

Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica com Urapidil. Estudo na Hipertensão Leve e Moderada com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Fernando Nobre, Jarbas Leite Nogueira
Ribeirão Preto, SP

Objetivo - Estudar a eficácia e tolerabilidade de urapidil em pacientes portadores de hipertensão arterial leve a moderada, com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

Métodos - Foram estudados 20 pacientes de ambulatório, com idades de 40 a 75 anos, ambos os sexos, com pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 a 115mmHg. Utilizou-se a PAD como critério de seguimento, medida com esfigmomanômetro de mercúrio; realizou-se a MAPA de 24h para observação do comportamento pressórico no período. Após 15 dias de wash out foi administrado urapidil por via oral, iniciando com 60mg/dia, aumentando para 120mg/dia e, posteriormente, para 180mg/dia, durante 2 semanas para se obter o nível de controle desejado de PAD menor ou igual a 90mmHg, seguindo-se tratamento de mais 8 semanas. Realizaram-se exames laboratoriais, ECG, MAPA e avaliação clínica no pré e pós-tratamento, com observações clínicas a cada duas semanas.

Resultados - Em 15 pacientes (75%) obteve-se o controle da PA segundo os critérios do protocolo ($p < 0,001$). Ocorreu diminuição significativa da PAS e PAD em 90% dos pacientes. Dos 5 restantes (25%), em 3 (15%) não se obteve o controle da PA e em 2 (10%) o tratamento foi interrompido por efeitos colaterais não controlados. Os efeitos colaterais mais frequentes foram a tontura, mal-estar e náuseas, mas 60% dos pacientes não os apresentaram. A duração dos efeitos colaterais, exceto em um paciente, não ultrapassou os 30 dias. Não foram observadas alterações significantes nos exames laboratoriais, quando comparadas as fases de pré e pós-tratamento. A MAPA mostrou melhora do comportamento da hipertensão, com manutenção do ritmo circadiano da pressão arterial.

Conclusão - O urapidil mostrou ser um anti-hipertensivo eficaz no tratamento de pacientes com hipertensão arterial leve e moderada, com aceitável controle dos níveis pressóricos e sem alterar os parâmetros laboratoriais avaliados.

Palavras-chave: MAPA, urapidil, tratamento da hipertensão arterial

Treatment of Arterial Hypertension with Urapidil. Study in Mild and Moderate Hypertension with Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Purpose - To study the efficacy and tolerability of urapidil in patients with mild and moderate arterial hypertension, including ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods - Twenty patients, either sex, 40 to 75 years old, with diastolic blood pressure (DBP) between 90 to 115mmHg were studied. The DBP was the follow-up criterion measured by conventional esphygmomanometer. The 24 hours ambulatory monitoring of BP was made to observe its variation. After wash-out of 15 days, urapidil was administered starting with 60mg/day, during two weeks, followed by 120mg/day and 180mg/day if necessary, to achieve the protocol baseline of 90mmHg or less of DBP. It followed 8 weeks treatment. Laboratory tests, EKG, monitoring of BP and clinical evaluation was made at pre and post treatment period, with clinical examinations every two weeks.

Results - In 15 (75%) patients the BP was controlled according to the protocol criteria ($p < 0,001$). The control of BP was not achieved in 3 (15%) and 2 (10%) patients were withdrawn because of intolerable drug side effects. The most frequent side effects were nausea, dizziness and indisposition, but 60% of the patients did not present any one. The duration of side effects was not longer than to 30 days, except in one patient. There were no changes in laboratory results after the treatment period. The 24 hours ABPM showed an improvement in the pattern of hypertension, maintaining the BP circadian rhythm.

Conclusion - Urapidil demonstrated to be effective and safe in the treatment of patients with mild and moderate arterial hypertension, showing good control of BP levels, without changing the laboratory parameters.

