

1 CM 109 . M.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

30/11/86

CELIPROLOL: UM NOVO BETA-BLOQUEADOR

ANÁLISE DO EFEITO HIPOTENSOR A LONGO PRAZO

\*Antônio Dimaš Neves Jacobowski

\*Roberto Wagner Tomaz da Silva

Orientador: Dr. Antônio Silveira Sbissa

Cardiologista, Professor Titular de  
Clínica Médica da Universidade Fede-  
ral de Santa Catarina.

\* Graduandos da XIIª Fase do Curso de Medicina da Universidade  
Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, Novembro de 1986

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Antônio Silveira Sbissa pela inestimável colaboração e disponibilidade em orientar-nos na estruturação e execução deste nosso estudo.

# ÍNDICE

I - RESUMO .....	4
II- INTRODUÇÃO .....	5
III- CASUÍSTICA E MÉTODO .....	8
IV- RESULTADOS .....	11
V - DISCUSSÃO .....	45
VI- CONCLUSÃO .....	49
VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## I- RESUMO

Este estudo se destinou a acompanhar um grupo de pacientes (n=19) com hipertensão leve ou moderada, e que foram submetidos a um tratamento monoterápico durante doze (12) meses, sendo que apenas oito (8) terminaram o estudo. Concomitante ao acompanhamento dos dados clínicos foram observados vários exames laboratoriais como glicemia colesterol, sódio, potássio e outros.

Quanto aos níveis tensionais, observou-se que 42,1% dos pacientes terminaram o estudo com pressão diastólica (posição supina) abaixo de 90 mm Hg. A frequência cardíaca não apresentou variações importantes.

Referente aos exames laboratoriais, verificou-se que os dados relativos aos eletrólitos, e perfil renal permaneceram quase que inalterados, igualmente se observou com o hematócrito, hemoglobina e leucometria.

A glicemia se apresentou com uma diminuição de 2.7%, o colesterol diminuiu 15.4%. O HDL colesterol e os triglicerídeos aumentaram 5.8 e 23.8% respectivamente.

## II - INTRODUÇÃO

Desde 1958 com a demonstração da 1ª substância com atividade  $\beta$  Bloqueadores Adrenérgicos, o dicloroisoproterenol<sup>1</sup>, o interesse por esse grupo de drogas vem aumentando, sendo que nos últimos anos assumiram definitivamente um papel relevante na terapêutica anti-hipertensiva<sup>15</sup> (responsável por 40% dos "não-diuréticos" comercializados nos E.U.A em 1980, em comparação com apenas 13% em 1978)<sup>2</sup>, refletindo sua relativa eficácia associada com efeitos colaterais pouco expressivos, além de possuírem importantes vantagens sobre as demais drogas: a proteção da doença coronariana e o risco de angina, infarto miocárdio e morte súbita.<sup>3,14,16</sup>

Os mecanismos pelo qual diminuem os níveis tensionais não estão completamente elucidados, indicado pela abundância de teorias existentes, porém a mais atrativa sugere uma inibição dos  $\beta$ -receptores pré-juncionais.

Fato incontestável é que o Débito Cardíaco diminui 15 a 20%, a liberação de renina diminui cerca de 60% e o bloqueio  $\beta$ -adrenérgico central reduz a descarga simpática.<sup>4</sup>

Todas as drogas  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos possuem certas características comuns, como por exemplo a diminuição da frequência cardíaca, o efeito inotrópico negativo,

o declínio da pressão arterial, menor número de crises anginosas, o que os diferenciam são suas propriedades físicas e farmacológicas secundárias, que são a atividade simpatomimétrica intrínseca (ASI), a cardiosseletividade, a hidro- ou lipossolubilidade e atividade estabilizadora de membrana.<sup>3</sup>

Entre os efeitos colaterais arrolados para esse grupo de drogas na grande maioria mostram-se raros, efêmeros e discretos (extremidades frias, fadiga, tonturas, alterações do trânsito intestinal, insônia), contudo outros podem até mesmo contraindicar seu uso (broncoespasmo, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco e espasmo vascular)<sup>2,3e4</sup>. Recentemente observou-se nos pacientes submetidos a terapêutica, um distúrbio no perfil lipídico, evidenciado pelo aumento dos níveis de triglicerídeos plasmáticos e diminuição do HDL-Colesterol, sendo mais comum nos  $\beta$ -bloqueadores sem ASI, alterando-se menos nos  $\beta$ -bloqueadores não seletivos com ASI, os  $\beta$ -bloqueadores seletivos seriam intermediários na produção da referida alteração.<sup>2</sup>

O CELIPROLOL é um novo antagonista seletivo dos receptores adrenérgicos  $\beta_1$  com fraca propriedade de bloqueio  $\alpha_2$  e moderada atividade agonista dos  $\beta_2$ .

Este singular perfil farmacológico pode proporcionar um medicamento com possíveis vantagens clínicas, em contraste com os atuais  $\beta$ -bloqueadores disponíveis, especialmente por sua menor capacidade de provocar efeitos não desejados.



### III - CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no período de março de 1984 à março de 1986 em dezenove (19) pacientes com hipertensão leve a moderada, sem complicações orgânicas e que haviam sido submetidos previamente à monoterapia com celiprolol com dosagem variando de 200 a 600 mg durante dezesseis (16) semanas.

Estes pacientes seriam observados no transcorrer de doze (12) meses.

A população constituiu-se de 16 mulheres (84.2%) e 3 homens (15.8%), sendo 18 brancos (94.8%) e apenas 1 da raça negra (5.25%), com idade média de 54.5 anos ( $s=7,64$ ) e altura média de 1.55 metros ( $s=5.44$ ).

Obedeceu-se o seguinte protocolo: na primeira visita verificou-se a idade, sexo, altura, peso, raça, e os sinais vitais (frequência cardíaca e pressão arterial, ambos em posição supina e ortostática).

É importante ressaltar que as determinações da pressão arterial foram realizadas por três vezes consecutivas com intervalos de cinco minutos nas posições supina e ortostática e daí obtendo a média aritmética dos cifras observados. Ainda na primeira visita solicitou-se o eletrocardio



grama convencional, exame oftalmológico (fundoscopia, tonometria, lâmpada defenda), e os seguintes exames laboratoriais: determinação do hematócrito, hemoglobina, leucograma, plaquetas, cálcio, fósforo, uréia, creatinina, ácido úrico, glicose, proteínas totais, albumina, bilirrubinas, transaminase glutâmico oxalacético, fosfatase alcalina, dehidrogenase láctica, colesterol, triglicerídeos, sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, HDL-colesterol, e urinálise.

Mensalmente eram avaliados clinicamente os pacientes, determinando-se a frequência cardíaca, pressão arterial e peso segundo a metodologia descrita, reajustando-se ou não as doses conforme a resposta terapêutica.

A rotina dos exames laboratoriais, citada anteriormente, era solicitada trimestralmente assim como eletrocardiograma e exame oftalmológico.

Como critério de eficácia da droga foi usada a média da pressão arterial diastólica na posição supina; se esta média estivesse entre 95 e 114 mm Hg, o paciente seria excluído automaticamente do estudo. Eram também critérios de exclusão a presença de reações adversas intoleráveis, frequência cardíaca abaixo de 50 batimentos por minutos (b.p.m.) ou pressão arterial sistólica supina abaixo de 100 mm Hg.

A dose inicial variou de 200 mg (18 pacientes) a 400 mg (1 paciente) sendo esta dose estabelecida durante os 4 meses que permaneceram sobre estudo prévio (duplo cego).

A posologia, durante o período de estudo, seria ajustada conforme as cifras tensionais observadas, sendo a dose máxima de 600 mg. A não resposta à dose máxima implicava em exclusão do paciente da população em estudo. Durante este período nenhuma outra droga anti-hipertensiva foi utilizada nem mesmo restrição dietética.

#### IV - RESULTADOS

A análise dos resultados feita trimestralmente (designados por mês zero, três, seis, nove, doze), comparou os valores médios e desvio padrão das diferentes amostras. Como o número de pacientes variou de trimestre a trimestre, devido às exclusões impostas pelos critérios estabelecidos, necessário se fez estabelecer a correlação entre os valores médios dos pacientes que ainda se encontravam em estudo ao fim de cada análise, comparando-os apenas a seus respectivos dados nos meses em questão.

Dos 19 pacientes que iniciaram o estudo, 18 completaram os três meses (94.8%) e 14 chegaram aos 6 meses de estudo (73.7%). Aos 9 meses contava-se com 11 pacientes (57.9%), sendo que apenas 8 pacientes completaram o estudo (42.1%).

A falha terapêutica foi responsável pela exclusão do estudo de 10 pacientes (52.6%), sendo que 1 paciente (5.5%) não retornou para o acompanhamento mensal, após a 7ª visita (P.A. = 160 x 86 na posição supina e 140 x 92 na posição ortostática).

A dose terapêutica nos pacientes que concluíram o protocolo foi a seguinte: 2 pacientes recebendo 200 mg ao dia (25%), 4 pacientes com 400 mg ao dia (50%) e 2 pacient

tes recebendo 600 mg ao dia\*.

Não houveram reações adversas de vulto, devido ao uso da droga, durante o período de acompanhamento.

#### A. ANÁLISE DOS DADOS CLÍNICOS

A variação ponderal ocorrida, de 60,7 kg (s=8,5) de peso médio no início, para 61 kg (s=7,2) no final, correspondeu a um decréscimo de 0,5%.

Na posição supina a frequência cardíaca (F.C.) tendeu ao fim do estudo a elevar-se (+2.2%), no entanto na posição ortostática ocorreu discreta diminuição com relação aos valores iniciais (-3.1%), como evidenciam os gráficos A, B, E, F e os quadros I e II.

