

L. A. F. Candau *
L. S. M. Pereira *
C. Scherr *

Estudo comparativo entre as associações da clortalidona com o verapamil e o metoprolol na hipertensão arterial: avaliação por cicloergometria

Vinte e cinco pacientes participaram de estudo aberto comparativo entre o uso do verapamil e do metoprolol associados à clortalidona no tratamento da hipertensão arterial de grau leve ou moderado.

O prazo de uso de cada esquema medicamentoso foi de 15 dias, sendo a avaliação terapêutica realizada por análise da curva de pressão arterial nos testes cicloergométricos, feitos ao final de cada etapa. No início da fase de testes e entre o uso de cada associação decorreram 15 dias sem uso de qualquer droga.

Tanto o verapamil quanto o metoprolol, associados à clortalidona, revelaram eficácia terapêutica em 100% dos casos, com normalização não só da pressão arterial basal como dos valores de esforço em normais de 70% dos casos.

Pouco significativa foi a diferença entre a ação dos dois esquemas terapêuticos, variando apenas o comportamento da frequência cardíaca e a presença de parafeitos próprios.

O avanço dos estudos epidemiológicos e a precocidade no diagnóstico da hipertensão arterial indicam ao médico a necessidade de tratamento adequado dos hipertensos.

O futuro desses indivíduos, ainda com níveis tensionais pouco elevados, dependerão essencialmente da utilização adequada de todos os recursos terapêuticos disponíveis.

Por ser extremamente variável a resposta individual às diferentes drogas, é importante que novas associações medicamentosas sejam estudadas para opção de tratamento.

O objetivo deste trabalho é avaliar, através da cicloergometria, os efeitos das associações clortalidona-verapamil * e clortalidona-metoprolol, na hipertensão arterial

Material e métodos

Selecionamos 25 portadores de hipertensão arterial essencial, todos do sexo masculino, com idades variáveis de 34 a 62 anos, média de 47 (tabela I).

Doze pacientes não tinham ainda sido submetidos a qualquer tratamento anti-hipertensivo. Nos demais, os níveis tensionais não se normalizaram com o uso isolado de diuréticos.

Dez pacientes apresentavam queixas sugestivas de do-

ença hipertensa: cefaléia, vertigem e limitação de capacidade física. Os demais eram assintomáticos. Nenhum paciente referia dor precordial típica ou apresentava sintomas ou sinais que sugerissem a presença de insuficiência coronariana, ou qualquer outra doença cardiovascular que pudesse contra-indicar a realização de testes ergométrico ou prejudicar sua análise. Um paciente era portador de diabetes, compensado em uso de dieta e 250 mg diários de clorpropamida. Não houve registro de outras entidades nosológicas na série dos casos.

De acordo com seu quadro clínico e exames complementares realizados, a totalidade dos casos foi incluída nos graus iniciais da doença hipertensiva, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (tab. I).

Os testes ergométricos realizados obedeceram ao protocolo de Astrand para bicicleta ergométrica, alterado de forma a permitir aumentos de carga de 25 watts a cada 3 minutos.

Durante todo o teste foi registrado o traçado eletrocardiográfico em derivação semelhante a V5. A pressão arterial foi medida a cada 3 minutos durante o esforço e a cada minuto após o esforço, até o 10.º minuto de repouso, pelo método externo usual na artéria umeral. Foram analisados, também, os desníveis do segmento de ST e a ocorrência de arritmias.

* Dilacoron 120 mg AP ® - Knoll S/A Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Trabalho realizado no Hospital Nossa Senhora das Vitórias e Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro - RJ.

* Médico do Serviço de Cardiologia.

Tabela I - Dados referente aos indivíduos que compõem a casuística.

