

Antonio S. Sbissa \*  
 Loisiane A. Sbissa \*\*  
 Aducio L. Thiesen \*\*\*  
 João N. Zunino \*\*\*\*

## METILDOPA: ESTUDO DOS EFEITOS ANTI-HIPERTENSIVOS E REDUTOR DA RENINA, EM REPOUSO E APÓS EXERCÍCIO

*Foram estudados 19 pacientes com hipertensão arterial essencial durante 14 semanas. Após "wash out", permaneceram 11 semanas medicados com metildopa em doses diárias de 500 a 1500 mg. Foram dosadas a aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática (ARP), no início e final do período de tratamento. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram medidas semanalmente e também no início e final do período, após esforço (50 w/15 min).*

*Houve diminuição significativa da dosagem da aldosterona plasmática ( $p < 0,001$ ) e também diminuição significativa na ARP ( $p < 0,05$ ) após deambulação, mas não significativa em repouso e decúbito. Apenas a PAD decresceu significativamente com esforço ( $p < 0,001$ ). A PAS ( $p < 0,01$ ) e a PAD ( $p < 0,001$ ) diminuíram significativamente após o tratamento.*

Tem sido demonstrado ser metildopa \* uma droga que reduz a pressão arterial na posição supina e erecta com vantagens hemodinâmicas sobre vários outros compostos disponíveis<sup>1</sup>, como a não diminuição do débito cardíaco e do fluxo renal. Diminui a resistência periférica to tal e a renina plasmática<sup>2,3</sup>; e possivelmente "corrige a hipertrofia miocárdica"<sup>4</sup>.

Até o presente não há uma explicação simples para o efeito da metildopa. A teoria de um falso "neurotransmissor" tem sido sugerida e refutada e acredita-se que a descarboxilação da metildopa no sistema nervoso central seja um pré-requisito para o seu efeito anti-hipertensivo<sup>5-9</sup>.

O propósito deste trabalho é estudar, em pacientes hipertensos, a atividade redutora da renina no plasma determinada pelo fármaco, bem como o seu efeito anti-hipertensivo em repouso e durante o exercício físico.

\* alfa-metildihidroxifenilamina cedida por Merck, Sharp & Dohme.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi limitado para pacientes em seguimento ambulatorial, de ambos os sexos, entre as idades de 31 e 60 anos (média de 47,7). Todos portadores de hipertensão arte-

rial "essencial", de acordo com os critérios habituais de investigação e com pressão arterial diastólica, na terceira semana do estudo, entre 96 e 115 mm Hg.

Foram estudados 19 pacientes, 9 do sexo masculino e 10 do feminino. Foram excluídos os portadores de hipertensão complicada ou secundária, de qualquer natureza; portadores de outras doenças circulatórias, insuficiência coronária, vascular encefálica; hepatopatia ou qualquer outra patologia com comprometimento sistêmico. Também foram excluídos indivíduos com sensibilidade prévia à metildopa, com teste Coombs positivo ou história de anemia hemolítica. Não entraram no estudo pacientes que estivessem tratados há menos de um mês com outras drogas, até a administração do medicamento.

O estudo foi dividido em três partes, com um período básico de observação, com duração de três semanas, durante o qual foi documentada a pressão arterial não tratada. Seguiu-se um período de titulação, no qual os pacientes foram tratados por três semanas para determinar a posologia ótima de metildopa duas vezes ao dia. A dose inicial foi de 500 mg ao dia dividida em duas tomadas, com um aumento progressivo até 1500 mg. Finalmente houve um período de manutenção, no qual os pacientes foram observados durante oito semanas. Ne-

\* alfa-metildihidroxifenilamina cedida por Merck Sharp & Dohme.

\* Professor-Titular da Universidade Federal de Santa Catarina.

\*\* Médico da Cardioclínica.

\*\*\* Mestre em Ciências pela U.F.R.J.

\*\*\*\* Especialista em Patologia Clínica pela S.B.P.C.

nhuma outra droga foi administrada simultaneamente.

