

EFEITOS ANTI-HIPERTENSIVOS IMEDIATOS E A LONGO PRAZO DA NIFEDIPINA NA HIPERTENSÃO LEVE OU MODERADA

MANOEL ANTONIO SARAGOÇA, ARTHUR BELTRAME RIBEIRO, OSWALDO LUIZ RAMOS

As respostas da pressão arterial imediatas e a longo prazo a doses baixas de nifedipina (10 mg, três vezes ao dia) foram estudadas em 10 pacientes com hipertensão leve ou moderada. A resposta foi clara 30 min. após a administração (pressão arterial média $125,7 \pm 4,3$ a $113,7 \pm 4,0$ mmHg, $p < 0,01$); atingiu o máximo na quarta hora (pressão arterial média $108,1 \pm 2,4$ mmHg, $p > 0,001$) e continuou presente na sexta hora (pressão arterial média $110,0 \pm 2,7$ mmHg, $p < 0,001$). Não foram observadas quaisquer alterações significativas na frequência cardíaca durante a administração inicial. O tratamento a longo prazo atingiu sua eficácia máxima duas semanas após o início do controle. Pressão arterial média $124,2 \pm 3,6$ mmHg; pressão arterial média na segunda semana $109,8 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,001$). Foi observada perda parcial da resposta na terceira semana, porém a pressão arterial média permaneceu mais baixa do que a do controle até a sexta semana do tratamento ($115,2 \pm 2,5$ mmHg, $p < 0,01$). A administração inicial da furosemida não restaurou a resposta tensional, porém, sua associação por longo prazo à nifedipina (10 semanas) manteve a normotensão. Concluiu-se que nifedipina é uma droga útil no controle da hipertensão leve ou moderada. Sua eficácia é potencializada pela manipulação prolongada, porém, não a curto prazo, do sódio.

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina, um agente antagonista de cálcio, foi estudado na hipertensão moderada ou severa¹⁻³ ou nas emergências provocadas pela hipertensão^{4,5}. Todavia, seu efeito na hipertensão leve ou moderada foi investigado apenas durante períodos curtos^{6,7} e os resultados também mostraram redução da pressão arterial. Entretanto, nesses estudos, a evolução do efeito imediato e sua relação com o sistema renina-angiotensina continuam controversos. Por outro lado, uma vez que a nifedipina age através de suas propriedades vasodilatadoras⁸, é importante investigar suas possíveis propriedades de retenção do sódio que possam prejudicar sua ação terapêutica a longo prazo⁹.

Estudamos, portanto, as respostas tensionais imediatas à nifedipina, e a resposta da atividade da renina plasmática durante o teste. Avaliamos também o efeito anti-hipertensivo da nifedipina durante 6 semanas e os da associação por longo ou curto prazo (10 semanas) de furosemida à droga.

MATERIAL E MÉTODOS

Dez pacientes com hipertensão leve ou moderada (pressão arterial diastólica entre 95 e 114 mmHg),

6 homens e 4 mulheres, 6 brancos, 3 pardos e 1 negro, foram selecionados de um ambulatório da Escola Paulista de Medicina. Suas idades variavam entre 36 e 54 anos (média 45,8 anos). Estavam sob controle de pressão sangüínea com diuréticos tiazídicos durante 6 a 26 meses. Os procedimentos clínicos e laboratoriais de rotina afastaram formas secundárias de hipertensão. O eletrocardiograma não mostrou sinais de hipertrofia cardíaca e o exame de fundo de olho revelou graus I ou II (classificação de Keith e Wagener) em todos os pacientes.

