

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL COM A ASSOCIAÇÃO METROPROLOL-HIDROCLOROTIAZIDA

RUBENS SÉRGIO DA SILVA FRANCO *, ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO **, PASCHOAL BARRETTI *, ANTONIO ANGELO LONGO *, JOEL SPADARO ***

Dezessete pacientes com forma leve ou moderada de hipertensão arterial foram tratados com a associação de metoprolol (100 mg) e de hidroclorotiazida (12,5mg) em dose única diária durante 2 meses, após um período placebo de 15 dias. A média das idades foi 43,6 ± 11,9 anos. Observou-se queda significativa da pressão arterial sistólica (PAS) e da diastólica (PAD): na fase de placebo PAS = 165,6 ± 17,3 e PAD = 103,4 ± 7,4 e após 2 meses de tratamento, PAS = 148,3 ± 25,0 e PAD = 92,1 ± 13,4 mmHg (p < 0,05), na posição supina. O comportamento da pressão arterial medida na posição ortostática foi similar. Não houve alteração na frequência cardíaca dos pacientes: na fase de placebo, 71,7 ± 9,1 e 76,1 ± 9,8 e após 2 meses de tratamento, 72,3 ± 11,8 e 74,1 ± 11,7 bpm (p > 0,05) medidas efetuadas na posição supina e ortostática, respectivamente. Houve queda significativa dos níveis plasmáticos de potássio após 1 mês de tratamento, corrigida espontaneamente após 2 meses na fase de placebo, 4,69 ± 0,38; após 1 mês de tratamento, 4,25 ± 0,48 mEq/l e após 2 meses de tratamento, 4,47 ± 0,50 mEq/l.

Os valores médios do ácido úrico sérico (mg %) não apresentavam variação significativa nos diferentes períodos estudados (na fase de placebo, 6,1 ± 1,6; após 1 mês de tratamento, 6,4 ± 1,8 e após 2 meses, 6,2 ± 1,6). Concluiu-se que a associação é efetiva, num período de 60 dias, no tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial leve ou moderada. A ausência de efeitos consideráveis foi atribuída à baixa dose empregada.

O efeito anti-hipertensivo dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, em associação com diuréticos, tem sido largamente referido no tratamento da hipertensão leve ou moderada¹. Há evidência clara de que portadores destes graus de hipertensão arterial são controlados com a combinação destas drogas, quando o uso isolado de cada uma delas não é capaz de proporcionar um controle adequado².

Entretanto, apesar do comprovado efeito anti-hipertensivo dessas drogas, há fatores independentes de seu efeito farmacológico que dificultam a manutenção do esquema terapêutico inicialmente adotado. Entre estes fatores, incluem-se a necessidade da administração da medicação várias vezes ao dia e o considerável número de comprimidos prescritos³. Desde que a maioria dos pacientes com hipertensão arterial deve ingerir anti-hipertensivo pelo resto da vida, seria conveniente tornar o planejamento terapêutico mais fácil, com a ingestão de um número

menor de comprimidos, de preferência em uma única tomada ao dia.

Um outro fator importante que tem contribuído para a não obtenção do efeito terapêutico desejado é a presença de efeitos colaterais, inerentes a maior parte das drogas anti-hipertensivas^{1,4,5}. Os diuréticos, invariavelmente, causam hiperuricemia e hipopotassemia cuja intensidade é dependente da dose^{6,7}. Uma estratégia para tentar diminuir o impacto destas reações adversas seria utilizar os diuréticos em doses menores, sem prejuízo do efeito anti-hipertensivo^{6,7}. Uma outra maneira seria a associação de drogas, em doses individualmente menores, cuja resultante fosse uma ação hipotensora efetiva, que prevenisse os efeitos colaterais causados pelos diuréticos usados isoladamente. Os betabloqueadores têm propriedades que preencheriam alguns destes requisitos. Seu uso acompanha-se de baixa incidência de efeitos colaterais e sua ação anti-hipertensiva é mais acentuada quan-

* Residente do Departamento de Clínica Médica da F.M. Botucatu - UNESP.

** Professor-Assistente do Depto. de Clínica Médica da F.M.B. - UNESP.

*** Professor- Adjunto do Depto. de Clínica Médica da P.M.B. - UNESP.

do associada aos diuréticos^{2,8,9}. Além disso, os bloqueadores beta-adrenérgicos podem antagonizar o aldosteronismo secundário causado pelos diuréticos e minimizar a intensidade da hipopotassemia⁹.

