

## O uso da associação de nifedipina e atenolol em formulação galênica única na hipertensão arterial essencial leve a moderada

*Marcelo Costa Batista, Frida Liane Plavnik, Nárcia Elisa Bellucci Kohlmann, Kátia Ortega, Décio Mion Jr., Cláudio Pinho, João Carlos Rocha, Wille Oigman, Osvaldo Kohlmann Jr.*

Estudamos o efeito anti-hipertensivo por 6 meses de uma formulação galênica em uma única cápsula da associação de nifedipina retard 20 mg e atenolol 50mg administrada uma vez ao dia a 46 pacientes hipertensos essenciais leves a moderados. Quando necessário, a dosagem foi aumentada para 40 mg de nifedipina e 100 mg de atenolol (2 cápsulas/dia). Observamos eficácia anti-hipertensiva em 75,6% dos pacientes com controle pressórico em 51,4% dos hipertensos, que se acompanhou de discreta mas significativa bradicardia. O efeito antihipertensivo avaliado pela M.A.P.A ocorreu nas 24 horas tendo sido predominante no período diurno, sugerindo que, pelo menos para parte dos pacientes, a associação deveria ser administrada em 2 tomadas diárias. A associação dos hipotensores acarretou redução do índice de massa de VE com redução da espessura da parede posterior de VE e do septo interventricular com melhora da relação E/A do enchimento ventricular. O uso desta associação teve um perfil neutro em relação ao metabolismo dos carboidratos e lípidos. A tolerabilidade foi boa, sendo o edema de membros inferiores o principal efeito adverso observado. Concluimos que a associação de nifedipina e atenolol em uma única formulação galênica é útil para o tratamento da hipertensão arterial essencial leve a moderada.

Disciplinas de Nefrologia - UNIFESP/FMUSP/UNICAMP/UERJ  
Endereço para Correspondência: Dr. Osvaldo Kohlmann Jr.  
Disciplina de Nefrologia - UNIFESP  
Rua Botucatu, 740  
CEP: 04023-900 - São Paulo - SP  
Fone: (011) 574 6300 Fax: (011) 573 9652

---

Antagonistas de cálcio,  $\beta$ -bloqueadores, Hipertensão Arterial Essencial, Nifedipina, Atenolol  
Calcium channel blockers,  $\beta$ -blockers, Essential Hypertension, Nifedipine, Atenolol

---

### Introdução

O tratamento moderno da hipertensão arterial

pressupõe o uso de drogas com alta eficácia anti-hipertensiva, com longa duração de ação, que controlem a pressão arterial nas 24 horas do dia e que induzam poucos ou, se possível, nenhum efeito colateral.

A ocorrência de efeitos colaterais associada ao uso do hipotensor é um dos mais importantes fatores que influenciam a adesão do paciente ao tratamento da hipertensão arterial.<sup>1, 2, 3, 4</sup> Em geral, a frequência e severidade dos eventos adversos induzidos pelos hipotensores guarda relação com a dose do medicamento utilizada.<sup>3, 4</sup>

Atualmente tem se enfatizado a utilização de doses não muito elevadas dos hipotensores com intuito de evitar o aparecimento de efeitos colaterais e, conseqüentemente, estimular a adesão do paciente à terapia anti-hipertensiva.<sup>1, 2, 3, 4</sup> Assim, quando a

monoterapia em doses não elevadas não é suficiente para o controle pressórico, alguns pesquisadores sugerem que se dê preferência ao uso de associações em baixas doses de hipotensores, ao invés de se aumentar a dose do anti-hipertensivo em monoterapia.

Se por um lado, o uso de concomitante de dois hipotensores em baixas doses pode acarretar uma menor incidência e severidade dos eventos adversos ao tratamento hipotensor, por outro, ao aumentar o número de comprimidos a serem ingeridos, diminui a simplicidade do esquema terapêutico, o que sem dúvida também influencia de forma importante a adesão do paciente à terapia.