Os diuréticos foram interrompidos e os pacientes passaram a receber placebo, 1 cápsula cada 8 horas durante 4 semanas. No final desse período, foram estudadas as respostas da pressão sangüínea e da frequência cardíaca ao placebo. A pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC) foram controladas durante 6 horas e o sangue foi coletado para determinações da atividade da renina plasmática (ARP) antes, 30 e 60 minutos após a administração da droga. No dia seguinte, foi realizado um teste similar com nifedipina (10 mg) mastigável e mantida sublingualmente por 10 minutos. Após esse teste, os pacientes receberam 10 mg nifedipina por via oral cada 8 horas

e retornaram a intervalos semanais para controles de peso corporal (PC), frequência cardíaca e pressão sanguínea (posição supina e ereta) durante seis semanas. No final dessas observações, as respostas da PA, FC e ARP à última dose de nifedipina foram novamente estudadas conforme o descrito anteriormente, para a primeira dose da droga.

No dia seguinte, repetiu-se o mesmo estudo com a adição de furosemida 40 mg, por via oral. Os pacientes foram então tratados com nifedipina (10 mg cada 8 horas) associada à furosemida (20 mg, por via oral, cada 12 horas), durante 10 semanas e retornaram para controle quinzenal de PA, FC e PC.

A pressão sanguínea foi medida por auscultação com esfigmomanômetro de mercúrio e a atividade da renina plasmática por radioimunensaio¹⁰.

Foi utilizada a distribuição t de Student para a comparação de dados emparelhados para avaliar as alterações desde o momento do controle até os períodos de teste. A interdependência entre variáveis foi estudada através do coeficiente de correlação. Os resultados são expressos como médias \pm desvio padrão da média.

RESULTADOS

As respostas da pressão arterial média (PAM) da FC ao placebo e à nifedipina estão resumidas na tabela 1. Durante o período de controle, a PAM foi similar em duas ocasiões, porém, 30 min. após a administração da nifedipina, a PAM estava significativamente mais baixa, em comparação com o controle ($p < 0,01$) e com o placebo, no mesmo período ($p < 0,05$). Observou-se uma queda contínua na PAN com nifedipina. A resposta máxima foi observada na quarta hora e a PAM persistiu significativamente mais baixa do que a do controle e do placebo na sexta hora após a administração.

A frequência cardíaca não se mostrou estatisticamente diferente antes da nifedipina, em comparação com o período anterior ao placebo. Com a administração de nifedipina, não foram detectadas quaisquer diferenças significativas na FC da comparação, seja com o controle, seja com o placebo no mesmo período (tabela 1).

A ARP foi $0,15 \pm 0,03$ ng/ml/h e $0,29 \pm 0,08$ ng/ml/h (n.s.) antes da administração de placebo e ni-

TABELA I - Média, desvio padrão da média da frequência (FC), da pressão arterial média (PAM) e resultado do teste de significância que compara os valores obtidos em diferentes momentos após o uso de placebo e de nifedipina com os do controle.

	Tempo (horas)						
		0	1/2	1	2	4	6
FC	Placebo	74.2 \pm 1.0	73.4 \pm 0.9	74.0 \pm 0.9	73.2 \pm 0.5	75.4 \pm 0.9	75.0 \pm 0.7
	Nifedipina	73.4 \pm 1.6	76.4 \pm 1.6	76.6 \pm 1.6	76.6 \pm 1.8	76.4 \pm 1.6	78.4 \pm 1.7
	p <	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAM	Placebo	128.1 \pm 3.5	127.3 \pm 3.3	128.3 \pm 3.4	127.8 \pm 3.3	126.2 \pm 3.1	127.0 \pm 3.1
	Nifedipina	125.7 \pm 4.3	113.7 \pm 4.0	111.1 \pm 3.0	110.1 \pm 2.4**	108.1 \pm 2.4**	110.0 \pm 2.7**
	p <	NS	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001

fedipina, respectivamente. Com placebo, a ARP foi alterada para $0,23 \pm 0,05$ ng/ml/h (n.s.) e com nifedipina para $0,39 \pm 0,10$ ng/ml/h ($p < 0,01$).

