

Eficácia Clínica de Bloqueadores Cardiosseletivos Combinados com Doses Mínimas de Diuréticos como Monoterapia em Hipertensão Arterial

Celso Amodeo

São Paulo, SP

Combinações fixas de medicamentos anti-hipertensivos têm sido utilizadas há mais de 30 anos no tratamento da hipertensão arterial (HA). A 1ª combinação tripla foi reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida. Desde então, preparações em doses combinadas para o tratamento da HA têm sido aceita pela maioria dos clínicos que trata doentes hipertensos, visto que tais medicamentos simplificam a forma de administração dos medicamentos, diminuindo o número de comprimidos e aumentando, dessa forma, a aderência dos pacientes ao tratamento. Até pouco tempo, o órgão controlador dos medicamentos nos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA) permitia doses combinadas de medicamentos anti-hipertensivos, somente, após cada droga ter sido testada, isoladamente, e em associação na dose exata do conteúdo de cada medicamento, quando combinado. Dentre essas associações destaca-se o uso de diuréticos com betabloqueadores, de diuréticos com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, de diuréticos com antagonistas do cálcio, etc. Atualmente, o FDA modificou suas recomendações e tem permitido doses fixas combinadas de alguns medicamentos anti-hipertensivos, como terapia inicial no tratamento da HA¹.

Dentre essas associações medicamentosas, permitidas pelo FDA, no tratamento inicial da HA, destacamos a combinação de diurético com betabloqueador. Várias são as associações de diuréticos com betabloqueadores disponíveis no mercado americano, entretanto, somente a combinação de bisoprolol com doses baixa de hidroclorotiazida está aprovada pelo FDA, como terapêutica inicial no controle da HA.

Pré-requisitos para a associação de medicamentos em doses fixas combinadas

Os medicamentos escolhidos para combinações em doses fixas devem ser compatíveis do ponto de vista farmacocinético. Em outras palavras, os medicamentos têm que ter aproximadamente o mesmo tempo de ação e eliminação para que se tenha um nível sanguíneo constante similar dos

dois produtos. Também é importante que a absorção de ambos os medicamentos seja boa e que uma droga não interfira com a biodisponibilidade da outra. É também aconselhável que ambas as drogas não sofram interferência de alimentos no tubo digestivo, quando de sua absorção. Associação de farmacos com cinética comparável tem um papel vital em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, pois a meia vida de ambos os medicamentos tem que ser afetada de forma similar, tanto na insuficiência renal quanto na insuficiência hepática.

Combinação de diuréticos com betabloqueadores

Diversas formulações de doses baixas de diuréticos e betabloqueadores estão disponíveis no mercado. A racionalidade para tal associação esta no fato de que, até o momento, somente esses medicamentos se mostraram efetivos em diminuir a mortalidade em HA primária.

Em geral, um efeito adicional sobre a redução da pressão arterial (PA) é obtido quando diuréticos e betabloqueadores são combinados. Os betabloqueadores podem antagonizar alguns dos mecanismos compensatórios que são ativados com o uso de diuréticos. Dentre esses mecanismos, destacamos o aumento da atividade simpática e o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. As primeiras preparações que surgiram no mercado utilizam doses de hidroclorotiazida de 25 e 50mg e, assim, podem produzir e/ou agravar efeitos metabólicos ad-

Quadro I - Associações de betabloqueadores e diuréticos disponíveis nos Estados Unidos e no Brasil

Betabloqueador + diurético Atenolol, 50 ou 100mg/clortalidona, 25mg *Bisoprolol, 2,5 - 5,0 ou 10mg/hidroclorotiazida, 6,25mg
Metoprolol, 50 ou 100mg/hidroclorotiazida, 25 ou 50mg
Nadolol, 40 ou 80mg/endothelumetiazida, 5mg Propranolol 40 ou 80 mg/hidroclorotiazida, 25mg Propranolol-80,120,160mg com hidroclorotiazida, 50mg
Timolol, 10mg/hidroclorotiazida, 25mg

* Único aprovado pelo FDA para tratamento inicial da hipertensão arterial

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo
Correspondência: Celso Amodeo - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - 04012-180 - São Paulo, SP
Recebido para publicação em 9/1/98
Aceito em 4/2/98

versos². Atualmente, dispomos no mercado da associação de diurético em dose baixa (6,25mg de hidroclorotiazida) com betabloqueador (bisoprolol). Tal associação é no momento a única aprovada pelo FDA para o tratamento inicial da HA, visto que doses muito baixas de diuréticos podem potencializar o efeito dos betabloqueadores sem os possíveis efeitos metabólicos e humorais indesejáveis imputáveis aos diuréticos. O bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo que não apresenta atividade simpaticomimética intrínseca. Esta associação pode ser administrada em dose única diária, fato este que aumenta a aderência do paciente ao tratamento. O quadro I mostra, de uma forma modificada, a lista extraída do VI JNC (*Joint National*

Committee - USA, 1997) em relação às associações de diuréticos e betabloqueadores disponíveis nos Estados Unidos e no Brasil para o tratamento de HA³.

Conclusão

A combinação de duas ou mais medicações no tratamento de HA é recomendada se a PA não está suficientemente controlada com monoterapia. Nem todas as possíveis combinações de medicamentos anti-hipertensivos são igualmente efetivas no controle da PA. Combinação de medicamentos anti-hipertensivos em doses fixas, pode ser uma opção atrativa em determinados tipos de pacientes hipertensos.

Referências

1. Fenichel RR, Lipisky RJ - Combination products as first-line pharmacotherapy. Arch Intern Med 1994; 154: 1429.
2. 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.
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health. Publication nº. 98-4080, november, 1997.