

## Efeitos Hemodinâmicos de Baixas Doses de Clortalidona em Pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica Leve

Antonio de Pádua Mansur, José Antonio F. Ramires, Miguel Rati, Maria Cecília Solimene, Whady Hueb, Protásio Lemos da Luz, Fúlvio Pileggi  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Avaliar os efeitos hemodinâmicos de baixas doses de clortalidona em pacientes com hipertensão arterial sistêmica leve.

**Métodos** - Oito pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) leve, com idade de  $52 \pm 8.9$  anos, sendo 7 do sexo masculino. Avaliação clínica, medidas da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e da frequência cardíaca, em posições supina e ortostática, foram obtidas no início e, posteriormente, a cada 2 semanas, durante 12 semanas, sendo as 2 primeiras em uso de placebo. Os exames laboratoriais hemograma, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, transaminases hepáticas e urina tipo 1, foram realizados no início e no final do estudo. A monitorização hemodinâmica foi realizada com cateter de Swan-Ganz em artéria pulmonar obtendo-se as pressões médias de átrio direito, artéria pulmonar e capilar pulmonar, em mmHg. O débito cardíaco (DC) foi obtido pela técnica da termodiluição. Como parâmetro derivado obteve-se a resistência vascular sistêmica (RVS). As medidas foram realizadas nas 2<sup>a</sup> (pré) e 12<sup>a</sup> (pós) semanas de tratamento com 50mg de clortalidona em dias alternados.

**Resultados** - Observou-se redução significativa, nas posições supina e ortostática, da PAS ( $p = 0,005$  e  $p = 0,003$ ) e PAD ( $p < 0,001$  em ambas as posições). A FC manteve-se inalterada. À monitorização hemodinâmica observou-se redução estatisticamente significativa da RVS ( $p < 0,02$ ) e o DC manteve-se inalterado.

**Conclusão** - A clortalidona em baixas doses mostrou-se eficaz no tratamento da HAS e o mecanismo básico deve-se a redução da RVS.

**Palavras-Chave:** Hipertensão arterial sistêmica, clortalidona, terapêutica.

### Hemodynamic Effects of Low Dosis of Chlorthalidone in Patients With Mild Systemic Hypertension

**Purpose** - To evaluate the hemodynamic effects of low dosis of chlorthalidone (CHT) in patients with systemic arterial hypertension (SAH).

**Methods** - Eight patients with mild SAH, mean age of  $52 \pm 8.9$  years, 7 men, were studied. Clinical evaluation, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and heart rate (HR), in supine and standing positions, were obtained before and every two weeks, first two in placebo, during 12 weeks. Laboratory data, hemogram, sodium, potassium, urea, creatinine, glucose, hepatic aminotransferases and urinalysis, were done and at end of study. Hemodynamic monitorization was performed by Swan-Gans catheter in pulmonary artery to obtain RAP and PAWP, in mmHg. Cardiac output (CO) was obtained by thermodilution method. Systemic vascular resistance (SVR) arised from variables above. Hemodynamic variables were measured at 2<sup>nd</sup> and 12<sup>th</sup> weeks during treatment with 50mg of chlorthalidone each 48 h.

**Results** - A significant reduction of SBP ( $p = 0.005$  and  $p = 0.003$ ), DBP ( $p < 0.0001$  and  $p < 0.0001$ ), respectively in supine and standing positions. HR did not show statistical difference. At hemodynamic monitoring was observed a signifcative reduction of SVR ( $p < 0.02$ ), but not with CO.

**Conclusion** - Chlorthalidone in low dosis was effective to treat mild SAH, basically by lowering SVR.

**Key- Words:** Systemic arterial hypertension, chlorthalidona, therapeutics.

Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 1,15-17,1993

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: José Antonio F. Ramires - Incor

Av. Eneas C. de Aguiar, 44 - 05403, São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 16/6/92