Key-words: urapidil, monitoring BP, treatment of hypertension

Hospital do Coração de Ribeirão Preto e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP

Correspondência: Fernando Nobre

Rua Bernardino de Campos, 1408 - CEP 14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido para publicação em 12/4/93

Aceito em 12/5/93

Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 1, 63-68, 1993

O urapidil é um derivado da fenilpiperazina e do amino-4-uracil. É molécula inédita com ação anti-hipertensiva através de duplo mecanismo de ação: 1) ação antagonista seletiva dos receptores alfa-1-adrenérgicos, com fortes propriedades vasodilatadoras e 2) atividade anti-hipertensiva central, mediada através dos receptores de serotonina. Diversos estudos clínicos relatam a eficácia terapêutica e a tolerabilidade da droga e vários compararam-na com outras drogas anti-hipertensivas de uso consagrada na clínica¹⁻⁴.

O presente estudo objetiva avaliar a eficácia terapêutica e a tolerabilidade do urapidil em pacientes com hipertensão arterial sistêmica de grau leve e moderado, utilizando, além da metodologia convencional para a avaliação dos níveis tensionais, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

Métodos

Foram fixados os seguintes critérios para a seleção dos pacientes participantes do estudo: idade mínima de 20 anos, não havendo limites para a idade máxima; ambos os sexos; concordância por escrito na participação; apresentar pressão arterial diastólica superior a 90mmHg e inferior a 115mmHg, após período de 15 dias sem tratamento (período de *wash-out*). Não foram incluídos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva correspondendo às classes III e IV da classificação da American Heart Association; pacientes em fase de amamentação ou com possibilidade de gravidez; estados de extrema debilitação ou ainda que apresentassem qualquer situação clínica que pudesse interferir na terapêutica e/ou na avaliação dos resultados.

Para as medidas da pressão arterial (PA), utilizou-se de esfigmomanômetro de mercúrio, observando-se para a pressão arterial sistólica (PAS) a fase I dos ruidos de Korotkoff e para a pressão arterial diastólica (PAD) a fase V. As medidas foram realizadas sempre nas posições supina e ortostática. Na posição supina foram feitas após 10min de repouso em ambiente confortável e repetida após 5min. Na posição ortostática, a 1ª medida foi realizada após 5min em pé e repetida após mesmo período. Foi anotada a última de cada uma delas.

Após um período de duas semanas, sem uso de qualquer medicação anti-hipertensiva (*wash-out*), os pacientes passaram a receber urapidil. Todos receberam, inicialmente por duas semanas, a dose de 60mg ao dia, administrada em duas tomadas de 30mg cada uma a intervalos de 12h. Após este período, quando o efeito terapêutico desejado (de 90mmHg ou menos de PAD) não foi obtido, a dose foi aumentada para 60mg cada 12h (120mg ao dia) por mais duas semanas e, ao continuar as mesmas condições, foi administrada a dosagem máxima de 60mg a cada 8h (180mg ao dia), por mais duas semanas. Quando o efeito desejado não foi obtido com a

dose máxima, considerou-se insucesso e foi suspenso o seguimento do paciente. Todos os pacientes permaneceram em tratamento, obrigatoriamente por um período de 8 semanas, com a dose na qual foi obtido o controle pressórico. A cada 2 ou 4 semanas os pacientes foram reavaliados clinicamente. Em cada avaliação foram observadas as seguintes variáveis: PAS e PAD nas posições supina e ortostática, frequência cardíaca (FC), frequência de pulso (FP), peso corpóreo, interrogatório sobre possíveis efeitos colaterais, e realizado exame clínico geral.

Após o período de *wash-out* os pacientes foram submetidos à MAPA, eletrocardiograma de repouso e à retirada de amostras de sangue para dosagens bioquímicas de glicose, creatinina, lipídeos totais, colesterol total e frações de HDL, LDL, além de triglicérides. Ao final do tratamento, foram repetidos os mesmos exames realizados no início. No pré e pós-tratamento os parâmetros obtidos com a MAPA foram: pressão arterial média (PAM), PAS, PAD, carga sistólica (CGS), carga diastólica (CGD) e frequência cardíaca média (FCM). A análise da PA e FC foi feita a partir das médias obtidas do total de medidas registradas durante as 24h da aplicação da MAPA em cada paciente, no pré e pós-tratamento. O conceito utilizado para cargas sistólica e diastólica compreendeu o percentual do total das medidas de PAS e PAD, obtidas em 24h da aplicação da monitorização, que ultrapassaram os valores limites do protocolo da investigação, isto é 140mmHg para PAS e 90mmHg para PAD⁵.

