

## O Uso do Carvedilol Comparado à Nifedipina no Tratamento da Hipertensão Arterial Essencial Leve e Moderada

Frida L. Plavnik, Adão F. Freitas, Jorge E. Portela, Márcio Dantas, Thays Spritzer, Nácia E. B. Kohlmann, Nelson Spritzer, Mozart R. Furtado, Osvaldo Kohlmann Jr

São Paulo, SP

**Objetivo** - Comparar a eficácia terapêutica do carvedilol, novo agente anti-hipertensivo, que combina as propriedades de vasodilatador e  $\beta$ -bloqueador, com a nifedipina.

**Métodos** - Em estudo multicêntrico duplo-cego, 106 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada foram tratados de forma monoterápica com carvedilol (n=51), ou com nifedipina de liberação lenta (n=55). Após período de wash-out e placebo de 4 semanas, carvedilol foi administrado em única tomada diária na dose de 25mg/dia por 8 semanas consecutivas. A nifedipina foi administrada também por 8 semanas consecutivas após o período de wash-out e placebo em 2 tomadas diárias na dose de 40mg/dia.

**Resultados** - Os dois tratamentos se mostraram igualmente eficazes no controle da pressão arterial dos pacientes tanto na posição sentada quanto em ortostatismo, apresentando índices de resposta satisfatória em 79% e 78% dos pacientes tratados com carvedilol ou nifedipina, respectivamente. O tratamento com carvedilol não se acompanhou da taquicardia reflexa comum aos vasodilatadores. Nenhum dos tratamentos acarretou alteração dos parâmetros bioquímicos que avaliaram possíveis efeitos sobre os metabolismos glicídico e lipídico, bem como sobre as funções renal e hepática. Apesar de eficácia pressórica semelhante, a incidência de efeitos colaterais no grupo com carvedilol (15,68%) foi acentuadamente inferior da observada no grupo tratados com nifedipina (25,45%).

**Conclusão** - Carvedilol é boa opção para o tratamento monoterápico de pacientes com hipertensão arterial leve a moderada, pois apresenta alta eficácia, podendo ser administrado uma vez ao dia com boa tolerabilidade.

**Palavras-chave:** carvedilol, hipertensão arterial, nifedipina

### Clinical Use of Carvedilol Compared to Nifedipine in the Treatment of Mild to Moderate Essential Hypertension

**Purpose** - To compare the efficacy of carvedilol, a new antihypertensive drug that combines vasodilatory and  $\beta$ -blocker properties, with nifedipine.

**Methods** - In a multicenter double-blind trial, 106 mild to moderate essential hypertensive patients were treated with either carvedilol (n=51), or nifedipine (n=55) as monotherapy. Following 4 weeks of wash-out/run-in period, patients from the carvedilol group received this drug once a day at a dosage of 25mg/day for 8 consecutive weeks. In order to maintain the double-blind character of the study, a placebo was administered in the carvedilol group at identical dosage intervals as used in the nifedipine s.r. group. Nifedipine was also administered for 8 weeks at a dosage of 40mg/day given b.i.d.

**Results** - Both treatments were equally efficient in reducing blood pressure in the seated and upright positions. Blood pressure response to treatment was obtained in 79% and 78% of patients treated with carvedilol and nifedipine, respectively. The carvedilol group did not develop reflex tachycardia which is usually seen when prescribing vasodilators. Blood biochemistry remained unchanged with both treatments. Besides similar blood pressure efficacy, side effects by patients taking carvedilol were less frequent than nifedipine group.

**Conclusion** - Carvedilol is a safe, efficient, once/day choice as monotherapy for mild to moderate essential hypertensive patients.

**Key-words:** carvedilol, essential hypertension, nifedipine

Arq Bras Cardiol, volume 63 (nº 5), 405-408, 1994

A hipertensão arterial (HA) é uma doença que acomete grande número de pacientes em todo o mundo e contribui de forma importante para a morbi-mortalidade cardiovascular, especialmente quando não tratada adequadamente <sup>1</sup>.