A pressão arterial foi medida com os pacientes em decúbito dorsal e, durante os testes no cicloergômetro, nos pacientes sentados no aparelho. O manguito foi colocado o mais alto possível no braço. No presente estudo, não foram tomadas medidas no antebraço. Um mínimo de duas verificações foram consideradas em cada observação. A pressão sistólica foi assinalada com o aparecimento dos ruídos (fase 1 de Korotkoff) e a pressão diastólica com o desaparecimento dos mesmos (fase 5 de Korotkoff).

A pressão arterial também foi medida antes e no pico de exercício com carga de 50 watts, durante cinco minutos, no cicloergômetro. Esses testes foram realizados na 3.<sup>a</sup> e 14.<sup>a</sup> semanas. Nessas etapas também foram feitos os seguintes exames de laboratório: hematócrito, hemograma, contagem de plaquetas, teste de Coombs; dosagem de creatinina sérica, fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas; exame padrão de urina; radiografias de tórax; eletrocardiograma.

Antes do início do período de manutenção foram realizadas dosagens de renina e aldosterona no plasma. A colheita para dosagem de renina foi feita em decúbito e em repouso e também após deambulação.

As determinações dos níveis plasmáticos de aldosterona e renina foram efetuadas por técnica rádio-imunológica, utilizando-se angiotensina I e aldosterona marcadas com <sup>125</sup>I e demais reagentes que constituem o conjunto para determinação. Após o procedimento técnico, recomendado pelo fabricante, com o auxílio de um contador de cintilações de iodeto de sódio ativado ao tálio [NaI (Tl)] com discriminador de energia, escalímetro digital com eletrônica associada, contamos tanto as amostras padrões como as desconhecidas, determinadas em duplicadas, por tempo nunca inferior a três minutos, com o objetivo de minimizar os erros inerentes às contagens que nunca foram inferiores a 10.000 cpm. Como controle de qualidade foram utilizados os padrões P<sub>1</sub>, P<sub>3</sub> e P<sub>5</sub>, que em ambas as dosagens hormonais foram repetidos entre os testes desconhecidos com intervalo de cinco ensaios e entre as bateladas.

Na análise estatística dos achados, a comparação entre as médias foi efetuada pelo teste t de Student.

## RESULTADOS

A pressão arterial sistólica (PAS), da 3.<sup>a</sup> para a 14.<sup>a</sup> semana diminuiu em 13 casos (76,5%), permaneceu inalterada em 3 (17,5%) e aumentou em 1 caso (6%). A pressão arterial diastólica (PAD), nestas duas etapas do controle, diminuiu em 13 casos (76,5%), permaneceu inalterada em 3 (17,5%) e aumentou em 1 caso (6%). A maior diferença entre a PAS no início da administração da droga, para o final do estudo foi de 40 mm Hg; da mesma forma a PAD.

No início do estudo, antes do período de wash out" (1.<sup>a</sup> semana) a média da PAS foi de 172,1 mm Hg; na 3.<sup>a</sup> semana antes da administração foi de 174,2 mm Hg (mais 1,2%). A média da PAS na 14.<sup>a</sup> semana após a adminis-

tração de metildopa foi de 156,9 mm Hg (menos 10,8% em relação à 3.<sup>a</sup> semana).

No início do estudo (1.<sup>a</sup> semana) a média da PAD foi de 100,5 mm. Hg; na 3.<sup>a</sup> semana, antes da administração de metildopa foi de 101,1 mm Hg (mais 1%). A média da PAD na 14.<sup>a</sup> semana após a administração de metildopa foi de 89,7 mm Hg (menos 11,2% em relação à 3.<sup>a</sup> semana) - figura 1.

