

Mário Fernando Camargo Maranhão*
 Constantin R. Constantini **
 Newton S. Souza F.º ***
 Ramon I. R. Rojas***

Eficácia anti-hipertensiva da nifedipina. Avaliação clínica e ergométrica

O presente ensaio avalia a eficácia da nifedipina em 10 pacientes com hipertensão arterial, leve ou moderada, submetidos à avaliação clínica, ergométrica e ecocardiográfica em estudo duplamente cego, cruzado e aleatório.

Não se verificaram modificações importantes nas variáveis ecocardiográficas, exceto no diâmetro diastólico. Do mesmo modo, não variaram o consumo do oxigênio e a frequência cardíaca. O duplo produto apresentou diferenças significativas entre os períodos basal e com nifedipina, ($p < 0,05$).

A pressão arterial apresentou modificações importantes sob uso de nifedipina em relação ao período controle, sendo tais alterações estatisticamente significativas, ($p < 0,05$). As variações verificadas sob uso de placebo não foram estatisticamente significativas.

Conclui-se que nifedipina é uma droga útil no controle de pacientes com hipertensão leve e moderada, quer em repouso, quer sob exercício, sendo os efeitos colaterais observados leves, com

Antagonistas de cálcio são novo tipo de drogas que bloqueiam a entrada dos íons cálcio nas células musculares lisas dos vasos e determinam vasodilatação e, conseqüentemente, diminuição da resistência vascular periférica e coronária, utilizados numa ampla variedade de doenças cardiovasculares^{1,2}.

Um desses agentes, a nifedipina, quando administrado por via sublingual ou oral, determina vários efeitos hemodinâmicos, resultando em diminuição da pressão sistólica e diastólica, da pressão arterial média, da resistência periférica vascular total e periférica, além de aumentar o fluxo sanguíneo coronário, o índice cardíaco e a frequência cardíaca^{3,4}. Tais propriedades ensejaram a utilização dessa droga no tratamento da hipertensão arterial^{3,5}.

O presente ensaio avalia a eficácia da nifedipina como anti-hipertensivo e compara alguns efeitos hemodinâmicos determinados pela droga, com os do placebo, através de recurso clínico, ergométrico e ecocardiográfico.

Material e métodos

Foram estudados 10 pacientes (8 do sexo masculino) com hipertensão leve a moderada, com pressão diastólica

entre 100 e 120 mmHg. A idade variou de 28 a 40 anos (média 37). Os critérios para admissão e exclusão estão resumidos nos quadros I e II.

QUADRO I - Critérios de inclusão.

- a) - Hipertensão não tratada ou sob tratamento antihipertensivo prévio (4 sem/lw.o.)
- b) - Idades: 18 a 40 anos.
- c) - Peso: 70 kg ou em torno.
- d) - Ausência de doenças CV, hepáticas; ou renais.
- e) - Avaliação: F.O.; ECG e RX de tórax.
- f) - Concordância prévia (Helsinki).

QUADRO II - Critérios de exclusão.

- a) - Gravidez.
- b) - Hipertensão severa ou maligna.
- 0) - Hipertensão lábil.
- d) - Angina pectoris.
- e) - Transtornos do ritmo e/ou condução Av.
- f) - Outros.

Após período de "wash-out" de 4 semanas, os pacientes recebiam nifedipina (N) ou placebo (P), em esquema duplamente cego, cruzado e aleatório, por períodos de 7 dias. Entre as duas fases, os pacientes eram mantidos igualmente com placebo por outros 7 dias. A dose de

Trabalho realizado na Clínica Vital e no Serviço de Hemodinâmica e Ecocardiografia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba e Paraná Clínicas.

* Professor-Titular de Medicina Clínica da FEMPAR; Professor-Adjunto- Livre- Docente de UFPR; Chefe do Serviço de Eletrocardiografia do Hospital de Clínicas do UFPR; Diretor da Clínica Vital.

** Médico do Serviço de Hemodinâmica e Ecocardiografia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

*** Cardiologista da Paraná Clínicas de Curitiba.

nifedipina foi de 30 mg diários, dividida em 3 tomadas.

No início e no final de cada período, era efetuado rigoroso controle da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC), além de avaliação ergométrica e ecocardiográfica conforme a seqüência resumida na figura 1 e rotina estabelecida no quadro III.

