

Gastão Pereira da Cunha \*  
Francisco M. Albanesi F.° \*\*  
Mauricio Wajngarten \*\*\*  
Enio Lustosa Cantarelli \*\*\*\*

## Tratamento da hipertensão arterial com a combinação de hidroclorotiazida e cloridrato de amilorida

*Realizou-se estudo multicêntrico aberto utilizando a combinação fixa de 50 mg de hidroclorotiazida e 5 mg de cloridrato de amilorida na dose de 1 a 2 comprimidos por dia, administrada a pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial essencial, com pressão diastólica de 100 a 120 mm Hg e idade entre 20 a 65 anos, após 4 semanas sem medicação. Repetido o exame na 5.ª, 6.ª, 8.ª e 12.ª semanas, procedeu-se à realização de eletrocardiograma, radiografia de tórax e controle laboratorial no início e final do trabalho, com dosagem de potássio no sangue e na urina, efetuados também, na 8.ª semana.*

*Obteve-se redução significativa da pressão arterial ( $p < 0,001$ ), sendo as médias dos valores sistólicos e diastólicos iniciais, na posição supina, respectivamente,  $170,1 \pm 14,6$  e  $110,1 \pm 5,7$  mm Hg e os finais,  $139,3 \pm 17,1$  e  $86,1 \pm 9,4$ . Nas posições sentada e ortostática verificou-se redução similar. Não se registraram alterações no eletrocardiograma e nas análises de laboratório. Os níveis de potássio sérico e na urina de 24 horas não apresentaram variação significativa ( $p > 0,05$ ), com as médias, respectivamente, no início  $4,26 \pm 0,37$  mEq/l e  $49,02 \pm 20,00$  mEq/dia; 8.ª semana,  $4,25 \pm 0,35$  e  $49,57 \pm 18,39$ , 12.ª semana,  $4,29 \pm 0,37$  e  $49,38 \pm 16,73$ . Em relação ao ácido úrico no sangue, houve aumento no final do estudo ( $p < 0,01$ ). Intolerância à droga foi observada em 4 casos (náuseas, tonturas, parestesias, dor epigástrica, eritema); em 3 outros pacientes ocorreram manifestações transitórias que permitiram a continuação do tratamento.*

É de aceitação geral o emprego dos diuréticos, por longo prazo, como uma das primeiras opções no controle terapêutico da hipertensão arterial. Menor custo, boa tolerância e ausência, em geral, de efeitos secundários, asseguram sua posição no primeiro degrau do tratamento escalonado dessa afecção<sup>1</sup>. Contudo, o uso prolongado dos diuréticos pode conduzir ao hiperaldosterismo secundário, com conseqüente hipocaliemia, considerando-se como tal a concentração do potássio (K<sup>+</sup>) sanguíneo inferior a 3,5 mEq/l<sup>2</sup>.

O diurético provoca inicialmente uma queda do K<sup>+</sup> no soro e um aumento da excreção desse íon na urina durante alguns dias, alterações que tendem a se equilibrar dentro de um mês e a permanecer estáveis durante anos<sup>3-5</sup>.

Em alguns pacientes, porém, especialmente nos idosos, por diminuição da massa muscular, existe redução do potássio total do organismo<sup>6</sup>, e a expoliação desse íon por qualquer motivo, especialmente pelo emprego dos diuréticos, acentua a tendência à hipocaliemia. Ocorre en-

tao alteração da diferença de potencial através da membrana celular, com aumento da excitabilidade ao nível da fibra muscular, interferindo no tempo de condução supraventricular e ventricular, de modo a facilitar o fenômeno de reentrada. Desencadeiam-se, assim, arritmias potencialmente letais capazes, entre outras conseqüências, de agravar o prognóstico no infarto agudo do miocárdio<sup>7-9</sup> e dificultar a terapia com digital<sup>10,11</sup>. Para contornar tal dificuldade é mais eficaz o uso de medicamentos que poupam o potássio, como a espironolactona, a amilorida e o triantereno, do que apenas a dieta própria ou o suplemento de potássio por via oral<sup>12,13</sup>.

No presente trabalho, estudamos a combinação fixa hidroclorotiazida e cloridrato de amilorida no tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial, analisando seu efeito sobre os valores do K<sup>+</sup> sanguíneo e urinário, no sentido de aquilatar seu papel na homeostase desse íon.