Foram considerados controlados (sucessos) aqueles pacientes que, ao final do período da terapêutica instituída, apresentaram níveis de PAD, medida pelo método convencional, menor ou igual a 90mmHg. Foram considerados não-controlados (insucessos) os pacientes que interromperam o tratamento por apresentarem reação adversa não tolerada, ao medicamento e aqueles que não atingiram o nível de PAD preconizado. Foi analisada ainda a diferença dos valores de PAS e PAD observada entre o pré e o pós-tratamento, bem como as diferenças observadas com as diversas variáveis clínicas e laboratoriais. Os dados obtidos com a MAPA também foram analisados, procurando-se estabelecer comparações, visando avaliar a eficácia da droga e sua possível interferência em variáveis clínicas e laboratoriais.

A análise estatística inclui o cálculo de intervalos de confiança de proporção e de médias para populações correlatas, teste "t", bicaudal, com níveis de significância de 1% e 5%. Para os resultados da CGS e CGD foi utilizado teste não-paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas, considerando ser amostra pequena para justificar normalidade⁶. Os testes foram aplicados tanto nos resultados de medidas da pressão arterial como das variáveis clínicas e laboratoriais. Procurou-se respeitar as determinações éticas para as investigações científicas decorrentes da declaração de Helsinki e ratificadas pelo

Código de Ética Médica Brasileiro. Os pacientes foram convidados a participar e previamente informados a respeito do conteúdo do protocolo da investigação, dos exames a serem realizados e medicamento a ser usado. Além da concordância verbal foi obtido consentimento escrito.

Foram incluídos como participantes 20 pacientes selecionados da demanda ao Programa de Hipertensão Arterial do Ambulatório Regional de Especialidades do ERSA-50 de Ribeirão Preto (NGA-59), em 1992. Quanto às características demográficas do grupo observou-se que 5 (25%) eram do sexo masculino e 15 (75%) do feminino; 6 (30%) de etnia não-branca e 14 (70%) branca; a idade variou de 42 a 74 (média 59,5) anos e predomínio (85%) do grupo etário de 50 a 69 anos (tab. I).

Quanto às características cardiovasculares observou-se que: 15 (75%) apresentavam hipertensão leve (PAD >90mmHg e <105mmHg) e os 5 (25%) restantes

hipertensão moderada (PAD >105 e <115mmHg), segundo o National Joint Committee, 1988⁷; a duração do quadro hipertensivo variou de 2 a 32 anos, sendo 4 (20%) com menos de 5 anos, 4 (20%) com 5 a 9 anos e 12 (60%) com 10 ou mais anos de hipertensão; apenas 2 (10%) tinham o vício de fumar; todos haviam usado alguma droga anti-hipertensiva, predominando em o uso de drogas de ação central, 16 (80%), e diuréticos, em 14 (70%) pacientes (tab. II).

Resultados

Dos 20 pacientes participantes, em 15 (75%) foi obtido o efeito terapêutico desejado, isto é, normalização dos níveis pressóricos, segundo os critérios estabelecidos no protocolo (significante com $p < 0,001$): 8 (40%) com a dose inicial de 60mg, 4 (20%) foi necessário usar 120mg e, em 3 (15%), o controle somente foi obtido com uso de 180mg ao dia (tab. III). Dos 5 (25%) restantes, 3 (15%) tiveram o seguimento interrompido usando a dose máxima de 180mg por dia, sem obtenção do controle pressórico desejado e 2 (10%) foram excluídos antes do final do período de tratamento, um usando a dose de 60mg e o outro usando 120mg ao dia, sem a redução desejada, por terem apresentado efeitos colaterais à droga em níveis não suportados (tab. III). Do total de pacientes tratados, 8 (40%) apresentaram alguma reação ao uso da droga. Os efeitos colaterais mais observados foram tonturas, mal estar e cefaléia. As reações mais intensas que levaram à interrupção do tratamento em 2 pacientes foram vertigem e náuseas (tab IV). Quanto à duração dos efeitos colaterais, à exceção dos dois pacientes que os apresentaram de forma a limitar a continuidade terapêutica e de um outro que manteve efeitos adversos por 60 dias, os demais deixaram de apresentar após 30 dias do início de suas manifestações.

