

EFEITO DA CLORTALIDONA SOBRE A RESISTÊNCIA PERIFÉRICA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

WILLE OIGMAN, JOSÉ ANTONIO FRANCHINI RAMIREZ, ANTONIO FELIPE SANJULIANI,
VIRGINIA GENELHU DE ABREU FAGUNDES, JONAS TALBERG, GIOVANNI BELLOTTI,
EMÍLIO FRANCISCHETTI, FÚLVIO PILLEGI

Com o objetivo de avaliar a resposta sobre a resistência vascular periférica (RVP), 29 pacientes, portadores de hipertensão arterial leve e moderada, foram tratados durante 12 semanas, com dose fixa de clortalidona 50 mg em dias alternados. O controle da pressão arterial foi realizado previamente à administração da droga e nas 2.^a, 5.^a, 8.^a, 11.^a e 14.^a semanas. A RVP foi calculada através de medidas ecocardiográficas realiza das nas 2.^a, 8.^a e 14.^a semanas ($\text{torr} \times \text{l}^{-1} \times \text{min}$). A pressão arterial diastólica supina (PAD) reduziu-se significativamente de $103,4 \pm 66 \text{ mmHg}$ para $87,1 \pm 8,8 \text{ mmHg}$ entre a 2.^a e 14.^a semanas de tratamento ($p < 0,001$). Todos os valores da PAD medidos nas outras semanas também mostraram diferenças significativas em relação ao valor inicial.

A RVP apresentou redução significativa ($p < 0,001$) após seis semanas do início do tratamento ativo, variando de $17,96 \pm 4,04 \text{ torr} \times \text{l}^{-1} \text{ min}$ para $15,21 \pm 3,76 \text{ torr} \times \text{l}^{-1} \text{ min}$. Entre a 8.^a e 14.^a semanas a RVP manteve-se inalterada ($15,21 \pm 3,76 \text{ torr} \times \text{l}^{-1} \text{ min}$ e $15,11 \pm 3,67 \text{ torr} \times \text{l}^{-1} \text{ min}$, respectivamente). Esses resultados sugerem fortemente que um dos mecanismos de ação anti-hipertensiva dos diuréticos é a médio prazo a redu

ção da resistência periférica, o que explica a manutenção de sua eficácia após a estabilização da volemia, que se reduz, principalmente, no início da terapêutica.

A resistência vascular periférica total (RVP) fixamente aumentada tem sido reconhecida como a alteração hemodinâmica mais significativa na hipertensão arterial (HA) dita "estabelecida"¹. O tratamento anti-hipertensivo visa, portanto, à reversão dessa anormalidade sem, em contrapartida, alterar os fluxos regionais, principalmente para o cérebro e os rins.

Os diuréticos tiazídicos e seus similares como a clortalidona têm sido, nas últimas décadas, as drogas mais utilizadas no tratamento da HA leve e moderada e, conseqüentemente, tanto seus efeitos desejáveis quanto os adversos são bem conhecidos. Entretanto, apesar de todo esse período de uso, ainda não são plenamente conhecidos os mecanismos de ação dessas drogas².

O presente estudo foi delineado para avaliar, através de metodologia não-invasiva, o comportamento da RVP em um grupo de hipertensos essenciais leves a moderados após o uso de clortalidona por um período de médio prazo (12 semanas).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 29 pacientes, 16 do sexo masculino, com idades entre 26 e 66 anos (média 48,4 anos),

portadores de hipertensão arterial essencial não complicada (estágios I e II da OMS), sendo obrigatório que os pacientes tivessem, no estágio I, no mínimo três anos de história da moléstia. Dois centros participaram deste estudo aberto e não-comparativo, sendo os pacientes selecionados no período de setembro/85 a outubro/86. Foram incluídos no estudo pacientes que, após duas semanas sem medicação, recebendo placebo inerte, apresentassem pressão diastólica (PAD) supina (fase V de Korotkoff) entre 95, e 119 mmHg, obtida da média de duas medidas consecutivas.