QUADRO I - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA F.C. (b.p.m.),  
posição ortostática

MESES	0		3		0		6		0		9		0		12	
Médio	76.6		77.2		77.2		80.1		81.3		83.5		80.8		78.3	
Desvio Padrão	10.9		7.7		11.7		9.4		11.8		10		14		9.8	
Variação	+0.8%				+3.8%				+2.7%				-3.1%			
nº ptes	19				16				11				8			

bpm = batimentos por minuto.

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

QUADRO II - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (b.p.m.)  
posição supina

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	68.9	71.7	69.6	73.5	72.4	73.8	72.8	74.4
Desvio Padrão	8.7	6.7	9.3	7.2	10	9.4	11.9	10.7
Variação	+4.1%		+5.6%		+1.9%		+2.2%	
nº pctes	19		16		11		8	

bpm = batimentos por minuto.

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

Quanto aos níveis tensionais, os dados mostram que a pressão arterial, sistólica e diastólica, tanto na posição supina como na ortostática tendeu a diminuir com o tempo. (Vide gráficos C,D,G e H).

\*A população referida, com 8 pacientes, foi considerada isolada para a análise desse resultado.

B. ANÁLISE DOS DADOS DOS EXAMES OFTALMOLÓGICOS

Não houveram alterações tanto na fundoscopia, como na tonometria bem como à lâmpada de fenda.

### C. ANÁLISE DOS DADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

Não houve alterações do padrão inicial nos diversos exames.

### D. ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS

#### D.1. Dados hematológicos

Os hematócritos seriados mostraram discreta elevação (2%) ao final do estudo, quando comparado com os valores médios iniciais (Vide quadro III).

QUADRO III - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DO HEMATÓCRITO (%)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	43.5	43.1	43.8	43.8	44.3	44.1	45.8	46.7
Desvio Padrão	2.9	3.0	3.2	4.6	3.8	3.5	2.9	3.1
Variação	-0.9%		0%		-0.5%		+2.0%	
nº ptes	13		12		8		6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

Houve um discreto aumento também nas dosagens da hemoglobina, 1,3% dos valores iniciais (vide quadro IV)

QUADRO IV - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA DOSAGEM  
DE HEMOGLOBINA (g/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	14.4	14.3	14.5	14.3	14.6	14.5	15.2	15.4
Desvio Padrão	1.0	1.0	1.1	1.5	1.3	1.1	1.0	1.1
Variação	-0.7%		-1.4%		-0.7%		+1.3%	
nº pctes	13		12		8		6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

O Leucograma igualmente evidenciou apenas discreto aumento (6,4%) dos valores usados como referência (Vi de quadro V).

QUADRO V- EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA LEUCOMETRIA  
(por mm<sup>3</sup>)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	6.584	6.184	6.300	6.741	6.713	6.800	7.300	7.767
Desvio Padrão	1.691	2.399	1.788	1.829	1.993	1.394	1.902	1.693
Variação	-6.1%		+7.0%		+1.3%		+6.4%	
nº ptes	13		12		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis/SC.

Documentamos do mesmo modo uma discreta ascensão do número de plaquetas ao final do estudo, perfazendo 3.2 pontos percentuais (Vide quadro VI).



QUADRO VI - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA CONTAGEM DE PLAQUETAS  
(por mm<sup>3</sup>)

MESES	0		3		0		6		0		9		0		12	
	Média	256.	500	269.	417	250.	000	249.	000	223.	500	247.	000	217.	834	224.
Desvio Padrão	57.	364	107.	110	77.	580	70.	222	71.	724	77.	565	63.	225		
Varição	+5.0%				-0.4%				+10.5%				+3.2%			
nº pctes			12				10				6				6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

#### D.2. Dados sobre os eletrólitos

Observou-se variação mínima nas dosagens de sódio (0.1%) com relação ao começo do estudo (Vide quadro VII).

QUADRO VII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE SÓDIO  
(mEq/L)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	138.1	139.0	138.6	139.2	139.3	139.0	138.3	138.5
Desvio Padrão	3.0	2.8	2.7	2.0	2.7	3.3	2.2	3.6
Variação	+0.7%		+0.4%		-0.2%		+0.1%	
nº pctes	14		11		8		6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

Verificou-se também homogeneidade nas dosagens de potássio, com ausência de variação dos valores médios ao fim do estudo (Vide quadro VIII).

## QUADRO VIII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA CALEMIA

(mEq/L)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	4.7	4.5	4.6	4.4	4.7	4.5	4.6	4.6
Desvio Padrão	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4
Variação	-4.3%		-4.3%		-4.3%		0	
nº pctes	14		12		8		6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

O percentual de diminuição da cloremia, 0,6% retratou sua ínfima variação (Vide quadro IX).

QUADRO IX - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA CLOREMIA

(mEq/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	103.9	102.5	103.6	102.6	102.0	103.8	103.6	103.0
Desvio Padrão	4.2	4.2	3.5	5.9	3.5	2.2	3.3	3.7
Variação	-1.3%		-1.0%		+1.8%		-0.6%	
nº ptes	18		12		5		5	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

A Calcemia e a fostatemia também sofreram elevação em relação aos valores iniciais, de 8,6 e 13,3% respectivamente (Vide quadro X e XI).

## QUADRO X - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA FOSFATEMIA

(mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	3.2	3.0	3.2	3.1	3.0	3.2	3.0	3.2
Desvio Padrão	0.7	0.6	0.8	0.4	0.6	0.2	0.5	0.2
Variação	-6.3%		-3.1%		+6.7%		+13.3%	
nº pctes	14		11		6		6	

9 FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

QUADRO XI - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE CÁLCIO  
(mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	9.6	9.8	9.5	9.7	9.4	9.9	9.3	10.1
Desvio Padrão	0.7	0.4	0.5	0.9	0.5	0.7	0.6	0.4
Variação	+2.1%		+2.1%		+5.3%		+8.6%	
nº pctes	13		12		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

### D.3. Dados sobre a função hepática

Averiguou-se um sensível decréscimo do valor médio da bilirrubina (21.1%), comparando-se o valor inicial e o final (Vide quadro XII).

QUADRO XII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
BILIRRUBINAS  
(mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	0.66	0.65	0.74	0.70	0.86	0.83	0.90	0.71
Desvio Padrão	0.29	0.27	0.31	0.19	0.31	0.24	0.32	0.24
Variação	-15%		-54%		-35%		-21.1%	
nº ptes	13		12		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

Decréscimo nos valores médios da transaminase glutâmica oxalacética e desidrogenase láctica, porém mais discretos, 3.1 e 7.6% respectivamente (Vide quadros XIII e XIV).

QUADRO XIII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DA  
TRANSAMINASE  
GLUTÂMICO OXALACÉTICA  
(U/ml)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	16.1	14.8	14.6	16.2	14.2	16.9	16.1	15.1
Desvio Padrão	10.0	3.1	6.0	4.2	6.8	4.5	6.5	3.8
Variação	-7.5%		+11.0%		+19.0%		-3.1%	
nº pctes	13		13		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.



QUADRO XIV - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
 - DESIDROGENASE LÁTICA TOTAL  
 (U/ml)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	167.0	214.3	175.0	216.3	157.0	104.0	157.0	145.0
Desvio Padrão	60.6	57.3	61.0	18.5	-	-	-	-
Variação	+28.3%		+23.6%		-33.8%		-7.6%	
nº pctes	4		3		1		1	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

Houve um aumento de 7.1% dos valores médios da fosfatase alcalina, quando correlacionamos os primeiros valores com o final (Vide quadro XV).

QUADRO XV - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
FOSFATASE ALCALINA  
(UI/ml)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	36.4	35.2	36.5	43.2	34.6	41.2	38.0	40.7
Desvio Padrão	10.5	11.7	10.7	11.6	11.8	13.9	9.7	14.7
Variação	-3.3%		+18.4%		+19.1%		+7.1%	
nº pctes	13		13		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

As proteínas e a albumina apresentaram um discreto aumento de seus valores médios, como observa-se nos quadros XVI e XVII.

QUADRO XVI - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DA DOSAGEM  
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

(g/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	6.71	6.51	6.51	6.92	6.39	6.70	6.53	6.65
Desvio Padrão	0.51	0.45	0.65	0.58	0.66	0.72	0.29	0.58
Variação	-3.0%		+6.3%		+4.9%		+1.8%	
nº. pctes	12		10		8		4	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

QUADRO XVII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DAS DOSAGENS DE  
 ALBUMINA SÉRICA  
 (g/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	3.55	3.56	3.52	3.74	3.50	3.69	3.78	3.80
Desvio Padrão	0.40	0.34	0.23	0.35	0.26	0.48	0.38	0.30
Variação	+0.3%		+6.3%		+5.4%		0.5%	
nº pctes	12		10		8		4	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

#### D.4. Dados sobre a função renal

Todos os parâmetros avaliados sofreram diminuição de seus valores iniciais, notadamente a uréia (-18.9%) como se comprova nos quadros XVIII, XIX, XX, e XXI.

QUADRO XVIII - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
URÉIA  
(mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	34.7	30.4	36.8	31.7	37.4	34.8	36.6	29.7
Desvio Padrão	8.0	8.5	9.7	8.2	9.5	10.4	10.7	6.3
Variação	-12.4%		-13.9%		-7.0%		-18.9%	
nº pctes	14		12		9		7	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

QUADRO XIX - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
 CREATININA SÉRICA  
 (mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	0.81	0.74	0.82	0.76	0.80	0.84	0.82	0.78
Desvio Padrão	0.15	0.18	0.15	0.19	0.16	0.13	0.16	0.15
Variação	-8.6%		-7.3%		+5.0%		-4.9%	
nº ptes	14		13		8		6	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

QUADRO XX - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DE  
 ÁCIDO ÚRICO  
 (mg/dl)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	5.1	4.5	5.2	5.2	5.4	6.1	5.8	5.2
Desvio Padrão	1.2	1.1	1.0	1.2	1.1	1.6	1.2	1.3
Variação	-11.8%		0%		+13.0%		-10.3%	
nº pctes	14		12		9		5	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.