\* Professor-Titular de Clínica Médica, Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Paraná.

\*\* Professor-Assistente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

\*\*\* Mestre em Cardiologia, Instituto do Coração Universidade de São Paulo.

\*\*\*\* Professor-Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.

## Material e métodos

Realizou-se estudo multicêntrico aberto em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial essencial, cuja pressão diastólica estivesse entre 100 e 120 mm Hg, excluídos os que apresentassem doenças concomitantes, gravidez ou cujos níveis de K<sup>+</sup> no sangue se encontrassem acima de 5,5 ou abaixo de 3,5 mEq/l.

Foram estudados 113 pacientes, 44 do sexo masculino (38,9%). A idade variou de 27 a 65 anos (média 50,2 anos). Noventa e um pacientes (80,5%) eram brancos, 18 (15,9%), pardos e 4, negros (3,5%).

Quarenta e seis pacientes (40,70%) não se encontravam em tratamento anti-hipertensivo, 47 (41,59%) usavam medicação com boa resposta e 10 deles (8,84%) mantinham hipertensão arterial, embora em tratamento. O eletrocardiograma revelou sobrecarga ventricular esquerda em 45 casos (39,82%), existindo em 14 (12,38%) alterações primárias de repolarização ventricular, apenas em 4 (3,53%) havendo extra-sístoles ventriculares unifocais raras. Alterações moderadas no exame de fundo de olho foram observadas em 53 enfermos (46,90%), em geral dentro da classe A 0 I e H 1-2, em nenhum caso caracterizando-se retinopatia hipertensiva mais expressiva. O estudo radiológico identificou aumento do ventrículo esquerdo em 11 pacientes (9,73%), da aorta, em 17 (15,04%) e de ambos, em 14 casos (12,38%).

Foram mantidos 4 semanas sem medicação, sob uso de 1g de cloreto de sódio por dia, adicionado a uma dieta isenta de sal, condição mantida com relativo rigor até o final do ensaio. Os dados de anamnese e de exame físico eram registrados em formulário próprio sendo sempre a pressão arterial determinada 3 vezes em decúbito supino,

após 10 minutos de repouso, calculando-se a média aritmética das duas últimas medições. A pressão arterial era também tomada 3 min após permanecer o paciente sentado e de pé. O exame era repetido no início da 5.<sup>a</sup> semana e no final da 6.<sup>a</sup>, da 8.<sup>a</sup> e da 12.<sup>a</sup> semana.

Após um mês sem medicação, administrou-se a combinação fixa de hidroclorotiazida 50 mg e cloridrato de amilorida 5 mg \*, 1 comprimido, passando-se a 2 comprimidos, se não houvesse resposta adequada dentro das duas primeiras semanas, mantida a dose considerada conveniente até o final do estudo. Qualquer efeito secundário era comunicado de imediato, continuando-se ou não o tratamento, conforme as circunstâncias.

Na 5.<sup>a</sup> semana e no final do ensaio, eram realizados hemograma, dosagens no sangue de glicose, creatinina, transaminases glutâmicooxalacética e pirúvica, fosfatase alcalina, ácido úrico, sódio e K<sup>+</sup>, exame parcial da urina e dosagem de K<sup>+</sup> na urina de 24 horas, além do eletrocardiograma convencional e radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior. As dosagens de K<sup>+</sup> no sangue e na urina eram repetidas, também, na 8.<sup>a</sup> semana.

A variação nas magnitudes das variáveis foi avaliada pelo teste da diferença média entre dados emparelhados através de distribuição t de Student.

## Resultados

Puderam ser acompanhados até o final do estudo 109 pacientes, sendo interrompido precocemente o tratamento em 4, por intolerância à droga. A pressão arterial foi adequadamente controlada com o emprego da droga, conforme registrado na tabela I.

