

POTÁSSIO INTRA-ERITROCITÁRIO E DIURETICOTERAPIA

GUIDO LUIS GOMES OTTO*, JOSÉ GASTÃO ROCHA DE CARVALHO**, AUGUSTO LAFFITTE***, GILBERTO BARONI****

A hipocalemia induzida por diurético é um dos distúrbios mais comuns e importantes durante a terapêutica anti-hipertensiva. No entanto, tem sido sugerido que medições dos níveis de potássio sérico possam não refletir alterações significativas da concentração intracelular.

Este estudo foi realizado para avaliar alterações na concentração de potássio das hemácias, comparada aos níveis séricos de potássio, em 10 pacientes

que receberam clortalidona, 25 mg/dia, durante 4 semanas. As respostas anti-hipertensivas alcançadas foram significativas e, apesar dos níveis séricos de potássio em quatro pacientes, terem ficado abaixo de 3,5 mEq/l, não ocorreram alterações na concentração intracelular de potássio nesta população com hipertensão essencial.

Arq. Bras. Cardiol. 52/2: 91-93—Fevereiro 1989

Estimativas americanas têm sugerido que a prevalência de hipertensão arterial em adultos de 18 a 74 anos pode alcançar 29,8% com níveis diastólicos iguais ou acima de 90 mmHg e sistólicos iguais ou acima de 140 mmHg¹. Se considerarmos prevalência de 20%, número freqüentemente utilizado em avaliações da doença, em 1.990, pelas projeções populacionais disponíveis, haverá no Brasil mais de 15.000.000 de hipertensos na faixa de 20-70 anos, o que contribui para afirmar a magnitude do problema em nosso país. Acrescente-se o fato de que na população tratada apenas uma parcela dos pacientes obtém controle adequado dos níveis de pressão. Nessa população, mais de 70% dos pacientes são portadores de hipertensão arterial leve, subgrupo no qual a relação risco-benefício do tratamento medicamentoso tem sido questionado, particularmente em relação aos diuréticos; entre seus efeitos adversos incluem-se aumento da freqüência de arritmias cardíacas e morte súbita, associados principalmente à hipocalemia e hipomagnesemia²⁻¹⁰, ainda que alguns estudos mostrem diminuição da morbidade dos pacientes tratados^{7,11}.

Recentemente tem-se enfatizado o uso de doses menores de diuréticos, que permite obter efeito anti-hipertensivo desejado com menos efeitos colaterais^{2,5,8,10}. Por outro lado, ainda que a hipocalemia leve/

moderada seja achado relativamente freqüente durante o tratamento com diuréticos, é improvável que todos os pacientes que apresentam tenham depleção significante do potássio total do organismo^{5,12}. Estas observações motivaram o presente estudo, visando analisar a variação sérica e intraeritrocitária do potássio com o uso de clortalidona, 25 mg/dia, bem como seu efeito anti-hipertensivo, numa população com hipertensão arterial essencial leve.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas 10 mulheres com hipertensão arterial leve, em tratamento ambulatorial, com idade variando entre 35 e 59 (média 46,8) anos. Nenhuma das pacientes fazia uso de digital, antiinflamatórios ou outras drogas, sendo excluídas as portadoras de doença hematológica, hepática, insuficiência cardíaca e diabetes.

O estudo desenvolveu-se em duas fases. Na primeira, administrou-se placebo por duas semanas, na segunda, clortalidona por quatro semanas, providenciando-se apresentações idênticas de cápsulas. Bioquímica sérica foi realizada antes e no final da segunda fase, compreendendo: dosagem de sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfatos, cloro, uréia, creatinina, glice-

* Residente de Nefrologia do Hospital de Clínicas e Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

** Professor Assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná e Diretor do Centro de Nefrologia da Universidade Federal do Paraná.

*** Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná e Chefe do Serviço de Nefrologia.

**** Ex-residente de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

mia, ácido úrico e hematócrito. O potássio intraeritrocitário (Ki), também medido no início e no final da segunda fase, em duplicata, foi dosado após hemólise total do sangue com água destilada, centrifugação e dosagem no sobrenadante; utilizou-se fotometria de chama, correção pela subtração dos valores séricos e por meio do hematócrito, como descrito por Erickson¹³.

A pressão arterial sistêmica foi determinada com esfigmomanômetro de mercúrio, estando o paciente nas posições deitado, sentado e em pé, no início e no final das duas fases.

Os resultados, expressos em média \pm desvio padrão, foram analisados pelo teste t de Student para amostras pareadas.