Mais recentemente, tem se considerado que um tratamento anti-hipertensivo adequado não se deve restringir a normalização dos valores pressóricos, mas também reverter ou, pelo menos, não induzir/agravar alterações metabólicas e hormonais, assim como reverter ou prevenir os fenômenos tróficos cardíacos e vasculares que se associam à presença de níveis tensionais elevados.<sup>5</sup>

Antagonistas do cálcio e  $\beta$ -bloqueadores são drogas freqüentemente utilizadas no tratamento da hipertensão arterial pois apresentam alta eficácia anti-hipertensiva.<sup>6,7</sup> Entre os antagonistas do cálcio a eficácia anti-hipertensiva é maior para aqueles pertencentes ao grupo dos derivados dihidropiridínicos.<sup>7</sup>

Os antagonistas do cálcio do grupo dos dihidropiridínicos, além de bons hipotensores, revertem adequadamente a hipertrofia cardíaca e têm um perfil neutro em relação aos metabolismos glicídico e lipídico.<sup>9</sup> Entretanto, em decorrência da potente vasodilatação arterial que acarretam, ocorre uma estimulação simpática secundária levando a taquicardia com queixa freqüente pelo paciente de palpitação.<sup>8</sup>

Já a redução pressórica induzida por  $\beta$ -bloqueadores se acompanha de bradicardia.<sup>6</sup> Apesar destes hipotensores serem muito eficazes no controle pressórico, podem diminuir a sensibilidade periférica à ação da insulina facilitando o aparecimento de intolerância à glicose e aumentar os níveis circulantes dos lípidos.<sup>9</sup> Além disto, existem controvérsias em relação a capacidade destas drogas reverterem os fenômenos tróficos.<sup>10</sup>

Assim sendo, cada uma destas classes de anti-hipertensivos, além de eficazes, tem vantagens que se complementam e podem contrabalançar suas desvantagens, tornando lógico, portanto, o seu uso associado.

Vários trabalhos têm demonstrado as vantagens do uso desta associação.<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>

Entretanto, conforme já comentado, o uso de associações torna o esquema terapêutico menos simples e pode influenciar negativamente a adesão do paciente ao tratamento prolongado.<sup>3, 4</sup>

O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar a eficácia e tolerabilidade em um estudo de longo prazo de uma preparação galênica em uma única cápsula da associação de um antagonista de cálcio, a nifedipina, com um  $\beta$ -bloqueador, o atenolol. Avaliamos a sua eficácia anti-hipertensiva, tanto no consultório, quanto nas 24 horas do dia através da monitorização ambulatorial da pressão arterial. Além disto, estudamos o impacto desta terapia sobre os metabolismos lipídico e glicídico, bem como sobre parâmetros morfométricos e funcionais cardíacos através da ecocardiografia bidimensional com doppler.

## Métodos

### População

Foram incluídos no estudo 48 pacientes com hipertensão arterial essencial leve a moderada não complicada, sendo que em 18 pacientes a hipertensão arterial era leve e nos 30 restantes moderada. Dois pacientes hipertensos leves mostraram-se respondedores a placebo, sendo excluídos do estudo.

A idade média dos 46 pacientes avaliados neste estudo era de  $52 \pm 11$  anos, sendo 30 pacientes do sexo feminino e 16 do masculino. Quanto à etnia, 27 pacientes eram brancos, 13 negros, 5 mulatos e 1 amarelo.

O peso corporal médio desta população era de  $66,3 \pm 11,2$  kg e o índice de massa corporal de  $26,2 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>. A duração média do estado hipertensivo era de  $10 \pm 6$  anos.

Quanto à presença de fatores de risco associados, nenhum paciente apresentava moléstias concomitantes ao processo hipertensivo, 40 pacientes não eram fumantes, 43 não ingeriam bebidas alcoólicas, 42 não tinham apresentado aumento significativo do peso corporal nos meses prévios ao estudo, porém, a maioria (39 pacientes) era sedentária.

Dos 46 pacientes que entraram no estudo, 45 estavam sob terapia anti-hipertensiva sendo que 32 utilizavam hipotensores variados em monoterapia e 13 faziam uso de associações de 2 ou 3 drogas

M. C. Batista et al - Nifedipina/Atenolol em formulação galênica na Hipertensão Arterial

hipotensoras. Os hipotensores em uso pertenciam aos seguintes grupos farmacológicos: diuréticos (18 pacientes);  $\beta$ -bloqueadores (8 pacientes); simpatolíticos (5 pacientes); antagonistas de cálcio (14 pacientes) e inibidores da ECA (10 pacientes). A resposta pressórica ao tratamento com estes hipotensores era considerada boa ou satisfatória em apenas 34,8% destes pacientes (16 pacientes).