As alterações na ARP não evidenciaram correlação com as alterações da PAM induzidas pela nifedipina ($r = 0,13$, n.s.) (fig. 1).

Foi observada uma redução estatisticamente significativa na PAM na posição supina, na primeira semana de administração de nifedipina (de $124,2 \pm 3,6$

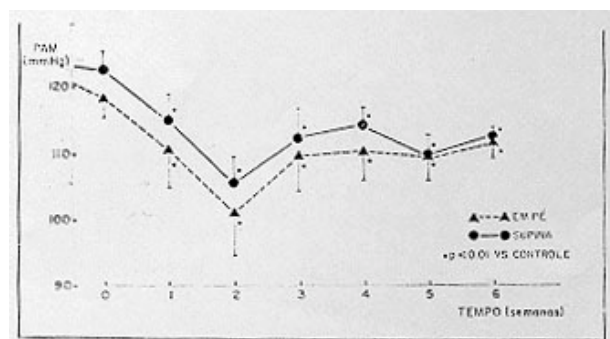


Fig. 1 - Variação da pressão arterial média (PAM) com administração de nifedipina durante a primeira fase do estudo (6 semanas).

para $117,6 \pm 3,6$ mmHg, $p < 0,05$) e a resposta máxima foi observada no final da segunda semana ($109,8 \pm 3,5$ mmHg, $p < 0,01$). Nas semanas subsequentes, foi observada uma perda parcial da resposta da PAM (fig. 1), porém, no final da administração a longo prazo a PAM continuava significativamente mais baixa do que no período de controle ($115,2 \pm 2,5$ mmHg, $p < 0,01$).

Durante o tratamento a longo prazo com nifedipina, a FC não se alterou significativamente (de $77,3 \pm 4,8$ para $82,0 \pm 3,3$ n.s.). Da mesma maneira, não houve alteração significativa no peso corporal durante o período do tratamento a longo prazo (controle = $63,8 \pm 3,3$ e sexta semana = $63,1 \pm 4,5$ kg). A perda parcial da resposta da PA entre a segunda e terceira semana de tratamento não foi associada com as alterações dos pesos dos pacientes observadas neste período ($r = 0,34$ n.s.) (fig. 2). Os valores da PA na posição ereta e da FC mantiveram-se próximos dos resultados obtidos na posição supina (fig. 1).

Na tabela II, encontra-se um resumo da evolução das respostas da PA e da FC às últimas doses de nifedipina (precedida ou não por furosemida por via oral). A resposta máxima da PAM com a última do-

se de nifedipina foi significativamente mais baixa do que a resposta máxima à primeira dose (Δ PAM = $8,4 \pm 2,6$ e $19,0 \pm 4,4$ mmHg, respectivamente, $p < 0,01$). Da mesma forma, a administração prévia de furosemida não alterou significativamente a resposta à nifedipina nessa ocasião (tab. II).

Entretanto, a administração a longo prazo de furosemida (20 mg, por via oral, duas vezes por dia) em associação com nifedipina, restaurou a resposta da PA: 10 semanas após ter-se adotado a associação, a PA estava significativamente mais baixa, comparada com o período de administração a longo prazo apenas da nifedipina ($108,3 \pm 2,4$ e $115,2 \pm 2,5$ mmHg respectivamente, $p < 0,01$) e não se distinguia da resposta máxima da PAM à nifedipina, observada na segunda semana de tratamento ($109,8 \pm 3,5$ mmHg, n.s.).