A combinação fixa, no mesmo comprimido, de betabloqueador seletivo metoprolol (100 mg) e o diurético hidroclorotiazida (12,5 mg) utilizada nesta pesquisa é uma tentativa para obter um controle efetivo de portadores de hipertensão leve ou moderada, com pequenas doses das drogas, sem afetar adversamente a cooperação do paciente. Objetiva-se ainda a verificação de possíveis efeitos colaterais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 17 pacientes, 7 do sexo masculino e 10 do feminino, idade média igual a $43,4 \pm 12$ anos, portadores de hipertensão arterial leve ou moderada (diastólica menor que 120 mmHg) do Ambulatório de Hipertensão Arterial da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram excluídos pacientes com evidências clínicas de hipertensão arterial secundária, cardiopatia e nefropatia, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus dependente de insulino-terapia. Dois pacientes apresentavam diabetes mellitus, controlado com hipoglicemiante oral. Todos os pacientes foram mantidos em sua dieta habitual durante o período de estudo.

Os pacientes foram mantidos com placebo durante duas semanas e, no final dessa etapa, foram registrados os valores da pressão arterial e realizados exames de laboratório. Após esse período, foi iniciado tratamento com a associação, em um único comprimido, do betabloqueador metoprolol (100 mg) e do diurético hidroclorotiazida (12,5 mg)*, administrados em dose única diária. Os pacientes foram examinados a cada 4 semanas por um período de 2 meses. Em cada visita, eram registradas frequência cardíaca e pressão arterial (PA) na posição supina e ortostática e efetuados os seguintes exames: hemograma completo, urina tipo I, glicérina, uréia, creatinina, sódio, potássio e ácido úrico séricos.

Os níveis da PA foram obtidos pelo método auscultatório utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio. Os valores da PA e da frequência cardíaca (FC) foram determinados por três vezes a intervalos de pelo menos 10 min. Os valores da PA e FC na posição ereta foram também determinados por três vezes 2 min após o paciente ter assumido a posição ortostática.

O potássio (K⁺) e o sódio (Na⁺) séricos foram determinados por fotometria de chama. Os valores normais em nosso laboratório são de 3,5 a 5,5 mEq/l para K⁺ e 135 a 147 mEq/l para Na⁺. A glicemia foi determinada pelo método de Godpap, sendo os valores normais de 70 a 110 mg/100ml. O ácido úrico foi determinado pelo método da uricase, cujos valores normais para homens variam de 2,7

a 7 mg/100ml e para mulheres de 1,5 a 6 mg/100ml. Os níveis de uréia e creatinina foram obtidos por automação. Os valores normais desse método são respectivamente: 15 a 35 mg/100 ml e 0,8 a 1,4 mg/100ml.

Os resultados serão apresentados individualmente ou expressos por média \pm desvio-padrão ($X \pm DP$). Na análise estatística, foi feito o teste da diferente média de dados emparelhados utilizando-se a distribuição t de Student. O nível de significância foi 0,05.

RESULTADOS

Na tabela I estão registrados os valores de PA na posição supina, antes e durante o tratamento com a associação metoprolol-hidroclorotiazida. A pressão arterial sistólica (PAS) apresentou queda significativa somente quando se comparou o período placebo ($165,6 \pm 17,3$ mmHg) com os valores obtidos ao final de 2 meses de tratamento ($148,8 \pm 23,8$ mmHg). A pressão arterial diastólica (PAD) mostrou queda significativa já no primeiro mês de tratamento, variando de $103,4 \pm 7,4$ mmHg para $94,9 \pm 12,0$ mmHg. Os valores finais de $93,4 \pm 14,1$ mmHg foram significativamente menores do que os valores iniciais. Não houve diferença significativa entre os valores da PAD quando se compararam 30 e 60 dias de tratamento.

TABELA I - Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) na posição supina antes e durante metoprolol + hidroclorotiazida conforme o período de observação (dias).