Foram utilizadas as medidas convencionais da PA, em posição supina, para a análise da ação da droga. As PAS e PAD individuais, medidas no período inicial (pós wash out) e final da fase de tratamento estão apresentadas na figura 1. A variabilidade das PAD individuais, pré e pós-tratamento, obtidas na posição supina, estão apresentadas na figura 2. Observou-se que ocorreu alguma

Grupo etário	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
40-49	0	1	1
50-59	1	9	10
60-69	3	4	7
70-79	1	1	2
Total	5	15	20

Anti-hipertensivos	Pacientes	
	n°	%
Drogas de ação central	16	80%
Diuréticos	14	70%
Beta-bloqueadores	7	35%
Antagonista do cálcio	4	20%
Inibidores da ECA	2	10%
Outras drogas	2	10%

Efeito/dose	Pacientes	
	n°	%
<i>Compensaram com:</i>		
60mg	8	40%
120mg	4	20%
180mg	3	15%
Sub-total	15	75%
<i>Não compensaram com:</i>		
180mg	3	15%
Efeitos colaterais não tolerados	2	10%
Sub-total	5	25%
Total	20	100%

Reações Referidas	Pacientes	
	n°	%
Tonturas	8	40%
Mal estar	7	35%
Cefaléia	4	20%
Palpitações	3	15%
Vertigem	2	10%
Náuseas	2	10%
Sonolência	1	5%
Outras	1	5%
Sem reações	12	60%

redução dos valores da PA, tanto sistólica como diastólica, em 18 (90%) dos pacientes tratados. Em apenas um paciente, homem de 60 anos, não ocorreu diminuição tanto da PAS como da PAD. A redução média observada para as PAS foi de 17,1mmHg com desvio-padrão de 12,354 e para as PAD a média de redução encontrada foi de 12,6mmHg, com desvio-padrão de 8,828. O cálculo do intervalo de confiança para a média das diferenças entre pré e pós-tratamento mostrou que houve redução significativa, ao nível de 1%, tanto para a PAS como a PAD. Foi também calculada a PAM, obtida da medida convencional, antes e depois do tratamento (fig. 3). Obteve-se redução média de 14,5mmHg com desvio-padrão de 9,088. A redução da PAM foi significativa ao nível de

1%. Foram comparadas também as medidas de PA nas posições supina e ortostática, para os valores das PAD individuais, tanto antes como após o tratamento, observando-se grande concordância dos resultados, não ocorrendo diferença significativa entre as medidas obtidas nas duas posições, a figura 4 mostra essa concordância para a PAD no pós-tratamento.

As medidas dos exames realizados após o *wash out* e após o tratamento apresentaram resultados muito próximos. A análise estatística das diferenças não se mostrou significativa para todos, ao nível de 10% ($p > 0,1$). A tabela V apresenta os resultados da análise das diferenças individuais e as médias totais antes e após o tratamento, para as variáveis examinadas. A concordância entre as médias dos resultados de exames laboratoriais no pré e pós-tratamento é mostrada na figura 5.

Todos os pacientes foram submetidos à MAPA após a fase de *wash out*, mas apenas 14 (70%) repetiram o exame após o tratamento. Estão incluídos entre os 6 que não repetiram, 2 que interromperam o tratamento por efeitos colaterais à droga, 1 dos três que não conseguiram controle da PAD e 3 que obtiveram o controle, mas que se recusaram a repetir o MAPA.

