

## CLORTALIDONA EM BAIXAS DOSES NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL LEVE A MODERADA EM PACIENTES IDOSOS

DIKRAN ARMAGANIJAN\*, ANTONIO S. SBISSA\*\*, FELÍCIO SAVIÓLI NETO\*, LOISIANE SBISSA\*\*, MICHEL BATLOUNI\*

*Com a finalidade de avaliar a eficácia e tolerabilidade da clortalidona, 25 mg ao dia, em pacientes idosos portadores de hipertensão arterial sistêmica essencial não complicada (estágio I e II da OMS), foram tratados 28 pacientes em estudo aberto e não comparativo durante dez semanas. Controle clínico e da pressão arterial foi realizado a cada duas semanas e os exames laboratoriais no final da segunda e décima semanas. A frequência cardíaca média variou de  $77,2 \pm 10,1$  bpm e  $81,4 \pm 11,0$  bpm, nas posições de decúbito e ortostática, na fase placebo, para  $72,4 \pm 8,3$  bpm e  $75,9 \pm 8,2$  bpm, respectivamente, ao final do estudo. A pressão arterial sistólica média reduziu-se de  $162,1 \pm 31,4$  mmHg na posição supina e  $156,0 \pm 27,0$  mmHg na posição ortostática, na fase placebo para  $152,7 \pm 21,3$*

*mmHg e  $148,6 \pm 13,2$  mmHg, respectivamente, ao final do estudo ( $p < 0,001$ ). A pressão arterial diastólica média reduziu-se de  $100,8 \pm 3,9$  mmHg e  $100,5 \pm 5,0$  mmHg nas posições supina e ortostática para  $86,4 \pm 6,7$  mmHg e  $87,4 \pm 6,2$  mmHg, respectivamente, ao final do estudo ( $p < 0,001$ ). O sódio e potássio séricos diminuíram significativamente ao final do estudo, não atingindo, porém, níveis críticos ou de relevância clínica.*

*Os resultados demonstraram a eficácia terapêutica da clortalidona 25 mg ao dia no controle da hipertensão arterial sistólica e diastólica em pacientes idosos.*

Arq. Bras. Cardiol. 50/6: 427-430—Junho 1988

Os diuréticos constituem recurso terapêutico utilizado no combate à hipertensão arterial sistêmica (HAS) há mais de 25 anos. Com o aparecimento de novos medicamentos e com o esclarecimento de seus mecanismos de ação e efeitos colaterais, passou-se a discutir se os diuréticos continuariam sendo a melhor opção terapêutica.

Os diuréticos diminuem a pressão arterial (PA) pelo aumento da excreção de sódio e redução do volume plasmático do líquido extracelular e do débito cardíaco (DC)<sup>1</sup>. A diminuição da resistência vascular periférica (RVP) ocorre mesmo com a estimulação do sistema renina-angiotensina e parece estar relacionada à diminuição do sódio na musculatura arteriolar e conseqüente diminuição do tônus<sup>2</sup>. A ação anti-hipertensiva é antagonizada pela vasoconstrição induzida pela aldosterona e renina, de tal forma que esta ação é mais

pronunciada com os diuréticos que estimulam menos este sistema.

A escolha do diurético está relacionada com seu mecanismo e tempo de ação, sendo que a posologia deve ser adaptada às condições metabólicas e de função renal do paciente. Estudos comparativos entre diuréticos de alça e tiazídicos mostram que estes últimos têm efeito anti-hipertensivo mais prolongado<sup>3</sup>. Atualmente tem-se demonstrado que doses menores de diuréticos controlam a HAS com a mesma eficácia de doses mais elevadas, porém com diminuição acentuada da incidência de efeitos colaterais, principalmente em pacientes idosos<sup>4-6</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da clortalidona, 25 mg ao dia, em pacientes idosos, portadores de hipertensão arterial leve/moderada e função renal normal.

\* Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia—São Paulo.

\*\* Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 28 pacientes, 17 do sexo feminino, com idades entre 65 e 84 anos (média  $72,2 \pm 5,3$  anos), peso corpóreo entre 37 e 92 kg (média  $66,5 \pm 12,8$  kg), altura entre 142 e 185 cm (média  $160 \pm 10,4$  cm), portadores de hipertensão arterial essencial não complicada (estágio I e II da OMS). Dois centros participaram deste estudo aberto e não comparativo, sendo os pacientes selecionados no período de junho a outubro de 1986. Foram considerados aptos para o estudo pacientes que, após duas semanas sem medicação e recebendo placebo inerte, apresentassem pressão arterial diastólica (PAD) supina (fase V de Korotkoff) entre 95 e 119 mmHg, obtida da média de duas medidas consecutivas com intervalo de um minuto.

