

Eficácia e Tolerabilidade da Associação Bisoprolol/ Hidroclorotiazida na Hipertensão Arterial

Rafael Leite Luna, Wille Oigman, José Antônio Ramirez, Décio Mion, Michel Batlouni,
João Carlos da Rocha, Gilson Soares Feitosa, Iran Castro, Hilton de Castro Chaves Júnior,
Epotaménides Maria Good God, Lilia Nigro Maia, Kátia Coelho Ortega, Angela Maria de O. Raineri

Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Estudo multicêntrico, aberto e não comparativo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de dois agentes anti-hipertensivos combinados em doses baixas: o beta-bloqueador cardioseletivo bisoprolol (2,5 e 5,0mg) com 6,25mg de hidroclorotiazida.

Métodos - Cento e seis pacientes com hipertensão arterial nos estágios I e II (leve a moderada) receberam a combinação bisoprolol/hidroclorotiazida, em uma única dose diária, e foram submetidos a uma avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), durante 8 semanas.

Resultados - A combinação bisoprolol/hidroclorotiazida reduziu significativamente os valores médios iniciais da PAS (157,4mmHg para 137,3mmHg) e da PAD (98,8mmHg para 87,4mmHg). Ao final do estudo, 61% haviam normalizado a PA (<90mmHg) e 22,9% deles foram responsivos ao tratamento, resultando em elevada taxa de resposta terapêutica (normalizados + responsivos) - total de 83,9% dos casos. Eventos adversos foram descritos em 18,9% dos pacientes, sendo os mais frequentes: tontura e cefaléia. Não se observaram alterações clinicamente significativas nos níveis plasmáticos de glicose, potássio, ácido úrico e perfil lipídico.

Conclusão - A combinação bisoprolol/hidroclorotiazida em baixas doses pode ser considerada uma alternativa racional, eficaz e bem tolerada para o tratamento inicial da hipertensão arterial leve ou moderada.

Palavras-chave: hipertensão arterial, agentes anti-hipertensivos em baixas doses, combinação bisoprolol/hidroclorotiazida

Efficacy and Tolerability of the Bisoprolol/ Hydrochlorothiazide Combination in the Treatment of Arterial Hypertension.

Purpose - Multicenter, open and non-controlled study to evaluate the efficacy and the tolerability of a low-dose combination of two anti-hypertensive agents: a cardioselective beta-blocker, bisoprolol (2.5 and 5.0mg) with 6.25mg of hydrochlorothiazide.

Methods - One hundred and six patients in the stage I and stage II of the systemic hypertension (mild to moderate) were given the bisoprolol/hydrochlorothiazide combination once daily and the diastolic and systolic blood pressures were monitored during the 8-week trial.

Results - The bisoprolol/hydrochlorothiazide combination reduced the initial mean values of systolic and diastolic blood pressures, respectively, from the 157.4mmHg and 98.8mmHg to 137.3mmHg and 87.4mmHg. At the end of the treatment period, 61% of the patients normalized blood pressure values (<90mmHg) and 22.9% of them had responded to the treatment, resulting in a total response rate (normalized + responsive) of 83.9% of cases. Adverse events were described only in 18.9% of the patients and dizziness and headache were the most common. There were no clinically significant changes on plasma levels of potassium, uric acid, glucose, or in the lipid profile.

Conclusion - The combination of low dosages of bisoprolol and hydrochlorothiazide may be considered an effective, well tolerated and rational alternative for the initial treatment of the patients with mild to moderate hypertension.

Key-words: hypertension arterial, low dosage of antihypertensive agents, bisoprolol/hydrochlorothiazide combination

Arq Bras Cardiol, volume 71 (n° 4), 601-608, 1998

Hospital do IASERJ (Rio de Janeiro), Hospital Pedro Ernesto da UERJ (Rio de Janeiro), Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (São Paulo), Hospital das Clínicas da FMUSP (São Paulo), Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo), Hospital das Clínicas da UNICAMP (Campinas), Hospital Santa Isabel (Salvador), Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Hospital das Clínicas da UFPE (Recife), Hospital Vera Cruz (Belo Horizonte), Hospital de Base da Fundação da Faculdade Regional de Medicina (São José do Rio Preto).

Correspondência: Rafael Leite Luna - Rua Sorocaba, 464/201 - 22271-110 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido para publicação em 29/6/98

Aceito em 24/7/98

Quando as modificações no estilo de vida de um paciente não conseguem controlar a sua hipertensão, o médico tem à sua disposição várias opções terapêuticas para o manejo desta situação clínica.

Há cinco anos, o 5º Relatório¹ como também, recentemente, o 6º Relatório da Comissão Nacional Conjunta para a Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial (JNC VI)², nos EUA, recomendaram a associação de um beta-bloqueador e um diurético para o tratamento

de primeira linha dos pacientes com hipertensão primária, desde que estes agentes não fossem contra-indicados ou inaceitáveis por outras razões ou não houvesse indicações específicas para o uso de outros anti-hipertensivos.