Para análise dos dados da MAPA a tabela VI apresenta as médias, e desvios padrão das diferenças e as médias globais pré e pós-tratamento, das seguintes variáveis: PAM, PSM, PDM, FCM. São apresentados ainda os percentuais médios, pré e pós-tratamento, da CGS e CGD, e os valores dos níveis de significância encontrados. As médias globais do pré e pós-tratamento, obtidas

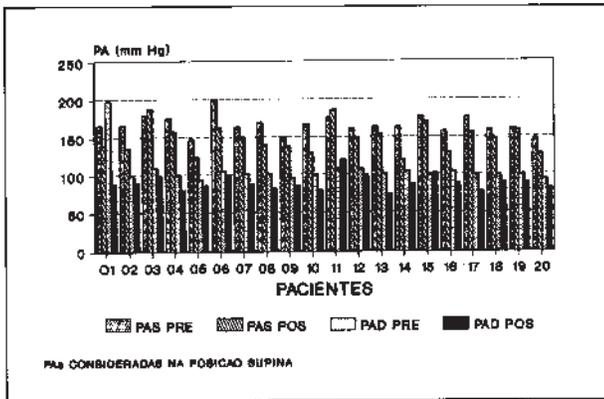


Fig. 1 - Pressão arterial sistólica (pré-tratamento/pós-tratamento) - pressão arterial diastólica (pré-tratamento/pós-tratamento) (medidas convencionais).

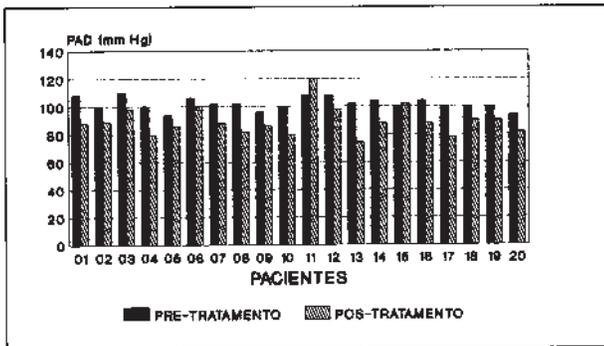


Fig. 2 - Variabilidade da pressão arterial diastólica pré e pós-tratamento (supina).

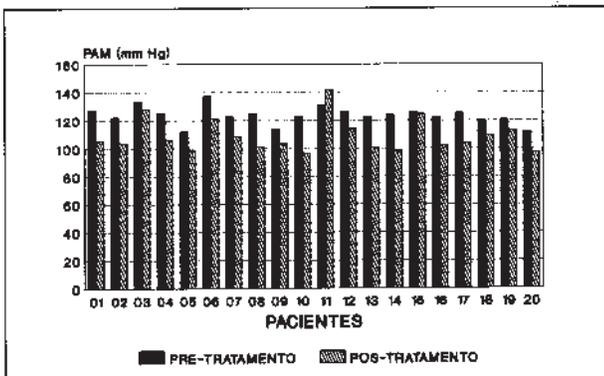


Fig.3 - Pressão arterial média pré e pós-tratamento.

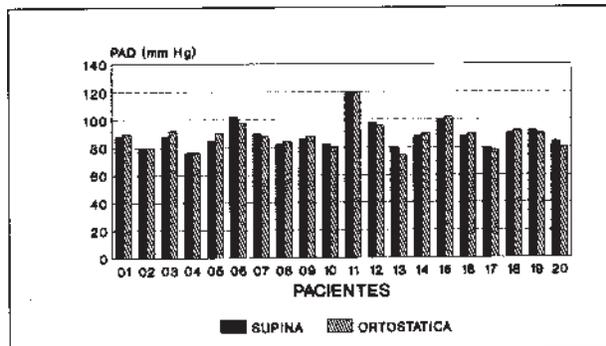


Fig. 4 - Variabilidade da pressão arterial diastólica pós-tratamento.