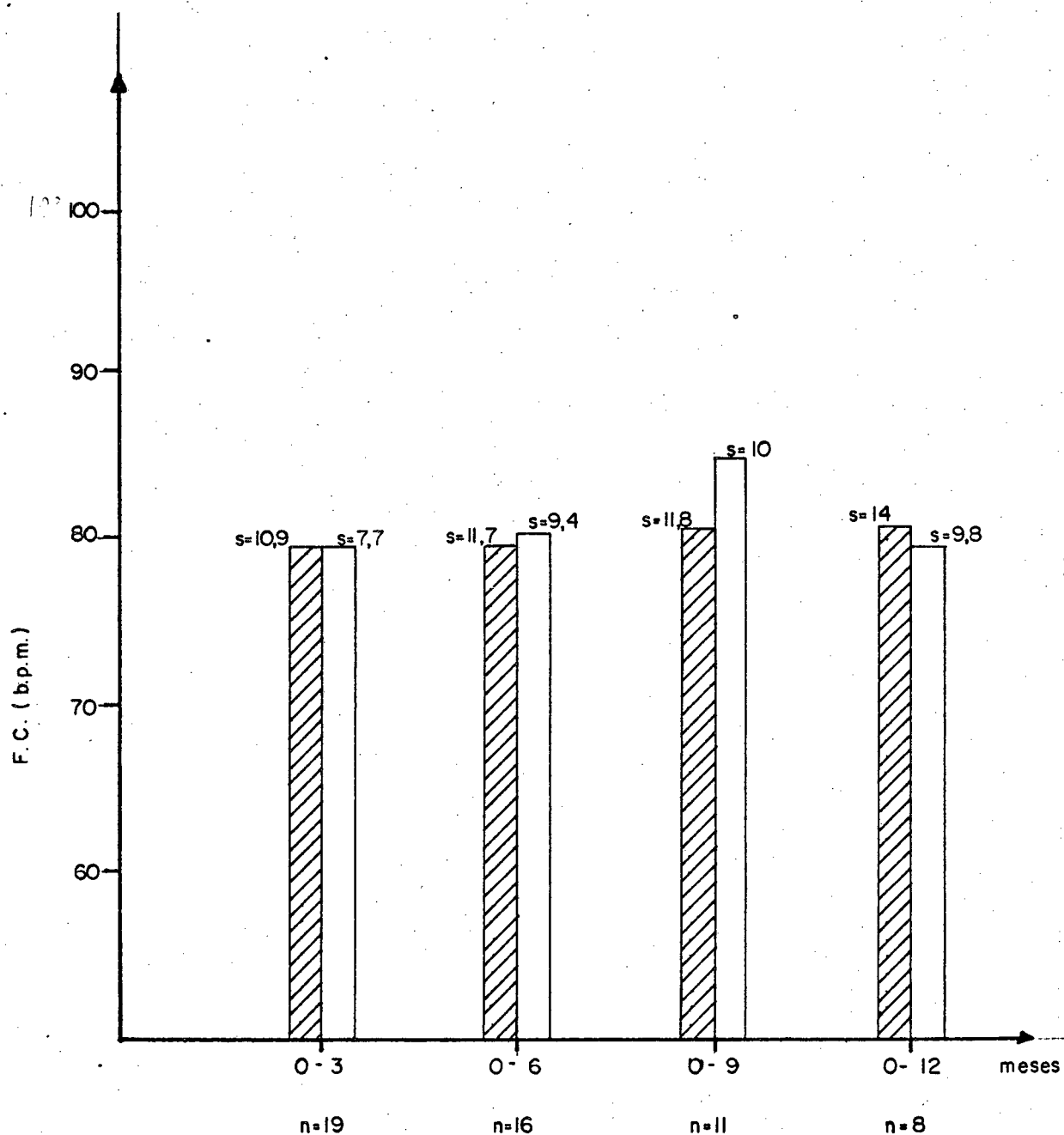
QUADRO XXI - EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DOS NÍVEIS DO  
 BICARBONATO SÉRICO  
 (mEq/L)

MESES	0	3	0	6	0	9	0	12
Média	22.9	20.5	23.2	21.0	25.2	19.4	24.8	22.1
Desvio Padrão	3.7	2.9	3.7	3.1	3.7	4.1	3.9	2.2
Variação	-10.5%		-9.5%		-23.0%		-10.9%	
nº pctes	12		11		5		5	

FONTE: Hospital Universitário - Florianópolis / SC.



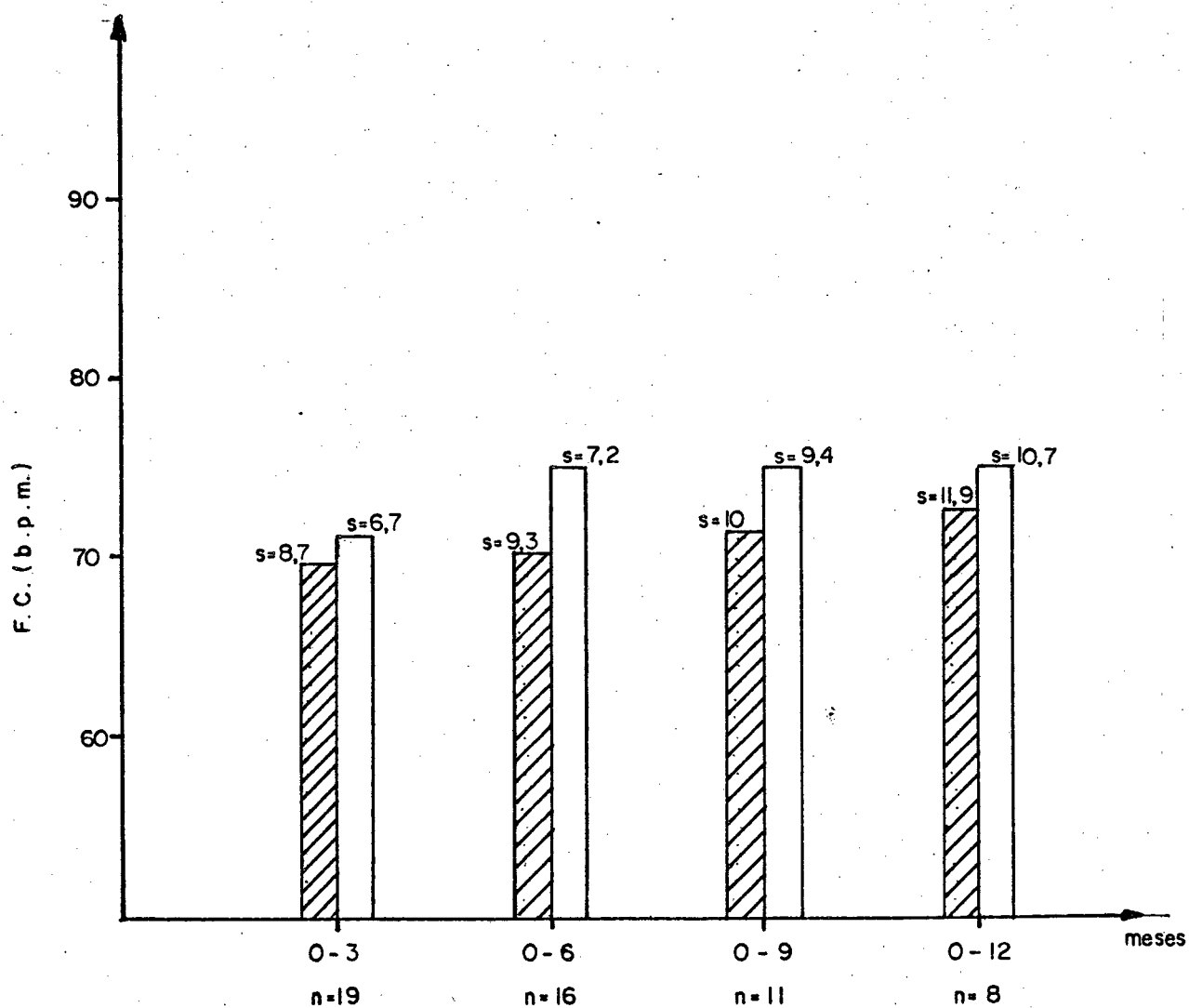
Gráfico A - Evolução trimestral da frequência cardíaca  
(Batimentos por minuto) em posição ortostática.



