

Efeito do Tratamento com Clortalidona na Redução da Massa Ventricular Esquerda de Pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica

José Antonio F. Ramires, Antonio de Padua Mansur, Wille Oigman, Emilio Francischetti, Luiz Antonio M. César, Marcelo Marcondes, Protásio L. da Luz, Fulvio Pileggi
São Paulo, SP

Effect of Treatment with Chlorthalidone on Reduction of Left Ventricular Mass of Patients with Systemic Arterial Hypertension

Objetivo - Avaliar os efeitos da administração de clortalidona sobre a massa ventricular esquerda de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) leve ou moderada.

Métodos - Foram avaliados 29 pacientes com HAS leve e moderada, com idade média de 48,4 anos, sendo 16 do sexo masculino. Foi realizada avaliação clínica, medida da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e da frequência cardíaca (FC), em posições supina e ortostática no início e, posteriormente a cada 3 semanas, após 2 semanas em uso de placebo, durante 12 semanas de tratamento com 50mg de clortalidona em dias alternados. Os exames laboratoriais (hemograma, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, transaminases hepáticas e urina tipo I) foram realizados no início e no final do estudo. O ecocardiograma modo M foi realizado no início e nas semanas 6 e 12 do tratamento, obtendo-se os valores do diâmetro diastólico (DdVE), espessura diastólica da parede posterior (EdPPVE) e do septo (EdS) do ventrículo esquerdo. A massa ventricular esquerda (MVE) foi obtida pela seguinte fórmula: $MASSA\ VE = (EdS + EdPPVE + DdVE)^3 - (DdVE)^3 \times 1,05$ (gramas)/superfície corpórea, em g/m².

Resultados - Observou-se redução significativa ($p < 0,0001$), nas posições supina e ortostática, da PAS (de $155,9 \pm 15,1$ e $157,6 \pm 17,1$ para $130,7 \pm 17,4$ e $133,0 \pm 18,4$ mmHg, respectivamente) e da PAD (de $103,4 \pm 6,6$ e $106,6 \pm 7,2$ para $87,1 \pm 8,8$ e $91,1 \pm 9,1$ mmHg, respectivamente). A FC manteve-se inalterada ($p = 0,8$). Observou-se redução significativa ($p < 0,01$) da MVE após a 12ª semana de tratamento de 181 ± 67 para 156 ± 34 g/m².

Conclusão - A clortalidona mostrou-se eficaz no tratamento da HAS e na redução da MVE.

Palavras-Chave: hipertensão arterial sistêmica, massa ventricular esquerda, clortalidona.

Purpose - To evaluate the effects of the use of chlorthalidone on left ventricular mass of patients with mild and moderate systemic arterial hypertension (SAH).

Methods - Twenty-nine patients with mild and moderate SAH were studied with mean age of 48.4 years and 16 men. Clinical evaluation, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and heart rate (HR), in supine and standing positions, were obtained before and every 3 weeks, after 2 with placebo, during 12 weeks of treatment with 50mg of chlorthalidone each 48 hours. Laboratory data (hemogram, sodium, potassium, urea creatinine, glucose, hepatic aminotransferases and urinalysis) were done before and at end of study. Echocardiographic study was performed by M-mode before and after 6 and 12 weeks of treatment, and obtained the following data: diastolic diameter (DdLV), diastolic septum (DSTLV) and posterior wall thickness (PWTLV) of left ventricle. The left ventricular mass (LVM) was calculated by the formula: $LVM = (DSTLV + PWTLV + DdLVE)^3 - (DdLV)^3 \times 1.05$ / body surface, in g/m².

Results - A significant reduction of SBP ($p < 0.0001$), DBP ($p < 0.001$) in supine and standing positions. HR did not show statistical difference. At echocardiographic study, M-mode, was observed a significant reduction of LVM after 12 weeks of treatment (181 ± 67 to 156 ± 34 g/m², $p < 0.01$).

Conclusion - Chlorthalidone was effective to control blood pressure and to reduce LVM of patients with SAH.

Key-words: systemic arterial hypertension, left ventricular mass, chlorthalidone.

Arq Bras Cardiol, volume 60, n° 6, 433-435, 1993

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP e Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Correspondência: José Antonio F. Ramires - Incor

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 16/10/92

Aceito em 8/2/93

O aumento da massa ventricular esquerda é uma resposta adaptativa do músculo cardíaco ao constante aumento da tensão intraventricular esquerda observada nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Com a evolução da doença, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) pode levar a gradativa disfunção diastólica diminuição das reservas contrátil e coronariana e aumento da quantidade de colágeno cardíaco^{1,2}. Essas alterações são acompanhadas de aumento da incidência de eventos cardiovasculares, seja por disfunção ventricular esquerda

ou por arritmias ventriculares, predispondo a morte súbita, insuficiência cardíaca ou coronariana³⁴. O tratamento da HAS, com o uso de diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) é normalmente acompanhado de redução, em grau variável e de acordo com a droga utilizada, da HVE e da incidência de eventos cardiovasculares^{5,6}. Alguns trabalhos^{7,8} sugerem que a redução da HVE pode ser produzida pelos diuréticos, apesar de o mecanismo exato ainda não estar totalmente esclarecido.

