

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

ARTHUR BELTRAME RIBEIRO*

A hipertensão arterial é moléstia extremamente prevalente. O tratamento precoce é altamente desejável para evitar suas complicações, com aumento da duração e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial, embora bastante atraente, não se tem mostrado eficiente. Assim, embora medidas como diminuição de peso, redução na ingestão de sal, exercício físico, diminuição do estresse, abandono do cigarro e do excesso de álcool sejam altamente benéficas para o paciente hipertenso, na maioria das vezes não se consegue sua implementação prolongada. Fica portanto evidente que, mesmo nos casos de formas leves de hipertensão arterial essencial, deve ser utilizada e terapêutica medicamentosa. Atualmente, são disponíveis cinco grandes grupos de medicamentos para tratamento de hipertensão arterial (quadro I). Serão inicialmente revistos esses grupos e, posteriormente, discutidas algumas das controvérsias relacionadas ao uso dos diuréticos.

QUADRO I - Grupos de drogas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial.

Diuréticos

- Ação prolongada: tiazídicos e clortalidona
- Ança: Furosemida, ácido etacrínico e bumetanida
- Poupadores de potássio: espironolactona, amiloride e trianteno

Simpatolíticos

- Ação central: alfametildopa, clonidina, guanabenz
- Ação na terminação nervosa: reserpina, guanetidina
- Ação nos receptores do sistema nervoso simpático
 - Bloqueadores beta-adrenérgicos: propranolol e similares;
 - Bloqueadores anta-adrenérgicos: prazosin e indoramina

Vasodilatadores

- Parenterais: nitroprussiato de sódio, diazóxido
- Orais: hidralazina e minoxidil

Bloqueadores dos canais de cálcio

- Verapamil nifedipina

Bloqueadores da enzima conversora

- Captopril e enalapril

Avaliação das classes terapêuticas

Os **diuréticos** são os medicamentos mais amplamente empregados no tratamento dos pacientes hipertensos no Brasil. Utilizados desde a década de 50 em milhões de pacientes do mundo inteiro, demonstraram ser drogas eficazes e com baixa toxicidade.

Dos diuréticos existentes, os tiazídicos e similares como, por exemplo, a clortalidona, são os mais indicados no tratamento do paciente hipertenso. Ativos por via oral, com ação prolongada - podem ser prescritos a cada 12 horas (tiazídicos) ou uma vez ao dia (clortalidona) - controlam a pressão arterial em cerca de 60 a 70% dos pacientes com formas leve e moderada de hipertensão arterial essencial. Os diuréticos são clinicamente bem tolerados, sendo os sintomas decorrentes de seu uso relativamente raros. Cefaléia e sensação de fadiga, peso nas pernas e mais raramente câibras, são os efeitos-colaterais mais relatados. Como aspecto favorável adicional há o fato de não existir nenhuma contra-indicação formal ao uso dos diuréticos, que são ainda agentes de baixo preço e de fácil manuseio pelo clínico. As desvantagens dos diuréticos tiazídicos dizem respeito às alterações metabólicas que provocam e serão discutidas posteriormente.

Os diuréticos de alça só devem ser utilizados no tratamento de paciente hipertenso com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca descompensada associada. Embora mais potentes como diuréticos, não possuem ação anti-hipertensiva maior que os tiazídicos, não sendo, portanto, justificado seu uso nos hipertensos leves e moderados, pois determinam maior desequilíbrio hidroeletrólítico. Os diuréticos poupadores de potássio possuem fraca ação anti-hipertensiva e devem ser utilizados somente nos casos em que a hipocalemia seja problema clinicamente importante.

Os simpatolíticos de ação central (alfametildopa e mais recentemente a clonidina) constituem outro grupo de agentes anti-hipertensivos largamente utilizados. Têm a seu favor experiência mundial relativamente grande, não têm nenhuma contra-indicação formal (exceto hepatopatia ativa, no caso da alfametildopa) e apresentam boa eficácia. A principal desvantagem dos simpatolíticos de ação central reside em seus efeitos colaterais. Sedação, boca seca e congestão nasal são freqüentes com o uso da alfametildopa e da clonidina. Em função desses efeitos colaterais, há uma

Trabalho apresentado no simpósio "Aspectos Atuais da Terapêutica da Hipertensão Arterial" em São Paulo, agosto 1987.