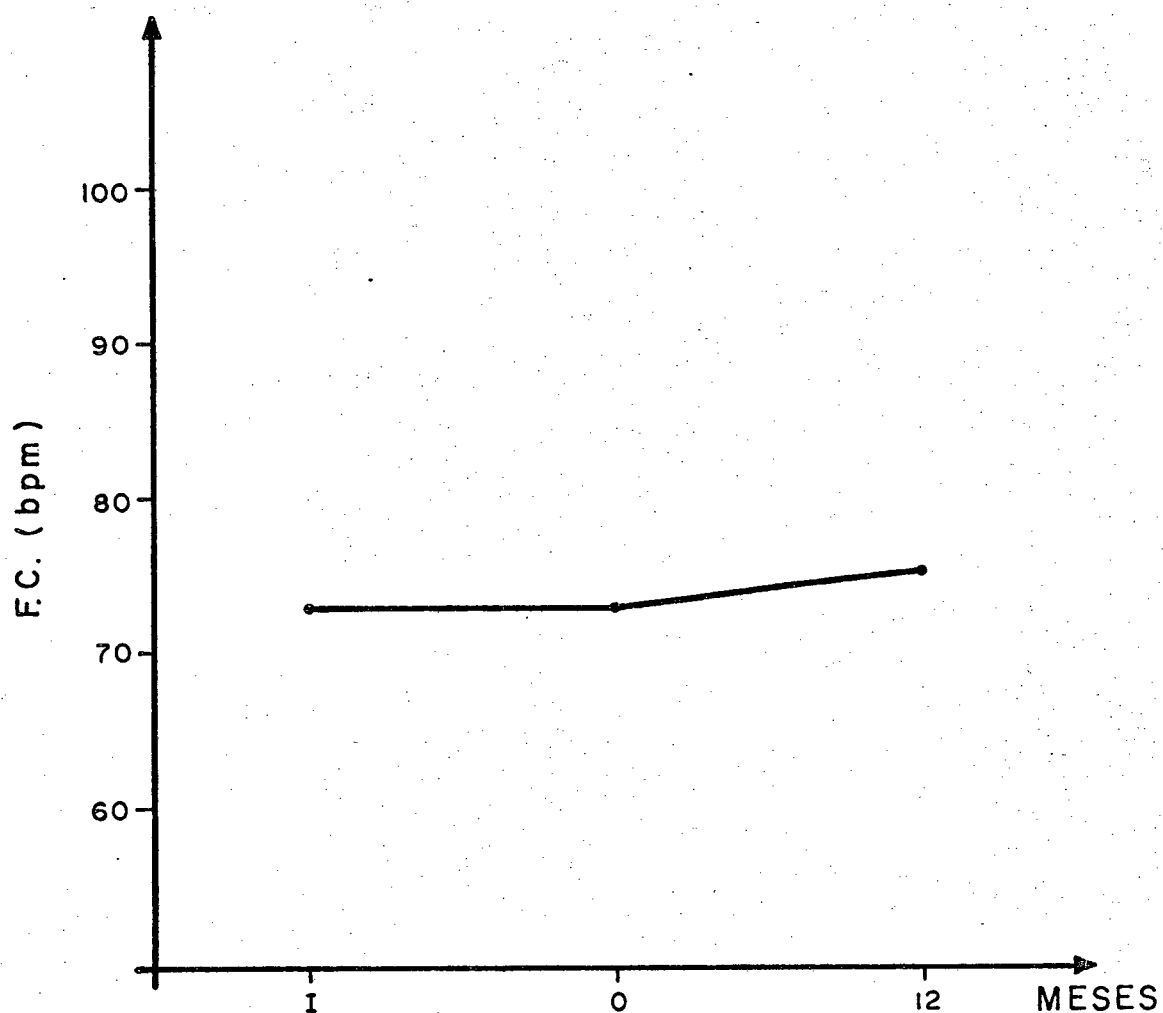
n = nº de pacientes

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

Gráfico B - Evolução trimestral da frequência cardíaca  
(Batimentos por minuto) em posição supina.



Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

**Gráfico E - Evolução da frequência cardíaca (FC) em****posição supina**

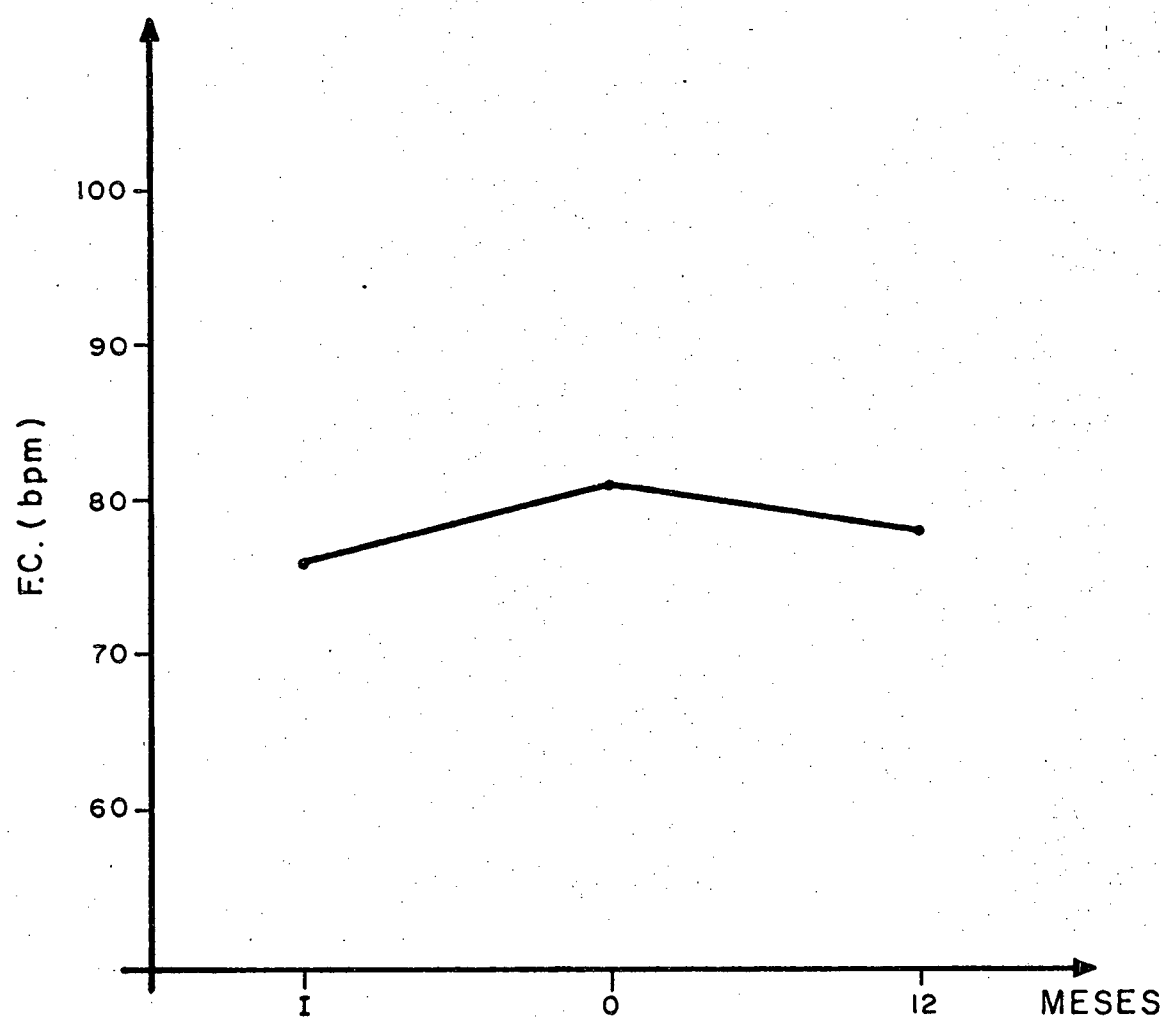
n= 8 pacientes

b.p.m.= batimentos por minuto

I= início da terapêutica

FONTE: Hospital Universitário, Florianópolis - SC

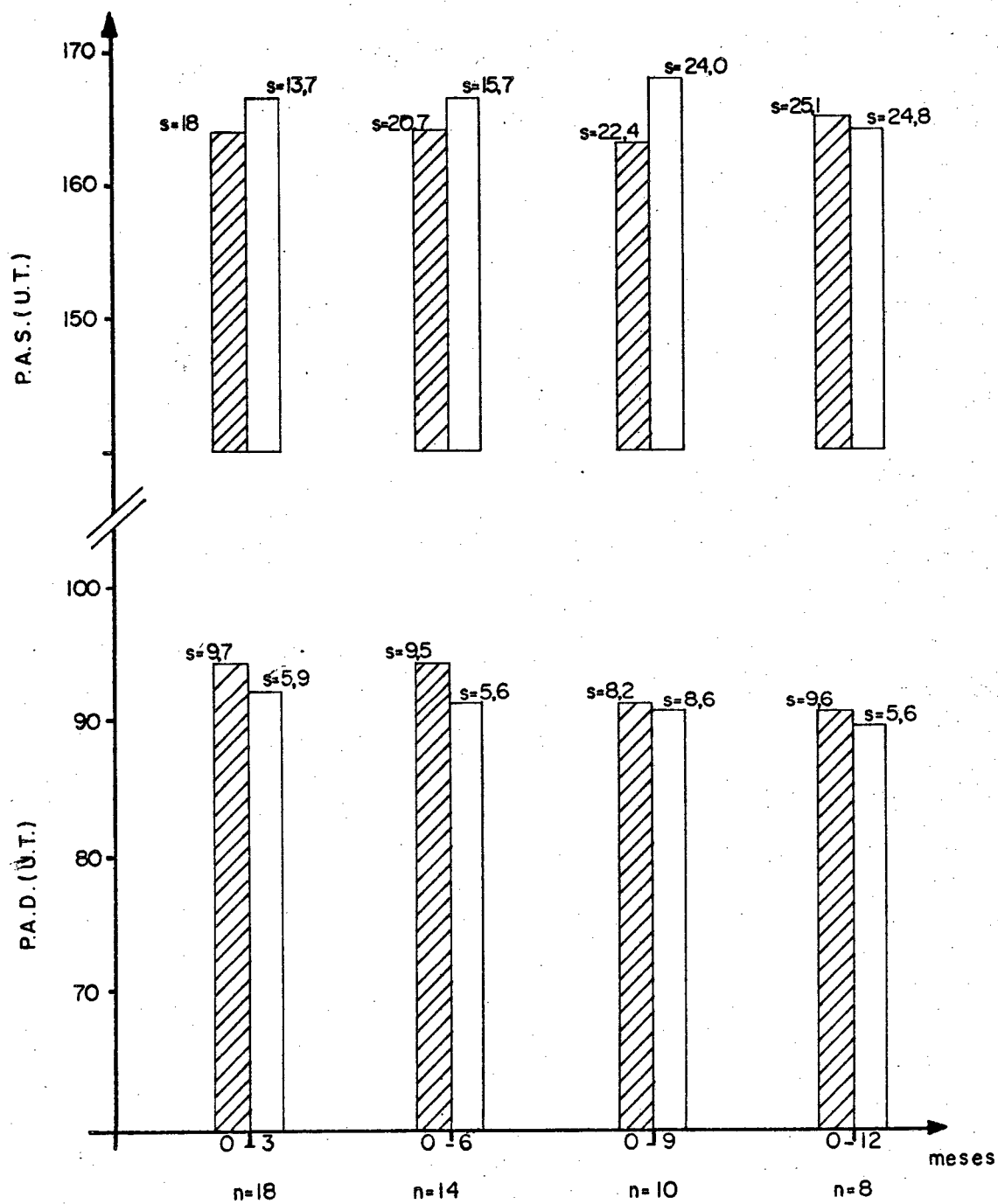
Gráfico F - Evolução da frequência cardíaca (FC) em  
posição ortostática



n= 8 pacientes  
b.p.m.= batimentos por minuto  
I= Início da terapêutica

FONTE: Hospital Universitário, Florianópolis - SC

Gráfico C - Evolução trimestral da pressão arterial  
(U.T.) em posição supina.



