

## Avaliação da Eficácia da Associação Enalapril-Hidroclorotiazida Através da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Hipertensos Essenciais

Wille Oigman, Nelson Spritzer, Luis Introcaso, José Luis Santello  
Rio de Janeiro, Porto Alegre, Brasília, São Paulo

**Objetivo** - Avaliar a eficácia anti-hipertensiva da associação do inibidor da enzima de conversão da angiotensina, enalapril, a um diurético tiazídico, hidroclorotiazida, através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (PA) 24h.

**Métodos** - Foram incluídos no estudo 39 hipertensos essenciais (3 homens, 36 mulheres; 31 brancos, 8 não brancos; idade média 46,7 anos), que apresentaram, após o período de wash-out, mais de 40% dos valores da pressão diastólica (PAD) superiores a 90mmHg no período diurno, avaliados por monitorização ambulatorial da PA empregando-se aparelhos 90207 Space Lab. Estes hipertensos foram tratados durante 8 semanas com dose única diária de 20mg de enalapril e 12,5mg de hidroclorotiazida. Ao fim deste período foi realizada outra monitorização da PA.

**Resultados** - Na fase pós wash-out cerca de 82 e 42% das medidas da pressão sistólica (PAS), respectivamente, no período diurno e noturno, estavam acima de 140mmHg, enquanto que 78 e 26% das PAD estavam acima de 90mmHg. Após tratamento, observou-se significativa queda das sobrecargas pressóricas, encontrando-se 26 e 5,3% das PAS acima de 140mmHg; 31,5 e 7,9% das PAD eram superiores a 90mmHg. Apesar da expressiva redução da sobrecarga pressórica, não se observou modificação na frequência cardíaca, mantendo-se em 77 e 65bpm, respectivamente nos períodos diurno e noturno. Observou-se, também, uma acentuada redução na elevação matinal da PA.

**Conclusão** - A associação de enalapril com hidroclorotiazida em única tomada revelou-se eficaz na redução da PA e no seu controle por 24h avaliadas pela monitorização ambulatorial da PA. Apesar da expressiva queda pressórica não se observou alteração no ritmo circadiano da PA, além de atenuar a elevação pressórica matutina. Estes resultados sugerem que a associação pode ser uma das opções terapêuticas de primeira escolha para o hipertenso leve e moderado.

## Evaluation of Efficacy of Enalapril-Hydrochlorothiazide Association by 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Essential Hypertensive Patients

**Purpose** - Evaluation the 24 hours efficacy of once daily enalapril plus hydrochlorothiazide association by ambulatory blood pressure monitoring.

**Methods** - Thirty-nine essential hypertensive patients (3 male, 36 female; 31 white, 8 non-white; mean age 46,7 years old) with the criteria, after wash-out period, of more than 40% of diurnal diastolic blood pressure measurements above 90mmHg by ambulatory blood pressure monitoring, wore allocated treatment during 8 weeks with once daily administration of enalapril (20mg) plus hydrochlorothiazide (12.5mg) association.

**Results** - After wash-out period, 82 and 42%, respectively, diurnal and nocturnal systolic blood pressure measurements were above 140mmHG, while diastolic values were 79 and 26% above 90mmHg. After 8 weeks of treatment there was a significant reduction in both systolic and diastolic pressure loads, either on nocturnal or diurnal periods; 26 and 5.3% of systolic values were still above 140mmHg and, 31.5 and 7.9% of diastolic measurements were above 90mmHg. Despite the significant fall on blood pressure there was not alteration in heart rate.

**Conclusion** - The association of the angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril, plus a diuretic, hydrochlorothiazide, promoted a significant reduction on pressure load and did not interfere with the circadian rhythm of 24 hours blood pressure. These results may indicate that the association is suitable as one of the first choices for treating mild and moderate hypertensive patients.