Nome	Idade	Sexo	ECG	RX (área cardíaca)	Grau de hipertensão
A.A.V.	35	M	SVE	N	II
A.B.S.	39	M	SVE	N	II
C.F.S.	56	M	SVE	HVE	II
C.L.	57	M	SVE, BRE 1.º	AA	II
D.C.	55	M	N	N	I
E.B.C.	57	M	N	AA	II
G.S.N.	49	M	SVE	AA	II
H.M.C.	43	M	N	N	I
H.G.F.	55	M	SVE	N	II (diab)
I.B.G.	43	M	N	N	I
I.A.S.	38	M	SVE	N	II
J.G.M.	47	M	N	N	I
J.V.P.	62	M	N	AA	II
J.B.	53	M	HBAE, BRD 1.º	AA	II
J.B.	51	M	N	N	I
J.P.C.	47	M	N	N	I
L.N.D.C.	37	M	HBAE,SVE	HVE	II
L.S.L.	52	M	N	N	I
L.A.F.	43	M	SVE, EV	N	II
L.A.S.	34	M	N	N	I
N.C.P.	50	M	N	N	I
N.O.S.	35	M	HBAE	N	II
R.S.M.	48	M	SVE	N	II
V.M.	47	M	SVE	AA	II
W.G.F.	52	M	N	AA	II

N - normal; SVE - sobrecarga ventricular esquerda; BRE - bloqueio de ramo esquerdo; BRD - bloqueio de ramo direito; HBAE - hemibloqueio anterior esquerdo do feixe de His; HVE - hipertrofia ventricular esquerda; AA - alongamento aórtico; Diab - diabetes; I e II - hipertensão arterial graus I e II (OMS).

A seqüência de eventos no plano de pesquisa foi a seguinte: após período mínimo de 30 dias sem uso de qualquer medicação anti-hipertensiva, realizou-se o 1.º teste ergométrico, caracterizando-se então o quadro hipertensivo.

Em seguida os pacientes fizeram uso de clortalidona associada aleatoriamente ao verapamil ou ao metoprolol durante duas semanas e foram submetidos ao 2.º teste ergométrico.

Após período de 14 dias sem uso de medicação, realizou-se o 3.º teste e ao término de duas semanas de uso da medicação alternativa, encerrou-se a pesquisa com a realização do 4.º teste.

Em todos os testes de cada paciente, atingiu-se a mesma carga máxima de esforço, como condição essencial para o estudo comparativo entre os mesmos, embora tal carga pudesse variar de paciente para paciente. Uma vez que duas provas foram realizadas sem uso de medicação, utilizamos para análise a média dos valores dessas duas provas.

O verapamil foi utilizado na dose diária de 360 mg dividida em três tomadas, por via oral de 120 mg (liberação retardada) às principais refeições e o metoprolol na dose de 200 mg ao dia, divididos em duas tomadas de 100 mg, também às refeições. A clortalidona foi administrada na dose de 50 mg diários para os pacientes que tinham pressão arterial diastólica basal igual ou maior que 100 mm Hg e 25 mg diários para aqueles que alcançavam valores de 100 a 110 mm Hg, sempre em tomada oral única na 1.ª refeição do dia. Acrescentamos suplemento de 90 mg de KCl diários por via oral, durante todo o período de uso das drogas.

Ao longo das 8 semanas de observação os pacientes foram revistos semanalmente e anotados: níveis tensionais basais, evolução do quadro clínico e eventuais paraefeitos

dos medicamentos.

As variáveis medidas foram utilizadas para duas confrontações básicas: 1) comparação de cada esquema terapêutico com os testes sem uso de medicação; 2) comparação dos esquemas terapêuticos entre si.

Os valores de pressão arterial e frequência cardíaca foram submetidos a estudo estatístico, utilizando-se o teste t de Student para diferenças entre as médias, tendo-se estabelecido como limite máximo de significância estatística $p < 0,01$.

Resultados

Os resultados estão expostos nas tabelas II, III, IV e V.

Na tabela II, foram consideradas normalizadas as curvas tensionais em que os valores diastólicos não igualavam ou excediam em qualquer momento a cifra de 100 mm Hg. Em relação à pressão sistólica, julgou-se dentro dos limites normais a ascensão máxima de 10 mm Hg a cada estágio a partir de nível basal nunca superior a 140 mm Hg.

No período de esforço os valores assinalados referem-se à média das medidas com 50, 100 e 150 watts de carga e no repouso pós-esforço aos registros do 2.º, 6.º e 10.º minutos (tabela III).