### Protocolo de Estudo

Os pacientes ao serem incluídos no estudo, após assinarem termo de consentimento pós informado, tiveram sua medicação anti-hipertensiva prévia suspensa e receberam, por duas semanas consecutivas 1 cápsula de placebo, administrada uma vez ao dia, visando o estabelecimento dos valores basais dos parâmetros a serem avaliados. Após este período, passaram a receber 1 cápsula da associação dos medicamentos em estudo, que continha 20 mg de nifedipina e 50 mg de atenolol, administrada uma vez ao dia. Os pacientes foram reavaliados após 2, 6, 12, 18 e 24 semanas de início da terapia anti-hipertensiva com a associação de nifedipina e atenolol. Se em qualquer destas reavaliações os níveis tensionais na posição supina estivessem acima de 140/90 mmHg, a dosagem do medicamento era aumentada para 40mg de nifedipina e 100 mg de atenolol (2 cápsulas administradas em uma única tomada).

### Parâmetros Clínicos

A cada visita eram obtidos os valores da pressão arterial e frequência cardíaca na posição supina e ortostática do peso corporal e era registrada a presença de reação adversa. Os valores da pressão arterial e frequência cardíaca registrada representam a média de três determinações consecutivas em cada postura. Na posição supina, estes parâmetros foram determinados após 10 minutos de repouso e, na posição ortostática, 5 minutos após os pacientes assumirem a posição ereta. Os valores pressóricos foram determinados através de esfigmomanometria com coluna de mercúrio.

### Parâmetros Metabólicos

Ao final do período placebo, após 12 e 24 semanas de tratamento com associação de nifedipina e atenolol em um subgrupo de 24 pacientes, foram obtidos os valores plasmáticos de parâmetros dos metabolismos lipídico (Colesterol Total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol e Triglicérides) e glicídico

(glicemia de jejum e de 2 horas após sobrecarga oral de 75 gramas de glicose). Em 10 pacientes também foram determinados os valores da insulinemia de jejum e de 2 horas após a sobrecarga de glicose, permitindo, assim, o cálculo da sensibilidade à insulina destes pacientes, no período basal e após 3 e 6 meses de tratamento com esta associação medicamentosa.

A sensibilidade à insulina destes pacientes foi avaliada por metodologia simplificada, que emprega o produto das média da glicemia e insulinemia de jejum e de 2 horas após sobrecarga de glicose ( $S I = 10.000 / G0 + 120 \times I0 + 120$ ).

Os parâmetros do metabolismo lipídico e a glicemia foram determinados por método bioquímico automatizado ao passo que para determinação da insulinemia utilizou-se método imunofluorimétrico.

### Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e Ecocardiografia

Os 22 pacientes restantes foram submetidos, ao final do período placebo e após 3 e 6 meses de terapêutica, à Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (M.A.P.A) e avaliação ecocardiográfica bidimensional com doppler.

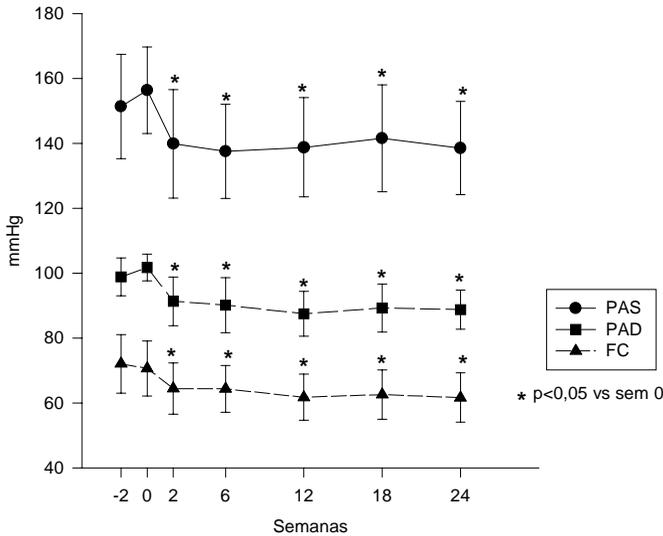
Os parâmetros ecocardiográficos estudados foram: o índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE), as espessuras da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) e do septo interventricular (SIV), a relação volume/massa do ventrículo esquerdo (V/M) e 2 índices da função diastólica do ventrículo esquerdo: a relação das ondas E e A do enchimento ventricular (E/A) e tempo de desaceleração atrial (TDA).