**Tabela I - Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial em 109 pacientes estudados.**

Pressão arterial (mmHg)	Posição supina		Posição sentada		Posição ortostática	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Inicial	170,1 ± 14,6	110,1 ± 5,7	160,3 ± 15,8	108,8 ± 6,5	168,9 ± 15,8	110,4 ± 6,1
6. <sup>a</sup> semana	148,7 ± 16,4 *	94,3 ± 10,7 *	146,2 ± 17,5 *	94,5 ± 10,9 *	146,9 ± 18,6 *	95,2 ± 11,7 *
8. <sup>a</sup> semana	142,8 ± 17,4 *	88,5 ± 9,5 *	140,0 ± 17,5 *	88,3 ± 9,5 *	140,3 ± 17,9 *	89,2 ± 9,8 *
12. <sup>a</sup> semana	139,3 ± 17,1 *	86,1 ± 9,4 *	138,1 ± 16,8 *	85,2 ± 9,4 *	137,8 ± 16,9 *	86,5 ± 9,0 *

\* p < 0,001, em relação ao valor inicial.

O comportamento da pressão arterial desde a instituição do tratamento até o final do estudo é demonstrado na figura 1, onde estão representadas as médias de todos os valores registrados no decurso do estudo.

Intolerância à droga ocorreu em 4 casos, sendo necessária a suspensão do medicamento; em 3, náuseas e, em 1, dor epigástrica e eritema. Tontura leve foi referida por 2 dos pacientes que se queixavam de náuseas, um deles também com parestesias. Náusea moderada, nos primeiros dias do uso do medicamento, foi referida em 2 casos, tendo desaparecido com a continuação do tratamento. Houve cefaléia temporária em 1 paciente, quando se aumentou

a dose para 2 comprimidos. Nestes pacientes, foi possível completar o esquema terapêutico. Além de extra-sístoles ventriculares, raramente registradas em alguns casos não se observou arritmia durante o tratamento.

Os níveis de sódio sérico e de K<sup>+</sup> no sangue e na urina de 24 horas não apresentaram variação significativa (p > 0,05) (tab. II).

Em relação ao ácido úrico, verificou-se comportamento variável, reduzindo-se o nível sanguíneo em poucos casos, mantendo-se estável em outros e, em alguns, aumentado expressivamente. Na apreciação global da amostra, ob-

\* Moduretic, fornecido por Merck Sharp & Dohme.

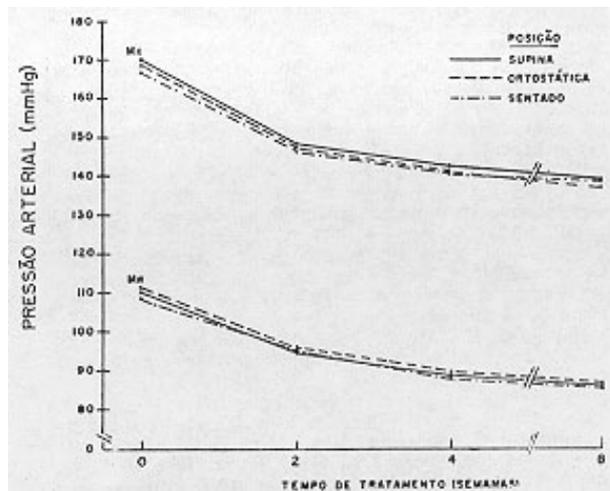


Fig. 1 - Médias dos valores da pressão arterial obtidos durante tratamento com uma combinação de hidroclorotiazida e cloridrato de amilorida.

Tabela II - Concentrações de sódio, e potássio no sangue e de potássio na urina de 24 horas.

	K+ sérico (mEq/l)	K+ urina (mEq/dia)	Na+ sérico (mEq/l)
Inicial	4,26 ± 0,37	49,02 ± 20,00	139,35 ± 3,52
8 semanas	4,25 ± 0,35	49,57 ± 18,39	-
12 semanas	4,29 ± 0,37	49,38 ± 16,73	138,56 ± 2,85

servou-se incremento significativo da uricemia ( $p < 0,01$ ): a média dos valores iniciais foi de  $5,80 \pm 1,57$  mg/dl e dos finais,  $6,35 \pm 1,75$  mg/dl.

As demais análises de laboratório não revelaram alteração importante.