RESULTADOS

Os valores das variáveis bioquímicas estão relacionadas na tabela I, notando-se as alterações do Ks ($p < 0,01$) e do Ki (NS) pela droga ativa. Na tabela II observam-se as alterações da pressão arterial com diminuição estatisticamente significativa da PAS e PAD nas três posições.

TABELA I—Variação dos valores bioquímicos séricos (média \pm desvio-padrão)

| | | Unidade Pré-Tratamento | Após 4 semanas | |
|------------------|-------|------------------------|-----------------|------------|
| Na ⁺ | mEq/l | 140,9 \pm 2,4 | 139,6 \pm 2,7 | NS |
| K ⁺ | mEq/l | 4,0 \pm 0,2 | 3,5 \pm 0,5 | $p < 0,01$ |
| Ca ⁺⁺ | mg% | 8,8 \pm 0,6 | 9,2 \pm 0,4 | $p < 0,02$ |
| Mg ⁺⁺ | mg% | 2,1 \pm 0,1 | 2,2 \pm 0,2 | NS |
| PO | mg% | 3,6 \pm 1,3 | 5,1 \pm 3,0 | NS |
| Cl ⁻ | mEq/l | 108,7 \pm 5,8 | 106,0 \pm 6,3 | NS |
| Uréia | mg% | 25,0 \pm 6,62 | 28,8 \pm 8,9 | NS |
| Creatinina | mg% | 0,6 \pm 0,1 | 0,7 \pm 0,0 | NS |
| Olicemia | mg% | 93,7 \pm 8,7 | 96,9 \pm 18,5 | NS |
| Ac. Úrico | mg% | 5,6 \pm 1,2 | 5,6 \pm 0,9 | NS |
| Hematócrito | % | 40,8 \pm 3,0 | 41,4 \pm 2,8 | NS |
| Ki | mEq/l | 105,0 \pm 7,6 | 104,2 \pm 5,1 | NS |

TABELA II—Variação da pressão arterial pré e após 4 semanas de clortalidona 25 mg/dia

| Paciente | | | |
|----------------------|------------------|-----------------|-------------|
| Deitado | Pré-tratamento | Após 4 semanas | |
| PAS | 151,4 \pm 17,9 | 130,6 \pm 8,1 | $p < 0,01$ |
| PAD | 94,4 \pm 8,9 | 84,8 \pm 4,7 | $p < 0,01$ |
| Paciente Sentado | | | |
| PAS | 148,0 \pm 15,2 | 128,8 \pm 4,5 | $p < 0,01$ |
| PAD | 97,8 \pm 10,3 | 84,0 \pm 5,7 | $p < 0,01$ |
| Paciente Ortostática | | | |
| PAS | 146,4 \pm 19,2 | 127,4 \pm 8,3 | $p < 0,01$ |
| PAD | 97,0 \pm 8,8 | 85,2 \pm 3,9 | $p < 0,001$ |

PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD - Pressão Arterial Diastólica

DISCUSSÃO

Está bem estabelecido o relevante papel da terapia anti-hipertensiva na redução da mortalidade e morbidade¹¹, da incidência de acidente vascular cerebral e de aneurisma; porém, até o momento não se demonstrou o mesmo benefício em relação a cardiopatia isquêmica para doença coronária⁷. Conhecendo-se a alta prevalência da hipertensão, devemos levar em conta a relação risco-benefício no tratamento anti-hipertensivo. Uma das conseqüências do uso de diuréticos é a hipocalemia, que ocorre em até 50% dos pacientes em tratamento³, devido principalmente ao aumento da eliminação renal de potássio e à hipomagnesemia^{2,4,5,14,15}, que têm sido considerados fatores predisponentes para arritmias cardíacas e morte súbita⁹. Contrapondo-se a estudos anteriores, recentemente demonstrou-se a significativa diminuição da mortalidade cardíaca, em pacientes idosos hipertensos tratados com a combinação hidroclorotiazida e trianterene, cujo uso visa minimizar a perda de potássio e, eventualmente, de magnésio¹⁶. O exato papel dos eletrólitos em arritmias cardíacas não está bem definido², mas sabe-se que a relação da concentração do potássio intracelular e do potássio sérico é responsável pela manutenção do potencial de membrana de repouso e que um aumento desta relação aumentaria o potencial de membrana de repouso predispondo à ativação de focos ectópicos enquanto que a diminuição desta relação reduziria o potencial, predispondo a auto-excitação^{2,4}. O magnésio sérico, que também diminui com tratamento diurético é tido como um cofator de enzima Na⁺-K⁺-ATP ase, o que explicaria a diminuição da atividade da bomba Na⁺-K⁺, diminuindo assim o fluxo de potássio para o interior da célula e baixando o potencial de membrana de repouso da célula^{4,10}. Ressaltamos aqui a importância da dosagem do magnésio sérico em pacientes em uso de diuréticos, já que aproximadamente 40% dos pacientes com hipocalemia apresentou hipomagnesemia³ e sem reposição adequada deste íon não se conseguirá corrigir apropriadamente a depleção de potássio^{3,15-19}. Uma vez que poucos laboratórios clínicos estão equipados para mensuração precisa deste íon, através de fotometria por absorção atômica, o teste de retenção com carga parenteral é mais prático para determinar a depleção de magnésio em pacientes com função renal normal²⁰.