Para a M.A.P.A foram utilizados os gravadores da SpaceLabs e os seguintes parâmetros foram obtidos: valores horários durante 24 horas da frequência cardíaca e das pressões sistólica e diastólica, valores médios da frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica e diastólica nas 24 horas e nos períodos de vigília e de sono, valores médios das cargas sistólica e diastólica de 24 horas e dos períodos de vigília e de sono. Cargas sistólica e diastólica foram definidas como o percentual das determinações em que os níveis pressóricos sistólicos ou diastólicos se encontravam no período de vigília acima de 140 e 90 mmHg respectivamente, ou acima de 120 e 80 mmHg no período de sono.

### Análise Estatística

Para a análise estatística dos resultados foram

Figura 1. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca Posição Supina



empregados ANOVA para medidas repetidas, ANOVA one-way complementada com teste de Kruskal-Wallis e teste “t de Student”, conforme apropriados.

### Resultados

Quarenta e um (89%) dos 46 pacientes incluídos, concluíram o estudo e 5 pacientes foram retirados prematuramente em decorrência de reações adversas.

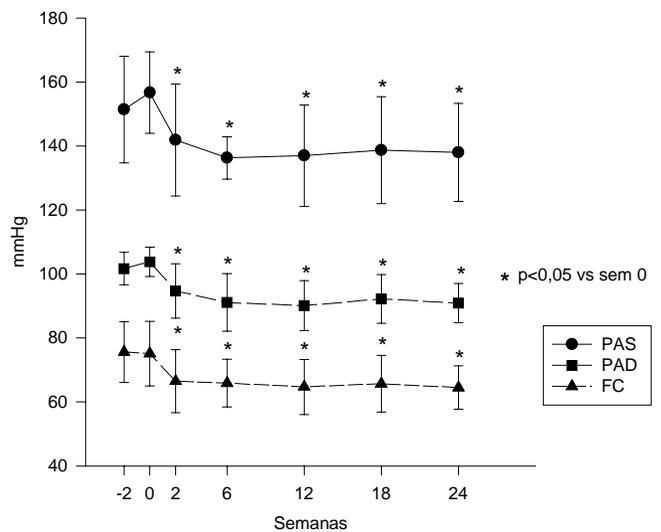
Nifedipina e atenolol foram utilizados nas doses de 20 e 50 mg ao dia (1 cápsula) por 24 pacientes ao passo que em 17 pacientes a dose da associação teve de ser aumentada para 40 e 100 mg ao dia (2 cápsulas)

#### Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Os níveis pressóricos médios determinados no consultório na posição supina (Figura 1), no período de placebo, eram  $156 \pm 13/102 \pm 4$  mmHg e reduziram-se, significativamente, já após 2 semanas de tratamento, para  $140 \pm 16/91 \pm 8$  mmHg ( $p < 0,001$ ). Ao final dos 6 meses de tratamento com associação de nifedipina e atenolol, os níveis tensionais eram de  $139 \pm 14/89 \pm 6$  mmHg. Da mesma forma, na posição ortostática (Figura 2) os níveis tensionais de consultório, que eram na visita inicial (semana 0)  $157 \pm 13/104 \pm 5$  mmHg, reduziram-se significativamente a

partir da segunda semana de tratamento, atingindo valores de  $138 \pm 15/91 \pm 6$  mmHg ao final do estudo (6 meses), não se observando hipotensão postural durante todo o período de seguimento.

Figura 2. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca Posição Ortostática



Considerando-se os 41 pacientes que concluíram o estudo, observamos que a associação de nifedipina e atenolol normalizou os níveis tensionais (PA Diastólica  $< 90$  mmHg) de 21 pacientes (51,2%) e em outros 10 pacientes (24,4%) acarretou reduções da pressão arterial média superiores a 10 mmHg, apesar de não promover controle pressórico. Portanto, esta associação de medicamentos apresentou eficácia anti-hipertensiva em 75,6% dos pacientes.

A frequência cardíaca reduziu-se significativamente tanto na posição supina quanto ortostática já a partir da segunda semana do tratamento, permanecendo estável até o final do estudo, entre 62 e 65 batimentos/min. (Figuras 1 e 2).

#### Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A avaliação do comportamento pressórico no período de 24 horas (Tabelas 1 e 2) demonstrou que a associação de nifedipina e atenolol foi eficaz, reduzindo os níveis tensionais de 24 horas de  $151 \pm 12/96 \pm 9$  mmHg no período basal para  $138 \pm 14/86 \pm 9$

M. C. Batista et al - Nifedipina/Atenolol em formulação galênica na Hipertensão Arterial

Tabela 1  
M.A.P.A. : Valores Pressóricos

Parâmetros	Basal	6 Meses	P
Sistólica de 24hs (mmHg)	15 ± 12	138 ± 14	<0,0001
Diastólica de 24 hs (mmHg)	96 ± 9	86 ± 9	<0,0001
Sistólica Diurna (mmHg)	152 ± 11	137 ± 13	<0,0001
Diastólica Diurna (mmHg)	98 ± 9	87 ± 10	<0,0001
Sistólica Noturna (mmHg)	147 ± 16	138 ± 20	<0,05
P.A. Diastólica Noturna (mmHg)	91 ± 11	83 ± 9	<0,001
Descenso Sistólico Noturno (mmHg)	- 2,6 ± 7,4	0,4 ± 11,4	ns
Descenso Diastólico Noturno (mmHg)	- 4,8 ± 6,1	- 2,1 ± 8,6	ns

Tabela 2  
M.A.P.A: Cargas Pressóricas

Parâmetros	Basal	6 Meses	p
Sistólica de 24 hs (%)	72 ± 22	44 ± 31	<0,0001
Diastólica de 24 horas (%)	67 ± 24	39 ± 27	<0,0001
Sistólica Diurna (%)	74 ± 21	40 ± 30	<0,0001
Diastólica Diurna (%)	72 ± 24	41 ± 30	<0,0001
Sistólica Noturna (%)	73 ± 31	54 ± 37	<0,05
Diastólica Noturna (%)	59 ± 32	37 ± 29	<0,001

mmHg ao final do estudo. Da mesma forma, as cargas sistólicas e diastólicas de 24 horas reduziram-se de 72 ± 22% e 66,6 ± 23,8% para 44 ± 31% e 38,7 ± 26,9 %, respectivamente.

Entretanto, quando pela M.A.P.A analisamos separadamente os níveis tensionais dos períodos diurnos e noturnos, observamos que, embora os níveis tensionais das 24 horas tenham sido eficazmente reduzidos com a associação de hipotensores, este

efeito ocorreu predominantemente no período diurno. Assim, no 6º mês de tratamento hipotensor os valores médios da pressão sistólica no período noturno (138 ± 20 mmHg) não diferiram dos níveis diurnos (137 ± 13 mmHg). Da mesma maneira, não se observou diferença significativa entre os valores pressóricos diastólicos noturnos e diurnos (83 ± 9 e 86 ± 9 mmHg, respectivamente). O descenso noturno da pressão arterial calculado foi +0,4 ± 11,4/-2,1 ± 8,6 mmHg (n.s.)

Parâmetros Ecocardiográficos

O uso da associação de nifedipina e atenolol por 6 meses determinou redução significativa dos parâmetros morfométricos cardíacos: espessura da parede posterior de VE de 10,2 ± 1,1 para 9,7 ± 1,0 mm (p<0,005); espessura do septo interventricular de

Tabela 3  
Parâmetros Ecocardiográficos

Parâmetros	Basal	6 Meses	p
Parede Posterior de V.E. (mm)	10,2 ± 1,1	9,7 ± 1,0	<0,005
Septo interventricular (mm)	10,9 ± 1,3	10,2 ± 0,9	<0,005
Volume/Massa de V.E. (ml/g)	0,53 ± 0,09	0,58 ± 0,08	<0,008
Índice de Massa - V.E. (g/m2)	108,3 ± 18,9	99,3 ± 13,2	<0,008
Fluxo Mitral - Relação E/A	1,06 ± 0,43	1,23 ± 0,44	<0,05
Tempo de Desaceleração Atrial (ms.)	230,1 ± 50,0	218,8 ± 43,8	n.s.

10,9 ± 1,3 para 10,2 ± 0,9 mm (p<0,005) e índice de massa de VE de 108,3 ± 18,9 para 99,3 ± 13,2 g/m2 (p<0,008). A relação volume/massa de VE aumentou significativamente de 0,53 ± 0,09 para 0,58 ± 0,08 (p<0,008), (Tabela 3). Em relação aos parâmetros de função cardíaca diastólica, detectou-se um aumento significativo da relação das Ondas E/A do enchimento Ventricular Diastólico de 1,06 ± 0,43 para 1,23±0,44 (p<0,05), sem alteração significativa do tempo de desaceleração atrial (Tabela 3).

Efeitos Metabólicos

Os parâmetros dos metabolismos glicídico e lipídico não foram alterados pelo tratamento com a associação de nifedipina e atenolol (Tabela 4).