Em 5 casos (20%) dos testes sem uso de medicação registrou-se alteração isquêmica do traçado eletrocardiográfico, consistindo de desnível patológico do segmento ST na derivação utilizada (CV5). Esse desnível não ultrapassou 1,5 mm em nenhuma fase dos testes anormais. Não foram observados traçados compatíveis com isquemia miocárdica em nenhuma das provas realizadas com uso de medicação.

As arritmias assinaladas na tabela VI limitaram-se às extrasístoles supraventriculares ou ventriculares isoladas e ao bloqueio A-V de 1.º grau, com espaço P-R máximo de 0-28s.

Nenhum dos parafiteos relacionados na tabela VII obri-
gou à suspensão do uso das drogas ou modificação dos

esquemas terapêuticos, desaparecendo alguns dias após
a intensificação do tratamento.

Tabela II - Resultados obtidos com as diferentes associações.

Pressão arterial	Verapamil/clortalidona		Metropolol/ clortalidona	
	sistólica	diastólica	sistólica	diastólica
normalizada	18 casos (72%)	18 casos (72%)	20 casos (80%)	18 casos (72%)
reduzida	7 casos (28%)	7 casos (28%)	5 casos (20%)	7 casos (28%)

Tabela III - Percentual de redução da pressão arterial com as diferentes associações.

Pressão arterial		Verapamil/ clortalidona	Metropolol/clortalidona
sistólica	basal	15,9%	19,6%
	esforço	17,0%	20,7%
	repouso	15,8%	17,6%
diastólica	basal	14,8%	17,6%
	esforço	15,2%	14,2%
	repouso	15,7%	13,5%
média		15,7%	17,2%

Tabela IV - Percentual de redução da frequência cardíaca com as diferentes associações.

Frequência cardíaca	Verapamil/clortalidona	Metropolol/clortalidona
Basal	9,3%	18,7%
Esforço	9,4%	22,7%
Repouso	7,5%	19,8%
Média	8,7%	20,4%

Tabela V - Resultados do estudo estatístico realizado.

Variáveis			Comparação Basal/ Verapamil	Comparação basal/ metoprolol	Comparação Verapamil/ metoprolol
Pressão arterial sistólica	Basal		P < 0,001	P < 0,001	NS
	Esforço	50 w	P < 0,001	P < 0,001	NS
		100w	P < 0,001	P < 0,001	NS
		150W	P < 0,01	P < 0,001	NS
	Repouso	2'	P < 0,001	P < 0,001	NS
		6'	P < 0,001	P < 0,001	NS
		10'	P < 0,001	P < 0,001	NS
Pressão arterial diastólica	Basal		P < 0,001	P < 0,001	NS
	Esforço	50 w	P < 0,001	P < 0,001	NS
		100w	P < 0,001	P < 0,001	NS
		150w	P < 0,01	P < 0,01	NS
	Repouso	2'	P < 0,001	P < 0,001	NS
		6'	P < 0,001	P < 0,001	NS
		10'	P < 0,001	P < 0,001	NS
Frequência cardíaca	Basal		NS	F < 0,01	P < 0 01
	Esforço	50 w	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
		100w	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,001
		150w	NS	P < 0,001	P < 0,001
	Repouso	2'	NS	P < 0,001	P < 0,001
		6'	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,01
		10'	NS	P < 0,001	P < 0,001

Tabela VI - Arritmias no período basal e durante o uso das medicações.

Tipos e arritmia	Basal	Verapamil/clortalidona	Metropolol/clortalidona
Supraventriculares	2	-	4
Ventriculares	7	5	4
Distúrbios AV	-	2	1
Totais	9 (36%)	7 (28%)	9 (36%)

Tabela VII - Para efeitos observados durante o uso das diferentes associações.

Para efeitos	verapamil/ clortalidona	metoprolol/ clortalidona
Astenia/ fraqueza muscular	2	-
Obstipação	2	-
Cefaléia	2	2
Vertigem	-	2
Palpitação	-	1
Totais	7 (28%)	5 (20%)

Comentários

A associação de diuréticos a bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento da hipertensão, não controlada com o uso isolado de qualquer dessas drogas, é de utilização corrente na prática médica e inúmeros são os estudos realizados a esse respeito ¹.