* Prof. Adjunto de Nefrologia - Escola Paulista de Medicina

tendência para diminuir o uso de bloqueadores de ação central no tratamento do paciente hipertenso.

Os betabloqueadores representam outra família largamente usada no tratamento da hipertensão. Em vários países, notadamente na Europa, competem com os diuréticos como droga de primeira escolha no tratamento dessa afecção. Existem no Brasil vários sais (quadro II) que diferem quanto à maior ou menor duração de ação e quanto à cardiosseletividade. Os betabloqueadores têm eficiência quase comparável à dos diuréticos, normalizando a pressão em cerca de 50 a 60% dos pacientes com hipertensão arterial leve e moderada. Embora bem tolerados clinicamente, podem causar alterações do sono e sensação de cansaço em cerca de 10% dos pacientes.

QUADRO II - Beta-bloqueadores disponíveis no Brasil.

Composto	Cardios seletividade	Potência	ASI
Acebutolol	+	0,3	+
Atenolol	+	1	-
Metoprolol *	+	1	-
Nadolol	-	1	-
Oxprenolol *	-	0,5	++
Propranolol *	-	1	-
Sotalol	-	0,3	-
Pindolol	-	6	+++
Timolol	-	6	-
Labetalol **	-	-	-

* Alta lipossolubilidade

** Possui também atividade alfa-simpatolítica

A potência é calculada usando, como padrão, o propranolol

ASI = Atividade simpatomimética intrínseca

A principal desvantagem dos betabloqueadores é a existência de contra-indicações formais ao seu uso. Não se pode utilizar betabloqueadores em asmáticos, em pacientes com insuficiência cardíaca ou com claudicação intermitente. Os betabloqueadores têm, ainda, a desvantagem de diminuir o débito cardíaco, o que não constitui efeito desejável, uma vez que a alteração hemodinâmica básica no paciente hipertenso é o aumento da resistência periférica. Finalmente, os betabloqueadores parecem promover aumento dos lípidos sanguíneos, o que no entanto, não está comprovado ser um efeito colateral persistente e capaz de causar malefícios ao paciente.

O uso de um determinado betabloqueador vai variar em cada serviço de acordo com a experiência dos médicos, com o efeito terapêutico desejado e, finalmente, poderá ser ditado pela ocorrência de um tipo de efeito colateral com outro betabloqueador.

Os **alfa-bloqueadores** constituem outra família de agentes anti-hipertensivos. No Brasil, dispomos de prazosin e indoramina. Esses agentes exercem ação favorável no que diz respeito à hemodinâmica do paciente hipertenso. Reduzem a pressão arterial às custas da diminuição da resistência vascular periférica, corrigindo assim a anormalidade básica da doença hipertensiva. Reduzem, ainda, a pré-carga, por apresentarem ação

venodilatadora e, por isto, são indicados também no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Os alfabloqueadores possuem, também, bom perfil metabólico, pois não promovem aumento dos lípidos sanguíneos. Os principais problemas dos alfa-bloqueadores advêm do fato de ser relativamente difícil o manuseio das doses (especialmente com o prazosin, que deve ser administrado em doses pequenas) e da relativa frequência de efeitos colaterais, principalmente tontura e taquicardia. Além disso os alfabloqueadores são menos eficientes que os diuréticos, quando utilizados isoladamente.

Dentre os **vasodilatadores**, são hoje disponíveis em nosso meio, para uso oral, a hidralazina e o minoxidil. Esse último deve ser utilizado, preferencialmente, pelo nefrologista e não será comentado nesta apresentação. A hidralazina é droga de segunda ou terceira opção no tratamento do paciente hipertenso severo, devendo ser utilizada juntamente com diurético e/ou betabloqueador. Tem como vantagem o fato de ser um anti-hipertensivo potente e largamente conhecido em função da grande experiência mundial. Como desvantagens, causa taquicardia (o que limita seu uso em pacientes com angina) e retenção hídrica. Em doses altas, pode ainda originar uma síndrome semelhante ao lupus eritematoso disseminado.