Diversos esquemas terapêuticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de tornar o tratamento eficiente e de maior aderência à farmacoterapia <sup>2</sup>. Agentes anti-

hipertensivos de alta eficácia e duração de ação prolongada têm permitido a prática da monoterapia com única tomada diária, facilitando a aderência ao tratamento por parte do paciente. Dentre os hipotensores disponíveis, os diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, inibidores de enzima de conversão e antagonistas dos canais de cálcio, têm sido preferencialmente indicados para o tratamento monoterápico, pois são drogas de alta eficácia, proporcionando controle pressórico adequado para grande parte dos pacientes. Entretanto, muitos desses medicamentos possuem vida-média curta, dificultando a sua utilização com dose única diária <sup>2</sup>.

Os  $\beta$ -bloqueadores, embora eficazes como agentes anti-hipertensivos, podem causar vasoconstrição periférica. Ao bloquearem também os  $\beta$ -receptores vasculares impedem a vasodilatação induzida por estes receptores, que normalmente se contrapõem à vasoconstrição ocasionada pelos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos <sup>3</sup>. Em decorrência desse efeito farmacológico, o hipertenso tratado com esses agentes pode apresentar certo grau de vasoconstrição periférica a qual torna-se, particularmente, importante em situações clínicas que se associam ao estado hipertensivo, tais como a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência vascular periférica. Nessas situações, o uso de  $\beta$ -bloqueador é até contra-indicado <sup>3</sup>.

Recentemente, foi sintetizado um novo betabloqueador, ativo por via oral, o carvedilol, que combina a capacidade de bloquear os receptores  $\beta$ -adrenérgicos ao mesmo tempo que promove vasodilatação. A capacidade vasodilatadora do carvedilol deve-se ao seu efeito de bloqueio dos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos, além de um possível antagonismo dos canais de cálcio <sup>4,7</sup>. O efeito  $\beta$ -bloqueador do carvedilol não é cárdio-seletivo e não possui atividade simpatomimética intrínseca <sup>4,6</sup>.

O carvedilol apresenta vida-média prolongada, podendo ser administrado uma vez ao dia e tem se mostrado eficaz no tratamento da HA <sup>4,6</sup>. Como combina as ações de  $\alpha$  e  $\beta$  bloqueios, a redução pressórica observada acompanha-se de vasodilatação periférica comum aos  $\alpha$ -bloqueadores, porém sem a taquicardia reflexa <sup>8,9</sup>, uma vez que os receptores  $\beta$ -adrenérgicos também estão bloqueados. Os estudos pré-clínicos demonstraram também bom perfil sobre a hemodinâmica renal, com redução da resistência vascular renal e manutenção do fluxo plasmático renal, o que evita a retenção de sódio pelo rim, mantendo assim o efeito hipotensor por longo prazo <sup>10</sup>.

Este estudo multicêntrico teve por objetivo comparar o efeito anti-hipertensivo e a tolerabilidade do carvedilol, administrado em dose única diária, com a nifedipina de liberação lenta (duas tomadas diárias) em pacientes com HA essencial leve a moderada.

## Métodos

Foram estudados 106 pacientes em três centros de investigação, com diagnóstico de HA essencial leve ou moderada (pressão arterial diastólica (PAD) entre 90mmHg e

114mmHg), com idades variando entre 45 a 70 anos). Nenhum paciente apresentava lesão importante em órgãos-alvo, como consequência do processo hipertensivo.

A duração do estudo foi de 12 semanas, sendo as duas iniciais utilizadas para a retirada da medicação anti-hipertensiva prévia, seguindo-se duas semanas de administração de placebo. Nas 8 seguintes, foi utilizada droga ativa (carvedilol ou nifedipina). O estudo era duplo-cego, randomizado e comparativo.

A cada consulta era avaliado o aparecimento de efeitos colaterais e determinava-se a pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) nas posições sentada (após 10min de repouso) e ortostática (2min após o paciente assumir a posição ereta).

Na posição sentada, a PA registrada representava a média de três determinações consecutivas; ao passo que na posição ortostática os níveis pressóricos foram determinados em uma única tomada.