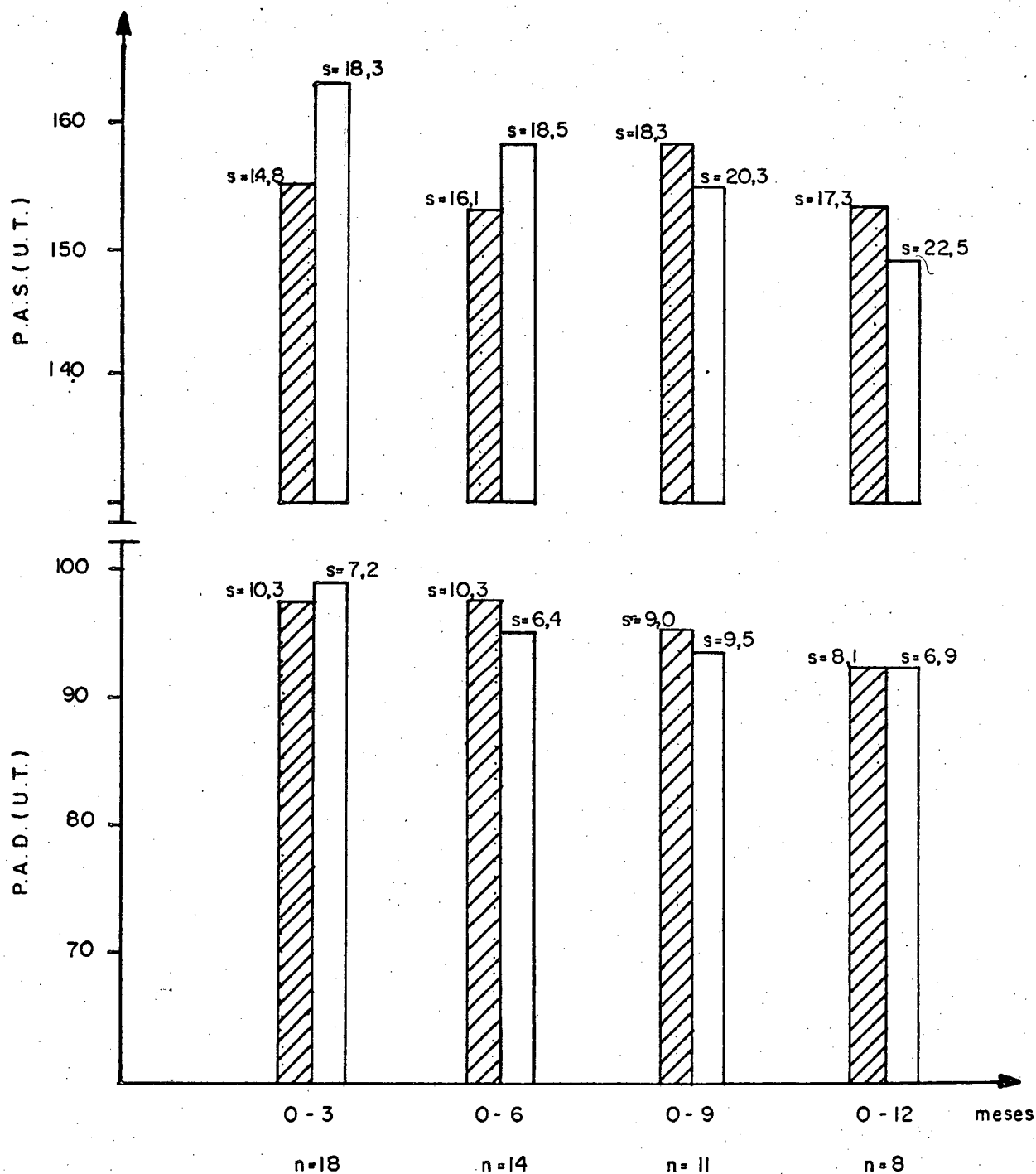
n = nº de pacientes

P.A.D. = pressão arterial sistólica

P.A.S. = pressão arterial diastólica

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

Gráfico D - Evolução trimestral dos níveis da pressão arterial (U.T.) em posição ortostática.