Vinte e cinco pacientes estavam sendo submetidos a tratamento prévio com medicamentos anti-hipertensivos. Foram excluídos aqueles que na história ou exame clínico apresentassem quaisquer das seguintes características: insuficiência coronária crônica com manifestação clínica de angina do peito; infarto do miocárdio prévio em período inferior a seis meses; insuficiência cardíaca congestiva; creatinina  $> 2,5$  mg/dl; doença hepática (hepatite crônica, cirrose); diabetes mellitus; gota; hipopotassemia ( $K < 3,5$  mEq/l) e pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores da mono-aminooxidase.

O estudo teve duração de dez semanas, sendo o tratamento ativo iniciado na semana 3, após 14 dias de "wash-out", nos quais os pacientes descontinuaram eventual medicação anti-hipertensiva e receberam um comprimido de placebo inerte com formato e cor

idênticos aos da droga ativa. Ao final deste período, aqueles que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão iniciaram o período de tratamento ativo, recebendo um comprimido de clortalidona, 25 mg ao dia. Esta dose não foi modificada até o final do estudo. O controle clínico foi realizado a cada duas semanas. Os exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, ácido úrico, creatinina, uréia, potássio, sódio, glicemia, colesterol, triglicérides e HDL colesterol séricos) de controle foram realizados ao final do período de "wash-out" e ao final do tratamento ativo.

O comportamento da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foi avaliado por modelos lineares de análise de variância. As variações nos exames laboratoriais foram analisados pelo teste "t" de Student. Adotou-se nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Os resultados das variações da FC, PAS e PAD nas posições supina e ortostática estão na tabela I. Pode-se observar que tanto na posição supina como na ortostática a FC não variou significativamente ( $F = 0,27$ ; NS), enquanto que a PAS e PAD apresentaram redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Os resultados dos exames laboratoriais são apresentados na tabela II e mostram que não houve alteração significativa, exceto para os valores do potássio sérico que variaram de  $4,2 \pm 0,4$  para  $3,9 \pm 0,4$  mEq/l ( $p < 0,001$ ) e os do sódio sérico de  $140,5 \pm 3,6$  para  $138,5 \pm 5,2$  mEq/l ( $p < 0,05$ ).

Não houve relato de efeitos adversos.

**TABELA I—Comportamento da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica (média  $\pm$  desvio padrão).**

Posição	"wash-out"	Período de tratamento (semanas)				
		2	4	6	8	10
Supina						
FC (min <sup>-1</sup> )	$77,2 \pm 10,1$	$75,8 \pm 8,1$	$75,4 \pm 10,6$	$74,5 \pm 9,6$	$72,4 \pm 10,7$	$72,4 \pm 8,3^*$
PAS (mmHg)	$162,1 \pm 31,4$	$172,0 \pm 26,4$	$157,6 \pm 24,4$	$151,4 \pm 22,3$	$149,6 \pm 22,3$	$152,7 \pm 21,3^{**}$
PAD (mmHg)	$90,6 \pm 9,0$	$100,8 \pm 3,9$	$88,3 \pm 7,9$	$87,4 \pm 7,6$	$86,8 \pm 6,9$	$86,4 \pm 6,7^{**}$
Em pé						
FC (min <sup>-1</sup> )	$81,4 \pm 11,0$	$78,4 \pm 9,4$	$78,7 \pm 10,8$	$78,3 \pm 8,1$	$78,9 \pm 7,8$	$75,9 \pm 8,2^*$
PAS (mmHg)	$156,0 \pm 27,0$	$163,0 \pm 23,5$	$151,5 \pm 19,4$	$147,0 \pm 18,7$	$144,9 \pm 17,3$	$148,6 \pm 13,2^{**}$
PAD (mmHg)	$91,7 \pm 8,9$	$100,5 \pm 5,0$	$89,9 \pm 8,5$	$88,5 \pm 7,7$	$87,3 \pm 7,3$	$87,4 \pm 6,2^{**}$

FC = frequência cardíaca;

PAS = pressão arterial sistólica;

PAD = pressão arterial diastólica.

\*NS      \*\* $p < 0,001$

## DISCUSSÃO

A pressão arterial sistêmica depende de três fatores hemodinâmicos<sup>7-9</sup>: débito cardíaco (DC), volemia e resistência vascular periférica (RVP). Na fase inicial da doença ocorre, habitualmente, aumento do DC e da volemia. Posteriormente, o DC tende a normalizar-se e a RVP a aumentar.