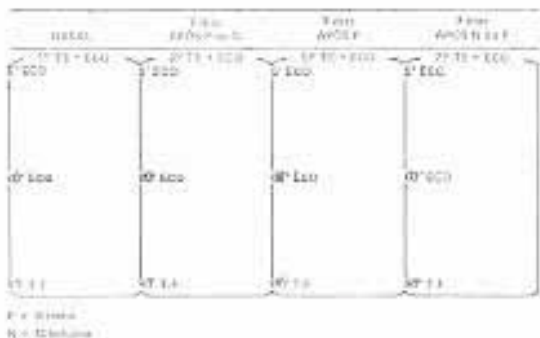


Fig. 1 - Seqüência para a verificação do efeito da nifedipina.

As variáveis estudadas por meio de ecocardiografia (basal, aos 5 a 60 min) foram: diâmetro diastólico (DD),

diâmetro sistólico (DS); porcentual de encurtamento circunferencial (%Δ) e fração de ejeção (FE). Pelo teste de esforço (basal e aos 90 min) foram estudadas as seguintes variáveis: duplo produto (DP), consumo de oxigênio (mVO₂), frequência cardíaca inicial, máxima e final em repouso (FC), pressão sistólica inicial, máxima e final (PAS) e pressão diastólica inicial máxima e final (PAD).

QUADRO III - Retina para avaliação da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (PC).

- A.1 - Repouso em posição supina por 15 minutos.
- A.2 - Medida de PA (média aritmética de 3 medidas) e da PC posição supina.
- A.3 - Nova medida da PA nas mesmas condições após 5 minutos em pé.
- A.4 - Posição supina por 15 minutos.
- A.5 - O paciente mastiga uma cápsula de medicação, conservando seu conteúdo na boca por 5 minutos. O manguito é mantido no braço. Tempo 0.
- A.6 - Medidas da PA e da PC na posição supina 30 minutos, 1h e 2h.
- A.7 - Medida da PA e da PC em pé aos 30 minutos, 1h e 2h.

Resultados

Os resultados estão resumidos nos quadros IV e V.

QUADRO IV - Médias das variáveis estudadas teste ergométrico conforme a fase investigação e resultado do teste estatístico.

Parâmetros	Basal	Nifedipina	Placebo
mVO ₂	20,3	21,1 (N.S.)	21,4 (N.S.)
DP	33,163	28,241 (p < 0,05)*	29,017 (N.A.)
PC	72/158/104	80/158/107/(N.S.)	75/151/98/(N.S.)
PA Inicial	S-157/D-101	S-137 (p < 0,05)/D-92 (p < 0,05)	S-151/D-102 (N.S.)
PA Máxima	S-208/D-106	S-179 (N.S.)/D-92 (p < 0,05)	S-190/D-102 (N.S.)
PA Final	S-156/D.102	S-134 - (p < 0,05)/D-89 (p < 0,05)	S-144 (p < 0,05)/D-100 (N.S.)

* = P < 0,05; DP = duplo produto; mVO₂ = consumo de O₂.

QUADRO V - Média de cada variável estudada no ecocardiograma conforme a fase da investigação e resultado do teste estatístico.

Parâmetros	60'				
	Basal	P	N	P	N
DD	4,67	4,67	4,77	4,70	4,84*
DS	2,99	3,07	3,05	3,04	3,19
Δ%	36,1	35,4	35,9	34,9	34,0
FE	0,73	0,73	0,72	0,72	0,71

DD = diâmetro diastólico; DS = diâmetro sistólico Δ% = porcentagem de encurtamento circunferencial; FE = fração de ejeção; * p < 0,05.

O mVO não apresentou diferença significativa. O DP apresentou²diferença significativa entre os valores basais e com a nifedipina (p < 0,05). A FC não apresentou diferença significativa.

Notamos queda significativa da pressão sistólica e da diastólica sob uso de nifedipina em relação aos valores de controle (p < 0,05). A única exceção foi o comportamento da pressão sistólica máxima, cujas diferenças não foram significativas. Sob uso de placebo, as variações de PA não foram estatisticamente significativas.

Por seu turno, as variáveis ecocardiográficas não apresentaram diferenças significativas, considerando nifedipina e placebo aos 60 min, placebo aos 60 min e no

7.º dia, bem como nifedipina e placebo no 7.º dia de medicação (quadro V). A única exceção foi o DD considerando placebo e nifedipina no 7.º dia de ensaio (final do período) (p < 0,05).

O comportamento da PA e da FC basal e nos períodos de nifedipina e placebo podem ser analisados na figura 2.

Efeitos colaterais foram discretos: cefaléia tontura, sensação de calor e rubor facial, os quais não impediram a continuidade do ensaio.