**Key-words:** hypertension, enalapril, therapeutics.

**Palavras-chave:** hipertensão, enalapril, terapêutica.

Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 2, 123-127, 1993

Universidade do Estado do RJ, Instituto de Cardiologia do RS, Hospital de Base - DF, Hospital das Clínicas - HCFMUSP

Correspondência: Wille Oigman

Rua Amaral, 47/701 - 20510 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para Publicação em 16/11/92

Aceito em 11/1/93

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) durante 24h tem-se constituído num excelente instrumento para o médico interessado num melhor conhecimento da história natural da fisiopatologia da hipertensão arterial humana<sup>1-4</sup>. Esse método permite conhecer o perfil da pressão arterial (PA) durante as atividades

habituais<sup>5</sup>, detectando o descenso fisiológico noturno (ritmo circadiano)<sup>6</sup> e se distinguindo os hipertensos estabelecidos daqueles cuja PA elevada foi um achado casual ("white coat" hypertension)<sup>7</sup>. Outro dado fundamental obtido pela MAPA é a significativa correlação entre a carga pressórica nas 24h e o comprometimento de órgãos-alvo, principalmente a presença de hipertrofia ventricular esquerda<sup>8-10</sup>.

O maior benefício prático desse método, porém, é a avaliação da eficácia dos diferentes regimes terapêuticos para a hipertensão arterial<sup>11-13</sup>. Esse método é útil na seleção dos pacientes que efetivamente necessitam de tratamento farmacológico, conseqüentemente excluindo aqueles cuja freqüência de elevações da PA nas 24h (picos hipertensivos) não é de percentual significativa. De igual relevância é a possibilidade para um exame mais detalhado do efeito anti-hipertensivo de determinado agente nas 24h do dia, o que viabiliza uma análise mais adequada do tratamento em contraste com uma avaliação casual<sup>14</sup>.

Um dos parâmetros decisivos na escolha de um agente anti-hipertensivo é a facilidade da sua administração (quantidades menores de comprimidos e menor número de tomadas diárias) o que, sem dúvida, aumenta significativamente a chance de observância ao tratamento. A associação de drogas no tratamento da PA tem sido uma das alternativas para simplificar seu tratamento, e dentre as existentes tem sido recomendada a combinação de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) com diurético em doses baixas<sup>15</sup>. Contudo, poucos são os estudos sobre drogas anti-hipertensivas que têm procurado analisar de forma mais global o comportamento da PA nas 24h do dia, baseando-se a resposta terapêutica apenas no registro de pressões casuais. O presente estudo foi projetado para avaliar o comportamento da PA pelo MAPA, empregando um inibidor da ECA de ação mais prolongada - o enalapril - associado com baixas doses de hidroclorotiazida, como monoterapia em um grupo de hipertensos essenciais.

## Métodos

Este foi um estudo cooperativo realizado em 4 centros, tendo sido avaliados 39 pacientes (12 homens, 27 mulheres; 35 brancos, 4 não brancos; idade média de 48,7 anos, variando de 25 a 72 anos), com diagnóstico de hipertensão arterial essencial - leve ou moderada - não complicada, sem outras doenças associadas.

O critério inicial de inclusão dos pacientes no estudo foi a constatação de pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 95mmHg, registrando-se a média de 3 verificações, medida casualmente pelo método convencional, em duas situações distintas, em pacientes sem medicação pelo menos há duas semanas. Todos os pacientes foram submetidos a um exame físico e a uma avaliação laboratorial simplificada (hemograma,

creatinina, potássio, ácido úrico, urina I e ECG).

Os pacientes que satisfizeram os pré-requisitos de inclusão foram submetidos à MAPA. Esse exame consiste na colocação de pares de aparelhos Space Lab<sup>16</sup> ou Del Mar Avionics<sup>17</sup> programados para medir a PA, a cada 15min no período diurno (entre 6 e 23h) e a cada 30min no período noturno (entre 23 e 6h). Os pacientes foram orientados quanto ao manejo do aparelho e eventualmente poderiam acionar manualmente o aparelho.

Concluída a monitorização e feita imediatamente a leitura, foram admitidos para tratamento todos os pacientes que apresentaram pelo menos 40% das leituras maior que 140/90mmHg durante o período diurno, de acordo com critérios propostos por White e col<sup>18</sup>.

