

CLORTALIDONA EM BAIXAS DOSES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE E MODERADA: ANÁLISE DE EFICÁCIA, FREQUÊNCIA DE HIPOCALEMIA E DISTÚRBIOS DO RITMO CARDÍACO

FRIDA L. PLAVNIK*, ARTUR BELTRAME RIBEIRO*, MARIO F. C. MARANHÃO**, IGNACIO MAIER NUSBAUM***, OSVALDO KOHLMANN JR*

Clortalidona, 50 mg, foi administrada a cada 48 horas a 24 pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada, durante oito semanas consecutivas, após um período de duas semanas de placebo. Os níveis de pressão arterial (PA) foram determinados nas posições supina e ortostática, a cada duas semanas. Ao final da 2ª e 10ª semanas foram determinadas as seguintes variáveis laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, creatinina, ácido úrico, potássio e glicose no sangue, além de eletrocardiograma em repouso. Eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter) foi realizada no período placebo e após quatro e oito semanas de tratamento ativo.

Houve redução significativa da PA em ambas as posições, com o tratamento anti-hipertensivo. Controle da PA (PAM ó 107 mmHg) foi observado em 62,5% dos

pacientes. Das variáveis bioquímicas, apenas o potássio plasmático sofreu redução significativa. Hipocalemia leve a moderada ($3,0 < K < 3,5$ mEq/l) foi detectada em 25% dos pacientes. Hipocalemia severa ($K^+ < 3,0$ mEq/l) esteve ausente. Apenas um dos pacientes com hipocalemia desenvolveu extra-sístolia ventricular; este distúrbio do ritmo cardíaco também foi detectado em um paciente sem redução significativa dos níveis séricos de potássio. Concluiu-se que a clortalidona, administrada em baixas doses (50 mg/48 horas) é eficaz no tratamento da hipertensão arterial leve e moderada, com efeitos colaterais menos intensos e menos severos do que quando administrada em doses maiores, e que não há associação entre hipocalemia e disritmias cardíacas.

Arq. Bras. Cardiol. 50/2:135-138—Fevereiro 1988

Os diuréticos tiazídicos e correlatos foram introduzidos no tratamento da hipertensão arterial no final da década de 50 e representaram marco importante na terapia anti-hipertensiva. Em comparação com as drogas disponíveis até aquela época, os diuréticos eram mais potentes, mais seguros e apresentavam maior facilidade de manuseio¹. Em consequência, passaram a ser utilizados amplamente, o que permitiu a rápida identificação e quantificação de alguns efeitos colaterais indesejáveis. Por outro lado, tornou-se patente sua eficácia, quer como monoterapia, quer em associação com outros agentes anti-hipertensivos, constituindo-se em droga de primeira escolha no tratamento das formas leves e moderadas de hipertensão arterial.

Dentre os efeitos colaterais indesejáveis induzidos pelos diuréticos têm merecido especial atenção as alterações metabólicas, tais como hipocalemia, hiperglicemia, hiperuricemia e hiperlipidemia.

A incidência de hipocalemia induzida pelos diuréticos tiazídicos variou entre 5% e 50% em diversos estudos^{2,3}; reduções de calemia abaixo de 3,0 mEq/l têm sido relatadas em proporção menor (5 a 7%)^{4,5}. Em geral, a incidência de hipocalemia e sua severidade guardam relação com a dose de diurético empregada.

Distúrbios do ritmo cardíaco, como extra-sístolia ventricular, têm sido descritos, atribuídos à redução dos níveis do potássio plasmático e, plausivelmente, dos níveis intracelulares deste íon, especialmente no coração. Entretanto, os dados disponíveis até o presente, sobre a incidência de distúrbios do ritmo cardíaco em relação à hipocalemia induzida pelos diuréticos, são controversos⁶⁻¹⁰.

Entre os diuréticos tiazídicos, a clortalidona destaca-se por apresentar duração de ação mais prolongada (48-72 horas)¹¹, o que permite seu uso a cada 24 ou mesmo 48 horas. Isto propicia administração de

* Disciplina de Nefrologia. Escola Paulista de Medicina.

** Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

*** Departamento de Medicina—Biogalênica/Ciba-Geigy.

baixas doses, facilitando o tratamento anti-hipertensivo e possibilitando a redução dos efeitos colaterais.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva da clortalidona, administrada na dose de 50 mg a cada 48 horas, a hipertensos essenciais leves a moderados, assim como determinar a incidência de hipocalcemia e de distúrbios do ritmo cardíaco associados a esse esquema terapêutico e a interrelação entre ambos.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados 24 pacientes com hipertensão essencial leve ou moderada ($95 < \text{PA diastólica} < 119$ mmHg), sem lesões em órgãos-alvo, 9 do sexo masculino, com idades variando entre 29 e 50 anos.

O protocolo empregado foi aberto, não comparativo e realizado em dois centros médicos de tratamento da hipertensão arterial. O estudo teve a duração de dez semanas, com controles quinzenais. Administrou-se placebo nas duas semanas iniciais e clortalidona, 50 mg em dias alternados, como agente anti-hipertensivo isolado, nas oito semanas seguintes.

A cada visita eram determinados o peso corpóreo, a frequência cardíaca e a pressão arterial, nas posições supina, após 10 minutos de repouso, e ortostática, cinco minutos após assumir a posição ereta. Os valores da

pressão arterial e frequência cardíaca registrados representam a média de duas determinações consecutivas em cada posição.

A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela fórmula: $\text{PAM} = \text{PAD} + (\text{PAS} - \text{PAD})/3$, onde PAS e PAD representam as pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente.

Ao final da semana 2 e 10 foram determinadas as seguintes variáveis laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, creatinina, ácido úrico, potássio e glicose no sangue, além de eletrocardiograma em repouso.

Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (sistema Holter) foi realizada em todos os pacientes ao final das semanas 2, 6 e 10, com o objetivo principal de detectar atividade ventricular ectópica (extra-sístolia).

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão da média ($X \pm \text{DP}$), tendo sido utilizados análise de variância e teste "t" de Student, como métodos estatísticos.

RESULTADOS

A tabela I apresenta os valores da pressão arterial média nas posições supine e ortostática e os valores médios da frequência cardíaca, no período placebo (duas semanas iniciais) e após a administração de clortalidona.

TABELA I—Pressão arterial média (PAM, mmHg) e frequência cardíaca (min t) antes e após o tratamento com clortalidona ($X \pm \text{DP}$).

Semana	PAM		FC	
	Supina	Ortostática	Supina	Ortostática
0	119 \pm 6,9	121 \pm 7,6	73 \pm 10,4	77 \pm 9,6
2	118 \pm 6,0	121 \pm 7,9	73 \pm 8,5	77 \pm 9,9
4	110 \pm 7,6	111 \pm 8,0	75 \pm 11,3	80 \pm 11,2
6	105 \pm 8,7	108 \pm 9,0	74 \pm 9,5	80 \pm 10,2
8	104 \pm 8,9	106 \pm 9,6	74 \pm 10,3	78 \pm 2,1
10	106 \pm 8,0	107 \pm 10,1	73 \pm 9,2	79 \pm 9,0

Os valores de PAM, tanto em posição supina, como ortostática, durante o período de tratamento ativo, foram significativamente menores ($p <$ que os respectivos valores do período placebo).

Como pode ser observado, a pressão arterial média na posição supine e ortostática reduziu-se significativamente durante o período de tratamento ativo. Os valores médios da PAM, ao final do estudo, em ambas as posições, situaram-se dentro da faixa da normalidade.

A análise individual mostrou que os níveis de pressão arterial atingiram a faixa de normalidade (PAM \leq 107 mmHg) nas posições supine e ortostática, em 15 (62,5%) e em 13 pacientes (54%), respectivamente.

O peso corpóreo médio dos pacientes, de 71,6 \pm 13,6 kg, no período placebo, reduziu-se para 70,7 \pm 13,2 kg, ao final do estudo (NS).

Na tabela II estão representados os valores médios das variáveis bioquímicas determinadas antes (placebo) e após o uso de clortalidona (10ª semana). À exceção dos níveis plasmáticos de potássio, que se reduziram significativamente de 4,1 \pm 0,3 mEq/l para 3,8 \pm 0,5 mEq/l, as demais variáveis bioquímicas não sofreram alterações.

TABELA II—Variáveis bioquímicas antes e após tratamento com clortalidona (X ± DP).