O objetivo do presente trabalho foi analisar os efeitos de baixas doses de clortalidona sobre a MVE dos pacientes com HAS leve e moderada.

Métodos

Foram avaliados 29 pacientes com HAS leve e moderada, tendo 18 (62%) HAS leve (PAD 95 a 105mmHg) e 11 (38%) HAS moderada (PAD 106 a 119mmHg), com idade variando de 26 a 66 (média 48,4) anos, sendo 16 do sexo masculino. O estudo, durante 14 semanas, consistiu no tratamento com 50mg de clortalidona em dias alternados, sendo as 2 primeiras semanas para estabilização em uso de placebo. No início do estudo e, posteriormente, a cada 3 semanas, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e determinações das pressões arteriais sistólica (PAS) e 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 10min, seguido da determinação da FC em um minuto. Os exames laboratoriais foram obtidos no início e na 12ª semana de tratamento e consistiu do hemograma completo, sódio, potássio, uréia, creatinina, glicemia, transaminase hepática e urina tipo I. O ecocardiograma, modo M, foi realizado no início e nas semanas 6 e 12 do tratamento, obtendo-se os valores do diâmetro diastólico (DdVE), espessura diastólica da parede posterior (EdPPVE) e do septo (EdS) do ventrículo esquerdo. A massa ventricular esquerda (MVE) foi obtida pela fórmula: $MASSA\ VE = (EdS + EdPPVE + DdVE)^3 - (DdVE)^3 \times 1,05$ (gramas)/superfície corpórea, em g/m².

Os critérios de exclusão foram PAD maior que 120mmHg, creatinina maior que 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, sendo o nível de significância estabelecido para valores de $p < 0,05$.

Resultados

A análise dos dados mostrou para: a) PAS (mmHg) - redução estatisticamente significativa, respectivamente para as posições supina e ortostática, inicialmente de 155,9±15,1 e 157,6±17,1, para 136,7±17,7 e 136,7±17,1 na 5ª semana, 134,8±15,5 e 136,1±17,1 na 8ª semana, 132,4±15,8 e 135,0±16,5 na 11ª semana 130,7±17,4 e 133,0±18,4 na 14ª semana ($p < 0,0001$ em ambas posições); b) PAD (mmHg) - redução estatisticamente significativa, respectivamente para as posições supina e ortostática, inicialmente de 103,4±6,6 e 106,6±7,2, para 90,8±8,6 e 93,6±9,5 na 5ª semana, 88,6±5,6 e 92,4±10,4 na 8ª semana, 87,7±8,6 e 92,2±9,4 na 11ª semana, 87,1±8,8 e 91,1±9,1 na 14ª semana ($p < 0,0001$ em ambas posições); c) FC (bpm) - não se observou redução estatisticamente significativa na posição supina inicialmente de 76,4±10,3 para 78,3±9,3 na 5ª semana, 78,9±11,9 na 8ª semana, 77,5±10,6 na 11ª semana, 79,5±8,5 na 14ª semana ($p = 0,8$) (tab. I); d) parâmetros ecocardiográficos (tab. II) - não se observou redução significativa da espessura do septo interventricular que variou de 1,31±0,08 para 1,30±0,09 na 14ª semana ($p = 0,65$). Por outra, observou-se variação significativa ($p < 0,01$) da MVE inicial de 181±67 para 156±34g/m² (fig. 1) ao término do tratamento e do DdVE variou de 5,3±0,3 para 5,0±0,2 cm ($p < 0,05$).

Discussão

A associação entre a HVE e a maior incidência de eventos cardiovasculares, em pacientes hipertensos, fez com que o objetivo do tratamento antihipertensivo não se limitasse apenas na redução dos níveis pressóricos, mas também na redução da HVE⁹. A HVE é uma consequência direta do nível da tensão intraventricular esquerda (TIV), principalmente pelo aumento pressórico e em menor grau da volemia intraventricular¹⁰. Portanto, quanto maior a TIV produzida maior será o estímulo adaptativo para a hipertrofia do músculo cardíaco^{11,12}. Provavelmente, além desse estímulo direto, algumas substâncias devem também participar desse processo, favorecendo a hipertrofia,

Tabela I - Distribuição das pressões arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) nas posições supina e ortostática e da frequência cardíaca (FC) na posição ortostática.