O valor dos beta-bloqueadores e diuréticos no tratamento da hipertensão arterial (HA) tem sido confirmado por importantes estudos clínicos americanos e europeus³⁻⁵. Entretanto, quando se trata de HA, o problema dos efeitos colaterais, relacionados à dose, permanece sendo uma preocupação relevante para os clínicos. Os dois métodos mais práticos para serem evitados os efeitos colaterais seriam utilizar agentes com menos efeitos ou usar dose menor do agente escolhido que, entretanto, mantivesse controle efetivo da pressão arterial (PA).

Os agentes beta-bloqueadores adrenérgicos foram introduzidos na terapêutica em 1963. Desde então, um grande número destes agentes vem sendo lançado, dentre eles, o bisoprolol. Todos são bloqueadores competitivos dos efeitos das catecolaminas nos receptores beta-adrenérgicos. Bisoprolol é um beta-bloqueador altamente seletivo para os receptores β_1 (cardiosseletividade) e que não possui qualquer atividade simpaticomimética intrínseca⁶. Foi sintetizado na Alemanha e, atualmente, está sendo utilizado em quase todo o mundo⁷. O uso de bisoprolol não causa, em geral, aumento da resistência das vias aéreas superiores dos asmáticos e não interfere, também, no metabolismo das lipoproteínas. Comparado com propranolol, acebutolol e metoprolol, a seletividade do bisoprolol para o receptor β_1 é muito maior⁸. Em humanos, o bisoprolol tem seletividade para os receptores β_1 duas vezes superior à do atenolol e é de 9 a 15 vezes mais potente⁹. Em voluntários, o bisoprolol causou diminuição da frequência cardíaca, da PA e do duplo produto¹⁰. Os dados farmacológicos do bisoprolol indicam grande biodisponibilidade e longa meia-vida plasmática, de 10 a 12h, permitindo assim a posologia de um comprimido ao dia¹¹.

A primeira droga realmente eficaz utilizada no tratamento da HA foi a hidroclorotiazida (HCTZ), descoberta em 1958¹². Nos últimos 40 anos tem sido a pedra angular da terapêutica anti-hipertensiva. Se não for usada como primeira droga deve ser sempre o segundo medicamento escolhido. Inicialmente foram empregadas doses muito altas (100 e 200mg) mas, hoje em dia, sabemos que doses tão pequenas quanto 6,25mg são bastante eficazes. Existem dados que demonstram a presença de receptores tiazídicos específicos no túbulo renal e em outros tecidos¹³.

Como a HA primária ainda não tem um mecanismo claro e o médico precisa adotar uma atitude pragmática ao tratar seu paciente, nada mais prático que a combinação de drogas em baixas doses. Como a causa da hipertensão não pode ser determinada na maioria dos pacientes, teoricamente, contrabalançar vários mecanismos simultaneamente parece ser uma opção lógica¹⁴. Assim sendo, a associação bisoprolol/HCTZ controlaria a PA de maior número de pacientes do que cada uma destas drogas isoladas. Prescritas isoladamente, provavelmente 50% de todos os hipertensos responderão favoravelmente, a cada uma delas; combinadas controlarão um percentual muito maior de pacientes hipertensos.

A associação bisoprolol/HCTZ é uma nova combinação anti-hipertensiva de primeira linha, desenvolvida especificamente para contornar os problemas dos efeitos colaterais relacionados à dose¹⁵. Ela representa uma nova estratégia para minimizar os efeitos colaterais dose-dependentes, pois contém um bloqueador beta-adrenérgico cardiosseletivo e um diurético benzotiazídico, ambos em doses baixas. A justificativa científica para o desenvolvimento desta associação está contida no 5º Relatório da Comissão Nacional Conjunta para Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão (JNC V)¹, dos EUA, que atesta: "A combinação de agentes anti-hipertensivos com diferentes mecanismos de ação permitirá que se utilizem, freqüentemente, doses pequenas destes agentes com a obtenção do controle da hipertensão e a diminuição do potencial para efeitos colaterais dose-dependentes".

A eficácia clínica da associação bisoprolol/HCTZ já foi estabelecida em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, realizados nos EUA, que incluíram 974 pacientes com HA leve ou moderada^{3,4,16,17}. Nesses estudos, a associação nas doses de 2,5mg, 5mg e 10mg de bisoprolol, controlou a hipertensão em até 80% dos pacientes. Não houve dúvida de que a adição de 6,25mg de HCTZ ao bisoprolol aumentou, significativamente, a resposta terapêutica. Obteve-se, ainda, eficácia clínica semelhante em uma ampla faixa de pacientes, incluindo negros, idosos e fumantes.

O perfil de efeitos colaterais foi comparável ao do placebo e foram leves e transitórios: tontura e fadiga foram os efeitos colaterais mais comuns e ocorreram, respectivamente, em 3,2% e 3% dos pacientes incluídos nos estudos, números não significativamente diferentes dos obtidos com placebo. A utilização clínica da associação bisoprolol/HCTZ não resultou em incidência significativa de efeitos colaterais, tradicionalmente associados ao uso de beta-bloqueadores, tais como bradicardia, isquemia periférica, broncoespasmo, perda da libido e impotência. A incidência de hipopotassemia com a associação foi comparável àquela observada com a utilização de placebo; ela também minimizou os outros efeitos metabólicos que ocorrem com os diuréticos e beta-bloqueadores, como hipercolesterolemia, hiperglicemia e hiperuricemia.