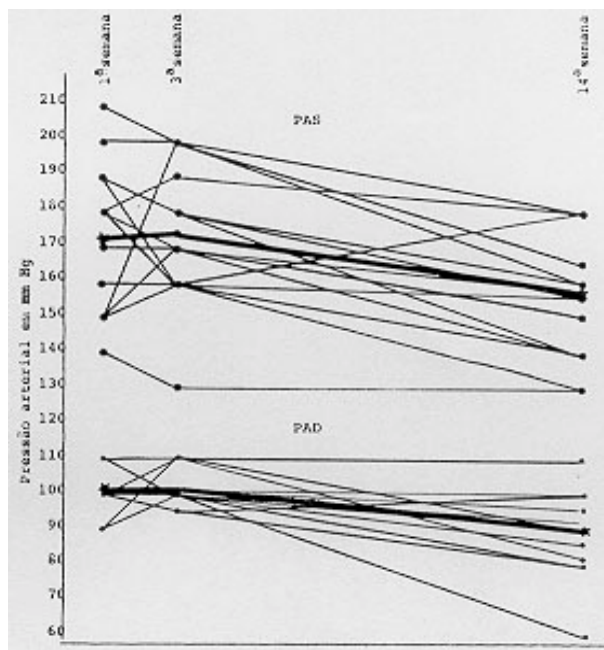


Fig. 1 - Valores da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) no início do estudo, após três semanas sem medicação e no final de onze semanas do tratamento com metildopa.

Com esforço, no cicloergômetro, (50w/5 min) antes da administração de metildopa, a PAS prévia ao esforço em relação à PAS após esforço diminuiu em 4 testes (21%), permaneceu inalterada em 2 (10,5%) e aumentou em 13 (68,5%). A PAD prévia, em relação a PAD após esforço, diminuiu em 7 testes (37%), ficou inalterada em 8 (42%) e aumentou em 4 (21%). A média da PAS no cicloergômetro, antes do esforço e antes da administração de metildopa (3.<sup>a</sup> semana), foi de 188,4 mm Hg e após foi 196,3 mm, Hg (mais 4,2%). A média da PAD prévia foi de 114,3 mm. Hg e após esforço 111,4 mm, Hg (menos 2,5%).

Após a administração de metildopa na 14.<sup>a</sup> semana no cicloergômetro, a PAS prévia ao esforço, em relação a PAS após o esforço, permaneceu inalterada em 3 testes (19%) e aumentou em 13 testes (81%). A PAD prévia em relação a PAD após esforço diminuiu em 6 testes (37,5%); não se alterou em 5 (31,25%) e aumentou em 5 (31,25%). A média da PAS no cicloergômetro após a administração de metildopa, na 14.<sup>a</sup> semana, foi de 162,5 mm Hg e após esforço (50w/5 min) foi de 183,1 mm Hg (mais 12,7%). A média da PAD prévia foi de 93,0 mm Hg e após esforço 92,6 mm Hg (menos 0,4%).

A PAS após esforço no cicloergômetro, antes da administração de metildopa foi em média 196,3 mm Hg e após a administração (14.<sup>a</sup> se-

mana), 183,1 mm Hg, tendo pois uma redução de 6,72%. A PAD antes da administração foi de 111,4 mm Hg e após 92,6 mm Hg, ocorrendo redução de 16,81% - figura 2.