M. C. Batista et al - Nifedipina/Atenolol em formulação galênica na Hipertensão Arterial

Tabela 4  
Parâmetros Metabólicos

Parâmetros	Basal	3 Meses	P
Glicemia de jejum (mg/dl)	94 ± 11	92 ± 15	97 ± 21
Glicemia pós-sobrecarga (mg/dl)	104 ± 33	101 ± 34	100 ± 25
Insulinemia de jejum (mU/l)	6 ± 4	9 ± 7	4 ± 1
Insulinemia pós-sobrecarga (mU/l)	19 ± 32	30 ± 28	20 ± 22
Índice de Sensibilidade a Insulina (mg.mU <sup>-1</sup> )	14,8 ± 6,7	10,4 ± 10,3	14,9 ± 6,4
Colesterol Total (mg%)	207 ± 65	219 ± 54	205 ± 56
LDL-Colesterol (mg%)	134 ± 59	137 ± 46	125 ± 48
HDL-Colesterol (mg%)	47 ± 13	51 ± 18	54 ± 16
Triglicérides (mg/dl)	133 ± 56	136 ± 42	131 ± 50

### Reações Adversas

Eventos adversos à associação de medicamentos não foram relatados por 54,4% dos pacientes tratados ao passo que os restantes 45,6% relataram um ou mais eventos adversos. Do total de eventos adversos relatados somente 48,8% estavam relacionados ao uso do hipotensor em estudo. Os principais eventos adversos foram: edema de membros inferiores em 15,2% ; fraqueza/dor em membros inferiores em 6,5%; hiperemia de membros inferiores em 4,3% e rubor/calor facial em 4,3%. Cefaléia foi relatada por apenas 1 paciente (2,2%). Em decorrência dos efeitos adversos em cinco pacientes, a associação dos medicamentos teve de ser suspensa e os pacientes retirados do estudo. Em 3 pacientes, em função dos efeitos adversos, foi necessário reduzir-se a posologia da associação. Nos demais pacientes, como a intensidade das reações adversas era leve, não foi necessário modificar-se a posologia da associação de nifedipina e atenolol.

### Discussão

Nossos resultados demonstram que a associação de nifedipina e atenolol em uma única formulação galênica mostrou-se bastante eficaz no tratamento dos níveis tensionais elevados de hipertensos essenciais

leve a moderados. Assim, esta associação administrada uma vez ao dia foi eficaz para 75,6% da população estudada (31 pacientes), sendo que em 51,2% dos pacientes tratados houve completa normalização dos níveis tensionais. A ação anti-hipertensiva da associação em estudo foi semelhante tanto para os níveis tensionais avaliados na posição supina quanto ortostática, sem acarretar hipotensão postural. Estes resultados confirmam observações prévias com a associação destes dois hipotensores.<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>

A dose de 20 mg de nifedipina associada a 50 mg de atenolol (1 cápsula) foi suficiente para 24 (77,4%) dos 31 pacientes nos quais a associação foi considerada eficaz no tratamento dos níveis tensionais elevados.

Portanto, para a maioria dos pacientes tratados uma única dose da associação foi suficiente, tornando assim o esquema terapêutico simples.

Esta observação é altamente relevante pois é conhecido ser a simplicidade do esquema terapêutico um importante fator para a adesão do paciente ao tratamento crônico da hipertensão arterial.

A determinação dos níveis tensionais nas 24 horas através da M.A.P.A. nos permite, entre outros aspectos, avaliar a eficácia do agente anti-hipertensivo nas 24 horas do dia. Neste estudo, a M.A.P.A. confirmou a eficácia antihipertensiva da associação medicamentosa empregada, demonstrando redução significativa tanto dos níveis tensionais quanto da carga pressórica

Entretanto, quando se analisou separadamente os níveis tensionais do período de vigília e do sono, observou-se um menor efeito hipotensor da associação, embora ainda significativa sobre os níveis tensionais do período noturno (sono). Como a associação foi administrada em uma única tomada pela manhã, estes resultados são sugestivos de que a mesma teria melhor eficácia nas 24 horas do dia se administrada em 2 tomadas diárias, pelo menos para uma parcela da população.

O uso isolado de antagonistas de cálcio do grupo dos dihidropiridínicos, como a nifedipina, em geral acarreta aumento significativo da frequência cardíaca, decorrente da estimulação simpática secundária à intensa vasodilatação arterial periférica, levando ao aparecimento de queixa freqüente de palpitação.<sup>8</sup> A administração associada do  $\beta$ -bloqueador ao bloquear a ação das catecolaminas nos  $\beta$ -receptores cardíacos<sup>6</sup> impediu completamente a indução da taquicardia, acarretando inclusive discreta, mas significativa, redução dos batimentos cardíacos, eliminando, portanto, o aparecimento do efeito colateral palpitação.