Todos os pacientes fizeram uso da associação de 20mg de enalapril com 12,5mg de hidroclorotiazida, inicialmente numa única tomada diária. Foram, então, acompanhados ambulatorialmente a cada 2 semanas; caso a PAD permanecesse acima de 95mmHg, após a 48 semana de tratamento, a dose da associação seria dobrada. Após a 8ª semana de tratamento, todos os pacientes passaram por uma 2ª avaliação ambulatorial da PA com as mesmas características da realizada na fase pré-tratamento.

A freqüência percentual dos valores das PA elevadas foi calculada a partir de todos os valores registrados durante o período de 24h. Foram também computados os valores médios e o desvio padrão nas 24h - porém divididos em períodos de 4 em 4h a partir das 6h da manhã. Foi empregado o test "t" de Student para comparação entre médias do mesmo período antes e após o tratamento, considerando-se significativo p menor ou igual a 0,05.

## Resultados

O comportamento da PA nas 24h está apresentado na figura 1 e na tabela I que apresenta também a média dos valores e o desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS) e PAD distribuídos por períodos de 4h a partir das 6h da manhã antes e após o tratamento. Observa-se, na fase pré-tratamento, no período diurno (das 6 às 23h), uma variação pouco significativa nos valores médios da pressão - apesar de haver alguma diferença na variabilidade dos mesmos considerando-se os diferentes desvios-padrão. O mesmo fato ocorre no período noturno (das 23 às 6h). Após tratamento, observa-se uma redução na PAS de 19mmHg no período diurno e de 18mmHg no período noturno, enquanto a PAD é reduzida em 12 e 9mmHg, respectivamente nos períodos diurno e noturno.

Apesar da significativa redução da PA, não se observou qualquer alteração na freqüência de pulso em nenhum dos períodos avaliados. A freqüência de pulso apresentou um perfil semelhante aos da PA, com significativa queda noturna tanto nas fases pré e pós-tratamento (tab. II).

**Tabela I - Valores das pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) durante 24h em 9 hipertensos primários antes e após 8 semanas de tratamento com associação de enalapril e hidroclorotiazida.**

	Pressão sistólica		Pressão diastólica	
	Média ± DP		Média ± DP	
	Antes	Depois	Antes	Depois
6-10h	152,8±16,7	132,2±12,8	98,4±10,3	86,2±8,6
10-14h	153,6±13,1	132,4±15,5	98,1±8,7	86,1±8,6
14-18h	150,9±15,9	131,±16,1	96,1±9,5	83,8±8,6
18-23h	152,7±17,1	131,5±13,4	96,8±10,4	83,5±8,6
23-3h	139,8±20,5	120,9±14,2	83,3±11,7	74,9±11,0
3-6h	138,4±22,3	120,6±13,1	85,2±12,2	75,8±13,1

**Tabela II - Valores da frequência de pulso em 39 hipertensos primários antes e após 8 semanas de tratamento com associação de enalapril e hidroclorotiazida.**

	Antes	Depois
	Média±DP	Média±DP
6 - 10h	75,2±9,1	76,7±11,7
10 - 14h	78,3±11,3	78,6±12,5
14 - 18h	77,9±9,6	79,4±9,7
18 - 23h	74,4±9,1	74,1±10,9
23 - 3h	66,3±9,8	67,3±8,1
3 - 6h	65,0±9,1	63,6±9,1

**Tabela III - Valores médios da pressão arterial média (PAM) no período entre 5 e 8 h da manhã em 39 hipertensos primários antes e após 8 semanas de tratamento com associação de enalapril e hidroclorotiazida.\* p<0,001**

	Antes	Depois
	Média ± DP	Média ± DP
5 - 6h	102,6±17,7	93,0±10,8*
6 - 7h	110,5±15,1	96,9±11,3*
7 - 8h	118,0±15,1	101,8±10,5*

Ao se analisar a frequência dos valores da PA em percentagem durante as 24h (fig. 2), verificou-se que no período diurno 82% das medidas sistólicas eram superiores a 140mmHg e 29% a 180mmHg contra 42% e 13% dos valores, respectivamente, no período noturno, enquanto 79% das PAD no período diurno e 26% no período noturno eram superiores a 90mmHg. Se considerarmos a PAD máxima noturna de 80mmHg, teríamos 68% dos valores elevados. Após tratamento observou-se uma significativa redução nos “picos hipertensivos” ou

“carga pressórica” (pressões acima de 140/90). Cerca de 26% das medidas sistólicas permaneciam acima dos valores limites no período diurno e apenas 5,3% no período noturno, enquanto 31,5% das PAD continuavam elevadas no período diurno - embora nenhuma acima de 100mmHg - e 25 e 7,9% estavam acima de 80 e 90mmHg, respectivamente, no período noturno.