A clortalidona, derivado da ftalimidina, é o diurético mais largamente empregado no tratamento da hipertensão, uma vez que sua prolongada vida média, em torno de 40 horas, facilita a realização de esquemas terapêuticos a longo prazo ^{1,2}. Está incluída no grupo dos diuréticos tiazídicos por ter similarmente sua ação localizada no segmento diluente cortical ^{1,2}. Possui ação diurética moderada, através da diminuição da volemia, do débito cardíaco e da resistência vascular periférica ¹. Esse último efeito seria obtido por eliminação do Na⁺ em excesso, acumulado na camada muscular da parede das arteríolas, que conduziria à vasodilatação ¹. O efeito sobre a volemia e débito cardíaco tenderia a desaparecer com o uso prolongado da droga, mantendo-se entretanto sua ação hipotensora ¹. É um medicamento usualmente bem tolerado, embora espoliador de Na⁺ e K⁺ ^{1,2}.

O tartarato de metoprolol foi o primeiro bloqueador beta-adrenérgico a ser apresentado como alternativa ao uso do propranolol ³, com vantagem de ser cardiosseletivo, ou seja, ter propriedade de atuar preferencialmente sobre os receptores beta-1 (lipólise e cardioestimulação) em comparação aos receptores beta-2 (broncodilatação e vasodilatação), de acordo com os estudos de Lands e col. ³⁻⁶. Apesar das dúvidas ainda existentes e da mudança de conceitos sobre a atuação seletiva dos bloqueadores beta-adrenérgicos, uma vez que essa característica parece estar ligada exclusivamente às dosagens empregadas, o uso clínico do metoprolol parece mais conveniente que o do propranolol na hipertensão arterial ³.

Como os demais bloqueadores beta-adrenérgicos, o metoprolol atua diminuindo o débito cardíaco através da ação sobre o cronotropismo e o inotropismo miocárdico, reduzindo a atividade simpática e a liberação plasmática de renina.

Os antagonistas do cálcio atuam de forma competitiva com esse íon nos canais de transporte através da membrana celular ⁷. Assim, modificam o acoplamento eletromecânico não só das células miocárdicas como também das células da camada muscular da parede das arteríolas ^{7,8}. Como conseqüência, obtêm-se queda do consumo de O₂ miocárdico, com pouca ou nenhuma ação sobre débito cardíaco, e diminuição da resistência vascular

periférica, principal razão da propriedade hipotensora dessas drogas ^{7,8}.

Entre os antagonistas do cálcio de uso clínico, o verapamil é o que apresenta maior atuação sobre a pressão arterial. Aos mecanismos já estabelecidos para essa ação, soma-se a propriedade de diminuir a reabsorção de Na⁺ ao nível renal por provável vasodilatação aferente e efeito tubular direto, com conseqüente aumento da diurese ^{9,10}.

Visando a caracterizar melhor a ação hipotensora das associações da clortalidona com o metoprolol ou com o verapamil, utilizamos a comparação das curvas de pressão arterial na cicloergometria. Essa escolha foi feita, principalmente, pela extrema reprodutibilidade do comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial, ao longo de testes ergométricos seriados, e à possibilidade de análise dos fenômenos envolvidos na adaptação fisiológica ao esforço. Por essa razão, retiramos da pesquisa os indivíduos que, embora apresentassem pressão arterial basal acima dos limites normais, tendiam precocemente a normalizar os valores diastólicos através da vasodilatação periférica no esforço, ou seja, aqueles que mantinham atuantes os mecanismos básicos de vasorregulação. Recusamos, também, aqueles pacientes cuja pressão arterial sistólica sofria aumentos iguais ou menores que 10 mm Hg por estágio desenvolvido, uma vez que tais valores podem ser considerados limítrofes na caracterização da resposta hipertensa sistólica.