As medidas foram feitas 2 a 4 horas após a administração do medicamento, sempre pelo mesmo médico e aproximadamente na mesma hora do dia. Os pacientes foram instruídos para evitar esforço físico, exposição ao frio e alimentação uma hora antes da medida. Os pacientes permaneciam deitados durante 10 min antes das determinações de pulso e pressão arterial supina, e de pé, durante 2 min, antes das medidas em posição ortostática. Foram feitas duas medidas sucessivas em cada posição, com esfigmomanômetro de mercúrio.

Dezoito pacientes (62%) apresentavam níveis de PAD leve (95-105 mmHg) e o restante PAD moderada

Trabalho realizado no Instituto do Coração do HCFMUSP e na 2.^a Disciplina de Clínica Médica da UERJ.

(106-119 mmHg). Foram excluídos os pacientes que, na história ou exame clínico, apresentassem quaisquer das seguintes características: hipertensão arterial com sinais ou sintomas que sugerissem a presença de causas secundárias; infarto do miocárdio nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca; insuficiência renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl); doença hepática (cirrose ou hepatite crônica); diabetes mellitus, gota ou hipocalcemia ($K < 3,5$ mEq/l); ácido úrico > 10 mg/dl; hipertensão maligna ou pacientes com pressão diastólica > 119 mmHg; pacientes em uso de sais de lítio; gravidez e lactação; hipersensibilidade a diuréticos tiazídicos ou correlatos.

O estudo teve a duração de 14 semanas, sendo iniciado com 2 semanas de 2 “wash out”, em que os pacientes descontinuaram a medicação anti-hipertensiva eventualmente em uso e receberam um comprimido de placebo inerte em dias alternados. Ao final desse período, os pacientes que preencheram os critérios de inclusão iniciaram o período de tratamento ativo recebendo um comprimido de clortalidona 50 mg em dias alternados. Essa dose foi mantida fixa até o final do estudo. O controle clínico foi realizado a cada três semanas. Os exames laboratoriais de controle (glicemia, ácido, úrico, potássio e creatinina séricos) e o eletrocardiograma foram feitos ao final do período de “wash out” e ao final do tratamento ativo.

O débito cardíaco foi calculado através de dados obtidos de ecocardiogramas modo M.

Ecocardiogramas foram realizados na 2.^a, 8.^a e 14.^a semanas de tratamento ativo. Os volumes diastólico (VD) e sistólico (VS) foram calculados aplicando-se a equação de Teichholz³:

$$V = \frac{(7,0}{2,4} = D) \cdot (D)^3$$

onde V é o volume e D a medida interna das dimensões

sistólicas e diastólicas. O débito cardíaco foi calculado através de equação:

$$DC = (VD - VS) (FC)$$

Onde DC é o débito cardíaco e FC a frequência cardíaca.

A resistência periférica foi determinada a partir da seguinte fórmula:

$$RVP = \frac{PAM}{DC} (\text{torr} \times 1^{-1} \times \text{min})$$

onde PAM = pressão arterial média e DC = débito cardíaco.

$$PAM = \frac{PAS + (x PAD) \text{ mmHg}}{3}$$

onde PAS = pressão arterial sistólica e PAD = pressão arterial diastólica.

O comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) e sistólica (PAS) supina foi avaliado por análise de variância e pelo teste HSD de Tukey. O DC, FC e RVP foram avaliados por análise de variância.

RESULTADOS

Os resultados das variações das pressões arteriais estão na tabela I. Observa-se que tanto a PAD quanto a PAS apresentaram reduções estatisticamente significativas entre o início e o final do tratamento ($p < 0,001$). A PAD variou de $103,4 \pm 6,6$ para $87,1 \pm 8,8$ mmHg, tendo já na 5.^a semana de tratamento, havido redução significativa ($p < 0,001$) da PAD e da PAS em relação aos valores pré tratamento. A partir da 5.^a semana, os valores da PAD não apresentaram mais variação significativa. A PAS apresentou comportamento semelhante, tendo variado entre o início e o final do tratamento de $155,9 \pm 15,1$ mmHg para $130,7 \pm 17,4$ mmHg ($p < 0,001$).

TABELA I - Comportamento das pressões arteriais diastólicas (PAD) e sistólicas (PAS) e da frequência cardíaca (FC).