A análise dos valores da PA entre 5 e 8h no período diurno (tab. IV), revela uma nítida elevação da PA que corresponde ao momento em que os pacientes estão acordando, encontrando-se uma elevação da PA média de 102 a 118mmHg. O tratamento determina uma atenuação significativa desta elevação da PA, observando-se, agora, elevação de 93 a 101mmHg.

**Discussão**

O presente estudo vem corroborar dados recentes da literatura, demonstrando que a MAPA nas 24h constitui excelente metodologia para avaliação da eficácia terapêutica para a hipertensão arterial<sup>18,20-23</sup>.

A eficácia dos agentes hipertensivos é avaliada, habitualmente, pela medição casual da PA. No entanto, alguns estudos vêm demonstrando que diferentes drogas anti-hipertensivas não apresentam o mesmo comportamento (perfil) durante as 24h, apesar de promoverem re-

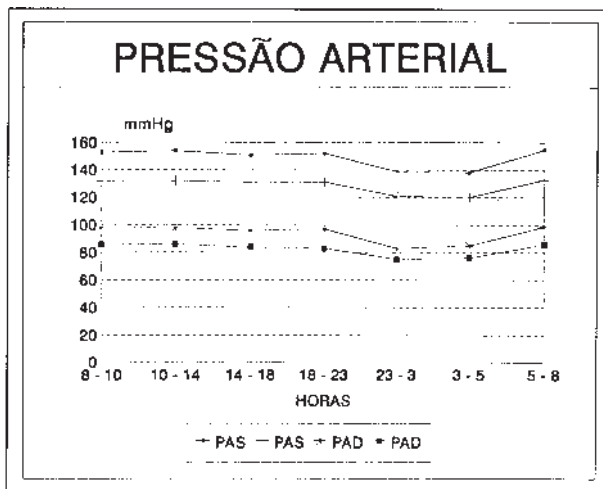


Fig. 1 - Curva circadiana das pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em 39 hipertensos primários antes e após 8 semanas de tratamento com associação de enalapril e hidroclorotiazida. As medidas da pressão arterial foram obtidas pela monitorização ambulatorial não invasiva.

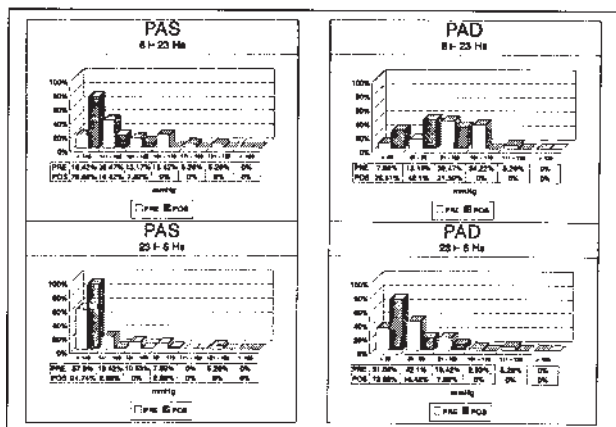


Fig. 2 - Distribuição percentual das pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no período diurno (entre 6 e 23h - gráfico superior) e no período noturno (entre 23 e 6h - gráfico inferior) em 39 hipertensos primários antes e após 8 semanas de tratamento com associação de enalapril e hidroclorotiazida.

duções similares da PA casual. Como exemplo desse fato, Shrader e col<sup>24</sup> compararam 4 diferentes agentes anti-hipertensivos enalapril, metropolol, nitrendipina e nepindolol isolados ou associados a diurético. Enquanto o metropolol isolado apresentou o melhor efeito hipotensor nas 24h em relação à carga sistólica, o enalapril associado a diurético foi o mais efetivo em reduzir o número de picos diastólicos, ou seja, apresentou a mais significativa redução na carga diastólica.