Finalmente, na fase mais tardia da doença, o DC diminui e a RVP mantém-se elevada.

Admitiu-se, inicialmente, que os diuréticos diminuíam a PA simplesmente pela espoliação do sódio plasmático e água, ou seja, redução da volemia. Posteriormente, demonstrou-se<sup>2</sup> que a espoliação do sódio plasmático é acompanhada da depleção do sódio e cálcio da parede arterial, diminuindo a reatividade

**TABELA II—Exames laboratoriais antes e após tratamento com clortalidona 25 mg.**

Exame	Unidade	Tratamento		teste "t".
		Antes	Após	
Hemoglobina	g dl	14,1 ± 1,3	14,1 ± 1,5	0,09 (NS)
Hematócrito	%	42,6 ± 4,2	42,7 ± 3,8	0,64 (NS)
Ácido úrico	mg dl	5,4 ± 1,1	5,9 ± 1,6	2,04 (NS)
Creatinina	mg dl	0,97 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,73 (NS)
Uréia	mgdl	38,5 ± 11,5	40,1 ± 11,1	1,16 (NS)
Potássio	mEq/l	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,19 (p < 0,001)
Sódio	mEq/l	140,5 ± 3,6	138,6 ± 5,2	2,26 (p < 0,05)
Glicemia jejum	mg dl	99,4 ± 16,4	99,1 ± 17,9	0,09 (NS)
Colesterol	mgdl	215,5 ± 55,9	213,6 ± 49,5	0,23 (NS)
Triglicérides	mg dl	121,2 ± 49,8	125,7 ± 45,1	1,01(NS)
HDL-colesterol	mg dl	38,2 ± 3,1	38,4 ± 2,9	0,65 (NS)

NS = não significativo.

vascular e, conseqüentemente, a RVP. Este mecanismo é comprovado após a infusão de noradrenalina ou angiotensina II, que inibem de forma significativa a resposta anti-hipertensiva do diurético. Recentemente demonstrou-se que os diuréticos aumentam a liberação de prostaglandinas veno e vasodilatadoras e a atividade urinária da calcicreína<sup>10-11</sup>. Tais mecanismos de ação são antagonizados pela indometacina.

Os dados existentes indicam que tanto a elevação da PAS quanto da PAD constituem importante fator de risco para as enfermidades cardiovasculares, também nos indivíduos acima de 65 anos. Como a HAS é altamente prevalente nesta faixa etária, o paciente idoso recebe freqüentemente medicação anti-hipertensiva. Os idosos, por outro lado, apresentam respostas diferentes com a utilização das drogas devido às alterações no seu metabolismo, função renal, absorção e distribuição das substâncias ativas. São mais sensíveis aos efeitos depressores da metildopa e de outras substâncias de ação semelhante sobre o sistema nervoso central, como a clonidina e o guanabenz. A reserpina pode desencadear, com certa freqüência, úlcera gástrica e uma forma insidiosa de depressão psíquica. Os beta-bloqueadores são menos eficazes devido à menor sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos. Os antagonistas dos canais de cálcio são drogas eficazes, mas podem provocar efeitos colaterais indesejáveis. Os inibidores da enzima de conversão mostraram-se, até o momento, menos eficazes nos idosos.

A hipotensão postural é mais freqüente no idoso do que em faixas etárias menores e, geralmente, é decorrente da resposta barorreceptora atenuada e redução do tônus venoso periférico. Assim, para evitar o comprometimento do fluxo sanguíneo a órgãos nobres como o cérebro e os rins, as drogas anti-hipertensivas, incluindo os diuréticos, devem ser utilizadas com cautela e, muitas vezes, em doses menores, na população geriátrica.

Estudo realizado com clortalidona, 50 mg, em dias alternados, mostrou redução significativa da PA e RVP sem, contudo, modificar o DC<sup>5</sup>. No presente ensaio não

houve diferença significativa da FC antes e durante o tratamento, tanto na posição ortostática como na de decúbito. Observou-se redução significativa da PAS e PAD com o tratamento, tanto na posição supina como ortostática, sem diferença significativa entre as médias obtidas em ambas as posições. Conseqüentemente, a dose de clortalidona empregada no presente trabalho foi eficaz no controle da HAS, sem provocar hipotensão postural.