Já foi relatado que o bisoprolol é mais eficaz no controle da PA, no período de 24h, do que o atenolol. Em um estudo multicêntrico¹⁸, que incluiu quatro segmentos de população (não-negros, negros, jovens e idosos), o bisoprolol demonstrou eficácia no mínimo comparável à do atenolol. Além disso, mostrou-se superior na redução da PA nos grupos de pacientes jovens e idosos e, neste último grupo, a duração da ação do bisoprolol foi maior do que nos pacientes tratados com atenolol, uma evidência contrária à crença de que pacientes mais velhos não respondem bem aos beta-bloqueadores.

Outro estudo avaliou os efeitos da associação bisoprolol/HCTZ, durante 24h, utilizando-se do manual de avaliação da PA de consultório e da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 36 pacientes¹⁵. Os dados da

MAPA mostraram, que a associação de bisoprolol na dose de 5mg com 6,25mg de HCTZ, determinou reduções significativas e consistentes nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), no período de 24h, em comparação aos valores basais. Não ocorreram efeitos colaterais metabólicos durante a fase do estudo e os escores de qualidade de vida aumentaram acentuadamente após o tratamento com a associação.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação bisoprolol/HCTZ na HA leve, moderada e sistólica isolada, em nosso meio.

Métodos

Um estudo multicêntrico, aberto e não comparativo foi realizado, representando a fase IV de um ensaio clínico envolvendo pesquisadores de onze centros do país, cada qual encarregado de incluir 10 pacientes. Os pacientes foram avaliados durante dois meses com acompanhamento feito em três visitas: no pré-tratamento, após a 4ª semana (28 dias) e ao final do tratamento (56 dias). Além da avaliação anti-hipertensiva, tolerabilidade e efeitos adversos do fármaco, os pacientes foram observados quanto às alterações de potássio, lipídios e glicídios séricos.

Foram incluídos 106 pacientes, dos quais 105 completaram o tratamento e um paciente interrompeu após a 4ª semana, devido à ocorrência de hipersensibilidade (edema generalizado). Houve predomínio do sexo feminino (65,1%) e da etnia branca (56,6%). A média de idade foi de 53,3 anos.

Foram observados os seguintes critérios de inclusão: pacientes ambulatoriais de ambos os sexos e idade entre 21 e 70 anos; pacientes com HA primária leve ($90\text{mmHg} \leq \text{PAD} \leq 99\text{mmHg}$) ou moderada ($100\text{mmHg} \leq \text{PAD} \leq 109\text{mmHg}$) ou PAS isolada ($160\text{mmHg} \leq \text{PAS} \leq 199\text{mmHg}$ e $\text{PAD} < 90\text{mmHg}$) sem tratamento, recém diagnosticados ou não. Além disso, os pacientes tratados que não toleravam ou não respondiam à medicação em uso, podiam ser incluídos, desde que apresentassem o mesmo perfil de hipertensão. Nestes casos, os anti-hipertensivos foram substituídos de acordo com a boa prática médica e os pacientes submetidos a um período de *wash-out* de duas semanas; pacientes que concederam seu consentimento por escrito para participar do estudo.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam: HA secundária; hipertensão sistólica isolada com $\text{PAS} \geq 200\text{mmHg}$; creatinina sérica $> 1,8\text{mg/dl}$ e glicemia de jejum $\geq 140\text{mg/dl}$; infarto do miocárdio recente (seis últimos meses); fibrilação atrial; angina instável; arritmias ventriculares; insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV da classificação funcional da NYHA); acidente vascular cerebral (seis últimos meses) ou episódios isquêmicos transitórios; doença vascular arterial periférica; retinopatia hipertensiva grau III-IV; contra-indicação para o uso de beta-bloqueadores; gravidez ou mulheres passíveis de engravidar que não utilizassem método contraceptivo confiável; tratamento concomitante com outros fármacos que pudessem influir na PA ou no perfil lipídico; história de

hipersensibilidade a beta-bloqueadores, HCTZ ou sulfonamidas.

Os pacientes foram submetidos a interrogatório dirigido, exame clínico e exames complementares, objetivando caracterizar o quadro de hipertensão. Aqueles que preenchiam todos os critérios de inclusão recebiam a associação de bisoprolol 2,5mg/HCTZ 6,25mg na forma de um comprimido diário, devendo retornar quatro semanas (28 dias) depois, para nova consulta. Nessa ocasião, se o paciente estivesse com a PAD: $< 90\text{mmHg}$, continuava com a mesma dose; $\geq 90\text{mmHg}$, recebia a associação bisoprolol 5,0mg/HCTZ 6,25mg, por mais 28 dias, isto é, até o fim do tratamento.

No caso da hipertensão sistólica isolada, se o paciente estivesse com a PAS: $< 160\text{mmHg}$, continuava com a mesma dose; $\geq 160\text{mmHg}$, recebia bisoprolol 5,0mg/HCTZ 6,25mg, por mais 28 dias, isto é, até o fim do tratamento.