Aceito em 20/7/92

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o diagnóstico mais freqüente na prática médica e um dos principais fatores de risco para eventos cardiovasculares. Os mecanismos fisiopatológicos envolvem alterações do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular sistêmica (RVS) e o tratamento farmacológico, atuando nestes mecanismos, reduzem sensivelmente a incidência de pato-

logias cardiovasculares. O tratamento farmacológico, inicialmente preconizado, é a monoterapia com diuréticos, b-bloqueadores, bloqueadores de cálcio ou os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Os diuréticos mais utilizados são os tiazídicos, considerados diuréticos de ação moderada, por produzir excreção de sódio em tomo de 5 a 8% do total de sódio filtrado. Entre os tiazídicos, a clortalidona é o diurético mais usado, em doses variando de 12,5 a 50mg por dia<sup>1</sup>. Apesar de o diurético ser um dos primeiros anti-hipertensivos utilizados, seu mecanismo de ação não está totalmente definido. A redução da volemia nas primeiras 48h parece ser o mecanismo principal, porém cronicamente, o componente mais importante parece ser a queda da RVS<sup>2</sup>. Em baixas doses, 50mg em dias alternados, pode não se observar a redução inicial da volemia, mas somente, a queda da RVS após algumas semanas<sup>3</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi analisar os efeitos hemodinâmicos da administração de baixas doses de clortalidona, 50mg em dias alternados, em pacientes com HAS leve.

## Métodos

Foram avaliados 8 pacientes com HAS leve, pressão arterial diastólica entre 90 a 104mmHg, com idade variando de 37 a 63 (média de  $52 \pm 8,9$ ) anos, sendo 7 do sexo masculino. O peso variou de 70 a 81 (média de  $77 \pm 3,7$ ) kg, e a altura de 167 a 178 (média de  $172 \pm 4,1$ ) cm. O antecedente prévio de HAS foi de 48 a 114 (média de  $71 \pm 21,6$ ) meses.

O estudo, durante 12 semanas, consistiu no tratamento com 50mg de clortalidona em dias alternados, sendo as duas primeiras semanas para estabilização em uso de placebo. No início do estudo e, posteriormente, a cada 2 semanas, os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas e determinações da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC). A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio, em mmHg, com o paciente em posição supina e ortostática, após repouso de 10 min. seguido da determinação da FC em um minuto. Os exames laboratoriais foram obtidos no início e na 12ª semana do estudo e consistiram do hemograma completo, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, transaminases hepáticas e urina tipo I. Os estudos hemodinâmicos foram realizados no início do tratamento ativo, 2ª semana do estudo, e na 12ª semana, e consistiram da monitorização hemodinâmica com a colocação de cateter Swan-Ganz (93A-118-7F) em artéria pulmonar, sendo medidas as pressões médias de átrio direito, artéria pulmonar e capilar pulmonar em mmHg. O DC foi obtido pela técnica de termodiluição após três medidas consecutivas. A pressão arterial sistêmica média (PAM), PAS e PAD, em mmHg,

foi obtida através de cateter em artéria radial. ARVS (Torr  $l^{-1} \text{ min}$ ) foi calculada pela diferença entre a PAM e pressão média do átrio direito, dividido pelo DC. A FC, em bpm, obtida pela monitorização eletrocardiográfica.

Os critérios de exclusão foram PAD maior que 105mmHg, creatinina maior de 2mg/dl, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral prévio, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência hepática e hipersensibilidade a clortalidona.

Análise estatística utilizou método da análise de variância e teste "t" pareado. O nível de significância estatística estabelecido foi para  $p < 0,05$ .

## Resultados

PAS - observou-se redução estatisticamente significativa, respectivamente para as posições supina e ortostática, inicialmente de  $145,8 \pm 7,3$  e  $145,9 \pm 7,9$ , para  $144,3 \pm 6,6$  e  $144,2 \pm 7,3$  na 2ª semana,  $128,7 \pm 13,7$  e  $124,9 \pm 16,7$  na 4ª semana,  $127,1 \pm 14,4$  e  $122,8 \pm 17,2$  na 6ª semana,  $127,1 \pm 15,9$  e  $123,6 \pm 18,0$  na 8ª semana,  $126,3 \pm 15,1$  e  $123,1 \pm 17,3$  na 10ª semana,  $125,9 \pm 15,8$  e  $122,0 \pm 17,8$  na 12ª semana (respectivamente  $p = 0,005$  e  $p = 0,003$ )