Os efeitos metabólicos dos diuréticos têm recebido grande ênfase nos trabalhos clínicos, principal mente os relacionados à intolerância à glicose, hiperuricemia, hiperlipidemia e hipopotassemia. Neste estudo não houve alterações significativas da glicemia, do ácido úrico e do HDL sérico após dez semanas de tratamento. Os níveis séricos de potássio e sódio diminuíram significativamente ao final do tratamento, porém não atingiram níveis considerados críticos e não provocaram efeitos colaterais significativos. Apesar disto, sabe-se que os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados periodicamente sempre que diuréticos são utilizados no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial.

Os resultados deste estudo, em concordância com dados de literatura, demonstraram que os diuréticos podem ser utilizados nos idosos em doses menores do que as habitualmente empregadas em faixas etárias inferiores<sup>12</sup>. A clortalidona, 25 mg ao dia, mostrou-se eficaz como droga única, na hipertensão arterial leve/moderada do paciente idoso, sem causar efeitos colaterais indesejáveis, durante o período de dez semanas de avaliação.

## SUMMARY

*Twenty eight elderly patients, aged 65-84 (mean 72.2 years), with non-complicated mild to moderate essential arterial hypertension (WHO I-II) were treated with chlortalidone 25 mg/day in order to evaluate its efficacy and tolerability in an open, non-comparative study, during 10 weeks. Clinical assessment was performed every 2 weeks with laboratory examinations at the beginning and at the completion of the study. The mean heart rate ranged from 77.2 ± 10 bpm and 81.4 ± 11.0 bpm (supine and standing, respectively) in placebo period, to 72.4 ± 8.3 bpm and 75.9 ± 8.2 bpm at the end of the study (NS). The mean systolic blood pressure decreased from 162.1 ± 31.4 mmHg and 156.0 ± 27.0 mmHg (supine and standing, respectively) to 152.7 ± 21.3 mmHg and 148.6 ± 13.2 mmHg (p < 0,001). The mean diastolic blood pressure decreased from 100.8 ± 3.9 mmHg and 100.5 ± 5.0 mmHg (supine and standing, respectively) to 86.4 ± 6.7 mmHg and 87.4 ± 6.2 mmHg (p < 0,001). Serum sodium and potassium decreased significantly but not at critical levels and without clinical relevance.*

*These data demonstrate the therapeutic efficacy of chlortalidone 25 mg in the treatment of systolic and diastolic arterial hypertension in elderly patients.*

## REFERÊNCIAS

1. Iwai, J.; Ohanian, E. V.; Dahl, L. K.—Influence of thiazide on salt hypertension. *Circ Res*, 40: 132, 1977.
2. Shah, S.; Katri, I.; Freis, E. D.—Mechanisms of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am Heart J*, 95: 611, 1978.
3. Bennett, W. M.; McDonald, W. J.; Kuchnel, E.; Hartnett, M. N.; Poster, G. A.—Do diuretics have antihypertensive properties independent of natriuresis? *Clin Pharmacol Ther*, 22: 499, 1977.
4. Ramires, J. A. F.—Efeitos hemodinâmicos dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol*, 49: 309, 1987.
5. Oigman, W.; Ramires, J. A. F.; Sanjuliani, A. F.; Fagundes, V. G. A.; Talberg, J.; Bellotti, G.; Francischetti, E.; Pileggi, F.—Efeito da clortalidona sobre a resistência periférica no tratamento da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, 48: 323, 1987.
6. Materson, B. J.; Oster, J. R.; Michael, U. F.; Bolton, S. M.; Burton, Z. C.; Stambaugh, J. E.; Morledge, J.—Dose response to chlortalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther*, 24: 192, 1978.
7. Varmauskas, E.—Studies on hypertensive cardiovascular disease with special reference to cardiac function. *Scand J Clin Lab Invest*, 7 (Suppl. 17): 5, 1955.
8. Hejls, Z.—Changes in cardiac output and peripheral resistance during simple stimuli influencing blood pressure. *Cardiologia (Basel)*, 31: 375, 1957.
9. Sonnerstedt, R.—Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta med Scand. (Suppl. 458)*: 55, 1966.
10. O'Connor, D. T.; Preston, R. A.; Mitas, J. A. et al—Urinary kallikrein activity and renal vascular resistance in the antihypertensive response to thiazide diuretics. *Hypertension*, 3: 139, 1981.
11. Webster, J.; Dollery, C. T.; Hensby, C. N. et al—Antihypertensive crein activity and renal vascular resistance in the antihypertension? *Clin Pharmacol Ther*, 28: 751, 1980.
12. Freis, E. D.—Age and antihypertensive drugs (hydrochlorothiazide, bendroflumethiazide, nadolol and captopril). *Am J Cardiol*, 61: 1177-121, 1988.