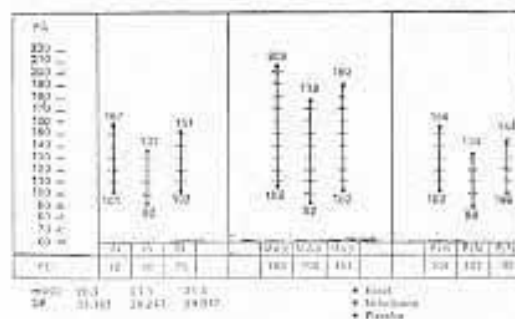


Fig. 2 - Pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) inicial (IN), máxima (MAX) e final (FIN) na condição basal, sob uso de nifedipina ou de placebo.

Discussão

A nifedipina apresenta um efeito sobre os músculos lisos dos vasos, determinando vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica². Por outro lado, ela tem escassa ação sobre a condução atrioventricular, ao mesmo tempo que aumenta o inotropismo do miocárdio, além de interferir com o barorreceptor arterial, por uma aparente ação vagolítica⁶.

Essa droga tem sido utilizada no tratamento da hipertensão arterial, isoladamente na forma leve e moderada bem como na crise hipertensiva³, ou associada a outras drogas, na hipertensão severa^{7,8}.

De acordo com Beer e Col.³, 10 a 20 mg de nifedipina sublingual produziram uma redução efetiva das pressões sistólica e diastólica na posição supina em 1 a 5 min, com efeito máximo entre 20 a 30 min e com duração de 4 a 5 horas, revelando ser uma terapêutica mais conveniente e segura quando comparada com o uso parenteral de outros agentes.

O estudo de Guzzi e col.⁷ demonstra expressiva eficácia de nifedipina associada à metildopa no manejo da hipertensão severa, especialmente daqueles casos com elevada resistência arterial periférica e má função renal, nos quais os outros tipos de tratamento anti-hipertensivo foram ineficazes.

No presente ensaio, a nifedipina determinou uma redução das pressões sistólica e diastólica anteriores ao exercício ou presentes no final do período de repouso em relação às cifras registradas no período de controle ($p < 0,5$). A pressão diastólica registrada durante o esforço máximo com nifedipina também apresentou redução apreciável quando comparada com os valores basais ($p < 0,05$), porém a PA sistólica apresentou valores não considerados significativos.

Essa constatação nos permitiu concluir pela utilidade da nifedipina no controle de pacientes com hipertensão arterial leve a moderada, quer em repouso, quer quando submetidos ao esforço físico. Por outro lado, os efeitos

secundários foram leves e não obrigaram à interrupção do uso da droga durante o ensaio.

Summary

The usefulness of nifedipine in the management of mild-to-moderate hypertension was compared with placebo in ten patients with diastolic blood pressures ranging from 100 to 120 mmHg. All patients were evaluated clinically and through echocardiography and stress tests.

Nifedipine, when given at a dose of 30 mg daily, produced an effective reduction in both systolic and diastolic pressures, when compared with the basal values, at rest or during exercise and were statistically significant ($p < 0.05$). Side effects were seen in only a few patient and were mild.

REFERÊNCIAS

1. Zelis, R. F.; Schroeder, J. S. - Calcium, calcium antagonists and cardiovascular disease. *Chest*, 78: 122, 1980.
2. Braunwald, E. - Mechanisms of action of calcium-channel blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 307: 1618, 1982.
3. Beer, N.; Gallegos, I.; Cohen, A.; Klein, N.; Sonneblich, E.; Frishman, W. - Efficacy of sublingual, nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. *Chest*, 79: 571, 1981.
4. Low, R. I.; Takeda, P.; Manson, D. T.; De Maria, A. N. - The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am. Cardiol.* 49: 547, 1982.
5. Stone, P. H.; Antman, E. M.; Muller, J. E.; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. II - Hemodynamics effects and clinical application. *Ann. Int. Med.* 93: 886, 1980.
6. Millard, R. W.; Lathrop, D. A.; Grupp, G.; Ashraf, M.; Grupp, I. L.; Schwartz, A. - Differential Cardiovascular effects of calcium channel blocking agents. Potential mechanisms. *Am. J. Cardiol.* 49: 499, 1982.
7. Guzzi, M. D.; Fionterini, C.; Olivari, M. T.; Bartorelli, A.; Necchi, G.; Polese, A. - Short and long term efficacy of a calcium antagonist agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation*, 61: 913, 1980.
8. Opie, L. H.; White, J. L. - Antihypertensive effects in nifedipine combined with cardioselective betaadrenergic receptor antagonism by atenolol. *Am. Heart J.* 104: 606, 1982.