Posição	Período de tratamento (semanas)					
	Wash-out	2.º	5.º	8.º	11.º	14.º
Supina						
PAD (mmHg)	$103,7 \pm 6,8$	$103,4 \pm 6,6$	$90,8 \pm 8,6$	$88,6 \pm 5,6$	$87,76 \pm 8,6$	$87,1 \pm 8,8^*$
PAS (mmHg)	$158,6 \pm 15,5$	$155,9 \pm 11$	$136,7 \pm 17,7$	$134,8 \pm 15,5$	$132,4 \pm 15,8$	$130,7 \pm 17,4$
Ortostática						
PAD (mmHg)	$106,4 \pm 6,8$	$106,6 \pm 7,2$	$93,6 \pm 9,5$	$92,4 \pm 10,4$	$92,2 \pm 9,4$	$91,1 \pm 9,1^*$
PAS (mmHg)	$161,0 \pm 17,1$	$157,6 \pm 17,1$	$136,7 \pm 17,1$	$136,1 \pm 17,1$	$135,0 \pm 16,5$	$133,0 \pm 18,4^*$
FC (min ⁻¹)	$72,9 \pm 10,2$	$76,4 \pm 10,3$	$78,3 \pm 9,3$	$78,9 \pm 11,5$	$71,5 \pm 10,6$	$79,5 \pm 8,5$

* $p < 0,001$

A frequência cardíaca variou de $76,4 \pm 10,3$ min⁻¹ para $79,5 \pm 8,5$ min⁻¹ entre o início e o final do tratamento, não sendo essa variação significativa. Os dados obtidos estão na tabela I. O débito cardíaco variou de $7,16 \pm 1,64$ l/min para $6,99 \pm 1,33$ l/min, redução essa não-significativa (tab. II).

TABELA II - Comportamento do débito cardíaco (DG) durante o tratamento e da resistência vascular periférica (RVP).

	Período de tratamento (semanas)		
	2.º	8.º	14.º
DC (l min ⁻¹)	$6,97 \pm 1,3$	$7,16 \pm 1,67$	$8,99 \pm 1,33$
RVP (torr x l ⁻¹ x Min)	$17,96 \pm 4,04$	$15,21 \pm 3,76$	$15,11 \pm 3,61^*$

A resistência periférica sofreu redução significativa após 6 semanas de tratamento ativo, passando de $17,96 \pm 4,04$ torr \times $l^{-1} \times min$ para $15,21 \pm 3,76$ torr \times $l^{-1} \times min$. Entre a 8.^a e 14.^a semanas de tratamento, não houve variação nos níveis da resistência periférica (tab. II).

O gráfico I demonstra a variação dos valores de PAD, FC, DC e RVP durante o tratamento.

Quatro pacientes apresentaram efeitos colaterais, sendo que um deles apresentou mais de um efeito: tontura (2), câibras (2) e cefaléia (1).

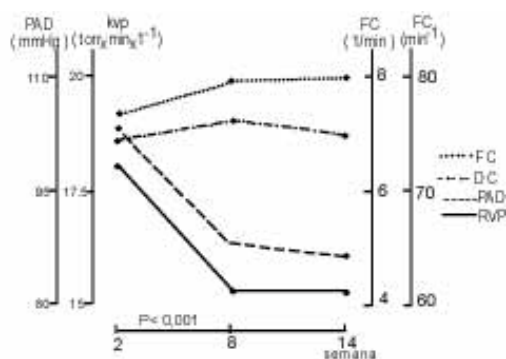


Fig. 1 - Variação dos parâmetros hemodinâmicos durante tratamento com clortalidona. PAD = pressão arterial diastólica; RVP = resistência vascular periférica; DC = débito cardíaco; FC = frequência cardíaca.

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial essencial (HA) tem como fatores hemodinâmicos principais o aumento da volemia, do débito cardíaco e da resistência periférica. Esses fatores parecem estar associados à fase evolutiva da HÁ. No início da doença predomina a influência do aumento da volemia e do débito cardíaco. Posteriormente, com a evolução da doença, existiria o componente de incremento da resistência periférica. No controle terapêutico a longo prazo, observa-se que a maioria das drogas produz redução da RVP, determinando a diminuição dos níveis de pressão arterial.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com os dados da literatura, demonstrando que a clortalidona promove, a médio prazo, significativa redução da pressão arterial e da RVP, sem modificar substancialmente o débito cardíaco^{5,6}. O exame utilizado para cálculo dos dados deste estudo foi o ecocardiograma que, além de ser metodologia não invasiva, apresenta boa correlação de seus resultados quando comparados com o método de diluição com cardiogreen⁷ para medida do débito cardíaco, principalmente em pacientes sem cardiomegalia ou aneurisma ventricular.