É compreensível que o grupo de pacientes escolhidos incluísse apenas portadores de hipertensão leve ou moderada, com diastólica basal nunca superior a 120 mm Hg, pois não só a segurança dos testes como sua interpretação seria prejudicada, caso os hipertensos em fase mais agravada da doença fossem estudados por esse método.

Ainda, procuramos não levar esses indivíduos a graus extremos de esforço, para facilitar a uniformização da carga máxima de todos os testes do mesmo paciente a afastar fenômenos de esgotamento que pudessem interferir nas curvas pressóricas.

Na análise dos resultados, chama inicialmente atenção a semelhança das curvas de pressão arterial com e sem uso de medicação (gráf.1), mostrando que, na realidade, nenhum dos esquemas terapêutico modificou intrinsecamente o comportamento da pressão arterial nesse grupo de hipertensos. Não ocorreu diminuição diastólica mais precoce ou qualquer outra mudança no formato das curvas que indicasse alteração primária dos mecanismos envolvidos no controle da pressão arterial. Ocorreu,

isto sim, nítida e constante diminuição nos valores médios sistólicos e diastólicos na ordem de 10 a 20%, variável nos diversos momentos dos testes (tab. III).

Uma vez que nos graus iniciais de desenvolvimento da doença hipertensiva os valores da pressão arterial se situaram justamente 5 a 20% acima dos limites normais, essa

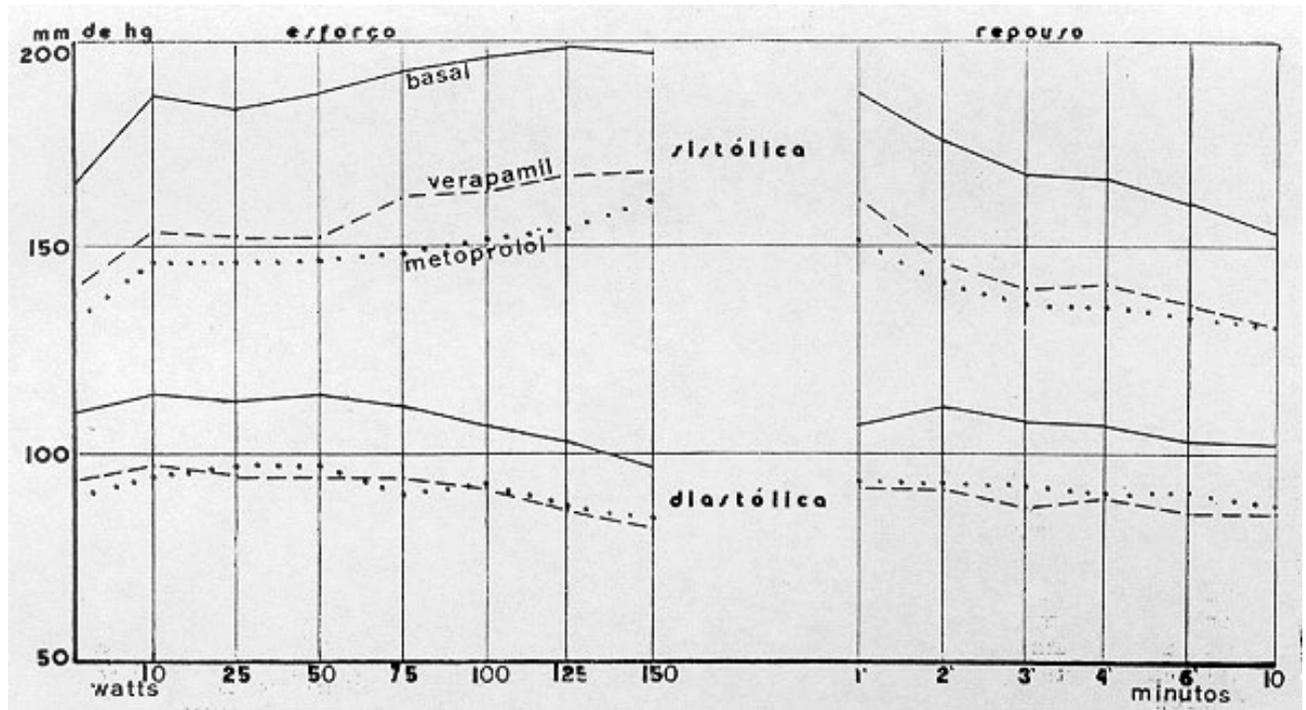


Gráfico 1 - Variação da pressão arterial. Ambos os medicamentos mantiveram o formato da curva, alterando-se apenas os valores basais.