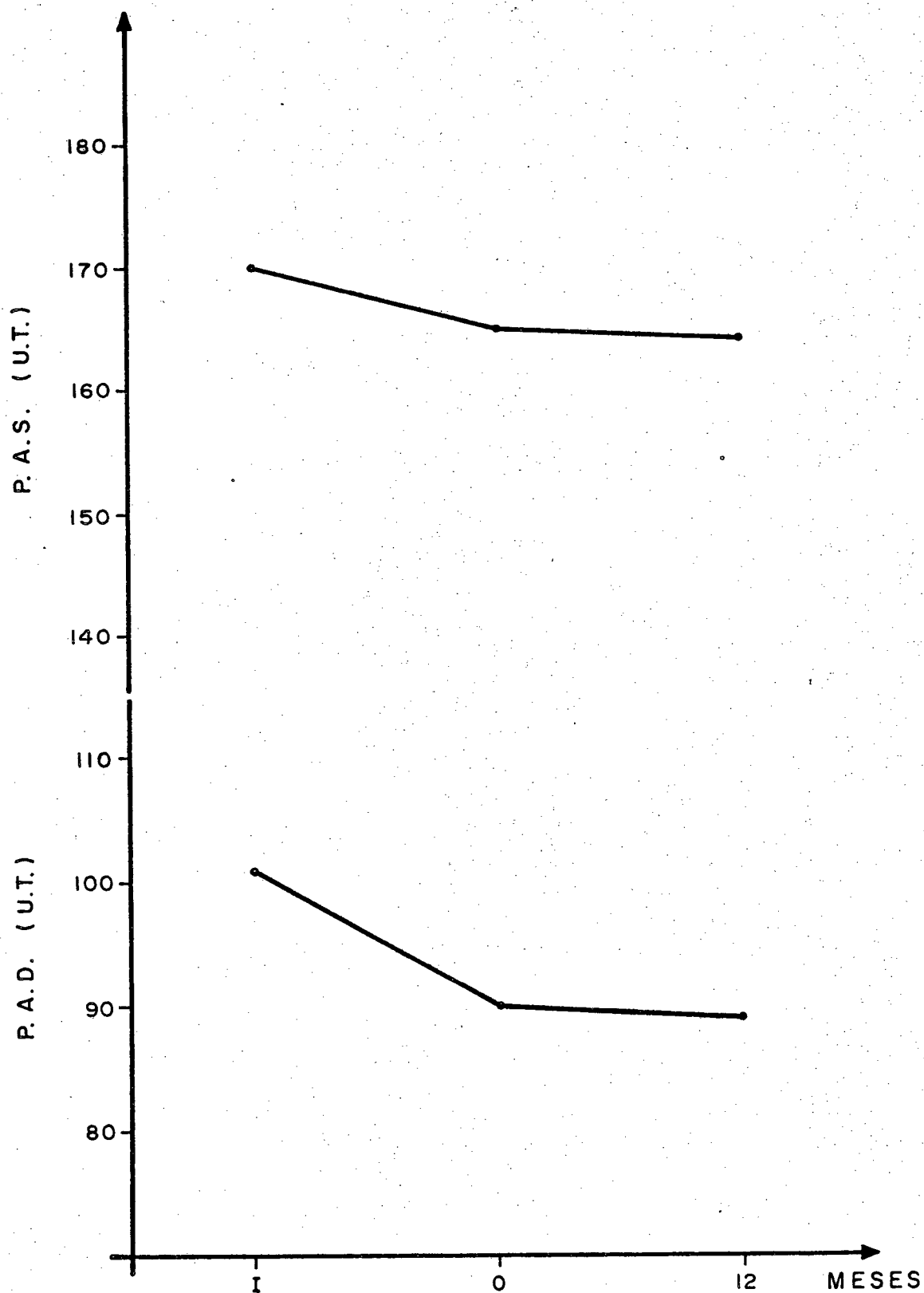


n = nº de pacientes

P.A.S. = pressão arterial sistólica

P.A.D. = pressão arterial diastólica

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

**Gráfico G - Evolução da P.A. (UT) em posição supina**

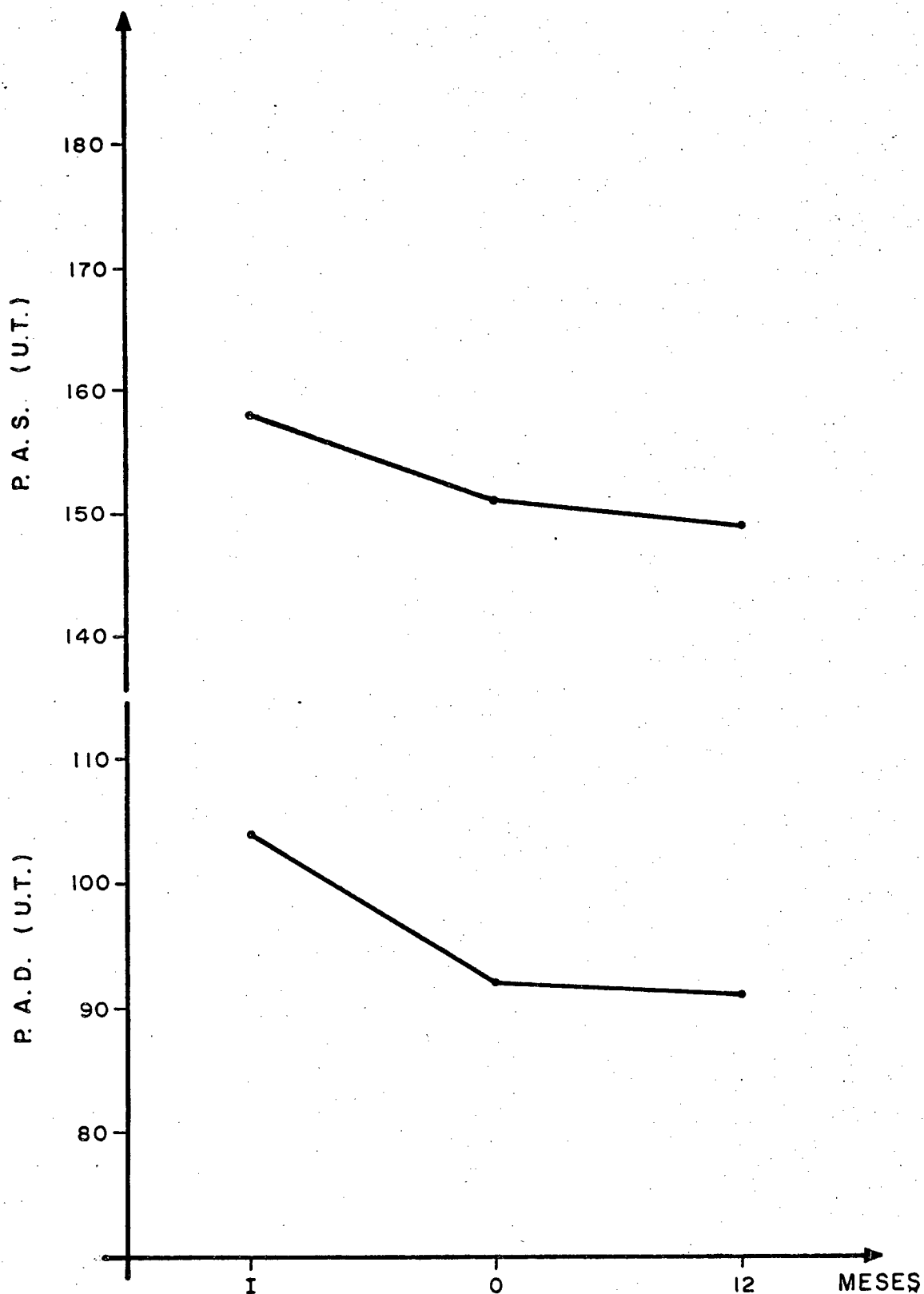
n= 8 pacientes

P.A.S.= Pressão Arterial Sistólica

P.A.D.= Pressão Arterial Diastólica

I= Início da Terapêutica

FONTE: Hospital Universitário, Florianópolis - SC

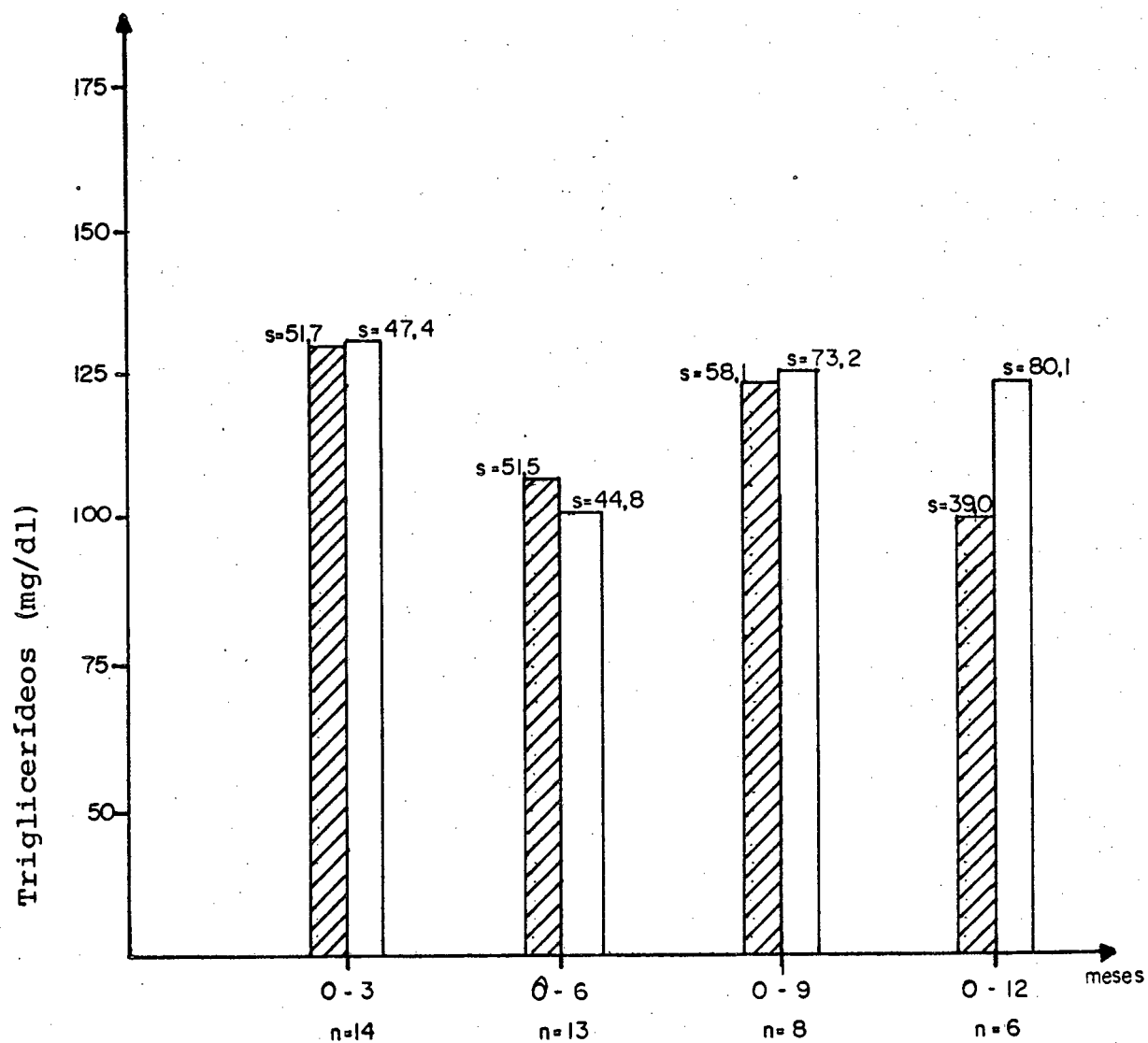
Gráfico H - Evolução da PA (UT) em posição ortostática

n= 8 pacientes  
P.A.S.= Pressão Arterial Sistólica  
P.A.D.= Pressão Arterial Diastólica  
I= Início da terapêutica

FONTE: Hospital Universitário, Florianópolis - SC



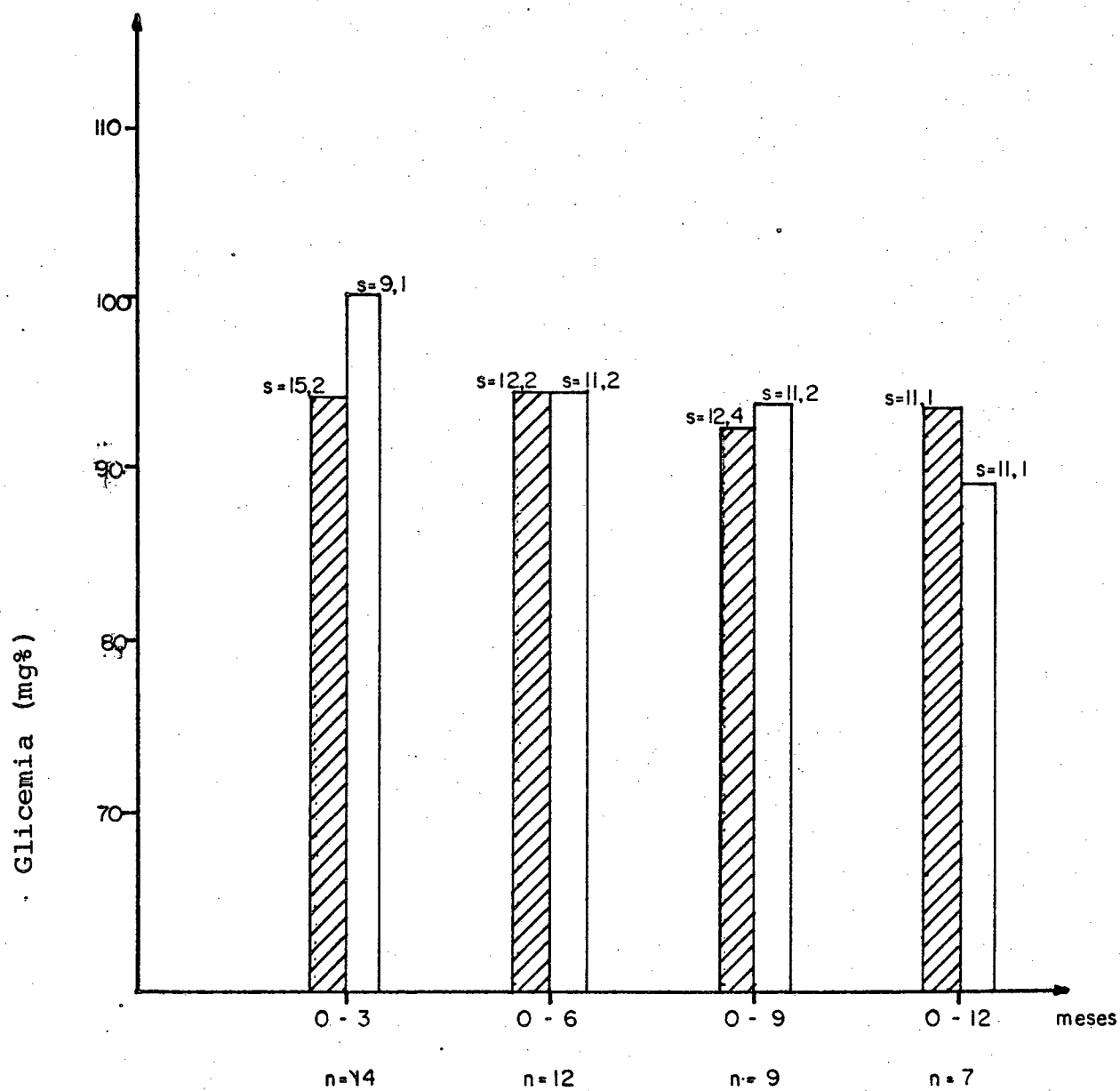
Gráfico K - Evolução Trimestral dos níveis de triglicerídeos séricos (mg/dl).