	-15 (placebo)	0	30	60
	150/110	140/96	140/90	148/91
	196/115	175/110	170/105	210/120
	164/104	160/103	135/90	119/80
	176/106	168/100	156/94	142/91
	200/120	203/115	170/90	140/80
	210/120	158/101	140/91	151/100
	160/88	160/90	158/86	157/85
	185/110	163/105	190/120	188/120
	151/105	150/105	170/120	160/10
	190/98	193/110	210/98	156/100
	140/101	140/95	110/70	112/72
	140/85	171/100	151/90	150/90
	151/92	178/98	138/90	135/90
	140/91	145/102	134/88	122/84
	180/107	180/106	153/93	160/60
	125/88	161/101	160/100	140/90
	120/80	170/120	142/98	140/96
Média	163,4/101,2	165,6/103,1	154,5/94,9	148,8/93,4
Desvio padrão	27,0/12,2	17,3/7,4	23,4/12,0	23,8/14,1

Na tabela II, estão resumidos os valores da PA na posição ortostática no período placebo e durante o tratamento. A PAS e a PAD passaram respectivamente de $163,3 \pm 19,8$ mmHg e $104,7 \pm 10,9$ mmHg no período placebo para $147,9 \pm 28,3$ e $95,9 \pm 15,4$ ao final do tratamento, quedas consideradas estatisticamente significativas. Não houve diferença significativas quando se compararam a situação placebo e 30 dias de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da PA (PAS/PAD) nas posições supina e ortostática, considerando o pri-

* Selopress Lepetit S/A.

TABELA II - Pressão arterial sistólica e diastólica, (mmHg) na posição ortostática antes e durante metoprolol + hidroclorotiazida, conforme o período de observação (dias).

	-15 (placebo)	0	33	60
153/104	146/101	136/93	140/106	
196/126	193/128	193/126	240/130	
148/85	160/100	140/90	125/90	
180/106	170/101	155/94	132/90	
170/120	191/125	158/95	140/80	
210/120	140/101	115/85	135/95	
140/85	163/95	158/85	158/84	
175/100	160/120	180/130	176/130	
130/90	140/100	170/120	166/115	
188/101	200/100	196/103	140/90	
130/100	133/95	120/83	120/81	
138/93	168/103	153/90	148/89	
155/100	170/100	138/90	155/90	
135/87	142/100	123/90	126/84	
180/110	178/95	155/93	150/90	
121/80	152/96	140/90	124/90	
121/81	170/119	142/98	140/96	
Média	157,1/99,3	163,3/104,7	151,3/97,4	147,9/95,9
Desvio padrão	27,5/14,0	19,8/10,9	23,6/14,3	28,3/15,4

meio mês (154,4/94,9 vs. 151,3/97,4) e ao final dos 2 meses de tratamento (148,9/93,4 vs. 147,9/95,9).

Não houve correlação entre a PAD do período placebo e a diminuição da PAD no final do tratamento.

Não se observou correlação entre a PAS durante o período placebo e a queda da PA observada ao final do tratamento.

O pulso e a FC na posição supina e ortostática, respectivamente, placebo $71,7 \pm 9,1$ e $76,1 \pm 9,8$; 1 mês: $70 \pm 12,1$ e $74 \pm 15,5$, 2 meses: $72,3 \pm 11,8$ e $74,1 \pm 11,7$ bpm, não apresentaram variação significativa.

Na figura 1, estão representados os valores individuais e médios do potássio plasmático após o período placebo e 1 e 2 meses de tratamento. No período placebo, as concentrações de potássio eram normais. Observou-se queda significativa dos valores médios $4,69 \pm 0,38$ no período placebo para $4,25 \pm 0,48$ após 1 mês com retorno a níveis próximos dos basais; $4,47 \pm 0,50$ mEq/l. Nenhum paciente apresentou sinais clínicos sugestivos de hipocaliemia, embora 1 paciente tenha apresentado valores de K+ abaixo do normal no final do 1.º mês.

Os valores individuais e médios do ácido úrico sérico estão representados na figura 2. Observou-se que 6 pacientes apresentavam níveis plasmáticos de ácido úrico acima dos valores considerados normais. Desses, 5 pacientes apresentaram queda para os limites da normalidade e um ainda manteve esse nível elevado ao final do tratamento. Três pacientes apresentavam valores normais que se elevaram durante o tratamento e 5 pacientes não apresentaram variação importante do ácido úrico plasmático. Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos níveis médios de ácido úrico nos diferentes momentos estudados: placebo - $6,14 \pm 1,64$ mg %; 1 mês - $6,38 \pm 1,80$ mg % e 2 meses $6,15 \pm 1,62$ mg %. Nenhum paciente apresentou sintomas de hiperuricemia.