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram que uma dose baixa de nifedipina é útil no tratamento de hipertensão mo-

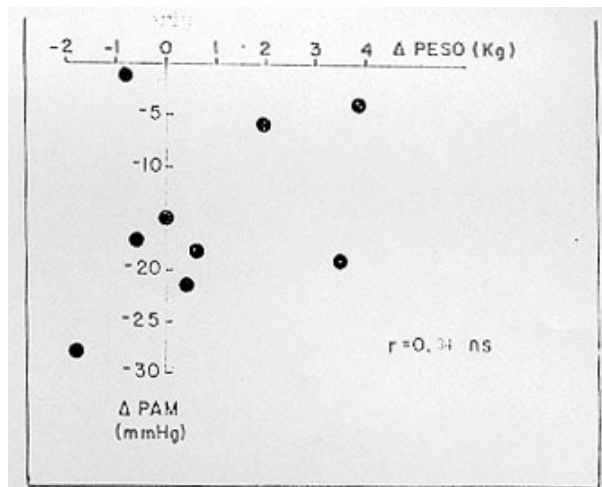


Fig. 2 – Relação entre as alterações do peso corporal (Δ peso) e a variação da resposta pressórica (Δ PAM) entre 2.^a e 3.^a semanas de tratamento com nifedipina.

TABELA II - Média, desvio padrão da média da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial média (PAM) e resultados do teste de significância que compara os valores obtidos em diferentes momentos após o uso de nifedipina e nifedipina associada à furosemide com os do controle.

Tempo (horas)	0	1/2	1	2	4	6
FC						
Nifedipina	77.5 \pm 3.1	79.5 \pm 3.6	78.5 \pm 3.2	77.0 \pm 3.1	79.8 \pm 4.2	78.8 \pm 3.8
Nifed. + FUR	76.0 \pm 2.5	73.1 \pm 1.2	73.1 \pm 3.2	74.3 \pm 2.7	76.3 \pm 2.4	76.6 \pm 2.2
P <	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAM						
Nifedipina	114.0 \pm 2.7	107.5 \pm 2.7**	106.0 \pm 2.7**	106.3 \pm 3.0**	107.4 \pm 2.7**	109.3 \pm 2.6*
NifLad + FUR	108.6 \pm 3.1	102.3 \pm 2.2*	101.4 \pm 1.8**	102.0 \pm 1.9**	99.2 \pm 3.8**	103.4 \pm 3.5
P <	NS	NS	NS	NS	0.05	NS

derada ou leve. Seu efeito imediato é acentuado e seu início de ação é detectável 30 min. após a administração da droga. A duração de seu efeito persiste por mais de 6 horas e atinge o máximo 4 horas após a administração. Esses resultados estão de acordo com relatórios prévios². Todavia, a FC não se alterou significativamente em nossos pacientes, apesar da queda da pressão sanguínea.

Taquicardia reflexa significativa, de duração variável, foi relatada após o emprego de nifedipina por alguns autores^{1,2,7}, porém, não por todos eles^{7,11,12}. É interessante notar que nos estudos em que foi observada, a taquicardia reflexa era, geralmente, passageira e melhorava, enquanto o efeito anti-hipertensivo da droga ainda se fazia presente¹⁷. Essa aparente discrepância pode ser interpretada como se a nifedipina pudesse prejudicar, parcialmente, a resposta cardíaca aos estímulos cronotrópicos ou reduzir a sensibilidade dos barorreceptores uma vez que a disponibilidade do cálcio é importante para a polarização adequada das células excitáveis em geral¹³. Portanto, a relativamente pequena redução na PAM, observada em nosso grupo de pacientes com hipertensão leve ou moderada, pode não ter sido um estímulo suficientemente potente para provocar taquicardia, nessas condições.