redução foi suficiente para normalizar a pressão arterial em 70 a 80% dos casos (tab. II). Nos demais pacientes, essa redução possibilitou apenas a diminuição, mas não a normalização das curvas de pressão arterial. Resta a ser verificado se o uso dessas substâncias por prazos mais longos, possibilitariam, também nestes pacientes, o controle total da hipertensão. É válido observar que nenhum dos pacientes deixou de ser beneficiado por um ou outro esquema de medicação e que 56% dos pacientes tiveram sua pressão arterial normalizada com ambos os esquemas.

Embora a análise estatística da comparação verapamil metoprolol não tenha sido significativa a nível de $p < 0,01$ (tab. V), o metoprolol mostrou efeito mais nítido sobre a pressão arterial sistólica, suplantando em valores absolutos o verapamil. Isso não ocorreu em relação à pressão diastólica: os valores se confundem e em dados momentos há impressão de melhor ação do verapamil (gráf. 1). Tal fato poderia ser atribuído à maior vasodilatação periférica provocada pelo antagonista do cálcio^{8,11} e ao efeito do bloqueador beta-adrenérgico sobre o débito cardíaco^{3,4}.

O comportamento da frequência cardíaca foi o esperado em relação à ação das drogas. Também aqui não houve modificação no aspecto das curvas nos diferentes testes (gráf. 2). Houve diminuição discreta dos valores medidos com o verapamil e mais acentuada com o metoprolol (tab. IV).

Em relação às demais variáveis estudadas, a presença de ST esquêmico de pequena magnitude ocorreu em cerca de 30% dos casos de hipertensão arterial sem comprome-

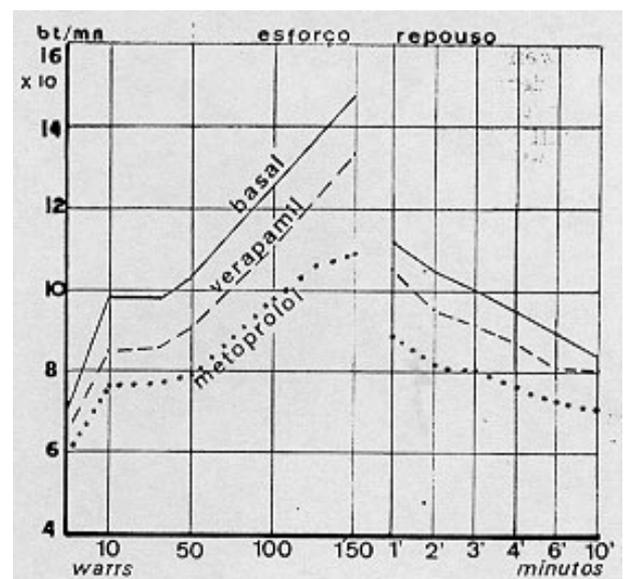


Gráfico 2 - Variação da frequência cardíaca. O metoprolol provocou diminuição maior que o verapamil, sem modificar o formato da curva.

timento coronariano concomitante, refletindo apenas alterações de contração no músculo cardíaco hipertrofiado face à barreira arterial. Ambos os medicamentos seriam capazes de atuar nesse particular, por sua ação sobre contratilidade miocárdica^{3,7,12}.