Os resultados do presente estudo confirmam dados anteriores de que a associação de enalapril com hidroclorotiazida apresentou um significativo efeito hipotensor durante as 24h, após as 8 semanas de tratamento<sup>25</sup>. Observou-se uma significativa redução nos valores da pressão sistólica acima de 140mmHg no período diurno (71,5% pré-tratamento versus 26,5% pós -  $p < 0,01$ ) e no período noturno (42% pré versus 5% pós -  $p < 0,01$ ), enquanto as PAD acima de 90mmHg no período diurno (79% pré versus 31,5% pós -  $p < 0,05$ ) e no período noturno (26% pré versus 8% pós -  $p < 0,01$ ). Outro fato de importância clínica foi o de se ter preservado o ritmo circadiano da PA, ocorrendo uma redução homogênea no período diurno (PAM - 13%) e no período noturno (PAM - 12%), além de não se promover alteração na frequência cardíaca.

Ao se avaliar especificamente o comportamento da PA nas primeiras horas da manhã (entre 5 e 8h), os resultados apontam para uma significativa atenuação da elevação da pressão quando comparada à fase pré-tratamento. Esse fato é de grande relevância clínica, baseando-se nas fortes evidências que indicam uma maior frequência na ocorrência de eventos cardiovasculares (acidente vascular cerebral transitório ou não e infarto agudo do miocárdio) neste período do dia<sup>26,27</sup>. Admite-se que a elevação da PA poderia ser um dos fatores contribuintes. Dessa forma, a prevenção da elevação matutina da PA passa a ser um dos principais objetivos da terapêutica anti-hipertensiva.

Estudos clínicos e epidemiológicos têm falhado em demonstrar a correlação entre a PA casual e a presença de comprometimento de órgão-alvo, principalmente a hipertrofia ventricular esquerda (HVE)<sup>28,29</sup>. Uma possível explicação é a grande variabilidade da PA medida nos consultórios, dependendo de vários fatores, entre os quais dieta, hora do dia, estado emocional e relacionamento com o médico. Se o aumento intermitente dos picos hipertensivos causam ou não lesão vascular em humanos, permanece ainda uma hipótese. Há evidências experimentais em animais de laboratório de que um aumento na frequência de picos hipertensivos pode induzir a danos vasculares em leitos vasculares não adaptados a esta distensão aumentada<sup>30</sup>.

O emprego cada vez mais freqüente da MAPA vem progressivamente esclarecendo este aparente paradoxo. Deveraux e col<sup>8</sup> foram dos primeiros a demonstrar a correlação entre a HVE e a carga pressórica durante as ho-

ras de trabalho. Da mesma forma, Perloff e col<sup>27,31</sup> mostraram que os valores da PA ambulatorial correlacionam mais significativamente os eventos cardiovasculares do que as medidas casuais. Na avaliação do comportamento da PA nas 24h em pacientes hipertensos idosos, Kobrin e col<sup>32</sup> demonstraram que a presença de doença cardiovascular arterial (doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica) se correlacionava à perda do ritmo circadiano da PA, o que significa um continuado estresse pressórico sobre a árvore arterial nas 24h, com perda da atenuação observada durante o sono.

Em resumo, este estudo demonstrou que a MAPA pode ser de muito valor na avaliação da eficácia terapêutica da associação enalapril + hidroclorotiazida. Primeiramente, ficou uma vez mais evidenciado o poder hipotensor de um inibidor da ECA com um diurético; além disso ficou claramente demonstrada a redução significativa e uniforme na carga pressórica durante as 24h, com atenuação na elevação pressórica matutina e sem interferência no ritmo circadiano da pressão e, por fim, apesar de significativa redução pressórica não se observaram mecanismos de escapes, como um aumento da frequência cardíaca.