A resposta terapêutica foi definida em três categorias, de acordo com a PA obtida aos 56 dias do estudo: normalização da PA ($\text{PAD} < 90\text{mmHg}$ ou PAS isolada $< 160\text{mmHg}$); redução dos níveis iniciais da pressão em mais de 10% (paciente responsivo); redução dos níveis iniciais da pressão em menos de 10% (paciente não responsivo).

Todos os dados relativos aos pacientes eram registrados nas respectivas fichas de avaliação clínica para posterior análise estatística. As variáveis com nível mínimo de mensuração em escala intervalar foram estatisticamente avaliadas por métodos paramétricos ("t" de Student, análise de variância, etc). As variáveis com medida em escala ordinal ou classificatória foram analisadas por métodos não-paramétricos (Wilcoxon, Fisher, Mann-Whitney, etc). As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado ou "G" de Woolf. O nível de significância foi fixado em 0,05.

Resultados

Os dados demográficos dos 106 pacientes estudados são apresentados na tabela I. Ao iniciarem o estudo os pacientes apresentavam HA leve em 31,1% dos casos, moderada em 67% e hipertensão sistólica isolada em apenas dois casos (1,9%). A duração da hipertensão variou entre um mês e 33 anos, média de 7,3 anos.

Tabela I - Dados demográficos

Tabela I - Dados demográficos		
Idade (anos)	média ± dp	53,3±10,1
	amplitude	27 - 69
Altura (cm)	média ± dp	160,8±7,9
	amplitude	142 - 180
<u>Nº (%)</u>		
Sexo	masculino	37 (34,9%)
	feminino	69 (65,1%)
Raça	branca	60 (56,6%)
	negra	18 (17,0%)
	parda	26 (24,5%)
	amarela	2 (1,9%)

Os principais fatores de risco cardiovascular associados foram pesquisados e revelaram que: o tabagismo esteve presente em percentual reduzido de casos (13,6%) e somente três fumavam mais de 10 cigarros por dia; 68% dos pacientes não apresentavam quadro de dislipidemia; 86,3% não tinham hábito de ingerir bebidas alcoólicas; apenas 26,7% eram obesos; e o sedentarismo foi citado por 65,7% dos pacientes.

A história terapêutica anti-hipertensiva mostrou que 69% da amostra avaliada já estivera sob tratamento prévio, incluindo os principais grupos de agentes anti-hipertensivos, como diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II e alfa-2 agonistas centrais. Os medicamentos mais utilizados, entretanto, foram: HCTZ, propranolol e clortalidona.

A dose inicial de bisoprolol 2,5mg/HCTZ 6,25mg foi mantida até o fim do tratamento em 47,6% dos pacientes.

Do ponto de vista da evolução da PA, houve decréscimo altamente significativo nas médias da PAS e PAD, a partir da avaliação feita na 4ª semana de tratamento. O valor médio da PAS no pré-tratamento foi 157,4mmHg, diminuindo para 144,3mmHg após quatro semanas e atingindo 137,3mmHg ao final do tratamento. As médias da PAD seguiram o mesmo comportamento: 98,8mmHg no pré-tratamento, 91,6mmHg na semana 4 e 87,4mmHg no pós-tratamento (tab. II, gráficos 1 e 2).

A proporção de pacientes que apresentava PAS >160mmHg no pré-tratamento foi de 50%, mas depois de quatro semanas 79,2% estavam <160mmHg e ao final do estudo, 92,4% apresentavam PAS <160 mmHg. Quanto à PAD,

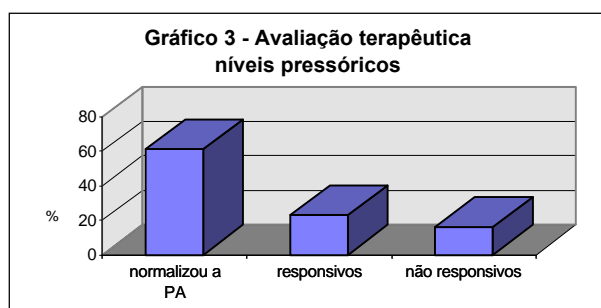
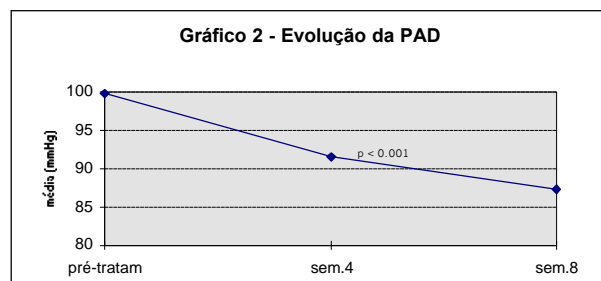
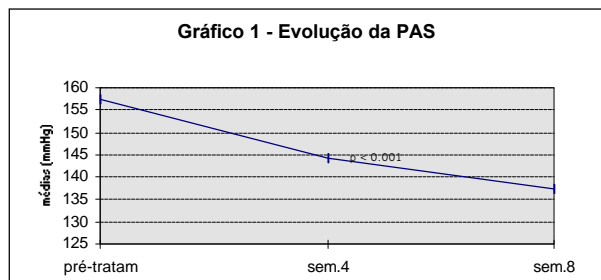