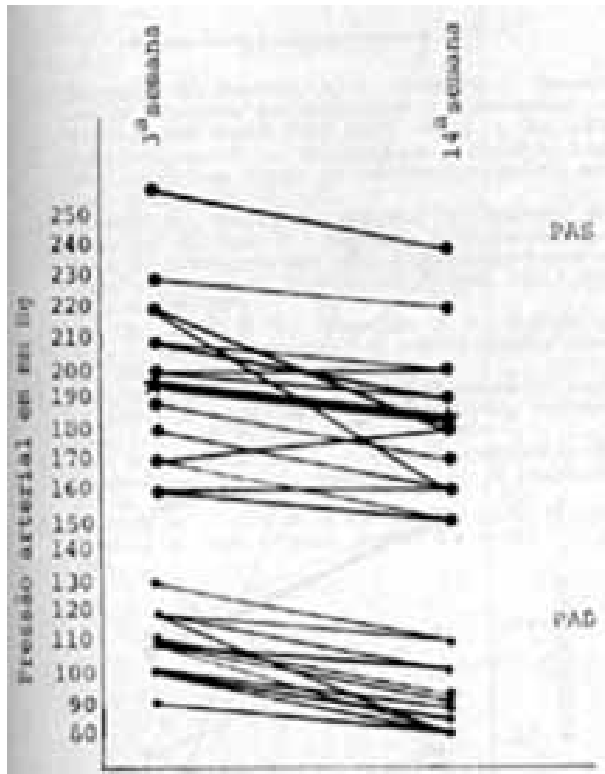


Fig. 2 - Valores da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no pico do esforço no cicloergômetro com carga de 50 watts, durante 5 minutos; antes e após o tratamento com metildopa.

A dosagem da atividade da renina plasmática (ARP) em repouso, antes da administração de metildopa, foi maior do que após a administração (14.ª semana), em 8 casos (50%), inalterada em 2 (12,5%) e menor em 6 (37,5%). Com exercício, antes da administração de metildopa foi maior em 8 (50%), inalterada em 1 (6,25%) e menor em 7 (43,75%).

A média dos valores da ARP em repouso, antes da administração de metildopa foi de 2,5 mg/ml/h e após (14.ª semana) de 1,57 ng/ml/h (menos 33,2%). A média dos valores da ARP com exercício antes da administração foi de 1,77 ng/ml/h e após (14.ª semana) de 1,21 ng/ml/h (menos 31,64%) - figuras 3 e 4.

A dosagem de aldosterona antes da administração de metildopa (3.ª semana) foi maior do que após a administração (14.ª semana, em 13 casos (81,25%), inalterada em 1 (6,25%) e menor em 2 (12,5%). A média dos valores antes da administração foi de 49,44 pg/ml e após (14.ª semana) 38,53 pg/ml (menos 22,07%) - figura 5.

Houve concomitância entre a redução da PAS da 3.ª semana, antes da administração de metildopa para a 14.ª semana após e a redução dos níveis da ARP em 9 casos (53%) e entre a redução da PAD e redução dos níveis de ARP em 10 casos (59%). Houve concomitância entre a redução da PAS e PAD com redução da ARP em 8 casos (47%).

## COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

A maioria dos autores afirma que metildopa interfere por vários mecanismos no controle simpático da circulação <sup>9,10</sup>. Diversas publi-