Em nosso estudo, foi documentado um leve, embora significativo aumento na ARP. Foram obtidos resultados simples por Aoki e col.^{2,6}, por Corea e Col.^{12,14}, que interpretaram esses achados como o resultado da atividade simpática reflexa. Embora possível¹⁵, essa interpretação nem sempre pode ser justificada porque, em alguns casos^{12,14}, os aumentos na ARP ocorreram na ausência de aumentos significativos da FC, mostrando que os reflexos dos barorreceptores não estavam completamente operantes. O mesmo fenômeno ocorreu em nosso estudo e sua compreensão não é clara, porém, é improvável que o estímulo neural dos rins tenha ocorrido, uma vez que não foram observados quaisquer aumentos na FC que corroborassem esta hipótese. Uma ação indireta da nifedipina, na liberação de renina é possível, uma vez que Almeida e Col.^{16,17}, trabalhando com rim isolado de rato perfundido com pressão constante demonstraram, recentemente, que a diminuição do cálcio ou sua ausência no meio de perfusão estimula a liberação de renina. De qualquer forma, a importância fisiológica dos aumentos na ARP com nifedipina permanece obscura, uma vez que não está correlacionada com a magnitude da queda de pressão sanguínea para que pudéssemos explicar qualquer redução da resposta da PA à droga.

Os efeitos a longo prazo da nifedipina na redução da PA de nossos pacientes foi máxima na segunda semana de tratamento e a perda parcial da resposta foi observada na terceira semana. Todavia, no final do período de teste, a PA continuava significativamente mais baixa, em comparação com a do período de controle (fig. 1).

Essa perda parcial de resposta possivelmente não estava associada com os efeitos de retenção de sódio da droga, porque não foi observada qualquer correlação entre alterações da PAM e do peso corporal, naquela ocasião (fig. 2). Também, uma evidência indireta dessa falta de associação é que a resposta da pressão arterial não foi restaurada pela administração de furosemida. Apenas a administração prolongada (10 semanas) de furosemida induziu reduções na pressão sanguínea a níveis similares àqueles observados durante a segunda semana de tratamento com nifedipina isoladamente quando foi obtida a resposta máxima da PA.

Esses resultados sugerem que o efeito agonista do diurético sobre a PA não é mediado pela redução súbita do volume, porém pela diminuição de sódio nos locais onde sua mobilização é mais complexa e demorada^{18,19}.

Portanto, a nifedipina é uma droga útil no tratamento de hipertensão leve ou moderada. Em nosso estudo, o efeito adverso da taquicardia não foi registrado nem na administração a curto nem a longo prazo. Uma perda parcial de resposta foi observada após três semanas de tratamento, a qual não parece ser devida à expansão do volume e a resposta original da PA foi restaurada pela manipulação prolongada de sódio.

SUMMARY

Acute and long term blood pressure (BP) responses to low dose nifedipine (10 mg t.i.d.) were studied in ten patients with mild and moderate hypertension. The acute BP response was evident 30 minutes after administration (MBP dropped from 125.7 ± 4.3 to 113.7 ± 4.0 mmHg; $p < 0.01$); it was maximal at the fourth hour (MBP = 108.1 ± 2.4 mmHg, $p < 0.001$) and was still present at the sixth hour (MBP = 110.0 ± 2.7 mmHg, $p < 0.001$). No significant changes in heart rate were observed during acute administration. Chronic therapy was most effective two weeks after its initiation (control MBP = 124.2 ± 3.6 mmHg; MBP at second week = 109.8 ± 3.5 mmHg, $p < 0.001$); partial loss of BP response was observed on the third week but MBP remained lower than control up to the sixth week of treatment (115.2 ± 2.5 mmHg, $p < 0.01$). Acute administration of furosemide at this time did not lower BP response again, but its association to nifedipine for ten weeks maintained BP in the normal range. Nifedipine is a useful drug in the control of BP in mild and moderate hypertension. Its effectiveness is potentiated by protracted but not by acute sodium manipulation.