Tabela II - Evolução da pressão arterial

		Pré-tratamento	Semana 4	Semana 8	Comparação estatística*
PAS (mmHg)	média ± dp	157,4±13,9	144,3±16,0	137,3±14,5	p<0,001
	amplitude	120 - 195	110 - 185	100 - 184	
	n	106	106	105	
PAD (mmHg)	média ± dp	98,8±5,7	91,6±9,4	87,4±9,3	p<0,001
	amplitude	80 - 114	70 - 113	60 - 110	
	n	106	106	105	

* Comparação entre médias (Anova - com medidas repetidas): significante a partir da semana 4. Obs.: 1 paciente interrompeu o tratamento por evento adverso após a 4ª semana.

Tabela III - Evolução da pressão arterial

		Pré-tratamento Nº (%)	Semana 4 Nº (%)	Semana 8 Nº (%)
PAS (mmHg)	< 160 mmHg	53 (50%)	84 (79,2%)	97 (92,4%)
	≥ 160 mmHg	53 (50%)	22 (20,8%)	8 (7,6%)
PAD (mmHg)	< 90 mmHg	4 (3,8%)	40 (37,7%)	64 (61,0%)
	≥ 90 mmHg	102 (96,2%)	66 (62,3%)	41 (39,0%)

Obs.: um paciente interrompeu o tratamento por evento adverso após a 4ª semana.

Tabela IV - Evolução da sintomatologia					
	escala:	Pré-tratamento Nºpaciente	Semana 4 Nºpaciente	Semana 8 Nºpaciente	Comparação estatística*
Cefaléia	ausente	54	66	75	p<0,001
	leve	39	32	25	
	moderada	7	5	4	
	acentuada	4	3	1	
	sem informação	2	-	1	
Dispneia	ausente	88	98	96	p<0,01
	leve	10	6	8	
	moderada	5	1	1	
	acentuada	1	1	-	
	sem informação	2	-	1	
Bronco-espasmo	ausente	102	105	105	n.s.
	leve	2	1	-	
	moderada	-	-	-	
	acentuada	-	-	-	
	sem informação	2	-	1	
Fadiga	ausente	64	76	75	p<0,05
	leve	34	25	26	
	moderada	5	4	3	
	acentuada	1	1	1	
	sem informação	2	-	1	
Náusea	ausente	91	95	95	n.s.
	leve	8	8	8	
	moderada	4	3	2	
	acentuada	1	-	-	
	sem informação	2	-	1	
Bradycardia	ausente	99	101	99	n.s.
	leve	4	3	6	
	moderada	1	1	-	
	acentuada	-	-	-	
	sem informação	2	-	1	

* Teste de Friedman - significativa a partir da semana 4 para cefaléia, dispnéia e fadiga. Obs.: um paciente interrompeu o tratamento por evento adverso após a 4ª semana.

96,2% dos pacientes ao iniciarem o tratamento mostravam valores >90mmHg; essa proporção diminuiu para 62,3% após quatro semanas, atingindo 39% ao final do tratamento (tab. III).

Com base nos níveis pressóricos apresentados pelos pacientes ao final do estudo, verificou-se que 61% deles haviam normalizado a PA e 22,9% foram responsivos ao tratamento, resultando com isso, em elevada taxa de resposta terapêutica (normalizados + responsivos) - total de 83,9% dos casos. Somente 16,1% não responderam adequadamente ao tratamento: pacientes não-responsivos (gráfico 3).

Na evolução dos sintomas que os pacientes apresentavam no momento da admissão e ao final do estudo, verificou-se que houve uma melhora estatisticamente significativa (tab. IV e IVa). Cada um dos sinais e sintomas avaliados foi quantificado segundo sua intensidade: 0 - ausente, sem sintomas; 1 - leve, sintomas que não incomodam o paciente; 2 - moderada, sintomas que incomodam o paciente mas não interferem em suas atividades; 3 - acentuada, sintomas que interferem na maioria das atividades diárias do paciente (há permanente necessidade de repouso, causam alteração do sono, etc). A melhora foi significativa a partir da 4ª semana de tratamento para os seguintes sintomas: cefaléia

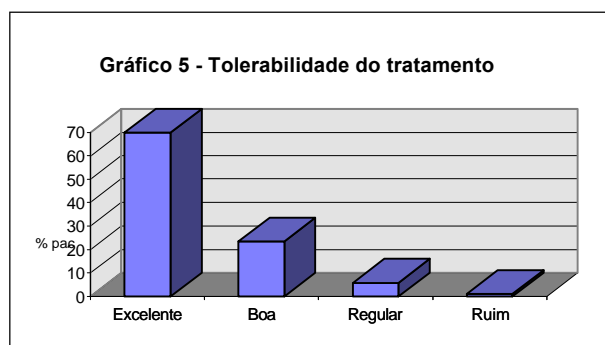
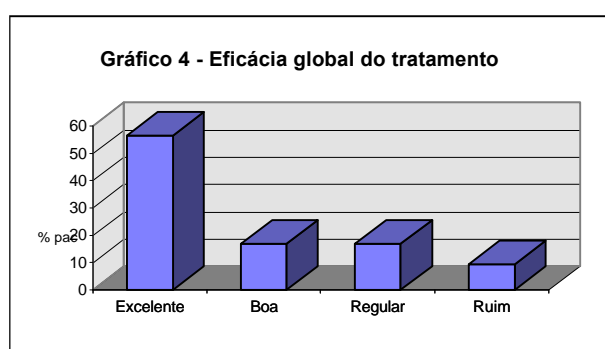