O protocolo constou de um período *wash-out* de 2 semanas para aqueles pacientes que faziam uso de outras medicações anti-hipertensivas, seguindo-se uma fase de placebo de mais 2 semanas, na dose de 2 cápsulas ao dia. Após estas 4 primeiras semanas de avaliação, os pacientes receberam droga ativa, sendo randomizados em 2 grupos. O 1º (n=51) recebeu carvedilol, na dose única de 25mg/dia pela manhã e um comprimido de placebo a noite, para que o estudo fosse mantido duplo-cego. O 2º grupo (n=55) recebeu nifedipina de liberação lenta, na dose de 40mg/dia, 2 vezes ao dia, conforme recomendação do fabricante.

Após as 4 e 8 semanas de droga ativa, os pacientes foram classificados de acordo com a resposta pressórica em: responsivos se a PAD atingisse níveis inferiores a 90mmHg ou se os níveis pressóricos desta visita fossem 10mmHg menores que aqueles observados no final do período de placebo; não-responsivos, quando nenhum dos critérios acima fosse satisfeito.

Exames laboratoriais foram realizados ao final das visitas 4,5 e 6 (final de placebo; após 4 e 8 semanas de uso de droga ativa) a fim de se detectar possíveis alterações no perfil lipídico, nos níveis de glicemia, eletrólitos, creatinina, ácido úrico e enzimas hepáticas. Esses parâmetros bioquímicos foram determinados pelo método automatizado do Reflotron.

Os resultados serão apresentados pela média e desvio-padrão da média. A análise estatística foi realizada pelo método de análise de variância e para a análise descritiva entre os grupos usamos o teste de Mann-Whitney, considerando-se o nível de rejeição para hipótese de nulidade como 5% (p<0,05).

## Resultados

Nas figuras 1 e 2 são apresentados os valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) e PAD nas posições sentada e ortostática dos 2 grupos. Conforme pode ser observado, os valores pressóricos médios no período de retirada da droga (*wash-out*) e de placebo foram seme-

lhantes nos 2 grupos e ambos os tratamentos promoveram redução pressórica significativa e equivalente, já a partir de 4 semanas de terapêutica. O efeito hipotensor foi mantido até o final do estudo ( $p < 0,05$ ), tanto na posição sentada quanto na ortostática. Dessa maneira, ao final do estudo os níveis pressóricos eram semelhantes nos 2 grupos de pacientes.

Assim, os valores pressóricos na posição sentada dos pacientes tratados com carvedilol que no período placebo eram de  $158 \pm 11 / 105 \pm 7$  mmHg reduziram-se significativamente após 4 semanas de terapêutica para  $146 \pm 18 / 94 \pm 13$  mmHg ( $p < 0,05$ ), mantendo-se em  $143 \pm 14 / 90 \pm 9$  mmHg na 8ª semana de seguimento. Na posição ortostática os valores pressóricos médios desses pacientes, na fase de placebo, após 4 e 8 semanas de tratamento foram respectivamente:  $161 \pm 14 / 109 \pm 9$ ;  $150 \pm 17 / 96 \pm 11$  ( $p < 0,05$  vs placebo) e  $146 \pm 16 / 94 \pm 11$  mmHg ( $p < 0,05$  vs placebo).

De forma semelhante, a nifedipina também reduziu significativamente a PA tanto na posição sentada quanto em ortostatismo. Os valores pressóricos médios para esse

grupo na posição sentada foram:  $159 \pm 14 / 107 \pm 8$  (placebo);  $142 \pm 13 / 92 \pm 8$  (após 4 semanas,  $p < 0,05$  vs placebo) e  $139 \pm 13 / 89 \pm 10$  (ao final do estudo  $p < 0,05$  em comparação ao período placebo). Na posição ereta, os valores médios observados foram de  $161 \pm 15 / 110 \pm 9$ ;  $147 \pm 15 / 97 \pm 10$  e  $143 \pm 15 / 92 \pm 12$  para os períodos placebo, 4 e 8 semanas de tratamento, respectivamente, sendo os níveis das semanas 4 e 8 significativamente menores ( $p < 0,05$ ) quando comparados com os observados no período placebo.