Os **bloqueadores dos canais de cálcio** disponíveis atualmente no Brasil - verapamil, nifedipina e diltiazem - foram inicialmente utilizados no tratamento da angina pectoris. Mais recentemente, demonstrou-se serem úteis, também na hipertensão arterial e em outras condições cardiológicas.

Os principais problemas clínicos residem no fato de que podem causar reações colaterais desagradáveis nas primeiras doses: cefaléia, taquicardia e rubor facial. Além disto, alguns compostos, como o verapamil, têm ação miocárdica importante e não devem ser utilizados em pacientes que estejam recebendo betabloqueadores. Os bloqueadores dos canais de cálcio são drogas promissoras, especialmente os de ação predominantemente vascular, porém, a experiência mundial acumulada com seu uso é ainda relativamente pequena.

Os **inibidores da enzima conversora da angiotensina** constituem outros compostos bastante úteis no tratamento de pacientes hipertensos. Têm a seu favor o fato de serem eficazes e apresentarem boa tolerabilidade. Além disso, contam com bom perfil hemodinâmico, uma vez que diminuem a pressão arterial por redução da resistência vascular periférica e ainda melhoram o desempenho cardíaco por diminuir a pré-carga - são, por isso, úteis no tratamento da insuficiência cardíaca. O perfil metabólico dos inibidores da enzima conversora é favorável, porque não alteram o metabolismo lipídico nem glicídico. Devem, porém, ser utilizados com cautela no paciente hipertenso com comprometimento da função renal, pois nestes casos, podem causar hipercalemia. Os principais problemas com os inibidores da enzima conversora advêm de

a experiência mundial ainda não ser suficientemente extensa e de serem medicamentos caros.

Pelo exposto, fica evidente que cada tipo de medicamento possui, como seria de esperar, aspectos positivos e negativos. A utilização de um determinado anti-hipertensivo, como tratamento inicial, vai depender das peculiaridades clínicas dos pacientes e da familiaridade e segurança do médico com o tratamento proposto. A falta de resposta a um determinado fármaco implicará a associação de outro(s) medicamento(s). É necessário, portanto conhecer com precisão o mecanismo de ação e os efeitos colaterais dos vários fármacos disponíveis para o tratamento da hipertensão.

Considerações sobre o uso dos diuréticos na hipertensão arterial

Devido à importância desses agentes, serão revistos alguns de seus efeitos metabólicos, abordando-se, eventualmente, controvérsias sobre seu uso clínico.

Os diuréticos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial são os tiazídicos e seus similares (Quadro III), que normalizam a pressão arterial de pacientes com hipertensão leve (pressão diastólica menor que 104 mmHg, sem lesão em órgãos alvo) e moderada (pressão arterial diastólica maior que 105 e menor que 119 mmHg, com lesões moderadas em órgãos alvo), em 60 a 70% dos casos.

QUADRO III - Alguns diuréticos tiazídicos e derivados

	N.º de tomadas ao dia	Dose (em mg) *	
		Usual	máxima
Bendroflumetiazida	1	10	15
Diidroclortiazida	2	50	100
Hidroclortiazida	2	50	100-150
Hidroflumetiazida	2	100	150
Metiplotiazida	1	10	
Triclormetiazida	1	4	8
Clortalidona	1	50	100

* Baseadas no sal puro e não em combinação com outros fármacos

Inicialmente, há aumento da diurese com perda de aproximadamente 400 ml do volume plasmático, o que explicaria a redução da pressão arterial. No decorrer das primeiras semanas, o volume plasmático, bem como a diurese, tendem à normalização, mas o controle pressórico persiste pela diminuição da resistência vascular periférica.

Falha na terapêutica diurética pode ser evidenciada em cerca de 30% dos pacientes portadores de hipertensão arterial leve e moderada, provavelmente em consequência das alterações hemodinâmicas determinadas pelos diuréticos. Nesses pacientes, a adição de bloqueadores do sistema nervoso central ou do sistema renina-angiotensina (SRA) contribui para promover a normalização pressórica.