## Discussão

Embora o manejo terapêutico da hipertensão arterial possa ser alcançado com inúmeros medicamentos, continuam sendo os diuréticos tiazídicos, ou com ação similar, os tradicionalmente usados como primeira escolha. Contudo, o uso prolongado dessas drogas pode associar-se com redução dos níveis sanguíneos de K<sup>+</sup> e de magnésio<sup>14,15</sup>, na dependência da dose. Assim, o uso diário de 25mg de hidroclorotiazida acarretaria diminuição média de 0,2 mEq/l no K<sup>+</sup> sérico, valor que atinge 0,6 mEq/l quando aquela dose for 50mg e 1,1 mEq/l, usando-se 100 mg diariamente<sup>14</sup>. A hipopotassemia, concomitante à hipomagnesemia favorece o aumento da atividade ectópica ventricular, capaz de ocasionar arritmias potencialmente severas, passíveis de mais adequada correção com os agentes poupadores de potássio como espironolactona, amilorida e triantereno do que com a simples reposição dietética ou medicamentosa desse íon<sup>12-14</sup>. Mesmo com o emprego da clortalidona, cuja ação é caracterizada por efeito mais prolongado, sem picos de diurese, pôde ser observada hipocalcemia em até 70% dos pacientes, o que não foi verificado com a associação de hidroclorotiazida e amilorida<sup>16</sup>.

A maioria dos diuréticos, embora atuando por diferentes mecanismos de ação, estimulam a liberação da renina a

partir do aparelho justaglomerular, o que leva à maior secreção de aldosterona<sup>2</sup>. Esse hiperaldosteronismo secundário estimula a reabsorção de sódio pelo túbulo contornado distal e pelo canal coletor, com perda de K<sup>+</sup> na urina. Essa maior excreção de K<sup>+</sup> pela urina tem duração de alguns dias, em geral atingindo um equilíbrio estável ao cabo de um mês e podendo assim permanecer por vários anos<sup>3,4</sup>. A queda da concentração de K<sup>+</sup> no sangue, que acontece nessas circunstâncias, tem conseqüências ainda não bem definidas, mas a tendência atual é de valorizar a hipocalcemia, mesmo pouco expressiva, como capaz de desencadear arritmias no infarto do miocárdio<sup>7</sup>, no tratamento prolongado da hipertensão arterial<sup>14,15</sup> favorecendo até a morte súbita em pacientes predispostos<sup>17-19</sup>.

Por todos esses motivos, há vantagem em evitar reduções dos níveis do K<sup>+</sup> sanguíneo em determinados grupos de pacientes, pelo uso prolongado dos diuréticos. E um dos recursos nesse sentido representa o emprego de poupadores desse íon em associações com diuréticos. Continua-se, assim, a obter o benefício do diurético, com apreciável redução de seu possível risco. Essa primazia não deve ser exagerada, pois, na ausência de outras causas, a perda de K<sup>+</sup>, com alguma expressão clínica, não alcança 5% dos pacientes hipertensos sob esse tratamento por longo prazo<sup>20</sup>. A hipocalcemia dependente do uso do diurético não é uniforme em todos os casos, sendo menos comum na insuficiência cardíaca e muito mais freqüente em pacientes com cirrose, nos idosos e no sexo feminino, o que já serve de alguma orientação para os esquemas terapêuticos propostos.

Na série estudada, embora durante curto prazo de tratamento, observamos, em geral, boa tolerância à associação fixa de hidroclorotiazida e amilorida, na maioria dos casos com o uso de 1 comprimido diário, tendo vários pacientes mantido o mesmo medicamento após terminado o ensaio clínico. Alcançou-se efeito anti-hipertensivo significativo, constatando-se expressivo declínio da pressão arterial sistólica e diastólica na primeira etapa do tratamento (fig. 1). Nos controles subseqüentes, realizados na 8.<sup>a</sup> e na 12.<sup>a</sup> semanas, continuou havendo diminuição das cifras tensionais, de grau menos pronunciado. Não registramos, em nenhum caso, as queixas comuns de fraqueza muscular e câimbras referidas pelos pacientes que usam diuréticos, principalmente os mais idosos, o que coincidiu com a estabilidade do teor de K<sup>+</sup> no sangue nas diversas determinações. A uricemia, considerando-se o grupo, revelou aumento significativo, porém, sem qualquer manifestação clínica.

Também pela série de análises laboratoriais, não houve repercussões hematológicas nem alterações da função hepática ou renal durante o tratamento instituído. Permaneceu estável, igualmente, o controle eletrocardiográfico, sem modificações morfológicas nem aparecimento de qualquer arritmia.