Tabela IVa - Evolução da sintomatologia					
	escala:	Pré-tratamento Nº paciente	Semana 4 Nº paciente	Semana 8 Nº paciente	Comparação estatística*
Visão turva	ausente	73	84	86	n.s.
	leve	25	17	11	
	moderada	6	5	6	
	acentuada	-	-	2	
	sem informação	2	-	1	
Zumbido	ausente	71	85	82	p<0,05
	leve	27	16	19	
	moderada	6	5	3	
	acentuada	-	-	1	
	sem informação	2	-	1	
Palpitações	ausente	71	86	82	p<0,05
	leve	30	16	21	
	moderada	3	4	2	
	acentuada	-	-	-	
	sem informação	2	-	1	
Sudorese	ausente	83	91	96	p<0,01
	leve	13	10	6	
	moderada	7	4	2	
	acentuada	1	1	1	
	sem informação	2	-	1	
Insônia	ausente	70	82	77	p<0,05
	leve	25	17	22	
	moderada	8	7	6	
	acentuada	1	-	-	
	sem informação	2	-	1	
Depressão	ausente	74	88	86	p<0,01
	leve	21	17	14	
	moderada	9	-	4	
	acentuada	-	1	1	
	sem informação	2	-	1	

* Teste de Friedman - significante a partir da semana 4 para zumbido, palpitações, sudorese, insônia e depressão. Obs.: um paciente interrompeu o tratamento por evento adverso após a 4ª semana.

Tabela V - Eventos adversos		
	Nº paciente	%
Sim*	20	18,9
Não	86	81,1
total	106	100,0

* Descrição dos eventos adversos: 27 ocorrências - eventos adversos: tontura (4); cefaléia (3); diarreia (2); náuseas (2); queimação gástrica (1); edema generalizado (1) - tratamento interrompido após a 4ª semana; nictúria (1); fezes pastosas (1); insônia (1); dor abdominal (1); cansaço (1); escotomas (1); infecção do trato urinário (1); fadiga (1); dermatite alérgica (1); impotência (1); abafamento (1); boca seca (1); parestesia perioral (1); vômito (1).

(p<0,001), dispnéia (p<0,01), fadiga (p<0,05), zumbido (p<0,05), palpitações (p<0,05), sudorese (p<0,01), insônia (p<0,05) e depressão (p<0,01). Os demais sintomas - broncoespasmo, náusea, e visão turva - evoluíram favoravelmente, mas não se verificou alteração estatisticamente significativa ao longo do tratamento (número reduzido de casos).

Com relação à frequência cardíaca, as médias decresce-

ram significativamente já a partir da 4ª semana de tratamento. Os valores médios foram: 78,2bpm no pré-tratamento, 69,8bpm na 4ª semana e 67,9bpm no final do estudo. Quanto ao peso, os pacientes não apresentaram qualquer alteração: média de 69,2±13,0kg, no pré-tratamento e 69,1±13,1kg no pós).

Os eventos adversos foram observados em 18,9% dos pacientes estudados, sendo a tontura o mais freqüente com quatro citações; cefaléia, três casos; diarreia e náuseas, duas ocorrências cada (tabela V). Dentro dos eventos adversos citados nas fichas clínicas não se consideraram as ocorrências de dois casos com cefaléia e um caso com cefaléia e visão turva, devido ao fato dos pacientes já apresentarem estes sintomas na avaliação da sintomatologia na fase pré-tratamento.

Foram realizadas avaliações laboratoriais no pré e no pós-tratamento, que incluíram entre outros, os parâmetros bioquímicos de maior importância para o uso da medicação anti-hipertensiva como: glicose em jejum, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídios, potássio e ácido úrico. A comparação estatística feita entre os valores médios encontrada no pré e pós-tratamento não mostrou alterações significativas (tabela VI).

Tabela VI - Exames laboratoriais				
		Pré-tratamento	Semana 8	Comparação
Glicose em jejum	média ± dp	96,0±16,2	97,8±13,7	n.s.
Colesterol total	média ± dp	214,6±44,1	212,5±51,0	n.s.
HDL colesterol	média ± dp	47,5±13,4	47,9±14,9	n.s.
Triglicerídios	média ± dp	147,8±59,7	160,3±78,2	n.s.
Potássio	média ± dp	4,3±0,4	4,3±0,4	n.s.
Ácido úrico	média ± dp	5,2±1,7	5,2±1,4	n.s.

* Teste t de Student (amostras pareadas)

Ao final do estudo foi realizada uma avaliação subjetiva da influência do tratamento na qualidade de vida dos pacientes, em comparação com o estado anterior ao tratamento. Foi relatado que houve melhora em 47,1% dos casos, 50% responderam que permaneciam iguais e 2,9% que haviam piorado.