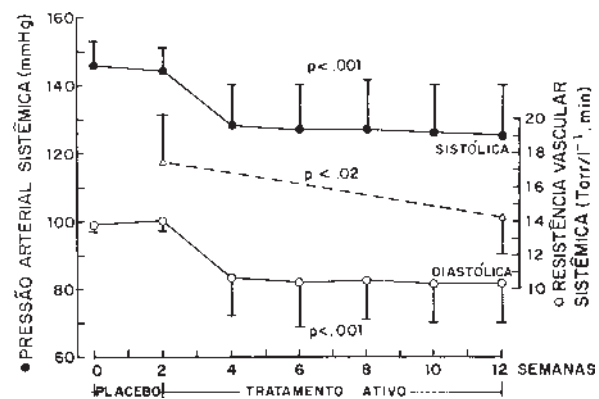


Fig 1 - Efeitos hemodinâmicos da clortalidona vs placebo em pacientes com hipertensão arterial sistêmica leve.

PAD - observou-se redução estatisticamente significativa, respectivamente para as posições supina e ortostática, inicialmente de  $99,2 \pm 1,7$  e  $99,7 \pm 1,8$ , para  $100,2 \pm 2,7$  e  $99,0 \pm 2,3$  na 2ª semana,  $83,4 \pm 10,4$  e  $81,7 \pm 11,6$  na 4ª semana,  $82,8 \pm 13,1$  e  $80,8 \pm 12,6$  na 6ª semana,  $83,6 \pm 11,5$  e  $81,9 \pm 12,1$  na 8ª semana,  $82,0 \pm 12,6$  e  $82,2 \pm 11,9$  na 10ª semana,  $82,1 \pm 11,5$  e  $81,0 \pm 13,7$  na 12ª semana (respectivamente  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$ ).

FC - não se observou variação estatisticamente significativa, respectivamente para as posições supina e ortostática, inicialmente de  $69,3 \pm 6,8$  e  $75,9 \pm 8,5$ , para  $71,1 \pm 4,9$  e  $79,4 \pm 4,4$  na 2ª semana,  $72,5 \pm 3,9$  e  $78,9 \pm 3,6$  na 4ª semana,  $71,4 \pm 4,2$  e  $79,8 \pm 5,2$  na 6ª semana,  $69,7$

$\pm 3,7$  e  $77,6 \pm 4,6$  na 8ª semana,  $70,7 \pm 4,2$  e  $79,1 \pm 5,2$  na 10ª semana,  $70,5 \pm 4,2$  e  $79,9 \pm 5,8$  na 12ª semana (respectivamente  $p = 0,861$  e  $p = 0,774$ ).

Parâmetros hemodinâmicos - observou-se redução estatisticamente significativa da RVS do início do tratamento na 2ª semana de  $17,5 \pm 3,1$  para  $14,5 \pm 2,8$  Torr  $1^{-1}$  min no final do tratamento na 12ª semana ( $p < 0,02$ ). O DC permaneceu inalterado, sendo de  $6,7 \pm 1,1$  na 2ª semana e de  $6,6 \pm 1,0$  na 12ª semana (fig 1).

A PAD no final do tratamento foi menor ou igual a 90mmHg em 6 (75%) dos pacientes e entre 90 a 100mmHg em 2 (25%) pacientes.

## Discussão

O tratamento farmacológico da HAS reduz significativamente a morbidade e a mortalidade por patologias cardiovasculares. As principais drogas, inicialmente indicadas, são os diuréticos, b-bloqueadores, bloqueadores de cálcio ou os inibidores da ECA; entre os diuréticos, os tiazídicos, particularmente a clortalidona, são os mais utilizados, com resultados clínicos satisfatórios. A clortalidona através da inibição da reabsorção de sódio e cloro no túbulo contornado proximal e nos ductos coletores distais é considerada um diurético de ação moderada, com fração de excreção máxima de sódio, variando de 5 a 8%. Dependendo da dose administrada e da susceptibilidade do paciente, produzem efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios metabólicos<sup>4</sup>. Os mais comuns são a hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia e hiperuricemia, sendo as duas primeiras alterações as mais preocupantes, pela possibilidade de favorecer o aparecimento de arritmias ventriculares complexas<sup>5,6</sup>. Devido a essas alterações, a dose administrada do diurético deve ser rigorosamente controlada, e a menor possível para se evitar efeitos colaterais indesejáveis, especialmente em pacientes mais susceptíveis, como os cardiopatas e os idosos<sup>7,8</sup>. Nos pacientes que toleram adequadamente os diuréticos, são excelentes anti-hipertensivos, pois, além da eficácia no tratamento da pressão arterial, é acessível a população de baixa renda. Inicialmente, através do aumento da excreção renal de sódio, reduz a volemia extracelular e o DC do paciente, alterações que normalizam após algumas semanas do tratamento<sup>9,10</sup>. Posteriormente, a diminuição da RVS é o principal mecanismo do controle pressórico, quer por redução da hiper-reatividade vascular observada em pacientes hipertensos<sup>11</sup>, quer pela ação direta dos diuréticos estimulando a produção de substâncias vasodilatadoras<sup>12,13</sup>. A queda da RVS persiste durante o tratamento apesar da

ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>14</sup>, angiotensina II<sup>15</sup> e catecolaminas<sup>16</sup>. Observamos em nossos pacientes que em baixas doses, a clortalidona reduz significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica, sem alterações na FC em pacientes portadores de HAS leve. O principal mecanismo de redução da pressão arterial nesses pacientes durante todo o estudo foi a redução da RVS. A redução da volemia, por depleção do extracelular, se existiu, pode também ter auxiliado na redução da pressão arterial, apesar de não terem sido observadas alterações do DC. Deste modo, o tratamento da HAS leve com baixas doses de clortalidona mostrou-se eficaz no controle da pressão arterial, não produzindo os efeitos colaterais indesejáveis observados com doses maiores.

## Referências

1. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 1988; 148: 1023-38.
2. Ramires IAF - Efeitos hemodinâmicos dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Arq Bras Cardiol, 1987; 49: 309-10.
3. Oigman W, Ramires JAF, Sanjuliani AF et al - Efeito da clortalidona sobre a resistência periférica no tratamento da hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol, 1987; 48: 323-26.
4. Black HR - Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. Am Heart J. 1991; 121: 707-12.
5. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels K - Diuretics serum potassium and ventricular arrhythmias in the multiple risk factor intervention trial. Am J Cardiol, 1987; 60: 548-54.
6. Hollifield JW - Thiazide treatment of systemic hypertension: effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. Am J Cardiol, 1989; 63: 22G-25G.
7. Applegate WB - Hypertension in the elderly patients. Ann Intern Med. 1989; 110: 901-15.
8. Armaganjian D, Sbisca AS, Savioli Neto F et al - Clortalidona em baixas doses no tratamento da hipertensão arterial essencial leve e moderada em pacientes idosos. Arq Bras Cardiol, 1988; 50: 427-30.
9. Conway J, Lauwers P - Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chorthiazide. Circulation, 1960; 21: 21-7.
10. Shah S, Katri I, Freis ED - Mechanisms of antihypertensive effect of thiazide diuretics. Am Heart J, 1978; 95: 611-18.
11. Eckstein JW, Wendling MG, Abboud FM - Circulatory responses to noradrenalin after prolonged treatment with chlorthalidone. Circ Res, 1966; 28(suppl 1): 48-53.
12. O'Connor DT, Preston RA, Metas JA et al - Urinary kallikrein activity and renal vascular resistance in the antihypertensive response to thiazide diuretics. Hypertension, 1981; 3: 139-47.
13. Webster J, Dollery CT, Hensby CN, Friedman LA - Antihypertensive action of bendroflumethiazide increased prostacyclin production? Clin Pharmacol Ther, 1980; 28: 751-58.
14. Bourgoignie JJ, Catazaw FJ, Perry HM - Renin-angiotensin-aldosterone system during chronic thiazide therapy of benign hypertension. Circulation, 1968; 37: 27-35.
15. Weinberger MH, Ramsdell JW, Rosner DR, Geddes JLL - Effect of chlorthiazide and sodium on vascular responsiveness to angiotensin II. Am J Physiol, 1972; 223: 1049-52.
16. Eckstein JW, Abboud FM, Pereda SA - Effects of noradrenalin on cardiac output, blood pressure and heart rate in dogs treated with chlorthiazide. J Clin Invest, 1962; 41: 1578