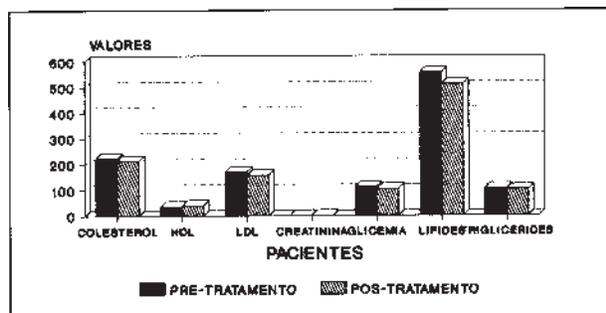


Fig. 5 - Exames laboratoriais (médias, pré e pós-tratamento)

Tabela V - Resultados dos exames realizados no pré e pós-tratamento						
Exames	Medidas das Diferenças				Médias do Grupo	
	Média	DP	n	p	Pré	Pós
Colesterol	10,2	44,0	17	0,37NS	223,9	214,5
HDL	4,9	10,2	17	0,06NS	35,3	39,5
LDL	15,4	49,4	17	0,22NS	169,3	157,5
Creatinina	0,8	0,17	16	0,07NS	0,85	0,84
Glicemia	6,8	15,9	17	0,10NS	110,7	103,8
Lípides	38,6	246,2	17	0,53NS	556,7	511,4
Triglicérides	13,4	43,1	17	0,22NS	104,6	101,0
Frequência Cardíaca	4,9	6,9	20	0,005**	72	76
ECG	Sem diferenças nas alterações pré e pós					

** Significante a nível de 1%; NS não significante

Tabela VI - Resultados dos exames realizados com a MAPA no pré e pós-tratamento					
Exames	Medidas das Diferenças			Médias do Grupo	
	Média	DP	p	Pré	Pós
PAM	8,4	7,9	0,0015**	107,5	99,0
PSM	11,2	12,4	0,0040**	149,0	134,1
PDM	6,5	6,5	0,0046**	88,93	80,2
FCM	2,9	2,97	0,13 NS	7785	7584
CGS	-	-	<0,01**	61,4%	33,7%
CGD	-	-	<0,05*	42,3%	20,5%

** Significante a 1%; * significante a 5%; NS não significante; CGS e CGD, teste de Wilcoxon pareado

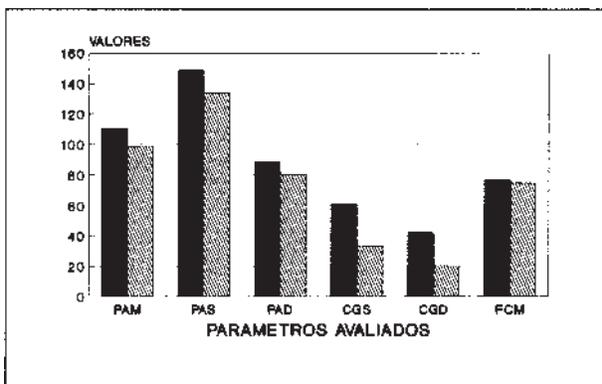


Fig. 6- Monitorização ambulatorial da pressão arterial pré e pós-tratamento (médias dos dados) PAM= pressão arterial média; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; CGS= carga sistólica; CGD= carga diastólica; FCM= frequência cardíaca média.

dos resultados da MAPA, estão apresentadas na figura 6.

Discussão

O tratamento da HAS merece uma abordagem especial, levando-se em conta os fatores hemodinâmicos que caracterizam o estado hipertensivo⁸. A busca de novas e especiais possibilidades de tratamento para a hipertensão é um objetivo que move pesquisadores de todo o

mundo desde há muitos anos⁹. O urapidil, por suas ações hemodinâmicas, especialmente favoráveis, em relação aos mecanismos presentes na hipertensão, parece vir de encontro, de forma eficaz, aos objetivos que norteiam o tratamento da HAS¹⁰⁻¹³.

Nesta investigação o urapidil foi estudado como uma opção de tratamento para a hipertensão leve e moderada, objetivando analisar, além de sua eficácia terapêutica, o comportamento de parâmetros laboratoriais e as variações pressóricas através da MAPA de 24h. O urapidil mostrou redução eficaz da PAD em 75% dos pacientes estudados, sem ter apresentado modificações significantes quando as medidas foram avaliadas nas posições supina ou ortostática, a exemplo de outros autores¹⁴. Foi observada igualmente, a redução significativa dos valores de parâmetros obtidos com a MAPA, tais como PAM, PAS, PAD, CGS e CGD, com preservação do ritmo circadiano, fato esse, sabidamente importante no tratamento da hipertensão^{15,16}.