REFERÊNCIAS

1. Olivari, M. T.; Bartorelli, C.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Moruzzi, P.; Guazzi, M. D. - Treatment of hypertension nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation*, 59 154 1979.
2. Aoki, K.; Yoshida, T.; Kato, S.; Tazumi, K.; Sato, I.; Takikawa, K.; Hotta, K. - Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca²⁺ antagonist (Nifedipine) in hypertensive patients. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 14, 375, 1978.
3. Pedersen, O. L.; Mikkelsen, E. - Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Europ J. Clin. Pharmacol.* 14: 375, 1978.
4. Conen, D.; Bertel, O.; Dubach, U. C. - An oral calcium antagonist for treatment of hypertensive emergencies. *J. Cardio. Pharmacol.* 4: S378, 1982.
5. Kuwajima, I.; Ueda, K.; Kamata, C.; Matsushita, S.; Kuramoto, K.; Murakami, M.; Hada, Y. - A study on the effects of nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension, *Jpn. Heart J.* 4: 455, 1978.
6. Aoki, H.; Kondo, S.; Mochizuki, A.; Yoshida, T.; Kato, K.; Takikawa, K. - Antihypertensive effect of cardiovascular Ca²⁺ - antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 2: 218, 1978.
7. Thibonnier, M. Bonnet, F.; Corvol, P. - Antihypertensive effect of fractionated sublingual administration of nifedipine in moderate essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17. 161, 1980.
8. Bartorelli, C.; Magrini, F.; Moruzzi, P.; Olivari, M. T.; Polese, A.; Fiorentini, C.; Guazzi, M. - Haemodynamic effects of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in hypertension: therapeutic implications. *Clin. Science Mol. Med.* 55: 291s, 1978.
9. Koch-Weser, J. - Vasodilator drugs in the treatment of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 133: 1017, 1974.
10. Vieira, J. G.; Noguti, X. O.; Russo, E. M. K.; Maciel, R. M. B. - Radioimunoassay for plasma renin activity: methodological aspects. *Rev. Bras. Pat. Clin.* 17: 183, 1981.
11. Ueda, K.; Kuwajima, I.; Ito, H.; Kuramoto, K.; Murakami, M. - Nifedipine in the management of hypertension. *New Experimental and Clinical Results. Excerpta Médica ICS N.º 474:* 105, 1978.
12. Corea, L.; Alunni, G.; Bentivoglio, M.; Boschetti, E.; Cosmi, F.; Giaino, M. D.; Miele, N.; Motolese, M. - Acute and long-term effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma catecholamines in controls and hypertensive patients before and after metoprolol. *Acta Therap.* 6: 177, 1980.
13. Hoffman, B. F. - Neural influences on cardiac electrical activity and rhythm. In: Randal, W. C. ed - *Neural Regulation of the Heart*, Oxford University Press, New York. 1977. p. 291-312.
14. Corea, L.; Miele, N.; Bentivoglio, M.; Boschetti, E.; Agabiti-Rosei, E.; Mueisan, G. - Acute and chronic effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma adrenaline and noradrenaline in controls and hypertensive patients. *Clin. Science*, 57: (Suppl. 23): 1151, 1979.
15. Thibonnier, M.; Corvol, P.; Banzet, O.; Menard, J. - Acute antihypertensive and hormonal effects of a calcium antagonist in essential hypertension *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: (Suppl. 4) S335-S339, 1982.
16. Almeida, J. C. E.; Casarini, D. E.; Schor, N.; Alvarenga, A. R.; Sigulem, D. - Influence of calcium on renin secretion isolated artificially perfused rat kidney. *I. Braz. J. Med. Biol. Res.* 15: 291, 1982.
17. Almeida, J. C. E.; Casarini, D. E.; Lima, M. C. C.; Figueiredo, J. F.; Sigulem, D. - Influence of calcium on renin secretion in isolated artificially perfused rat kidney. *11, Braz. J. Med. Biol. Res.* 15: 294, 1982.
18. Tarazi, R. C.; Frohlich, E. D.; Dustan, H. P. - Long term thiazide therapy in hypertension. Evidence for persistent alteration of plasma volume and renin activity. *Circulation*, 41: 709, 1970.
19. Conway, J.; Lawers, P. - Haemodynamic and hypotensive action of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation.* 21: 21, 1960.