## Referências

- Zacariah PK, Krier JD - Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hipertens*, 1991; 9(suppl 1): 7-12.
- Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al - Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hipertens*, 1990; 8(suppl 6): 57-64.
- Sokolow M, Werdegar D, Kain HK et al. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*, 1966; 34: 279-98.
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Rattery EB - Circadian variation of blood pressure. *Lancet*, 1978; 1: 795-7.
- Pickering TG, Harshfield GA, Klemert HD et al - Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *JAMA*, 1982; 247: 9924.
- Drayer JIM, Weber MA, DeYoung JL et al - Circadian blood pressure patterns in ambulatory hypertensive patients. *Am J Med*, 1982; 73: 493-9.
- Pickering TG, James GD, Boddie C et al - How common is white coat hypertension? *JAMA*, 1988; 2: 225-8.
- Deveraux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al - Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*, 1983; 68: 470-6.
- Deveraux RB, Pickering TG - Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens*, 1990; 8(suppl 6): 125-34.
- White WB, Schulman P, McCabe EJ et al - Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA*, 1989; 261: 873-77.
- Sirgo MA, Mills RJ, DeQuatro V - Effects of antihypertensive agents on circadian blood pressure and heart rate pattern. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2547-52.
- Weber MA, Cheung DG, Graettinger WF et al - Characterization of antihypertensive therapy by whole-day blood pressure monitoring. *JAMA*, 1988; 259: 3281-5.
- Pickering TG, Harshfield GA, Deveraux RB et al - What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension patients? *Hypertension*, 1985; 7: 171-7.
- Weisser B, Mendgen T, Vetter W - Ambulatory twenty-four-hour blood pressure measurements in pharmacological studies. *J Hypertens*, 1990; 8(suppl 6): 87-92.
- Oigman W - Combinação de drogas para a hipertensão arterial. Algumas considerações práticas. *Rev Bras Med*. 1989; 43: 219-23.
- O'Brien E, Shendan J, Browne T, Comoy R, O'Malley K - Validation of the

- SpaceLabs 90202 ambulatory blood pressure recorder. *J Hypertens*, 1987; 7(suppl 6): 388-9.
17. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE - A validation study of Del Mar Avionics Pressurometer IV according to AAMI guidelines. *J Hypertens*, 1988; 6: 913-18.
  18. White WB, Dey HM, Schuman P - Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J*, 1989; 118: 782-95.
  19. White WB, Morganroth J - Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 94-8.
  20. Mroczek WJ, Burris JF, Allemby KS - A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988; 12(suppl 7): 79-84.
  21. Novo S, Alaimo G, Abrignani MG et al - Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240mg antihypertensive effectiveness. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; (suppl 13): 38-41.
  22. Mancia G, Franco G, Pomidossi G et al - Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day captopril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 1987; (suppl 5): 591-3.
  23. Zacariah PK, Sheps SG, Schwartz GL et al - Antihypertensive efficacy of lisinopril. Ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*, 1988; 1: 274-9.
  24. Schrader J, Schoel G, Burh-Schinner H et al - Comparison of the antihypertensive efficiency of nitrendipine, metoprolol, mepindolol and enalapril using ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Am J Cardiol*, 1990; 66: 967-72.
  25. Dahlof B, Hansson L, Acosta JH et al - Controlled trial of enalapril and hydrochlorothiazide in 200 hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1988; 1: 38-41.
  26. Muller JE, Stone PH, Turi et al - Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1315-22.
  27. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER et al - Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery*, 1985; 17: 901-4.
  28. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM et al - Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens*, 1989; 7(suppl 5): 3-10.
  29. Jason M, Devereux RB, Borer JS et al - 24-hour arterial pressure measurement: improved prediction of left ventricular dysfunction in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1983; 1: 599-603.
  30. Helmchen U, Kneissler U, Bohle RM et al - Adaptation and descompensation of intrarenal small arteries in experimental hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6: S696-S705.
  31. Perloff D, Sokolow M, Cowan R - The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens*, 1991; 9(suppl 1): 33-40.
  32. Kobrin I, Oigman W, Kumar A et al - Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr*, 1984; 32: 896-9.
-