Os efeitos colaterais observados corresponderam aos relatados em outras investigações¹⁴, sendo similares tanto na frequência com que ocorreram, quanto na intensidade e período de duração. Nesta investigação eles foram bem tolerados e passageiros na maioria dos pacientes, não tendo ocorrido em 60% dos casos. A análise dos resultados de exames laboratoriais procedidos nas fases pré e pós-tratamento não mostrou alterações significativas, quer no perfil lipídico, quer no glicídico, a exemplo do que ocorre, de modo indesejável, com os beta-bloqueadores e com os diuréticos^{17,18}.

Concluindo, o urapidil mostrou-se eficaz na redução da PAD, dentro dos objetivos do protocolo, mostrando também ser eficaz na redução dos valores de parâmetros da MAPA de 24h, mantendo o ritmo circadiano dos pacientes, sem modificar a FC. Foi bem tolerado, com perfil aceitável de efeitos colaterais, constituindo-se, por tudo isto, uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o tratamento da hipertensão leve e moderada.

Agradecimentos

Ao Dr. José Luiz D'Ávila, gerente médico de BYK Química e Farmacêutica Ltda, pelo apoio e fornecimento de material necessário à investigação.

Referências

1. Luna RL, Cantarelli, Kohlman Jr O, Sprintzer N- Tratamento da hipertensão arterial sistêmica com urapidil - Estudo multicêntrico comparativo com nifedipina. Arq Bras Cardiol, 1991; 65: 637-41.
2. Distley A, Haerlin R, Hilgenstock G, Pasfall J - Clinical aspects of antihypertensive therapy with urapidil comparison with hydrochloro thiazide. Drugs, 1990; (suppl 4): 21-7.
3. Tzincoca C, Levenson J, Pititit A, Engelstatter R, Safar ME- Therapeutic assessment acebutolol and urapidil in essential hypertension under double-blind conditions. Curr Ther Res, 1985; 38 579-85.
4. Liebau H, Harhn KD, Wurst W - Efficacy, safety and tolerability of urapidil

- results of a multicenter trial. 11th Scientific Meeting of the International Society of Hipertension. Heidelberg, 1986.
5. I Consenso Brasileiro para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arq Bras Cardiol, 1993; 60: 129-34.
 6. Blalock HM - Social Statistics. New York, MacGraw-Hill Book Co, 2nd ed, 1972; cap. 14: 265-9.
 7. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Int Med, 1988; 1023-38.
 8. Nobre F - Tratamento farmacológico da hipertensão arterial. RSCESP, 1992; 2: 35-41.
 9. Veld A, Main J - Calcium antagonists in hypertension. Am J Med. 1989; 86(suppl 4A): 6-14.
 10. Saxena PR, Villalon CM - Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. J Cardiovasc Pharmacol, 1990; RS 5(suppl 7): 17-34.
 11. Messerli FH - Haemodynamic effects of urapidil in arterial hypertension and congestive heart failure. Drugs, 1988; 35(suppl 6): 70-73.
 12. Shepherd AMM - Human pharmacology of urapidil. Drugs, 1988; 35(suppl 6): 118-34.
 13. Switen PA - Pharmacocological and haemodynamic profiles of urapidil. International Congress and Symposium Senes. Treatment of Hypertension with Urapidil: preclinical and clinical update. Royal Society of Medicine, London -New York, 1985; 1-9.
 14. Volpe M, Trimarco B, Rosiello G et al - Antihypertensive effect of urapidil: a randomized, double-blind study in mild or moderate hypertensive patients. International Congress and Symposium series. Treatment of hypertension with urapidil: preclinical and clinical update. Royal Society of Medicine, London -New York, 1985; 135-42.
 15. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB - Circadian variation of blood pressure. Lancet, 1978; II: 795-7.
 16. Pickering TG - Ambulatory monitoring and blood pressure variability. Science Press, 1991; 5:15.
 17. Wiedmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, Uehlinger E, Trost N - Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs, 1988; 35(suppl 6): 118-34.
 18. The fifth report of the Joint National Committee on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med. 1993; 153: 25.
-