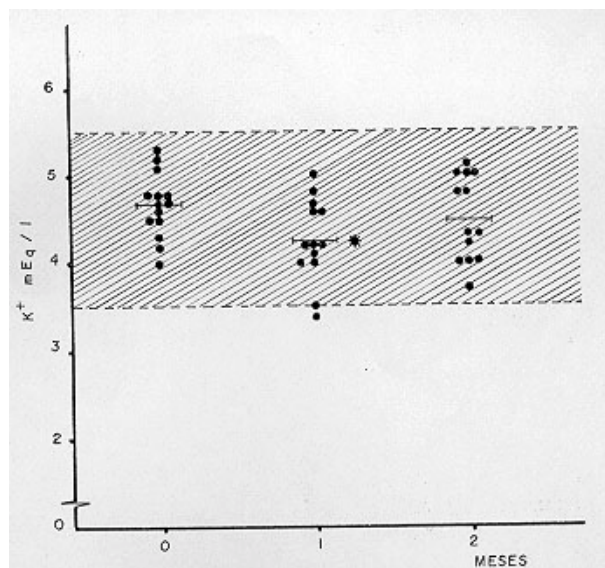


Fig. 1 - Potássio plasmático antes e durante metoprolol + hidroclorotiazida. * $p < 0,05$. (A faixa hachurada representa os limites da normalidade).

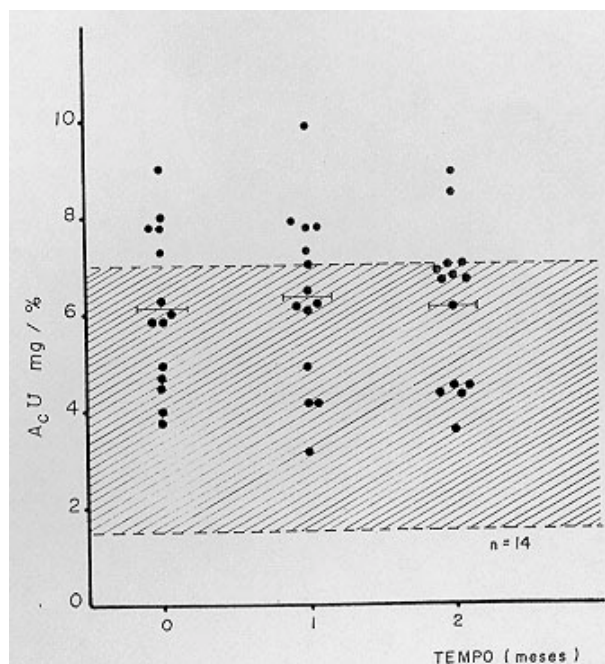


Fig. 2 - Ácido úrico sérico (A_c U) antes e durante metoprolol + hidroclorotiazida. (A faixa hachurada representa os limites da normalidade).

O hemograma, o exame de urina I e as concentrações de uréia, creatinina e sódio plasmático não apresentaram modificação no decorrer do estudo.

Entre os 17 pacientes estudados havia 2 diabéticos cujos níveis de glicose foram registrados antes: 144 e 223 mg/100 ml e no final do tratamento: 141 e 138 mg/100ml. Observou-se manutenção ou queda desses valores.

Um paciente apresentou insônia como efeito colateral. Não houve hipotensão postural durante o tratamento.

DISCUSSÃO

Esses resultados foram semelhantes aos dados da literatura, com o uso do beta-bloqueador isoladamente¹⁰⁻¹² ou associado à hidroclorotiazida^{9,13-15} ou a clortalidona⁸. Em todos estes trabalhos, foram utilizadas doses maiores das duas drogas. Em apenas um trabalho¹⁵ utilizou-se a associação fixa em um único comprimido. Existem referências de que o efeito anti-hipertensivo do metoprolol, isoladamente, e em doses equivalentes é comparável ao de outros betabloqueadores não seletivos tais como alprenolol¹⁶ e propranolol¹². Além disso, tem sido relatada potencialização da capacidade hipotensora desses beta-bloqueadores, quando em associação com diuréticos^{8,17}.

O tratamento não provocou alteração significativa da FC em nenhum momento do estudo. Na literatura, há referências sobre a queda da FC com o uso do metoprolol. Esse achado, entretanto, poderia ser explicado pelo uso de doses mais elevadas do betabloqueador^{8,9,13,15}.