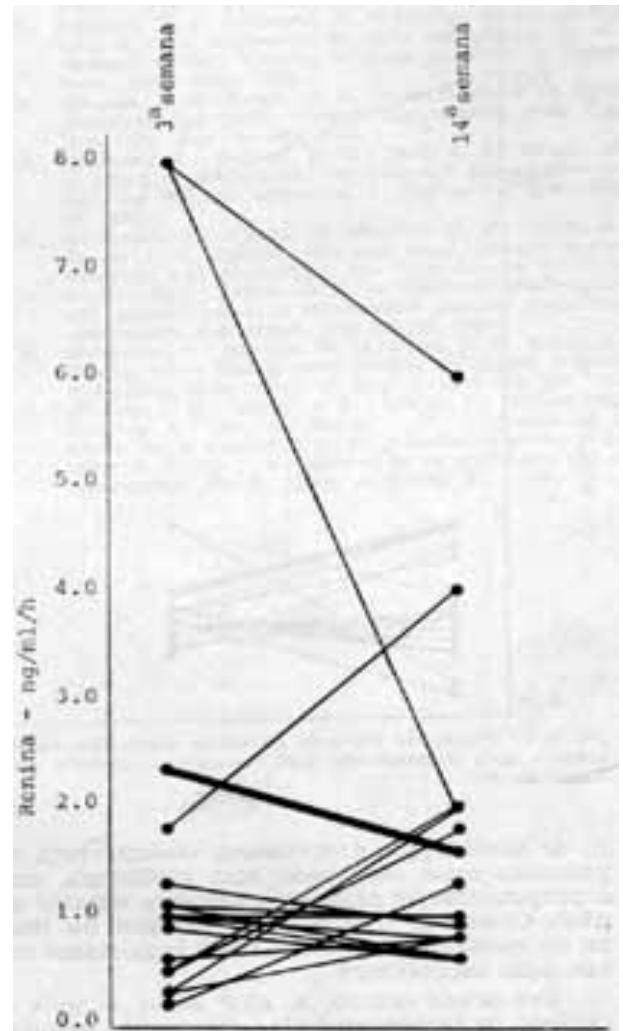


Fig. 3 - Valores da atividade da renina plasmática (ARP), antes e após o tratamento com metildopa. Colheita em repouso e em decúbito.

cações mencionam a diminuição da renina com a administração de metildopa, seja experimentalmente <sup>11,12</sup>, ou em ensaios clínicos <sup>13</sup>. Também está assinalado que o efeito hipotensor de metildopa ocorre em indivíduos com níveis normais e aumentados de renina, não sendo a droga hipotensora naqueles com renina baixa <sup>14-16</sup>. O estudo mais recente, de Leonetti e col. <sup>3</sup>, usando doses de até 1500 mg/dia de metildopa, demonstrou diminuição da PAS média de 179 mm Hg para 152 mm Hg e da PAD de 113 mm Hg para 100 mm Hg em decúbito; e 174 mm Hg para 131 mm Hg de PAS e 118 mm Hg para 93 mm Hg de PAD, com o paciente ereto. Estes autores também acharam diminuição da ARP, tanto em decúbito como com o paciente ereto, sendo menor a diminuição nessa última posição. No entanto, apresentavam dúvidas da relação entre o efeito hipotensor e a redução da ARP, pois comparando nos mesmos pacientes o efei-

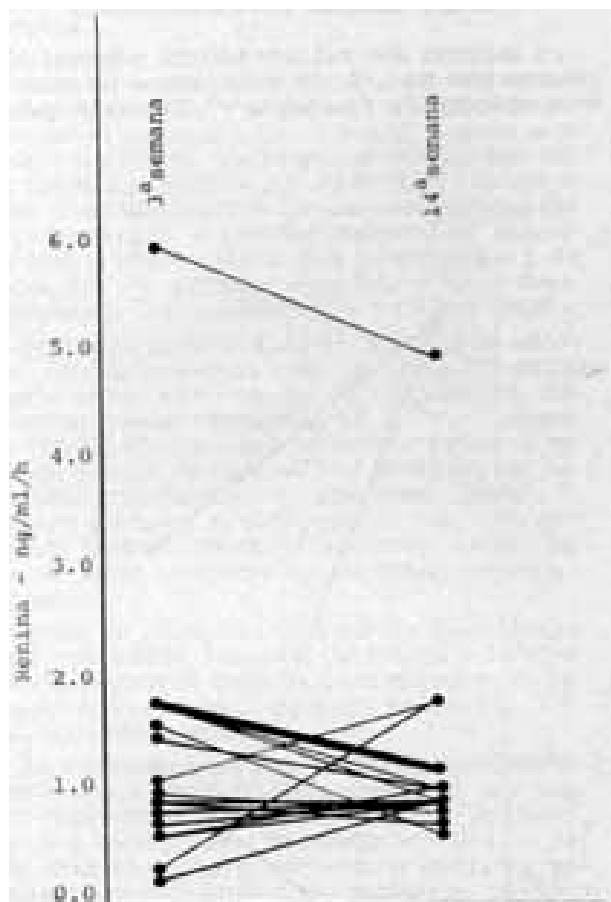


Fig. 4 - Valores da atividade da renina plasmática (ARP), antes e após o tratamento com metildopa. Colheita após deambulação.

to de metildopa e propranolol, encontraram hipotensão mais acentuada com metildopa, mas o propranolol foi mais intensamente redutor da ARP. Concluem que o efeito inibidor da renina de metildopa não é um fator importante em sua ação hipotensora.