Face aos elementos obtidos, admite-se seja a associação hidroclorotiazida e amilorida recurso útil no controle terapêutico da hipertensão arterial leve ou moderada, especialmente nos pacientes idosos, nos que apresentam es-

cassa massa muscular e nos portadores de algum grau de insuficiência hepática.

### Agradecimentos

Ao Laboratório Merck Sharp & Dohme pelo fornecimento do medicamento e auxílio à realização da pesquisa. Aos Laboratórios de Patologia Clínica Curitiba e Clínica Radiológica Curitiba pela colaboração. Ao Prof. Henrique Soares Koheler pela análise estatística efetuada.

### Referências

1. High Blood Pressure-Joint National Committee - The 1980 Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch. intern. Med. 140: 1280, 1980.
2. Nardone, D. A.; McDonald, W. J.; Girard, D. E. - Mechanisms in hypokalemia: clinical correlation. Medicine (Baltimore), 57: 435, 1978.
3. Edmonds, C. J.; Jasani, B. - Total-body potassium in hypertensive patients during prolonged diuretic therapy. Lancet, 2: 8, 1972.
4. Wilkonson, P. R.; Kesp, R.; Issler, H.; Raftery, E. B. - Total body and serum potassium during prolonged thiazide therapy for essential hypertension. Lancet, 1: 159, 1975.
5. Leemhuis, M. P.; Wan Damme, K. J.; Struyvenberg, A. - Effects of chlorthalidone on serum and total body potassium in hypertensive patients. Acta Med. Scand. 200: 32, 1976.
6. Ibrahim, I. K.; Ritch, A. E. S.; MacLennan, W. J.; May, T. - Are potassium supplements for the elderly necessary? Age & Ageing, 7: 165, 1978.
7. Dyckner, T.; Helmers, C.; Lundman, T.; Wester, P. O. - Initial serum potassium level in relation to early complications and prognosis in patients with acute myocardial infarction. Acta Med. Scand. 197: 207, 1975.
8. Beck, O. A.; Hochrein, H. - Serumkaliumpiegel und Herzshytmusstörungen beim akuten Myokardinfarkt. Z. Kardiol. 66: 187, 1977.
9. Duke, M. - Thiazide-induced hypokalemia. Association with acute myocardial infarction and ventricular fibrillation. Am. J. Med. 239: 43, 1978.
10. Sweadner, K. J.; Goldin, S. M. - Active transport of sodium and potassium ions: mechanism, function and regulation. N. Engl. J. Med. 302: 777, 1980.
11. Steiness, E.; Olesen, K. H. - Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. Br. Heart. J. 38: 167, 1976.
12. Morgan, T. O. - Potassium replacement: supplements or potassium-sparing diuretics? Drugs, 18: 218, 1979.
13. Morgan, D. B.; Davidson, C. - Hypokalaemia and Diuretics: An analysis of publications. Br. Med. J. 1: 905, 1980.
14. Hollifield, J. W. - Arritmias cardíacas associadas com hipocalemia diurético induzida e hipomagnesemia. Simpósio Internacional sobre Eletrólitos e Função Clínica, Soc. Bras. de Cardiologia, São Paulo, 1982.
15. Wills, M. R. - O significado clínico e incidência de hipocalemia induzida por diurético. Simpósio Internacional sobre Eletrólito e Função Cardíaca, Soc. Bras. de Cardiologia, São Paulo, 1982.
16. Ajzen, H. - O papel dos diuréticos e poupadores de potássio no tratamento da hipertensão arterial. Simpósio Internacional sobre Eletrólitos e Função Cardíaca, Soc. Bras. de Cardiologia, São Paulo, 1982.
17. Hinkle, L. E.; Carver, S. T.; Stevens, M. - The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. Am. J. Cardiol. 24: 629, 1969.
18. Killip, T. - Arrhythmias in myocardial infarction. Med. Clin. N. Amer. 60: 233, 1975.
19. Hinkle, L. E.; Argyros, D. C.; Hayes, J. C.; Robinson, T.; Alonso, D. R.; Shipman, S. C.; Edwards, M. E. - Pathogenesis of an unexpected sudden death: role of early cycle ventricular premature contractions. Am. J. Cardiol. 39: 873, 1977.
20. McMahon, F. G. - Thiazides. In: Management of Essential Hypertension. Futura-Publishing, N. York, 1978. p. 21-54.