Os pesquisadores deste estudo multicêntrico classificaram a eficácia do tratamento com a associação bisoprolol/HCTZ como excelente em 56,6% dos casos, boa em 17%, regular em 17% e ruim em 9,4% da casuística (gráfico 4). No aspecto tolerabilidade do tratamento, esta foi considerada excelente em 69,8% dos casos, boa em 23,6%, regular em 5,7% e ruim em 0,9% (gráfico 5).

Discussão

Como em quase todos os estudos deste tipo, realizados no Brasil, prevalece uma maioria de pacientes do sexo feminino que, habitualmente, comparece aos ambulatorios, o que pode ser devido à maior aderência da mulher ao tratamento, uma vez que os homens, nesta média de idade, 53,3 anos, ainda estão trabalhando ativamente.

Outro comentário é a respeito do número de pacientes classificados como hipertensos leves no nosso estudo (31,1% dos casos), quando se sabe que no estágio I no Brasil, a hipertensão atinge 70% da população comprometida¹⁹ e nos Estados Unidos, 67%²⁰. Esta situação pode ter sido devida ao método de seleção. Tem-se preferido, ultimamente, a denominação de estágio I da hipertensão, em vez de hipertensão leve, para que o paciente não pense que o tratamento, farmacológico ou não-farmacológico, seja menos importante. É um ponto de vista que tem predominado nos últimos anos para evitar o que constatamos neste estudo: os pacientes em estágio I comparecem menos ao ambulatorio, pois não dão a devida importância às suas cifras tensionais, fato que retrata a desinformação que, no Brasil, os pacientes têm sobre a hipertensão e, conseqüentemente, a não conscientização da necessidade de seu tratamento.

Outro dado demográfico a ser destacado é o da hipertensão sistólica isolada. Em nosso estudo, observou-se em menos de 2% da população hipertensa estudada quando, na realidade, atinge de 65% a 75% de toda a população hipertensa idosa²¹. Como os critérios de inclusão foram amplos, não houve determinação para incluir um certo número de casos de hipertensão sistólica isolada, entre 60 e 70

anos, embora este último limite restringisse esse tipo de doente.

Em relação aos fatores de risco associados, alguns merecem comentários. Sabemos que, de acordo com o estudo de Framingham, 70% da hipertensão no homem e 61% na mulher é diretamente atribuível a excesso de adiposidade²²; em nosso estudo, esta média foi de somente 26,7%, sendo provável que a obesidade já tivesse sido corrigida, nos meses ou anos anteriores. Em relação ao álcool, de acordo com MacMahon, 10% dos casos de hipertensão podem ser atribuídos à bebida²³, e no nosso estudo 13,7% dos pacientes declararam usar bebidas alcoólicas, sendo possível que ela fosse a causa da hipertensão em alguns desses pacientes.

O sedentarismo foi encontrado em 65,7% dos pacientes, podendo ter contribuído para a hipertensão dos pacientes estudados, pois Blair e col verificaram que a vida sedentária de um indivíduo aumenta em 52% o risco relativo de desenvolver cifras tensionais elevadas²⁴.

A queda tensional foi o achado mais importante do trabalho, já a partir da 4ª semana, com a associação bisoprolol/HCTZ. Na 8ª semana, a PAS média era 137,3mmHg, enquanto a média da pressão inicial tinha sido de 157,4mmHg. O mesmo aconteceu com a PAD, inicialmente de 98,8mmHg, descendo para 87,4mmHg ao final do tratamento, atingindo a finalidade do estudo que era demonstrar a eficácia da associação bisoprolol/HCTZ.

De acordo com Kaplan, uma droga prescrita para baixar a PA, dada oralmente, deve reduzi-la de pelo menos 10%, na maioria dos pacientes como os deste estudo, com hipertensão leve ou moderada²⁵. Numa casuística relativamente pequena e que se desenvolveu num curto espaço de tempo, isto é um resultado auspicioso. Um outro ponto importante que queremos invocar, é que, hoje em dia, baixar a pressão é pouco; o que realmente desejamos é reduzir a morbidade e a mortalidade. As drogas que realmente têm demonstrado, estatisticamente, esta possibilidade, são os diuréticos, os beta-bloqueadores²⁶ e, em menor grau, e os antagonistas dos canais de cálcio²⁷.

Outro comentário a ser feito, em relação à associação bisoprolol/HCTZ, é sobre a dosagem. No início considerou-se a dosagem adequada do diurético de 100 a 200mg diariamente; atualmente, tem-se como certo que 12,5mg são suficientes para a maioria dos pacientes. Devido à associação com o beta-bloqueador, uma dosagem ainda menor, 6,25mg, mostrou-se adequada para normalizar a PA de 61% dos paci-

entes (tabela III e gráfico 3). O beta-bloqueador estudado foi o bisoprolol que é um agente cardiosseletivo lipossolúvel parcialmente metabolizado pelo rim e pelo fígado. As doses utilizadas neste trabalho (2,5 ou 5,0mg) são seguramente potencializadas pelo uso do diurético²⁸.