No entanto, o modo pelo qual a clortalidona modifica hemodinamicamente a hipertensão arterial ainda

não está bem esclarecido. Inicialmente, há uma redução nos volumes plasmáticos e extracelular e, como conseqüência, queda do débito cardíaco, com pouca alteração na pressão arterial, devido à elevação reflexa da resistência vascular periférica. Seguindo-se a essa fase, o débito cardíaco retorna aos seus níveis prévios ou próximos a esses, com paralela redução da resistência periférica. Dessa forma, corrigem-se os prováveis mecanismos sugeridos no desenvolvimento do estado hipertensivo, isto é, haveria uma reversão do mecanismo de auto-regulação^{8,9}.

O aumento na excreção urinária de sódio e água e a conseqüente retirada desses elementos da parede arteriolar têm, sem dúvida, importante papel na redução da RVP, uma vez que ocorreria aumento do diâmetro das arteríolas e, de acordo com a equação de Poiseuille, uma queda da RVP¹⁰. Admite-se que, com a redução de sódio e água da parede arteriolar, ocorra diminuição da reatividade vascular às substâncias vasoativas, como a norepinefrina e a angiotensina II e, dessa maneira, amplifica-se a resposta vasodilatadora. Por outro lado, haveria aumento da sensibilidade dos barorreceptores que, a partir desse momento, responderiam mais adequadamente às elevações da pressão arterial¹¹.

Outro provável mecanismo envolvido na reversão das alterações hemodinâmicas promovidas pela clortalidona estaria relacionado com a ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona. É reconhecido que esse sistema está invariavelmente ativado com o uso crônico de diuréticos e que sua ação seria no sentido de manter os níveis pressóricos elevados. Entretanto, comparando-se indivíduos que respondem adequadamente aos diuréticos com os denominados não-responsivos, observou-se que os responsivos apresentam menor secreção de aldosterona e, dessa maneira, maior excreção de sódio e água¹².

Outra hipótese aventada mais recentemente refere-se à ativação de mecanismos vasodepressores; ocorreria um aumento dos níveis de prostaciclina, bem como da atividade urinária de caliceína^{13,14}. Essa hipótese é de alguma forma justificada pelo fato de que, por vezes, os inibidores de síntese de prostaglandinas, fundamentalmente a indometacina, atenuam os efeitos hipotensores dos diuréticos¹⁵.

Independentemente dos mecanismos de ação da clortalidona, não há dúvidas de que, hemodinamicamente, seu efeito a médio prazo se faz sobre a resistência periférica¹⁶. No presente estudo observou-se que já na primeira avaliação, após 8 semanas de tratamento, a RVP mostrara redução significativa, que persistiu até o final do estudo (12 semanas), sem alterar substancialmente o débito cardíaco, além de não desencadear mecanismos reflexos de ativação do sistema nervoso simpático, avaliado, neste caso, pela manutenção da frequência cardíaca.

Os efeitos colaterais foram de pequena magnitude e em nenhum caso houve necessidade de suspensão do tratamento.

Em conclusão, os dados deste estudo demonstraram a eficácia terapêutica da clortalidona como droga única no tratamento da hipertensão arterial leve e moderada, com baixa incidência de efeitos colaterais.

Esses resultados estão de acordo também com hipóteses mais recentes de que o mecanismo de ação anti-hipertensiva crônica desse grupo de drogas seria, principalmente, a redução da resistência periférica, e não apenas o efeito diurético, cuja importância é mais evidente no início do tratamento.