A associação metoprolol-hidroclorotiazida provocou queda significativa dos níveis de potássio plasmático após um mês de tratamento, embora apenas um paciente tenha tido seus níveis abaixo do limite considerado normal. Após 2 meses de tratamento, observou-se que os valores do potássio plasmático se reaproximaram dos valores obtidos no período placebo e que todos os pacientes se apresentaram dentro da faixa da normalidade. Esse resultado pode ser atribuído à administração de baixas doses do diurético durante o tratamento. Dados da literatura têm mostrado que o uso de diferentes diuréticos em doses gradativamente mais elevadas produz maiores graus de hipopotassemia ao lado de uma queda da PA adicional discreta com o aumento da dosagem^{6,7}. Assim, com o uso de hidroclorotiazida em doses que variam de 25 a 100 mg ao dia⁹, o maior efeito anti-hipertensivo foi observado com a menor dosagem e o ganho na queda da PA adicional é de apenas 5% quando se utilizam 100 mg ao dia. Por outro lado, o potássio sérico reduz-se de aproximadamente 0,1 mEq/l a cada acréscimo de 25 mg na dosagem da hidroclorotiazida.

Uma outra explicação para a baixa incidência de hipopotassemia observada em nossos pacientes seria a ausência do efeito do metoprolol de per si sobre os níveis séricos de K⁺⁹ e o antagonismo da droga ao aldosteronismo secundário à terapêutica diurética⁹. Assim, a associação do betabloqueador e diurético, além de provocar efeito anti-hipertensivo aditivo, reduziria o risco do aparecimento de hipocaliemia.

Em relação ao comportamento do ácido úrico sérico não se observou variação significativa de seus valores médios nos diferentes períodos estudados. A maioria dos pacientes apresentou níveis normais, excetuando-se 4

casos com valores acima desse limite, após 2 meses de tratamento. Essa tendência fica mais evidente quando 5 de 6 pacientes, com valores acima dos limites da normalidade no período placebo apresentaram redução da concentração ao final do período de observação. A literatura tem referido elevação do ácido úrico sérico em pacientes que fazem uso de metoprolol⁹. O mesmo efeito foi observado com alprenolol, um betabloqueador não seletivo¹⁸. Bengtsson¹² documentou em ensaio duplamente cego, comparando metoprolol e propranolol, que não houve diferença do efeito dessas drogas sobre o ácido úrico sérico. A associação dessas drogas com diuréticos tem como resultado ação adicional na elevação sérica de uratos. Esse efeito colateral é comum à maioria dos diuréticos^{5,7}. Observou-se que a maioria dos pacientes por nós estudados apresentou valores de ácido úrico normais ou discretamente reduzidos em comparação aos valores iniciais, ao final do tratamento.

Esse resultado poderia estar relacionado com a baixa dose de metoprolol e diurético utilizada em nosso esquema terapêutico.

Em relação à glicemia observou-se que a associação metoprolol-hidroclorotiazida não modificou suas cifras em 15 dos 17 pacientes estudados. Um diabético manteve e outro apresentou queda da glicemia com o tratamento. Considerando que esse último paciente já tomava hidroclorotiazida em doses maiores, especulou-se que a dose menor desse medicamento utilizado em nosso esquema poderia ter reduzido os níveis glicêmicos do referido paciente. Acrescente-se que a não modificação de valores glicêmicos já tem sido referida na literatura em trabalhos nos quais se utilizou metoprolol em pacientes hipertensos¹⁹.

Nossos pacientes não apresentaram outros efeitos colaterais, excetuando-se insônia em um paciente. Este efeito raramente aparece com uso de betabloqueador²⁰.

Em resumo, a associação metoprolol-hidroclorotiazida em um único comprimido é efetiva, no período de 60 dias, para o tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial leve ou moderada, sem provocar efeitos colaterais consideráveis.

SUMMARY

The present investigation was carried out to test the efficacy of a single daily-dosage regimen of a fixed combination of metoprolol (100 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 mg) in the treatment of mild and moderate arterial hypertension. Seventeen patients with a mean of 44 years of age were studied. After two months of treatment there was a significant drop in the supine systolic arterial pressure (SAP) and the diastolic arterial pressure (DAP), as follows: placebo - SAP = 165.6 ± 17.3 and DAP = 103.4 ± 7.4 mmHg and after two months - SAP = 148.3 ± 25.0 and DAP = 92.1 ± 13.4 mmHg -19 (P < 0.05). The same behavior was observed in the orthostatic position. The heart rate (b/m) did not

change when measured in the supine and orthostatic positions, respectively: 71.7 ± 9.1 and 76.1 ± 9.8 and after two months = 72.3 ± 11.8 and 74.1 ± 11.7 ($p > 0.05$). The serum potassium (mEq/l) decreased during the first month of treatment: placebo - 4.69 ± 0.38 , after one month 4.25 ± 0.48 ($p < 0.05$), reaching normal values in the second month 4.47 ± 0.50 ($p > 0.05$).