	Placebo	10ª semana
Hemoglobina (g/l)	14,9 ± 1,5	15,2 ± 0,3
Hematócrito (%)	43,8 ± 3,7	44,4 ± 4,3
Ácido úrico (mg/dl)	5,7 ± 1,8	5,8 ± 1,7
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Glicemia (mg/dl)	90,7 ± 10,2	94,6 ± 8,6
Potássio (mEq/l)	4,1 ± 0,3	3,8 ± 0,5*

* p < 0,05.

Hipocalemia ($K^+ < 3,5$ mEq/l) foi observada em 6 pacientes (25%). Nenhum paciente apresentou níveis séricos de potássio inferiores a 3,0 mEq/l.

Os eletrocardiogramas em repouso não se modificaram após a administração de clortalidona. A eletrocardiografia dinâmica (Holter) evidenciou extra-sístolia ventricular em 2 pacientes, em pelo menos uma das gravações realizadas após o início da terapêutica. Em um desses casos, o potássio plasmático reduziu-se de 4,1 para 3,3 mEq/l, enquanto no outro essa variável não sofreu alteração. Dos 6 casos de hipocalemia, extra-sístolia ventricular foi registrada somente em um. Outros efeitos colaterais não foram observados durante o ensaio.

DISCUSSÃO

Os diuréticos têm sido apontados como o grupo terapêutico de mais alta eficácia, em monoterapia, no controle da pressão arterial de pacientes com forma leve e moderada de hipertensão arterial¹¹. Entretanto, o emprego de doses elevadas de diurético pode acarretar reações adversas, especialmente metabólicas, que poderiam, eventualmente, contrapor-se aos efeitos benéficos da redução dos níveis da pressão na morbidade e mortalidade da doença hipertensiva. Justifica-se, portanto, avaliar se o uso de baixas doses de diuréticos mantém a eficácia anti-hipertensiva com menor incidência de efeitos colaterais.

Os resultados deste estudo demonstraram que o controle da pressão arterial de hipertensos leves e moderados tratados com clortalidona, em monoterapia, na dose de 50 mg, a cada 48 horas, é similar obtido com a mesma droga e dose, administrada diariamente¹².

Em relação aos efeitos colaterais, foram observadas somente reduções discretas, embora significativas, dos níveis de potássio plasmático, sem alterações das demais variáveis avaliadas. A incidência de hipocalemia (25%) foi semelhante ou menor que a observada em outros estudos^{3, 6, 7, 10}. Entretanto, devemos ressaltar que

hipocalemia severa ($K^+ < 3,0$ mEq/l) não foi observada em nenhum paciente desta série, enquanto que nos estudos que utilizaram doses mais elevadas de clortalidona foi relatada em 5 a 7% dos pacientes^{4, 5}.

Quanto aos distúrbios do ritmo cardíaco, os dados deste trabalho sugerem que a hipocalemia leve ou moderada não se correlaciona com o aparecimento de extra-sístolia ventricular. Assim, dos 6 casos de hipocalemia, apenas um desenvolveu extra-sístolia ventricular. Além disto, este distúrbio do ritmo cardíaco também foi observado em um paciente cujo nível de potássio sérico não havia variado significativamente. Estas observações estão de acordo com as de outros investigadores^{4, 6, 8, 13-15}. As evidências, até o momento, não permitem estabelecer uma relação causal entre hipocalemia e extra-sístolia ventricular. Dados da literatura têm correlacionado as arritmias ventriculares em pacientes hipertensos tratados e apresentando baixos níveis de potássio sérico a outros fatores, tais como níveis séricos de catecolaminas e hipertrofia ventricular esquerda¹⁵⁻¹⁹.

Em conclusão, os resultados obtidos neste ensaio sugerem que a clortalidona, administrada em baixas doses (50 mg, em dias alternados), é eficaz no controle da hipertensão arterial leve e moderada, com baixa incidência de efeitos colaterais, e que não há associação entre hipocalemia e arritmias cardíacas.