Por outro lado, sabe-se que a maioria das drogas anti-hipertensivas utilizadas isoladamente determina retenção hidrossalina por aumento do conteúdo, sem aumento proporcional do conteúdo, liberação dos sistemas homeostáticos responsáveis pela manutenção do volume plasmático (SRA e SN) e, finalmente, pela própria diminuição da pressão arterial. Esse fenômeno é observado especialmente na hipertensão arterial severa, condição na qual, freqüentemente, necessita-se de terapia múltipla.

Assim, os diuréticos são drogas que ainda permanecem como primeira escolha nos diversos esquemas existentes para tratamento da hipertensão arterial, isolados ou em associação com outros agentes. Isso se deve não só à eficácia terapêutica mas, também, à comodidade posológica, possibilitando uma única administração diária, a baixo custo, à boa tolerabilidade, se usados em doses adequadas e à disponibilidade gratuita em postos do INAMPS, do Estado e Prefeituras Municipais.

A somatória dessas constatações resulta, geralmente, em boa observância do tratamento, fator fundamental na terapêutica de processos crônicos de alta prevalência populacional, como é o caso da hipertensão arterial.

Complicações metabólicas mais freqüentemente observadas

Hipocalemia - É a complicação mais freqüente do uso de diuréticos tiazídicos e de alça. Decorre do aumento de sódio disponível nas porções distais do néfron, assim como do hiperaldosteronismo secundário.

Do ponto de vista clínico, a hipocalemia pode determinar fraqueza muscular, câimbras, parestesias, hiperglicemia e arritmias cardíacas. Aproximadamente 25% dos pacientes submetidos à terapia diurética apresentam hipocalemia de alguma relevância clínica, mesmo com doses baixas. A conduta frente ao paciente hipocalêmico depende do grau de hipocalemia, da intensidade da sintomatologia, das condições cardíacas etc.

A opção, em geral, é pela suplementação medicamentosa, associada ou não ao uso de poupadores de potássio. A adição de alimentos ricos nesse íon nem sempre é factível, visto que implica em mudanças alimentares e gastos adicionais do ponto de vista econômico, embora seja sempre recomendável. Não se pode esquecer que as doses de diurético preconizadas atualmente são as menores possíveis, o que diminui a incidência de efeitos colaterais sem alterar a eficiência da droga.

O acompanhamento clínico e bioquímico deve ser periódico, e a terapia profilática restringe-se a uma pequena população, que seria basicamente aquela composta por pacientes digitalizados ou grandes perdedores de potássio. A suplementação deve ser cuida-

dosa, principalmente nos pacientes com déficit da função renal, e realizada nos sintomáticos ou nos assintomáticos com hipocalcemia significativa (menor que 3,0 mEq/l).

Hiperuricemia - Aumentos da uricemia de 2 a 3 mg/dl ou mais podem ser observados na maioria dos pacientes sob uso de diuréticos, decorrente do menor "clearance" renal do ácido úrico. O tratamento da hiperuricemia assintomática não está indicado, exceto em indivíduos cujos níveis plasmáticos ultrapassem 11 mg/dl, ou que sejam portadores de gota metabólica e nos quais o uso do diurético seja imperioso.

Hiperglicemia - O mecanismo dessa alteração não está bem esclarecido. Os tiazídicos parecem influir diretamente na liberação de insulina e, quando seu uso determina hipocalcemia, há menor captação celular hormonal. Os diuréticos de alça só causam o segundo efeito. Pacientes com pré-diabetes ou diabetes químico podem ter diabetes clínico precipitado na vigência do uso de diuréticos. Na prática, pacientes com hipertensão arterial tratada com diuréticos e que desenvolvem hiperglicemia subclínica moderada poderão continuar a recebê-los, desde que associados a poupadores de potássio ou suplementados com sais deste íon. Nos insulino-dependentes, a suplementação oral é a opção e, persistindo a hipocalcemia, a suspensão do diurético está indicada.

Hiperlipidemia - Não existem estudos clínicos prospectivos e controlados a respeito do significado clínico desta alteração desencadeada pelos tiazídicos, que ocorre no início da terapêutica e tende a normalizar-se no seu decurso.