M. C. Batista et al - Nifedipina/Atenolol em formulação galênica na Hipertensão Arterial

O emprego da associação também reduziu a incidência de outros 2 efeitos colaterais freqüentes quando se emprega um antagonista do cálcio isolado: o aparecimento de rubor/calor facial e de cefaléia.<sup>8</sup> Neste estudo a freqüência destes 2 efeitos colaterais foi de apenas 4,3% e 2,2%, respectivamente. O principal efeito colateral da associação foi o desenvolvimento de edema de membros inferiores por 15,3% dos pacientes, incidência esta não diferente da observada quando se utiliza antagonistas do cálcio dihidropiridínicos isoladamente.<sup>8</sup> Entre os efeitos colaterais freqüentemente relatados por pacientes que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores isolados destaca-se os distúrbios do sono e a queixa de fraqueza, especialmente em membros inferiores.<sup>6</sup> Neste estudo, com o emprego da associação de antagonista do cálcio e  $\beta$ -bloqueador durante 6 meses, não foi relatado por nenhum paciente alteração do sono e a queixa de fraqueza/dor em membros inferiores foi citada por apenas 3 pacientes.

Na avaliação global, esta associação de hipotensores teve boa tolerabilidade, sendo que mais da metade dos pacientes não apresentaram qualquer reação adversa à associação e, em cerca de 70% dos pacientes, não houve necessidade de reajuste de dose em decorrência quer do desenvolvimento quer da intensidade da reação adversa.

Portanto, observa-se uma significativa melhora da tolerabilidade quando comparamos o perfil de eventos adversos da associação com aqueles relatados por pacientes que utilizam isoladamente nifedipina ou atenolol.

Esta constatação é relevante pois o perfil de efeitos colaterais de um determinado agente anti-hipertensivo é, sem dúvida, um dos mais importantes fatores do grau de adesão ao tratamento hipotensor crônico.<sup>3,4</sup>

Um bom agente anti-hipertensivo na atualidade deve não só reduzir os níveis tensionais elevados, mas também atuar beneficentemente sobre os distúrbios metabólicos e ou hormonais, bem como reverter ou prevenir o desenvolvimento de fenômenos tróficos cardíacos e vasculares.<sup>5</sup>

Reversão de fenômenos tróficos cardíacos tem sido observado com a maioria dos antagonistas de cálcio, ao passo que existem algumas controvérsias quanto a eficácia de  $\beta$ -bloqueadores na reversão da hipertrofia ventricular esquerda.

Nossos resultados demonstram que a associação de nifedipina e atenolol foi capaz de reverter fenô-

menos tróficos cardíacos, acarretando redução significativa do índice de massa do ventrículo esquerdo com redução da espessura, tanto da parede posterior do VE quanto do septo interventricular. Como conseqüência, houve aumento significativo da relação volume/massa do VE. É importante ressaltar que estes efeitos ocorreram numa população de pacientes que na sua média não apresentavam franca hipertrofia de V.E. (o I.M.V.E. pré-tratamento era de  $108,3 \pm 18,9$  g/m<sup>2</sup>). Paralelamente, a melhora dos parâmetros morfométricos cardíacos se acompanhou de um aumento da relação das ondas E e A do enchimento ventricular, sugerindo uma possível melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo.

Portanto, o impacto da associação de nifedipina e atenolol sobre os fenômenos tróficos cardíacos foi benéfico. Neste estudo não foram avaliados os efeitos da associação sobre o crescimento da musculatura lisa vascular que ocorre nos estados hipertensivos.

Em relação aos metabolismos dos carboidratos e lípidos, o uso isolado de  $\beta$ -bloqueadores tem sido associado a uma piora em um número significativo de pacientes, tanto do metabolismo lipídico com aumentos dos níveis do Colesterol Total e do LDL-Colesterol, quanto com a redução da sensibilidade a insulina, facilitando o aparecimento de intolerância à glicose.<sup>9</sup> Já, os antagonistas do cálcio têm um perfil neutro em relação a estes dois metabolismos.<sup>9</sup>

Em nosso estudo a associação de nifedipina e atenolol mostrou um perfil neutro em relação a ambos metabolismos não se observando alterações significativas de qualquer dos parâmetros estudados, podendo-se inferir que o uso associado do antagonista de cálcio preveniu completamente, no período estudado, as possíveis alterações metabólicas que poderiam ser induzidas pelo  $\beta$ -bloqueador.