Em nosso estudo, a ARP antes e após o período de tratamento (14.<sup>a</sup> semana do estudo) diminuiu de forma não significativa em decúbito.

No entanto, diminuiu de forma significativa ( $p < 0,05$ ) após deambulação. A dosagem de aldosterona diminuiu significativamente de antes para após o tratamento ( $p < 0,001$ ).

Mallion e col.<sup>17</sup> estudaram 20 pacientes com esforço contínuo no cicloergômetro e aumento progressivo da carga de 25 em 25 w, medicados com doses de 500 a 1500 mg diários de metildopa durante 70 dias em média. Encontraram, depois do tratamento, diferença estatisticamente significativa, dos níveis de PAS. No entanto a diferença da PAD não foi significativa.

Em nossos casos houve uma diminuição da PAS, antes do esforço com o paciente sentado no cicloergômetro do início para o final do tratamento, significativa ( $p < 0,01$ ); no pico do esforço a diminuição da PAS não foi significativa.

A PAD, no entanto, diminuiu de forma altamente significativa ( $p < 0,001$ ) tanto com o paciente sentado no cicloergômetro quanto

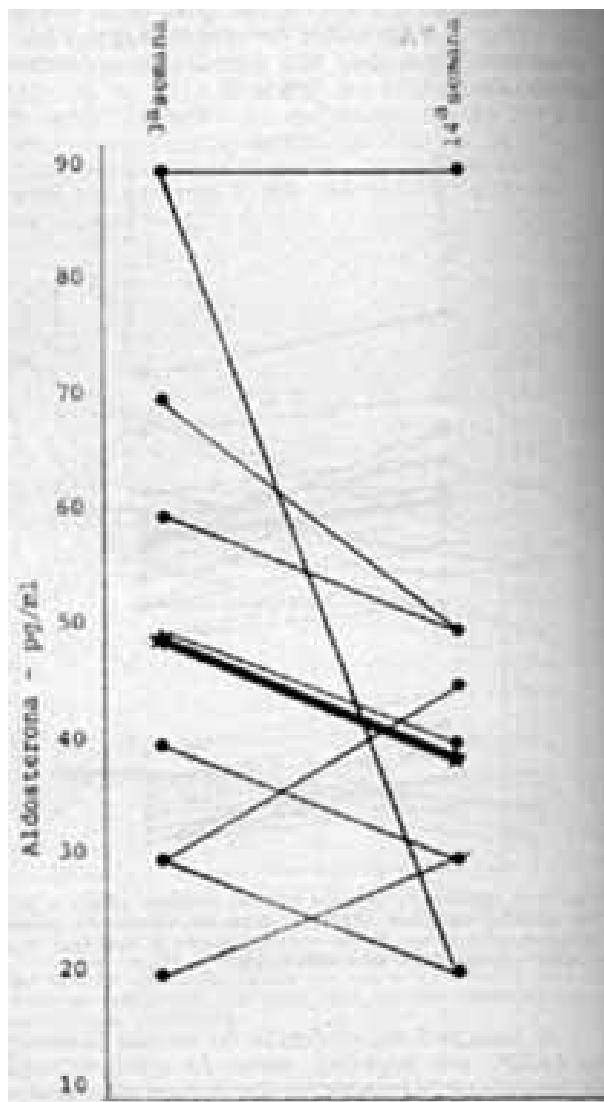


Fig. 5 - Valores da aldosterona, antes e após o tratamento com metildopa.

no pico do esforço, do início para o final do tratamento. Esse fato pode fazer supor uma "proteção" pelo tratamento com metildopa, durante o esforço físico.

Por último, o conhecido efeito hipotensor da droga em repouso, em tomadas ambulatoriais da pressão arterial, foi significativo tanto nos níveis de PAS ( $p < 0,01$ ) e de PAD ( $p < 0,001$ ).

#### SUMMARY

Nineteen patients with essential hypertension were studied for 14 weeks. After wash out they were treated with methildopa for 11 weeks with doses ranging from 500 mg to 1500 mg daily. Plasma aldosterone and plasma renin activity (PRA) were measured before and after treatment. Systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) were measured weekly at rest and also after exertion (50 w/5min) at the beginning and at the end of treatment.