Conclusões - Os diuréticos ainda se mantêm incluídos em qualquer esquema terapêutico para o tratamento da hipertensão arterial. São agentes eficazes, de boa tolerabilidade, custos reduzidos e posologia fácil.

Deve iniciar-se o tratamento com doses reduzidas de um diurético de ação prolongada, a menos que exista necessidade de seu efeito diurético, como ocorre em pacientes portadores de insuficiência renal ou cardíaca. O uso de diuréticos poupadores de potássio está reservado aos poucos casos de hipocalcemia severa e/ou sintomática, não responsiva à suplementação oral deste íon.

As críticas e pesquisas orientadas no sentido de estudar as complicações decorrentes do uso dessas drogas são pertinentes, mas devem ser avaliadas com cautela. Os estudos disponíveis na literatura são, na maioria retrospectivos e não controlados e, portanto, a atenção de validade duvidosa. Fica registrada a atenção a ser dada a um subgrupo reduzido de pacientes que parecem mais predispostos a alterações metabólicas. As dosagens de potássio, ácido úrico, lípidos e glicose sanguínea devem fazer parte dos exames de acompanhamento dos pacientes submetidos à terapia diurética.

Não há evidências convincentes de que a hipocalcemia aumente o risco de morte súbita, de extra-sístoles ventriculares malignas ou que desencadeiam arritmias no pós-infarto agudo do miocárdio. Em nosso meio, estudamos recentemente, em cooperação com Mário Maranhão, 24 pacientes recebendo clortalidona como único medicamento para o controle da hipertensão. Além do acompanhamento pressórico e metabólico, realizamos avaliação da frequência de batimentos ectópicos utilizando a eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter) antes e duas vezes, com 8 semanas, durante o tratamento ativo. A análise dos resultados demonstrou pequeno aumento dos batimentos ectópicos após uso da clortalidona somente em quatro pacientes, dos quais apenas dois apresentaram diminuição do potássio plasmático. Esses achados eletrocardiográficos não se acompanharam de nenhuma queixa clínica. Os resultados estão de acordo com os dados da literatura, no sentido de que não há demonstração de relação causal da hipocalcemia com essas arritmias.

É possível que, na situação de isquemia coronária aguda, o estresse seja responsável pela maior incidência de arritmias, e não a hipocalcemia. Os altos níveis de catecolaminas podem desviar o potássio para o intracelular e ser, portanto, "per se", arritmogênicos. Em pacientes digitalizados, a hipocalcemia deve ser considerada com maior rigor e corrigida sempre que detectada.

As alterações do metabolismo dos carboidratos são discretas e não estão associadas, até o momento, com maior risco de aterosclerose.

Assim; fica claro que, à exceção dos pacientes que desenvolvem acentuados efeitos colaterais ou evidentes alterações metabólicas, há necessidade de cautela antes de alterar-se o procedimento terapêutico frente aos agentes diuréticos, no tratamento da hipertensão arterial.

BIBLIOGRAFIA

1. Baer, J. E. - Diuretic. In: Pharmacology of antihypertensive drugs. A. Scriabine (ed), New York, Raven Press, 1980, p. 20.
2. Gerber, J.G. & NIES, A.S. - Pharmacology of antihypertensive drugs. In: Hypertension physiopathology and treatment. Second Edition. Jacques Genest, Otto Kuchie, Pvel Hanet & Marc cantin (ed). MacGraw Hill Book Company, 1983. p. 1094.
3. Kaplan, N. M. - Diuretics in the therapy of hypertension In Hypertension Update: Mechanisms, Epidemiology, Evaluation Management. James C. Hunt (ed) 1981, p. 209.
4. Rudd, P. & Blasckhke, T. R. F. - Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Louis S. Goodman & Alfred Gilman (ed) New York, MacMillan Publishing, 1985. p. 784.
5. Freis, E. D. et al - How dangerous are diuretics? Drugs, 30:161-169. 1985.
6. Papademetriou, V. - Diuretics, hypokalemia, and cardiac ST arrhythmia. A critical analysis. Am. Heart J., 111(6): 1217. 1986.
7. Barnhart, E. R. (ed) - Physicians Desk Reference. New York Medical Economics Company, 1983.