n = número de pacientes

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

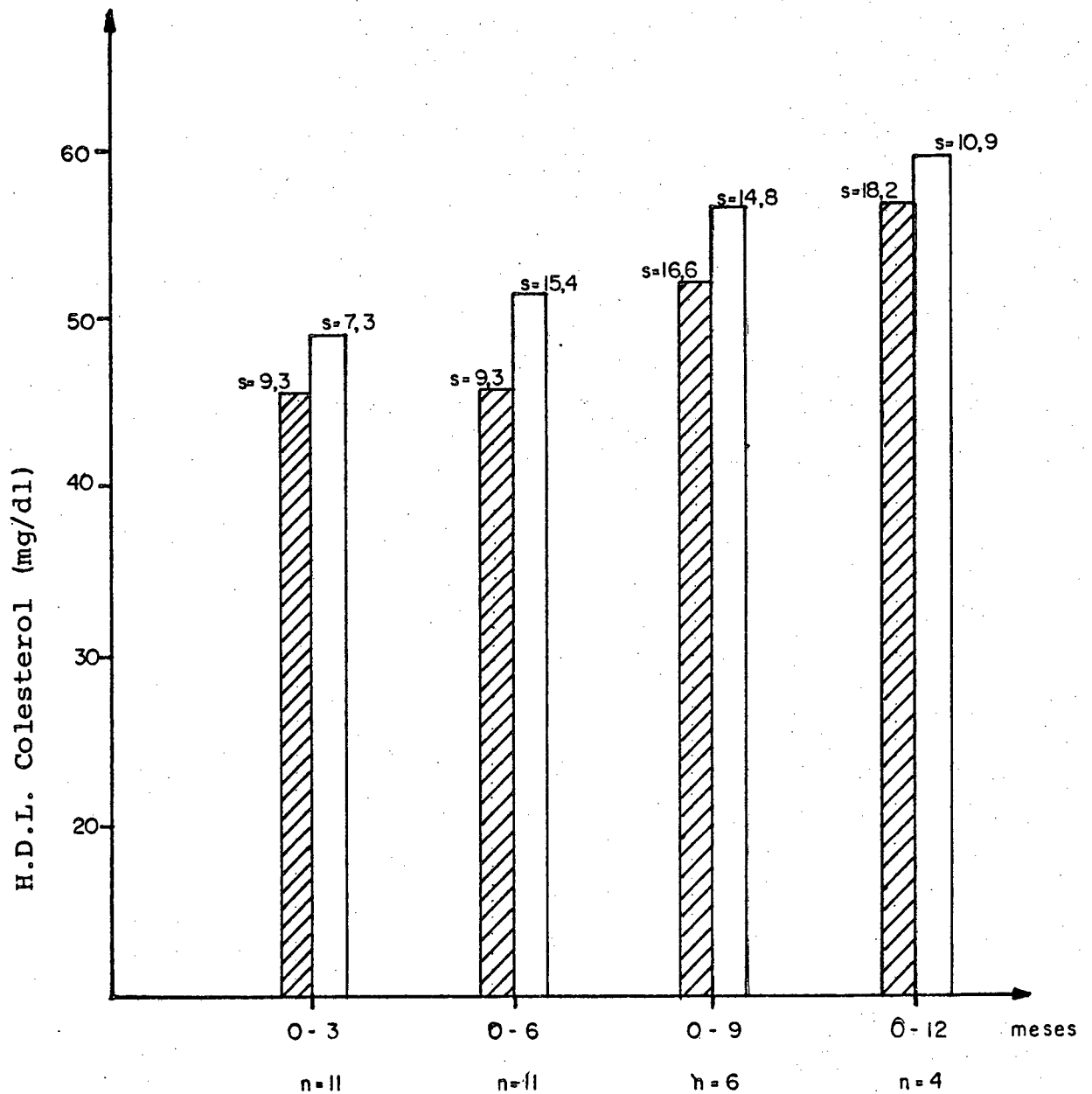
Gráfico I - Evolução trimestral dos níveis glicêmicos (mg%) em jejum.



n = nº de pacientes

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

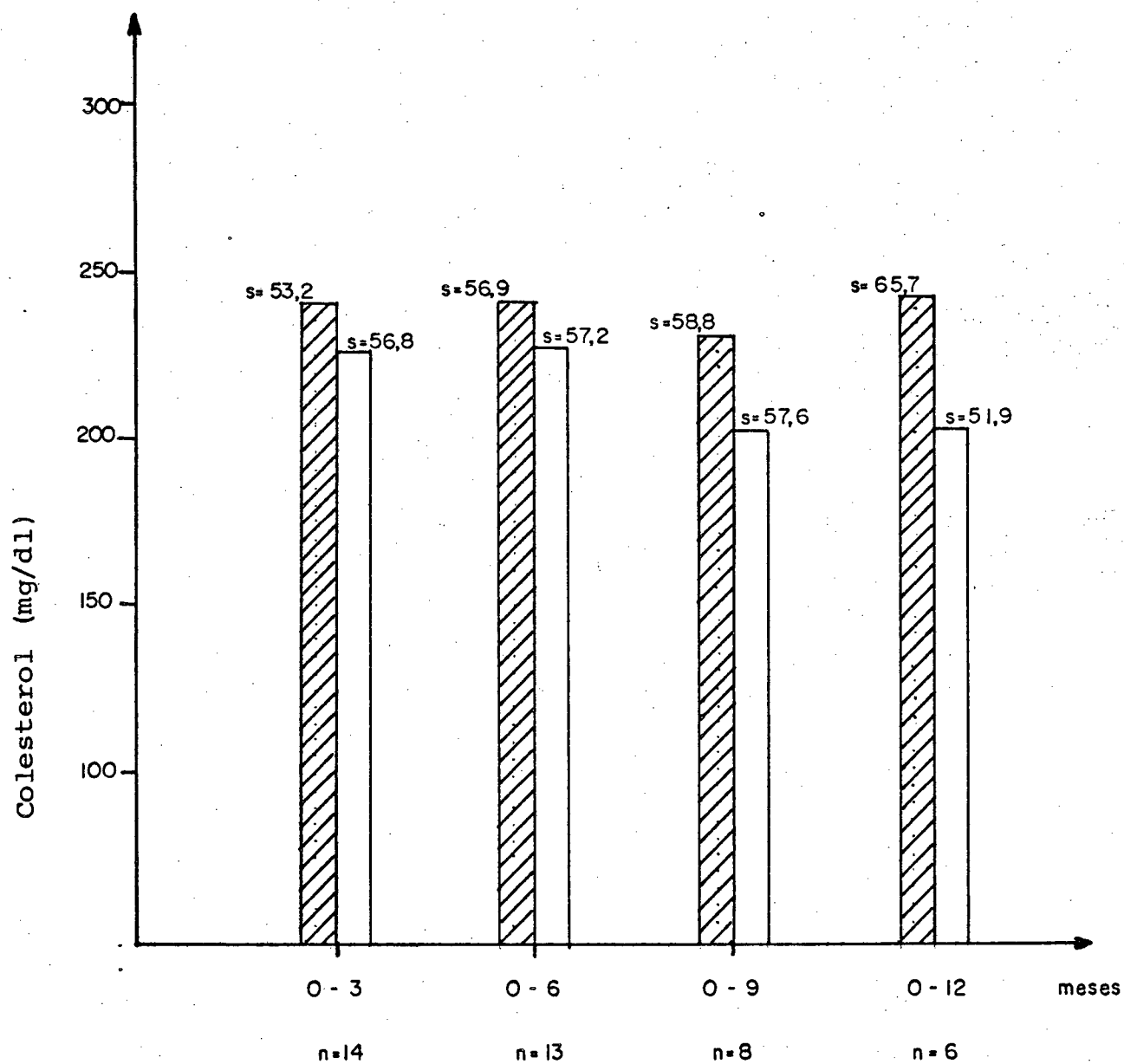
Gráfico L - Evolução trimestral dos níveis de HDL  
 Colesterol (mg/dl).



n = nº de pacientes.

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

Gráfico J - Evolução trimestral dos níveis de colesterol sérico (mg/dl).



n = nº de pacientes

Fonte: Hospital Universitário, Florianópolis - SC.

## V - DISCUSSÃO

Existem muitos trabalhos na literatura médica sobre os  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos, e não infrequentemente tomamos conhecimento de um novo fármaco dessa classe.