The mean values of serum uric acid (mg %) did not change during the whole period studied: placebo 6.1 ± 1.6 , after one month 6.4 ± 1.8 , and after two months 6.2 ± 1.6 ($p > 0.05$).

It was concluded that after 60 days the therapeutic schedule employed was efficient in the control of mild and moderate arterial hypertension. The absence of significant side effects was attributed to the low dosage of the fixed combination prescribed.

REFERÊNCIAS

- Kaplan, N. M. - Management strategies in hypertension. In: Brenner, B. M.; Stein, J. H., ed. - Hypertension. New York, Churchill Livingstone, 1981. cap. 12, p. 339.
- Stumpe, K. O.; Overlack, A. - Diuretics, beta-blockers or both as treatment for essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmac.* 7: 189s, 1978.
- McKenney, J. M.; Slining, J. M.; Henderson, H. R.; Devins, D.; Barr, M. - The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. *Circulation*, 48: 1104, 1973.
- Finnerty, F. F., Jr. - Diuretics as initial treatment for essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharm.* 7: 185s, 1978.
- Breckenridge, A. - Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*, 1: 15, 1966.
- Degnbol, B.; Dorph, S.; Marnert - The effect of different diuretics on elevated blood pressure and serum potassium. *Acta Med. Scand.* 193: 407, 1973.
- Bengtsson, C.; Johnsson, G.; Sannertedt, T.; Werkö, L. - Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. *Br. Mod. J.* 1: 197, 1975.
- Arnesen, E. - Comparative study of the blood pressure lowering effect of combined therapy with chlorthalidone and metoprolol or alfa-methyldopa, Judged by self-monitoring of blood pressure. *Curr. Therap. Res.* 24: 889, 1978.
- Castenfors, J.; Danielsson, M. - Metoprolol and hydrochlorothiazide in a fixed combination once daily in the treatment of hypertension. *Curr. Therap. Res.* 26: 228, 1979.
- Bengtsson, C. - The effect of metoprolol - a new selective adrenergic beta receptor blocking agent - in mild hypertension. *Acta Med. Scand.* 199: 65, 1976.
- Comerford, M. B.; Pringle, A. - Metoprolol in the long-term treatment of hypertension. *Practitioner*, 217: 753, 1976.
- Bengtsson, C. - Comparison between metoprolol and propranolol as antihypertensive agents. *Acta Med. Scand.* 179: 71, 1976.
- Woollard, K. V.; Harris, A. M. - A controlled evaluation of metoprolol. *Practitioner*, 221: 941, 1978.
- Bloem, T. H. J. M.; Disch, R. P.; Lindner, P. C. J. M.; Kerkhof, V. D. - Antihypertensive effects of metoprolol and a fixed ratio combination of metoprolol and hydrochlorothiazide given once daily. *Curr. Therap. Res.* 24: 26, 1978.
- Goodfellow, R. M. - A fixed combination of metoprolol and hydrochlorothiazide for hypertension - a multi - centre study. *Curr. Med. Res. Opin.* 6: 371, 1979.
- Comerford, M. B.; Pringle, A. - Metoprolol in the long-term treatment of hypertension. *Practitioner*, 217: 953, 1976.
- O'Brien, E. T.; Mac Kinnon, J. - Propranolol and polythiazide in treatment of hypertension. *Dr. H. Journal*, 34: 1042, 1972.
- Bengtsson, C. - Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med. Scand.* 191: 433, 1972.
- Ekberg, C. Hansson, B. G. - Glucose tolerance and insulin release in hypertensive patients treatment with the cardioselective betareceptor blocking agent metoprolol. *Acta Med. Scand.* 202: 393, 1977.
- Zacharias, F. J.; Cowen, K. J.; Vickers, J.; Wall, B. G. - Propranolol in hypertension. A study of long-term therapy 1964-1970. *Am. Heart J.* 83: 755, 1972.