Em relação ao número de respondedores observamos que o grupo carvedilol apresentou 79% de eficácia e o grupo nifedipina 78% na posição sentada. Na posição ortostática, observamos 65% de respondedores no grupo carvedilol e 80% no grupo nifedipina. Portanto, os 2 regimes terapêuticos mostraram-se igualmente eficazes no tratamento de hipertensos leve a moderado.

A FC não variou significativamente em nenhum dos grupos estudados. No grupo carvedilol os valores médios desse parâmetro na posição sentada foram:  $77 \pm 8$  (wash-out);  $74 \pm 7$  (placebo);  $74 \pm 7$  (4ª semana) e  $73 \pm 7$  bpm (final do estudo). Na posição ortostática para esse grupo, obtivemos os valores:  $81 \pm 9$ ;  $78 \pm 10$ ;  $77 \pm 9$  e  $75 \pm 9$  bpm para os períodos de wash-out, placebo, 4ª semana e final do estudo, respectivamente. No grupo nifedipina, os valores médios da FC encontrados na posição sentada foram:  $76 \pm 6$ ;  $75 \pm 7$ ,  $75 \pm 8$  e  $74 \pm 8$  bpm, respectivamente, nos períodos de wash-out, placebo, 4ª semana e final de estudo. Na posição ortostática, os valores obtidos para esse parâmetro durante o tratamento com nifedipina foram:  $79 \pm 8$  (wash-out);  $79 \pm 9$  (placebo);  $80 \pm 9$  (4ª semana) e  $78 \pm 9$  bpm (8ª semana).

Os parâmetros laboratoriais não mostraram variações significantes em nenhum dos períodos analisados em ambos os grupos e estão apresentados na tabela I. Assim, no período estudado, o carvedilol à semelhança da nifedipina não induziu alterações dos metabolismos lipídico e glicídico, bem como das funções renal e hepática.

Em relação aos efeitos adversos no grupo carvedilol, 8 dos 51 pacientes tratados com a droga (15,68%) apresentaram alguma queixa relacionada à medicação. Já no grupo nifedipina, número acentuadamente maior de pacientes (14 em 55, ou seja, 25,45%) referiram algum efeito colateral de intensidade leve a moderada. As respectivas reações adversas e sua frequência estão relacionadas na tabela II.

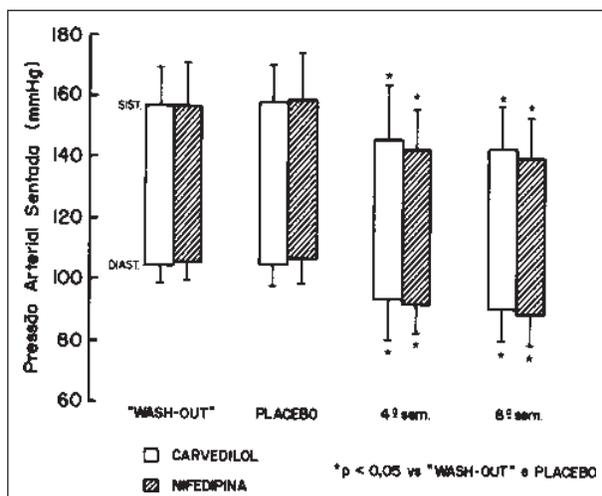


Fig. 1 - Valores médios da pressão arterial na posição sentada antes e durante o tratamento com carvedilol ou nifedipina. \*  $p < 0,05$  vs wash-out e placebo.

