus atenolol (100 mg, single daily morning dose). The amines were efficient and well tolerated. The trial lasted ten weeks for a washout period and six for observation. Both groups were statistically compared. We observed a significant reduction of the heart rate ($p < 0.01$), the systolic ($p < 0.01$) and diastolic ($p < 0.01$) pressure levels under both regimens. As far the diastolic pressure, the antihypertensive activity of nifedipine and acebutolol occurred earlier and was statistically more significant ($p < 0.05$). This combination was better tolerated and presented significantly better clinical results ($p < 0.05$). We feel that both regimens,

besides their antihypertensive effectiveness, good tolerance and simplicity, increase the patients' compliance to the therapy. It seems to us that both regimens can be effectively given to severe hypertensive patients (WHO stage III).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. J. A. Maluf de Carvalho pelo auxílio na preparação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Olivari, M. T.; Bartorelli, C.; Ponese, A.; Fiorentini, C.; Moruzzi, P.; Guazzi, D. - Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation*, 59: 1056, 1979.
2. Dean, S.; Kendall, M. J. - Nifedipine in the treatment of difficult hypertensives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24: 1, 1982.
3. Guazzi, M. D.; Fiorentini, C.; Olivari, M. T.; Bartorelli, A.; Necchi, G.; Polese, A. - Short and long term efficacy of a calcium antagonist agent (nifedipine) combined with methyldopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation*, 6: 913, 1980.
4. Aoki, K.; Kondo, S.; Mochizuki, A. et al. - Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} - antagonist in hypertensive in the absence and presence of beta adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 96: 218, 1978.
5. Corea, L.; Alunni, G.; Bentioglio, M. et al. - Acute and long term effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma catecholamines in controls and hypertensive patients before and after metoprolol. *Acts, Ther.* 6: 177, 1980.
6. Lederballe, P. O.; Christensen, C. K.; Mikkelsen, E.; Raemsh, K. D. - Relationship between antihypertensive effect and steady-state plasma concentration of nifedipine given alone or in combination with a beta adrenoceptor blocking agent. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 18: 287, 1980.
7. Taburet, A. M.; Singlas, E.; Colin, J. N.; Banzet, O.; Tribonnier, M.; Corvol, P. - Pharmacokinetic studies of nifedipine tablet. Correlation with antihypertensive effects. *Hypertension*, 5 (Suppl. II): II - 29, 1983.
8. Thadani, V. - Betablockers in hypertension. *Am. J. Cardiol.* 52: 10D, 1983.
9. Frishman, W. H. - Atenolol and timolol, two new systemic beta-adrenoceptor antagonists. *N. Engl. J. Med.* 306: 1456, 1982.
10. Kiowski, W.; Buhler, F. R. - Antihypertensive therapy with betablockers. In: Roskamm, H.; Graefe, K. H., etd. - *Advances in Betablocker Therapy*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980. p. 84.
11. Yagil, Y.; Kobrin, I.; Stessman, J.; Ghanem, J.; Leibel, B.; Ben-Ishay, D. - Effectiveness of combined nifedipine and propranolol treatment in hypertension. *Hypertension*, 5 (Suppl. II): II-113, 1983.

* Comunicação pessoal do Dr. A. E. Z. Bozza.

** Observação prévia do Dr. M. A. Saragoga.