Em relação às arritmias diagnosticadas, vale comentar a presença dos distúrbios de con-

dução A-V (tab. VI). Trabalhos anteriores, utilizando doses idênticas ou maiores de verapamil, assimilaram a ocorrência de distúrbios de condução A-V de 1.º grau (prolongamento isolado de espaço P-R) e mesmo de dissociação A-V em percentuais variáveis de 10 a 30% dos casos, não usualmente acompanhados de sintomas e tendem a regredir com a taquigrafia fisiológica do esforço e com a suspensão do uso do medicamento. Esse efeito também ocorre com a utilização dos bloqueadores beta-adrenérgicos, embora em menor frequência e intensidade². Em nosso estudo, o prolongamento do espaço P-R ocorreu em dois casos, alcançando 0,28 e 0,24. No 1.º caso o paciente já apresentava P-R de 0,20 s no ECG basal e também o metoprolol prolongou o P-R até 0,22s. Em nenhum dos casos essa alteração foi acompanhada de quadro clínico e houve regressão imediata aos valores iniciais após a suspensão das drogas.

Os paraefeitos relatados (tab. VII) já foram assinalados anteriormente como inerentes ao uso de tais drogas e poderiam excepcionalmente contra-indicar seu emprego em pacientes predispostos^{2,3,8,9}.

Concluindo, podemos dizer que a associação da clortalidona com o metoprolol ou o verapamil é recurso altamente válido na terapêutica da hipertensão arterial de grau leve ou moderado, proporcionando normalização tensional na maior parte dos casos, mesmo nas condições adversas do esforço.

Summary

Twenty-five patients suffering from mild or moderate arterial hypertension were selected for a clinical research program in which verapamil or metoprolol were used in association with chlorthalidone.

Each drug combination was given for fifteen days and the arterial pressure was measured during exercise stress tests performed after these periods.

The patients used no medication for fifteen days prior to the first test as well as between the two treatment periods with metoprolol/chlorthalidone or verapamil/chlorthalidone.

In all patients verapamil and propranolol association with chlorthalidone lowered the pressure levels, and in more than 70% of the cases the arterial pressure was within normal limits during the stress tests.

There was a significant difference between the hypotensive effect of verapamil and metoprolol combinations.

The difference between these drugs appeared only in concern with the heart rate and with the presence of side effects.

Referências

1. Albanesi, F. M., F.º; Benchimol, A. B. e col. - Estudo multicêntrico com a associação oxprenolo/clortalidona na hipertensão arterial essencial. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 409, 1980.
2. Batlouni, M. - Efeitos colaterais dos medicamentos anti-hipertensivos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 315, 1979.
3. Kock-Weser, J. - Metoprolol - *N. Engl. J. Med.* 301: 698, 1979.
4. Formgren, H. - The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br. Med. J. Cl. Pharmacol.* 3: 1007, 1976.
5. Barba, J. H.; Adams-Strump, B. J. J.; Hayes, B. - Relatório preliminar de uma comparação duplo-cega do metoprolol e atenolol no tratamento da hipertensão discreta e moderada. Relatório de pesquisa realizada na Unidade de Pesquisa Clínica Astra - Edinburgh 1979.
6. Lands, A. M.; Arnold, A.; McAuliff, J. P. et al. - Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597, 1967.
7. Fleckenstein, A. - Controle do metabolismo do miocárdio com verapamil. *Arzneimit-Forsch.* 20/1970/796 Aulendorf i. Wurt 1317.
8. Greenberg, S.; Wilson, W. R. - Verapamil: a nonspecific antagonist of peripheral vascular reactivity. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 266, 1974.
9. Freitas, A. M. R. F.; Francischetti, E. A.; Cardoso, M. S.; Abraham, R.; Menezes, C. R. N.; Bruni E. J.; Silva, D. M. C.; Mazza, Z. C. - Uso do verapamil no controle da crise vascular hipertensiva e efeitos sobre as concentrações de sódio e potássio urinário e atividade da renina plasmática. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 1) 101, 1978.
10. MacLaughlin, M.; Aires, M. M.; Malnic, G. - Efeito do verapamil em diferentes parâmetros da função renal. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 335, 1979.
11. Serafini, P. C.; Petracco, A.; Viçosa, H. M. Jr.; Costa, L. C. - Efeito hipotensor do verapamil na pré-eclâmpsia grave. Estudo preliminar. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 57, 1979.
12. Studart, P. C. e col. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. Repercussão sobre a performance ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979. associações.