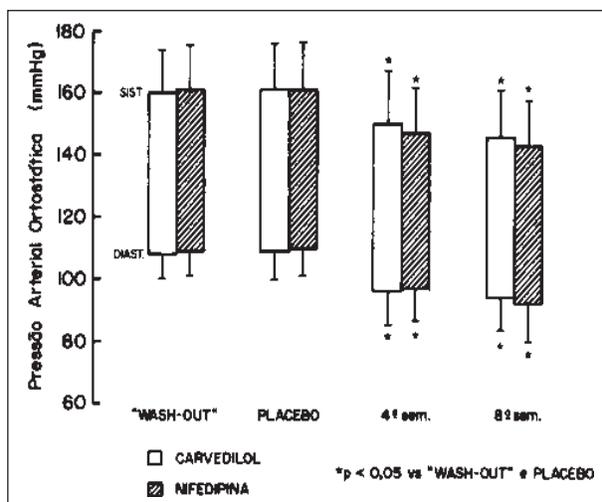


Fig. 2 - Valores médios da pressão arterial na posição ortostática antes e durante o tratamento com carvedilol ou nifedipina. \*  $p < 0,05$  vs wash-out e placebo.

	Carvedilol		Nifedipina			
	Placebo	4ª semana	8ª semana	Placebo	4ª semana	8ª semana
Colesterol (mg/dl)	196±45	211±61	203±50	194±45	205±43	195±48
HDL-colesterol(mg/dl)	36±15	36±13	37±13	35±13	37±10	38±11
Triglicérides(mg/dl)	145±116	147±136	135±97	118±60	111±41	112±38
Glicemia (mg/dl)	91±26	96±42	90±17	90±14	92±14	92±15
Ácido úrico(mg/dl)	5,6±1,7	5,5±1,8	5,7±1,7	5,6±1,4	5,4±1,5	5,3±1,4
Uréia (mg/dl)	30±8	33±9	30±8	32±9	32±8	33±8
Creatinina (mg/dl)	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2
Bilirubinas (mg/dl)	0,7±0,2	0,8±0,3	0,8±0,3	0,8±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2
TGO (U/l)	12±5	12±7	11±5	12±6	11±5	12±7
TGP (U/l)	12±5	12±6	11±5	12±10	11±5	11±6

Tabela II - Incidência reações adversas

Tipo	Nifedipina (n=55)		Carvedilol (n=51)	
	N	%	N	%
Cefaléia	6	28,57	4	40
Edema	3	14,28	0	0
Astenia	2	9,52	2	20
Náuseas	1	4,76	1	10
Vômitos	2	9,52	0	0
Constipação intestinal	1	4,76	0	0
Pirose	0	0	1	10
Dispnéia	1	4,76	0	0
Visão borrada	1	4,76	1	10
Angústia	1	4,76	0	0
Prurido	1	4,76	0	0
Rush cutâneo	1	4,76	0	0
Palpitação	1	4,76	0	0
Crise hipertensiva	0	0	1	10
Total de citações	21	100	10	100
Total com reações adversas	14	25,45	8	15,68

### Discussão

Nossos resultados demonstram que tanto o carvedilol quanto a nifedipina mostraram-se igualmente eficientes como agentes monoterápicos para o tratamento da HA leve e moderada. Assim, observamos no grupo com carvedilol, eficácia pressórica de 79% e 65% nas posições sentada e ortostática, respectivamente, que é semelhante à eficácia de 78% (na posição sentada) e 80% (em ortostatismo) observadas no grupo com nifedipina.

Portanto, o carvedilol administrado em dose única diária, mostrou-se tão eficaz quanto a nifedipina administrada em duas doses ao dia, no controle da PA de pacientes com HA leve e moderada. Esses resultados confirmam estudos prévios que demonstraram a alta eficácia do carvedilol<sup>5,11,12</sup>.

A FC dos pacientes tratados com carvedilol não variou significativamente durante o estudo, apesar da droga ter induzido vasodilatação (por  $\alpha$ -bloqueio)<sup>4,6</sup>, uma vez que observamos redução significativa da PA desses pacientes. Esta ausência de taquicardia decorre do efeito associado de  $\beta$ -bloqueio<sup>4,6,7</sup> que impede a resposta reflexa de aumento da FC, que se observa quando induzimos vasodilatação por  $\alpha$ -bloqueio<sup>8,9</sup>. Paralelamente, a associação do efeito de  $\alpha$ -bloqueio também previniu a bradicardia que comumente se observa com o uso de  $\beta$ -bloqueadores<sup>3</sup>, permitindo assim redução da PA por vasodilatação sem a ocorrência de taquicardia reflexa ou de bradicardia.