A discussão sobre sintomas na HA leve ou moderada reflete muito, do ponto de vista do médico especialista, dados secundários à ansiedade. A hipertensão nestes níveis é praticamente assintomática. Sendo o beta-bloqueador, reconhecidamente, um ansiolítico leve, por sua própria ação bloqueadora simpática, podemos entender a melhora da cefaléia, dispnéia e palpitação antes apresentadas pelos pacientes.

Um dos pontos importantes que tem sido invocado pelos que utilizam uma associação é que a diminuição da dose de cada componente leva, necessariamente, à redução dos efeitos adversos e à melhor aceitação do medicamento. Foi o que, justamente, observamos neste estudo, onde somente 1/5 dos pacientes queixou-se de reações colaterais,

sendo tontura e cefaléia discretas em, respectivamente, quatro e três casos (tab. V). A tolerabilidade do tratamento, somadas às respostas, excelente e boa, proporcionaram um percentual elevado de respostas favoráveis (gráfico 5).

Queremos enfatizar a nítida vantagem da maior adesão, quando se trata a HA, com o uso de somente um comprimido por dia, fenômeno que vem sendo estudado. A formulação de dose diária única tem sido cada vez mais prescrita, como método apropriado de promover uma maior adesão.

Outra vantagem desta associação é a neutralização simultânea de vários mecanismos hipertensivos. Assim sendo, dois mecanismos hipertensivos, como aumento da volemia e aumento do tono simpático podem ser neutralizados pela associação bisoprolol/HCTZ¹⁹. Por outro lado, quando se prescreve um diurético, há elevação da renina plasmática e o uso concomitante do beta-bloqueador neutraliza esta elevação que, de acordo com Guyton, é um servomecanismo hipertensivo²⁹.

Referências

1. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-83.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). NIH Publication, No. 98-4080, November 1997.
3. Bryzinski BS, Hilty RW, Logan LB Jr et al - Bisoprolol and low dose hydrochlorothiazide in hypertension: effects on potassium. Am J Hypertens. 1992; 5(Part 2): 91A.
4. Bryzinski BS, Desjardins R, Goldberg J - Treatment of hypertension with a low-dose combination of bisoprolol (B) and hydrochlorothiazide (H). Satellit Symposium, 7th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, May 8, 1992.
5. Brunner HR, Ménard J, Waeber B et al - Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. J Hypertens 1990; 8: 3-11.
6. Prichard BNC - Bisoprolol: a new beta-adrenoceptor blocking drug. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 121.
7. Schliep H-J et Harting J. Beta-1 selectivity of bisoprolol, a new beta-adrenoceptor antagonist in anaesthetized dogs and guinea pigs. J Cardiovasc Pharmacol. 1984; 6: 1156.
8. Krämer B, Balsler J, Stubbig K et al - Comparison of bisoprolol with other b-adrenoceptor blocking drugs. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): S 46.
9. Bolli P, Müller FB, Linder L et al - Cardiac and vascular b-adrenoceptor-mediated responses before and during treatment with bisoprolol or atenolol. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl 11): S 61-S 64.
10. Leopold G, Ungethüm W, Pabst J et al - Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new b₁ selective adrenoceptor antagonist. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 293.
11. Leopold G - Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): S 16-S 20.
12. de Stevens G, Werner LH, Halamandaris A et al - Dihydrobenzothiadiazine dioxido with potent diuretic effect. Experientia 1958; 14: 463.
13. Stenton BA - Cellular actions of thiazide diuretics in the distal tubule. J Am Soc Nephrol. 1990; 1: 832.
14. Kaplan NM - Drug treatment of hypertension. In: Messerli FH, ed. Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996: 66.
15. Lewin AJ, Lueg MC, Targum S et al - A clinical trial evaluation of the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6,25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. Clin Cardiol 1993; 16: 732-6.
16. DeQuattro V, Weir MR - Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide 6,25 mg: a new low-dose option for first-line antihypertensive therapy. Adv Ther 1993; 10: 197-206.
17. Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W - Low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide: an option in first-line, antihypertensive treatment. Clin Ther 1993; 15: 779-87.
18. Neutel JM Smith DHG, Ram CVS et al - Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Cardiol 1993; 72: 41-6.
19. Luna RL - Hipertensão Arterial. Medsi Editora: Rio de Janeiro, 1989: 7.
20. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The Hypertension Detection and Follow-up Program. A progress report. Circ Res. 1997; 40(suppl 1): 1106-9.
21. Kannel WB - Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.
22. Kannel WB, Zherly T, Carrison RJ - Is obese-related hypertension less of a cardiovascular risk? The Framingham Study. Am Heart J 1990; 120: 1195-201.
23. MacMahon S - Alcohol consumption and hypertension. Hypertension 1987; 9: 111-21.
24. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW et al - Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. JAMA 1984; 252: 487-90.
25. Kaplan NM - The appropriate goals of antihypertensive therapy: neither too much nor too little. Am Intern Med 1992; 116: 686-90.
26. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al - Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277: 739-45.
27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al - Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly (Syst-Eur). Lancet 1997; 360: 757-64.
28. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR et al - A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1994; 154: 1461-8.
29. Guyton CG - Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: Saunders Co. 1980: 20.