SUMMARY

Twenty nine patients with mild to moderate arterial hypertension were treated for 12 weeks with a fixed dose of chlorthalidone (50 mg) every two days. Therapeutic control was performed prior to the drug administration and at the 2nd, 5th, 8th, 10th and 14th weeks; at the 2nd, 10th weeks an echocardiogram was recorded to estimate cardiac output. Peripheral resistance ($\text{torr} \times \text{l}^{-1} \times \text{min}$) was obtained from these data. Supine diastolic blood pressure (DBP) reduced significantly from 103.4 ± 6.6 mmHg to 87.1 ± 8.8 mmHg between Weeks 2 and 14 ($p < 0.001$). All the DBP records performed at the other time points also showed significant differences when compared with the initial control. Total peripheral resistance (TPR) showed a significant decrease ($p < 0.001$) after 6 Weeks from the beginning of active treatment, decreasing from 17.96 ± 4.04 $\text{torr} \times \text{l}^{-1} \times \text{min}$ to 15.21 ± 3.76 $\text{torr} \times \text{l}^{-1} \times \text{min}$, TPR did not change between weeks 8 and 14 (15.21 ± 3.16 and 15.11 ± 3.6 $\text{torr} \times \text{l}^{-1} \times \text{min}$, respectively).

These data demonstrate that the antihypertensive mechanism of action of diuretics is, in a medium term observation, due to reduction of the peripheral resistance. This explains the maintenance of its efficacy after stabilization of the volemia which is reduced at the beginning of treatment with this class of drug.

REFERÊNCIAS

1. Dustan, H. P. - Mechanisms controlling arterial hypertension. In Frohlich, E. D.-Pathophysiology: Altered Regulatory Mechanism In Disease. Philadelphia; J. B. Lippincott Co. 1976. p. 49.
2. Lant, A. - Diuretics drugs. Progress in clinical pharmacology Drugs, 31 (Suppl. 4): 40, 1986.
3. Teichholz, L E ; Kreulen, T.; Hermans M. V. et al. - Problems in echocardiographic volume determinations. Angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. Am. J. Cardiol. 37: 7, 1976
4. Guimarães S ; Julião, S ; Carvalho, S.; Ribeiro, S ; Sarmiento H.; Pereira, E.: Das Neves, G - Estratégia do tratamento da hipertensão arterial . Diuréticos J. Med 107 (1952): 345, 1981.
5. De Carvalho, J G R ; Dunn, F. G ; Lohmöller, G : Frohlich, E. D . Hemodynamic, correlates of prolonged thiazide therapy Comparison of responders and nonresponders. Clin. Pharmacol, Ther. 22: 875, 1977.
6. Frohlich, E. D.; Thurman, W. E.; Pfeffer, M. et al. - Altered vascular responsiveness: initial hypotensive mechanism of thiazide-diuretics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140: 1190, 1972.
7. Dunn, F. G.; Chandraratna, P.; De Carvalho, J. G. R. et al .Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. Am. J. Cardiol. 39: 789, 1977.
8. Shah, S.; Katri, I.; Freis, E. D. - Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. Am. Heart J. 95: 611, 1978.
9. Guyton, A. C.; Coleman, T. G.; Granger, H. .Circulation: Overall regulation. Ann. Rev. Physiol. 34: 13, 1972.
10. Grimm, M.; Weidmann, P. et al. - Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. Br Heart J. 46: 404, 1981.
11. Carreta, R.; Fabis, B.; Bellini, G. et al. - Baroreflex function after therapy withdrawal in patients with essential hypertension Clin. Sci. 64: 259, 1983.
12. Weber, M. A.; Drayer, J. Pd.; Reu, A. et al. . Disparate patterns of aldosterone response during diuretic treatment of hypertension. Ann. Intern. Md. 87: 558, 1977.
13. O'Connor, D. T.; Preston, R. A.; Mitas, J. A. et al. - Urinary kallidrein activity and renal vascular resistance in the antihypertensive response to thiazide diuretics. Hypertension, 3: 139, 1981
14. Webster, J.; Dollery, C.T.; Hensby, C.N. et al.-Antihypertensive action of bendroflumethiazide: increased prostacyclin production? Clin. Pharmacol. Ther. 28: 751, 1980.
15. Watkins, J.; Fitzberald, G.; Zamboulis, C. et al. - Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazides diuretics by indomethacin. Br. Med. J. 281: 702, 1981.
16. Oigman, W. - Efeitos hemodinâmicos dos agentes anti-hipertensivos. Monografia Ciba-Geigy, 1986.