There was highly significant decrease in plasma aldosterone ( $p < 0,001$ ) and also a significant decrease in PRA ( $p < 0,05$ ) after deam-

bulation, but not at rest and in the supine position. Only the DBP decreased significantly with exertion ( $p < 0,001$ ). Both SBP ( $p < 0,01$ ) and DBP ( $p < 0,001$ ) decreased significantly after treatment.

#### REFERÊNCIAS

1. Barrit, D. W.; Marshall, A. J.; Eaton, S. - Comparison of oxprenolol and methyl dopa in hypertension. A within-patient double blind trial. *Lancet*, 1., 503, 1976.
2. Lund-Johansen, P. - Hemodynamic changes in longterm methyl dopa therapy of essential hipertension. *Acta Med. Scand.* 192: 221, 1972.
3. Leonetti, G.; Terzoli, L.; Morganti, A.; Manfrin, M.; Bianchini, C.; Sala, C.; Zanchetti, A. - Relation between the hypotensive and renin suppressing activates of alpha methyl dopa in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 40: 762, 1977.
4. Sen, S.; Tarazi, R. C.; Khairallan, P. A.; Bumpus, P. M. - Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy. *Cardiovasc. Res.* 11: 427, 1977.
5. Day, M. D.; Rand. M. J. - A hypothesis for the mode of action of alpha methyl dopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmacol.* 15: 221, 1963.
6. Day, M. D.; Rand. M. J. - Some observations on the pharmacology of alpha methyl dopa. *Br. J. Pharmacol.* 22: 72, 1964.
7. Henning, M. - Studies on the mode of action of alpha methyl dopa. *Acta Physiol. Scand.* 332 (suppl. 1): 37, 1969.
8. Hanning, M.; Van Zwieten, R. A. - Central hypotensive effect of a alpha methyl dopa. *J. Pharmacol.* 20: 409, 1978.
9. Henning, M. - Interaction of dopa decarboxylase inhibitors with the effect of alpha methyl dopa on blood pressure and tissue monoamines in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 27: 135, 1969.
10. Carlsson, A.; Lindqvist, M. In vivo decarboxylation of alpha methyl dopa and alpha methyl tyrosine. *Acts, Physiol. Scand.* 54: 87, 1962.
11. Privitera, P. J.; Mohamed, S. - Studies on the mechanism of renin suppression by alpha methyl dopa. In Assaykeen, T. (ed). "Control of Renin Secretion". Plenum Press, Nova York, 1972.
12. Haluska, P. V.; Keiser, H. R. - Acute effects of alpha methyl dopa on blood pressure and plasma renin activity. *Circ. Res.* 35: 458, 1974.
13. Mohamed, S.; Gaffney, T. E.; Yard, A. C.; Gomes, H. - Effect of methyl dopa, reserpine and guanethidine on hind leg vascular resistance. *J. Pharmacol. Ther.* 160: 300, 1968.
14. Weidmann, P.; Hirsch, D.; Maxwell, M. H.; Okun, R.; Scroth, P. - Plasma renin and blood pressure during treatment with methyl dopa. *Am. J. Cardiol.* 34: 671, 1974.
15. Lowder, S. C.; Liddle, G. H. - Effects of guanethidine and methyl dopa on a standardized test for renin responsiveness. *Ann. Intern. Med.* 82: 757, 1975.
16. Weidmann, P.; Maxwell, M. H.; Lupu, A. N.; Lewin, A.; Massry, S. - Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *N. Engl. J. Med.* 285: 757, 1972.
17. Mallion, J. M.; Debru, J. L.; Mikler, F.; Grubier, M.; Laulhére, L.; Lau, G.; Miller, J. M. - Estudio de la acción de la metildopa en 20 pacientes hipertensos durante el reposo y el esfuerzo en la metildopa en la hipertensión. Merck, Sharp & Dohme Ed. 1978.