O Celiprolol, nos estudos preliminares, apresentou-se como uma nova e importante arma no arsenal terapêutico anti-hipertensivo, devido a seu peculiar perfil farmacológico, atuando positivamente onde os outros são contra indicados (branco espasmo, diabetes mellitus), possuindo uma eficácia comparável a dos outros  $\beta$ -bloqueadores.<sup>5 e 13</sup>

Os resultados obtidos nesse ensaio confirmaram os dados de literatura, no tocante a eficácia da droga como monoterapia, conseguindo diminuir e montar em níveis adequados, a pressão arterial de 42,1% dos nossos pacientes. A literatura refere eficácia variando de 40.5%<sup>6</sup> a 56%<sup>7</sup>.

Na nossa população ocorreu diminuição dos níveis pressóricos tanto em posição supina quanto em ortostase, mais evidente na pressão diastólica que na pressão sistólica.

Um dado a seu favor foi a posologia, 75% dos pacientes que completaram o estudo, recebiam doses não-máximas, o que sem sombra de dúvida, divisa um amplo horizonte para esse novo anti-hipertensivo.

A frequência cardíaca praticamente não sofreu alterações variando de um aumento médio de 2.2% na posição supina até uma diminuição de 3.1% de seus valores médios iniciais na posição ortostática, o que vai de encontro aos dados de literatura, que afirmam ocorrer um aumento, discreto da frequência cardíaca com baixas dosagens e com altas doses predomina a diminuição da mesma.<sup>6 e 8</sup> Esta ação parece derivar de sua leve atividade  $\beta_2$  - adrenérgica agonista.<sup>6</sup>

Um outro dado de literatura, cita ocorrer uma nítida diminuição da frequência quando esta era previamente elevada (aima de 100 b.p.m.), porém com frequências cardíacas entre 60 e 90 b.p.m. esse decréscimo não é observado.<sup>10</sup>

É importante observar que ocorreram apenas alterações mínimas nos valores do hematócrito e na hemoglobina, que aumentaram em média, de seus valores iniciais, apenas 2% e 1.3% respectivamente, fazendo coro com a literatura.<sup>10</sup>

Do mesmo modo os leucócitos e plaquetas sofreram discretas mudanças nos seus valores, aumentando 6,4% e 3.2% respectivamente, no nosso estudo, reforçando a literatura sobre essa variável.<sup>9</sup>

Na avaliação da função hepática, observamos um importante decréscimo da bilirrubinemia plasmática em nossos pacientes, diminuindo de 0.90 p/ 0.71 (valores médios), correspondendo a 2.1%. A GOT, GPT, FA e proteínas totais sofreram alterações discretas, sendo que a LDH, pela escassez

de dados ficou com sua análise prejudicada, porém dos valores obtidos, todos encontravam-se dentro da faixa de normalidade. Todos esses fatos estão documentados na literatura.<sup>9, 10 e 12.</sup>

Dos dados de avaliação da função renal, observa-se que a creatinina sofreu ínfimas variações, porém a uréia, sofreu uma diminuição importante (18.9%) ao longo do período de estudo, traduzindo uma menor interação da droga com este órgão.

A avaliação dos eletrólitos mostrou que sódio, potássio e cloro não sofreram alterações com o uso da medicação, apresentando variações compatíveis com a normalidade. O bicarbonato apresentou diminuição de seus valores médios durante todo o período da terapêutica, chegando ao final com 10.9% a menos, porém mantendo-se dentro dos limites da normalidade.

A calcemia e a fosfatemia elevaram suas médias em 8.6 e 13.3% respectivamente ao concluírem seu período de estudo.

Do exposto depende-se que não existe influência direta da medicação sobre esses elementos, como por exemplo os diuréticos<sup>3</sup>, como documenta a literatura.<sup>9 e 10</sup>

A glicemia diminuiu discretamente (2.7%) nos doze meses de seguimento, dado este que não ressoa com a literatura, esperando elevações para o uso dessa droga.<sup>10</sup> O triglicérides aumentaram significativamente, 23.8% mas na lite

ratura disponível existem relatos com experiências evidenciando a ausência de alterações.<sup>9</sup>

A alteração mais importante quanto aos exames laboratoriais é sem dúvida o colesterol que diminuiu 15.4%, porcentagem esta idêntica a medicações específicas para hipercolesterolemia,<sup>4</sup> sendo uma grande vantagem sobre os outros  $\beta$ -bloqueadores,<sup>2</sup> e <sup>4</sup> e sem dúvida um dos mais importantes dados sobre esta nova substância.

Nesta mesma linha, outro resultado que vem a ser mais uma vantagem do celiprolol é em aumentar os níveis sanguíneos de HDL - colesterol neste referido trabalho aumentou 5.8%, fato já bem documentado pela literatura.<sup>11</sup>

É importante ressaltar que não houveram reações adversas ao emprego da droga.

Embora estudos mais amplos necessitem ser realizados, sem dúvida o futuro reserva um importante papel para esse jovem  $\beta$ -bloqueador.



## VI - CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos sobre as ações e modificações na bioquímica do sangue, podemos concluir que:

1º) O celiprolol mostrou-se seguro nas dosagens apresentados e com eficácia semelhante aos demais -bloqueadores na hipertensão leve a moderada;

2º) Seus efeitos adversos parecem ser infreqüentes, e possivelmente não relacionados com as doses terapêuticas habituais;

3º) A freqüência cardíaca não costuma apresentar alterações importantes para mais ou menos na dosagens avaliados;

4º) Sua ação sobre a lipemia diminuindo os níveis séricos de colesterol e aumentando os de HDL-colesterol (diminuindo a relação colesterol/HDL-colesterol), apresenta-se como benefício adicional à terapêutica anti-hipertensiva, na prevenção da doença aterosclerótica;

5º) Parece não haver comprometimento renal, hepático, dos elementos sangüíneos e dos eletrólitos plasmáticos com o uso da medicação;

6º) A glicemia no decorrer da análise tendeu a diminuir com o uso da medicação (2.7%).

## VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) WEINER, N. Substâncias que inibem os nervos adrenérgicos e bloqueiam os receptores adrenérgicos. In: - GOODMAN, A.G. et. al. As bases farmacológicas da terapêutica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983 v.1, Cap.9 p. 157-87.
- 2) EPSTEIN, M & OSTER, J.R. Tratamento farmacológico da hipertensão. In: - . Hipertensão. 1.ed. Rio de Janeiro. Discos CBS, 1985, v.2., cap. 6, p. 63-105.
- 3) KAPLAN, N.M. Hipertensão sistêmica: tratamento. In: - BRAUNWALD, E. Tratamento de Medicina Cardiovascular. 1. ed. São Paulo, Roca, 1986, cap. 27, p. 1-23.
- 4) GUNNELLS JT., J.C. et. al. Tratamento da hipertensão sistêmica. In: - HURST, J.W. et. al. O Coração, artérias e veias. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara. Koogan, 1981. v.2, cap. 73, p. 1472-92.
- 5) ROSENTHAL, F. et. al. A comparison of Celiprolol and Atenolol in the treatment of hypertension. British Journal of Clinical Practice, 39 (6 Suppl. 40) 76-7, Jun. 1985.

- 6) STUMPE, K. et. al. A comparison of Celiprolol and atenolol in the treatment of hypertension: A Placebo controlled double blind study. British Journal of Clinical Practice, 39 (6 Suppl. 40) 73-5, Jun., 1985.
- 7) CAPONE, P. & MAYOL, R. A comparative study of Celiprolol and Placebo in the treatment of hypertension. British Journal of Clinical Practice, 39 (6 Suppl. 40) 65-9, Jun. 1985.
- 8) LEARY, P., MAYOL, R., CARONE. P. A comparison of Celi - prolol and propranolol in the treatment of hypertension in one hundred and seventy - nine subjects. British Journal of Clinical Practice, 39 (6 Suppl. 40) 70 - 2 , Jun., 1985.
- 9) REVLON HEALTH CARE GROUP (RHC - 5.320 A) Effect of Celi - prolol and hexoprenoline on the Biochemical Parameters in conscious dogs. Metabolism and Biochemical Parameters. Biochemical Profile - English translation of a German original, 23-9, 1981.
- 10) REVLON HEALTH CARE GROUP (RHC - 5.320 A) Intrinsic Activity of Celiprolol and the effect of Celiprolol on the Action of Isoproterenol on Blood Lactate, Plasma Unesterified Fatty Acids (UFA) and Blood Glucose levels in rats - Metabolism and Biochemical Parameters. Biochemical Profile - English translation of a German original, 23 - 9, 1981.

- 11) HITZENBERGER, G. - The effects of the beta-adrenoceptor blocking agent, celiprolol, on blood lipids. British Journal of Clinical Practice, 39 (6 Suppl. 40): 85 - 7, Jun., 1985.
- 12) REVLON HEALTH CARE GROUP (RHC - 5.320 A) Pilot study in 11 cases - Antihypertensive Action-Clinical Trials - English translation of a German original, 99 - 112, 1981.
- 13) REVLON HEALTH CARE GROUP (RHC - 5.320 A) Double-Blind Study against Pindilol - Trial in hyperkinetic heart syndrome Clinical trials - English translation of a German original, 98 - 112, 1981.
- 14) MULTICENTRE INTERNATIONAL STUDY: Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoreceptor blockade using proctolol. Br. Med. J., 3:735-740, 1975.
- 15) AHLQUIST, R.P. Present State of alpha and beta adrenergic drugs III Beta blocking agents. Am. Heart. 93 (1): 111-120, 1977.
- 16) ROBISON, C. et. al. Haemodynamic effects of atenolol in patients with coronary artery disease. Br. Heart J., 40 (1): 22-28, 1978.

**TCC  
UFSC  
CM  
0109**

**Ex.1**

N.Cham. TCC UFSC CM 0109  
Autor: Jacobowski, Antônio  
Título: Celeprolol : um novo beta-bloqu



972807263

Ac. 253304

Ex.1 UFSC BSCCSM