Os dados de nosso estudo mostraram redução significativa do potássio sérico, sendo que 4 pacientes apresentaram níveis inferiores a 3,5 mEq/l. Concomitantemente, manteve-se estabilidade do potássio intra-eritrocitário, ocorreu elevação do nível sérico de cálcio, normalização dos níveis pressóricos, achados estes concordantes com a literatura⁸. Todavia, deve-se ressaltar o fato de que os níveis de potássio intra-eritrocitário não se alteraram significativamente com a utilização de clortalidona na dose empregada neste estudo. Se os presentes achados se aplicam a outros tecidos, como tem sido sugerido^{5,12}, nem sempre a hipoca-

lemia é representativa de depleção de potássio no organismo³, e deve ser explicada em relação a outras variáveis, como desvio iônico isolado ou decorrente de alterações do equilíbrio ácido-básico.

SUMMARY

Diuretic-induced hypokalemia is one of the most common and important disturbances during antihypertensive therapy. However, it has been suggested that determination of serum potassium levels may not reflect significant changes of its intracellular concentration. This study was performed to evaluate whether there is any change of red cell potassium concentration as compared to serum potassium levels, in ten patients receiving chlorthalidone, 25 mg/day, during 4 weeks. Significant antihypertensive effect was achieved and despite serum potassium levels less than 3.5 mEq/l occurred in four patients, no significant change in intracellular concentration of potassium was observed in this population with essential hypertension.

REFERÊNCIAS

- Final Report of the subcommittee on definition and prevalence of the 1984 Joint National Committee: Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the United States. *Hypertension*, 7: 457,1985.
- Caralis PV, Stable EP—Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias. *Drug*, 31 (suppl. 4): 85,1986.
- Dyckner T, Wester PO—Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease. *Am J Med*. 82 (suppl eA): 11, 1987.
- Dyckner T, Wester PO—Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J*. 97: 12,1979.
- Knochel JP—Diuretic induced hypokalemia. *Am J Med*. 77: 35, 1984.
- Lant A—Diuretics drugs—progress in clinical pharmacology. *Drugs*, 31 (suppl 4): 40,1986.
- Loren P, Helgeland A—Oslo hypertension study. *Drugs*, 31 (suppl 1): 41, 1986.
- Morgan TO—Diuretics and myocardial infarction or sudden death. *Drugs*, 31 (suppl 4): 132,1986.
- Moser M—Diuretic dilemma and management of hypertension. *Drugs*, 31 (suppl 1): 56,1986.
- Wills MR—Magnesium and potassium inter-relationship in cardiac disorders. *Drugs*, 31 (suppl. 4): 121,1986.
- Langford HG—Further analysis of the hypertension—Detection and follow-up program. *Drugs*, 31 (suppl 1): 23,1986.
- Abraham AS—Diuretics and intracellular cations. *Drugs*, 31 (suppl. 4): 109, 1986.
- Erickson F, Carlmark B—Potassium in whole body, skeletal muscle and erythrocytes in chronic renal failure. *Nephron*, 33: 173, 1983.
- Brown RS—Potassium homeostasis and clinical implications. *Am J Med*. 77: 5,1984.
- Packer M, Gottlieb SS, Blum MA—Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. *Am J Med*. 82 (suppl. 3A): 4,1987.
- Hollifield JW—Magnesium depletion, diuretics, and arrhythmias. *Am J Med*. 82 (suppl 3A): 30,1987.
- Sutton RAL, Dirks JH—"Calcium and magnesium: renal handling and disorders of metabolism". In: Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986, p. 595.
- Raymond KH, Kenau Jr RT—Hypokalemic states. In: Maxwell MG, Kleeman CR, Marins RG—*Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 2nd ed. New York, Mc Graw-Hill Book, 1987, p. 534.
- Whang R—Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med*. 82 (suppl. 3A): 24, 1987.
- Dyckner T, Wester PO—Magnesium deficiency: guidelines for diagnosis and substitution. *Therapy. Acta Med Scand*, 66: 37, 1981.