SUMMARY

Following 2 weeks of placebo, chlortalidone 50 mg was administered every 48 hours to 24 mild or moderate essential hypertensive patients, during 8 weeks. Supine and upright blood pressure and heart rate were monitored every 2 weeks. Blood biochemistry including potassium, creatinine, uric acid, glucose, hematocrit and hemoglobin were measured after placebo period and after 8 weeks of chlortalidone. ECG Holters were performed in all patients at placebo period and after 4 and 8 weeks of active treatment. Blood pressure was significantly reduced in both positions during chlortalidone administration, and normal blood pressure levels were achieved by 62.5% of the patients. Plasma potassium level presented a small but significant decrease after chlortalidone administration, whereas other biochemical parameters remained unchanged. Moderate hypokalemia ($3.0 < K < 3.5$ mEq/l) was observed in 25% of the patients, whereas severe hypokalemia ($K < 3.0$ mEq/l) was absent. Only one patient with hypokalemia developed ectopic ventricular beats, but this disturbance of cardiac rhythm was also observed in one patient without hypokalemia. In conclusion, chlortalidone administered at low doses is efficient in treatment of mild or moderate essential hypertension, diminishes the frequency and severity of side-effects in comparison to high doses and there was not association between hypokalemia and cardiac dysrhythmia.

REFERENCIAS

1. Bargman, J. M.; Jamison R. L.—Disorders of potassium homeostasis. In Dirkis JH, Sutton RAL (ed)—Diuretics: Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia, W. B. Saunders, 1986. p. 296.
2. Caralis, P. V.; Materson, B. J.; Perez-Stable, E.—Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Mineral Electrolyte Metabolism*, 10: 148, 1984
3. Ikran, H.; Espiner, E. A.; Nicholls, M. G.—Diuretics, potassium and arrhythmias in hypertensive coronary disease. *Drug*, 31 (Suppl. 4): 101, 1986.
4. Papademetriou, V.; Price, M.; Notargiacomo, A.; Fletcher, R. D.; Freis, E. D.—Diuretics therapy and ventricular arrhythmias in patients with uncomplicated systemic hypertension. *J Am Col Cardiol*, 5: 437, 1985.
5. Sumiye, L.; Vivian, A. S.; Frisof, K. G. et al.—Potassium loss associated with hydrochlorothiazide versus chlortalidone. *Clin Terap*, 4: 308, 1981.
6. Papademetriou, V.—Effect of diuretic therapy on ventricular arrhythmias in hypertensive patients with or without left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 110: 595, 1985.
7. Holland, O. B.—Potassium loss, ventricular irritability and the risk of sudden death in hypertensive patients. *Drugs*, 31 (Suppl. 4): 78, 1986.
8. Madias, J. E.; Madias, N. E.; Gavras, H. R.—Non-arrhythmogenicity of diuretics-induced hypokalemia: its evidence in patients with uncomplicated hypertension. *Arch inter Med*. 144: 2171, 1984.
9. Caralis, P. V.; Materson, B. J.; Perez-Stable, E.—Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Clinical Research*, 29: 832A, 1981.
10. Potoula, V.; Caralis, P. V.; Perez-Stable, E.—Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias- *Drugs*, 31 (Suppl. 4): 85, 1986.
11. Fried, T. A., Kunau, R. T.—Thiazide diuretics. In: Dirkis, J.H.; Sutton R. A. L. (ed)—Diuretics: Physiology, Pharmacology and Clinical Use. Philadelphia, W. B. Saunders, 1986. p. 66.
12. Kohlman Jr, O.; Franco, R. J. S.; Marson, O.; Ribeiro, A. B.; Ajzen, H.—Efeito da clortalidona e da associação hidroclorotiazida-amilorida no tratamento de pacientes hipertensos. *Rev Bras Clin Terap*, 11: 5, 1982
13. Kovakka, A.; Eisalo, A.; Manninen, V.—Maintenance of potassium balance during diuretic therapy. *Acta Medica Scand*, 205: 319, 1979.
14. Manner, R. J.; Brechbill, D. O.; De Witt, K.—Prevalence of hypokalemia in diuretic therapy. *Clin Med*. 79: 15, 1972
15. Morgan, D. B.; Davidson, C.—Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. *Br Med J*. 280: 905, 1980.
16. Morgan, J. O.—Diuretics and myocardial infarction or sudden death. *Drugs*, 31 (Suppl. 4): 132, 1986.
17. Struthers, A. D.; Withesmith, R.; Rodger, J. C.—Effect of intravenous adrenaline on electrocardiogram, blood pressure and serum potassium. *Br Heart J*. 49: 90, 1983.
18. McLenacham, J. M.; Henderson, E.; Morris, K.; Dargie, H.—Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 317: 787, 1987.
19. Papademetriou, V.; Fletcher, R.; Khatri, I. M.; Freis, E. D.—Diuretic-induced hypokalemia in uncomplicated systemic hypertension: effect of plasma potassium correction on cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 52: 1017, 1983,