Embora igualmente eficazes em relação ao controle da PA, observamos diferença significativa entre os dois regimes terapêuticos, no tocante ao aparecimento de efeitos adversos ao uso dos medicamentos. Assim, os pacientes tratados com carvedilol apresentaram frequência de efeitos colaterais 2 vezes menor que a observada nos pacientes tratados com nifedipina. Além disso, a intensidade dos efeitos adversos do grupo com carvedilol

tendeu a ser menor que a daqueles induzidos pelo uso de nifedipina. O tratamento com carvedilol além de se acompanhar de baixa incidência de efeitos colaterais, também não promoveu qualquer alteração dos parâmetros bioquímicos analisados, indicando que pelo menos no período estudado esta droga não interfere deleteriantemente com os metabolismos lipídico e glicídico, nem com as funções hepáticas e renal, confirmando assim estudos prévios com o carvedilol<sup>13</sup>.

Em resumo, ambas as drogas apresentaram eficácia semelhante do ponto de vista de controle pressórico. A menor presença de efeitos adversos apresentada pelo grupo carvedilol mostrou ser muito importante, uma vez que percentualmente o número de pacientes que manifestaram algum tipo de efeito colateral, de leve intensidade, foi acentuadamente inferior em comparação com o grupo nifedipina.

A menor incidência de efeitos colaterais implica em menor alteração da qualidade de vida dos pacientes. Outra vantagem para o carvedilol é a possibilidade de ser administrado em dose única diária que permite maior aderência do paciente ao tratamento.

Portanto, o carvedilol apresenta-se como boa opção medicamentosa para o tratamento monoterápico de pacientes com HA essencial leve a moderada, devido à alta eficácia e boa tolerabilidade.

### Referências

1. World Health Organization. Report of a WHO Expert Committee of Arterial Hypertension. WHO Technical Report Series. Geneve 1978; 628: 29-30.
2. Joint National Committee on Hypertension - Hypertension prevalence and status of awareness, treatment and control in the United States. Final report of the subcommittee on definition and prevalence of the 1984 Joint National Committee. Hypertension 1985; 7: 457-68.
3. Bolli P, Fernandez PG, Buhler FR -  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension. In: Laragh-Brenner - Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Raven-Press 1990; 2181.
4. Yasujima M, Gotto Y et al - Efficacy and tolerance of carvedilol in essential hypertension. An open study. Drugs 1988; 36(suppl 6): 118-23.
5. Takabatake T, Ohta H et al - Combination therapy with carvedilol and nicardipine in essential hypertension. An open study. Drugs 1988; 36(suppl 6): 124-8.
6. Sponer G, Bartsch W, Strein K - General rationale for the use of  $\beta$ -blockers with additional vasodilating properties, their pharmacological profile with emphasis on that of carvedilol. Clinical Investigator 1992; 70: S20-6.
7. Sponer G, Bartsch W, Strein K - Pharmacological profile of  $\beta$ -adrenoceptor blockers with vasodilating properties, especially carvedilol rational for clinical use. Clinical Investigator 1992; 70: S26-30.
8. Brodde OE, Daul A, O'Hara N - Increased density and responsiveness of  $\alpha$ 1 and  $\beta$ 2 adrenoceptors in circulation blood cells of hypertensive patients. Hypertension 1984; 2(suppl 3): 111-5.
9. Van Zwieten PA - The role of  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoceptor blockade in antihypertensive treatment. Clinical Investigator 1992; 70: S7-12.
10. Ruffollo Jr RR, Gellai M, Hieble JP, Willette RN, Nichols AJ - The pharmacology of carvedilol. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: S82-8.
11. Meyer-Sabellek W, Agrawal B - Antihypertensive profile of carvedilol. Clinical Investigator 1992; 70: S43-52.
12. Franz IW, Agrawal D, Wiwel D, Ketelhut R - Comparison of the antihypertensive effects of carvedilol and metoprolol on resting and exercise blood pressure. Clinical Investigator 1992; 70: S53-7.
13. Stienen U, Meyer-Sabellek W - Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. Clinical Investigator 1992; 70: S65-72.