Em resumo, este estudo demonstra que o uso de um antagonista de cálcio (nifedipina) e um  $\beta$ -bloqueador (atenolol) associados em uma única formulação galênica é útil para o tratamento da hipertensão arterial, pois trata-se de um esquema terapêutico simples que facilita a adesão ao tratamento crônico, é eficaz como anti-hipertensivo, tem boa tolerabilidade, reverte fenômenos tróficos cardíacos e tem perfil neutro sobre os metabolismos lipídico e glicídico.

M. C. Batista et al - Nifedipina/Atenolol em formulação galênica na Hipertensão Arterial

## Summary

Nifedipine slow release (20 mg) associated to Atenolol (50 mg) in the same galenic preparation (capsule) was given once day for 46 mild-to-moderate essential hypertensive patients during 6 months. If necessary dosage was tritiated up to Nifedipine 40 mg + Atenolol 100 mg (2 capsules). The antihypertensive efficacy of the association in this study was of 75.6% with blood pressure normalization in 51.4% of patients. A small, but significant decrease, in heart rate was observed. ABPM showed an antihypertensive effect of the association for the 24 hours, although it was greater during the day. Treatment with this association was accompanied by significant reduction in the left ventricular mass index, the posterior wall and the septum thickness and an improvement in diastolic function (E/A ratio). No effects of this association were observed upon lipid and glucose metabolism. The association was well tolerated and the major side effect observed was ankle oedema. We concluded that an association of Nifedipine and Atenolol in a single galenic formulation is an adequate option for treatment in mild-to-moderate essential hypertensive patients.

## Referências

1. I Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 1991; 56 (supl A): A1-A16
2. 1993 Guidelines for management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting - Guidelines Sub-Committee. *J Hypertens.* 1993; 11: 905-918
3. Russel LB. Cost effectiveness of antihypertensive treatment- General considerations. *Hypertension.* 1989; 13 (suppl I): I-141-I-144
4. Moser M. Antihypertensive Medications: relative effectiveness and adverse reactions. *J Hypertens.* 1990; 8 (suppl II): S-9 - S-16
5. Zanchetti A. Goals of antihypertensive treatment: prevention of cardiovascular events and prevention of end-organ damage. *Blood Pressure.* 1992; 1: 205-211
6. Bolli P, Fernandez PG, Bülher FR. Beta-blockers in the treatment of hypertension. In Laragh JH, Brenner BR (eds), *Hypertension-Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Raven Press, New York. 1990; 2181-2208
7. Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliot HL. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988, 12 (suppl VII): S-22-S-25
8. Opie LH. Calcium channel antagonists - a review. Part IV - Side effects and contraindications. Drug interactions and combination. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988; 2: 177-189
9. Lithell Insulin resistance and cardiovascular drugs. *Clin Exper. Hypertens. (A).* 1992; 14: 151-162
10. Schiffrin EL, Deng LY, Larrochele P. Effects of a beta-blocker or a converting-enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 23: 83-91
11. Stanley NN, Thirkettle, JL, Varma MPS, Larkin H, HeathLD. Efficacy and tolerability of atenolol, nifedipine and their combination in the management of hypertension. *Drugs.* 1988; 35 (suppl 4): 29-35
12. Anderton JL, Vallance BD, Stanley NN, Crowe PF, Mittra B, Perks WH. Atenolol and sustained release-nifedipine alone and in combination in hypertension. A randomised, double-blind, crossover study. *Drugs.* 1988; 35 (suppl 4): 22-26
13. Daniels AR, Opie LH. Atenolol plus nifedipine for mild to moderate systemic hypertension after fixed doses of either agent alone. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 965-970
14. Mayhew S. Comparison of the efficacy and long term tolerability of a combination of atenolol and nifedipine with atenolol alone in the treatment of hypertension. *Brit J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 44 (7): 280-283
15. Franz KW, Tonnesmann U, Behr U, Ketelhut R. Regression of left ventricular hypertrophy during combined atenolol and nifedipine treatment. *Drugs.* 1988; 35 (suppl 4): 39-43

---

Artigo recebido em 19 de julho de 1996 e aceito para publicação em 25 de novembro de 1996.

---