	2	5	8	11	14	p
<i>Posição supina</i>						
PAS (mmHg)	155,6±15,1	136,7±17,7	138,4±15,5	132,4±15,8	130,7±17,4	<0,0001
PAD (mmHg)	103,4±6,6	90,8±8,6	88,6±5,6	87,7±8,6	87,1±8,8	<0,0001
<i>Posição ortostática</i>						
PAS (mmHg)	57,6±17,1	136,6±17,1	136,1±17,1	135,0±16,5	130,0±8,4	<0,0001
PAD (mmHg)	106,6±7,2	93,6±9,5	92,4±10,4	92,2±9,4	91,1±9,1	<0,0001
FC (bpm)	76,4±10,3	78,3±9,3	78,9±11,5	77,5±10,6	79,5±8,5	=0,8

Tabela II - Variação dos parâmetros ecocardiográficos.				
	Semanas			p
	2	8	14	
DdVE (cm)	5,3±0,3	5,1±0,2	5,0 ±0,2	<0,05
EdPPVE (cm)	1,30±0,09	1,31±0,08	1,31±0,08	NS
EdS(cm)	1,31±0,08	1,31±0,07	1,30±0,09	NS
MVE (g m ²)	181±67	167±52	156±34	<0,01

DdVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; EdPPVE = espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; EdS = espessura diastólica do septo interventricular; MVE = massa ventricular esquerda.

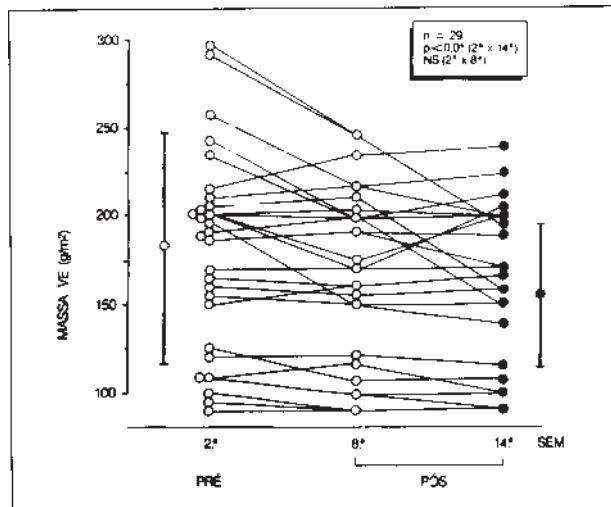


Figura 1 - Efeito da clortalidona sobre a massa ventricular esquerda na hipertensão arterial sistêmica.

estimulando a síntese protéica da célula muscular cardíaca, como as catecolaminas e a angiotensina II^{13,14}. Com o objetivo de reduzir estes estímulos, várias drogas anti-hipertensivas são utilizadas, sendo as mais comuns os diuréticos, beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio e os IECA¹⁵. Os beta-bloqueadores, os antagonistas do cálcio e os IECA, em graus diferentes, reduzem a pressão arterial e a HVE, apesar de alguns estudos terem observado maior ação do IECA sobre a HVE. Este achado é explicado tanto pela redução da resistência vascular sistêmica (RVS) como pela inibição da ação deletéria da angiotensina II e das catecolaminas sobre vários mecanismos responsáveis pela HVE, reduzindo o estímulo direto para a síntese protéica da célula cardíaca¹⁶⁻¹⁹.

Quanto aos diuréticos porém, alguns trabalhos observaram redução da MVE através da diminuição do volume diastólico do ventrículo esquerdo^{7,8}, fato esse observado neste trabalho, que também não mostrou alterações estatisticamente significativas da espessura do septo interventricular. Apesar da ação inicial dos diuréticos em reduzir a volemia^{20,21}, posteriormente sua principal ação é a redução da resistência vascular sistêmica^{22,23}. Esse comportamento foi observado neste estudo, que mostrou redução da MVE (fig. 1) após 12 semanas de tratamento com baixas doses de clortalidona. Nas primeiras 6 semanas, mesmo com a diminuição dos níveis pressóricos, não se observou redução significativa da MVE, provavelmente pela lenta regressão da MVE

após diminuição dos estímulos responsáveis pela HVE. Nos nossos casos, observamos manutenção dos valores da espessura cardíaca e, por isso, a melhor explicação para a redução da MVE residiria em queda do volume intraventricular, seguido de diminuição do diâmetro, influenciando portanto, no cálculo da mesma.

Em conclusão, admitiu-se que o tratamento da HAS leve e moderada, com baixas doses de clortalidona, mostrou-se eficaz, não somente no controle da pressão arterial, como também na redução da massa ventricular esquerda. Contudo, seu significado clínico ainda merece ser melhor esclarecido.

Referências

- Grossman W, Braunwald E, Mann T et al - Contractile state of the left ventricle in man as elevated from end-systolic and pressure volume relations. *Circulation*, 1977; 56: 845-52.
- Tarazi RC, Levy M - Cardiac response to increased afterload in hypertension. *Hypertension*, 1981; 3: 8-18.
- Levy D, Garrison RJ, Savage ID et al - Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561-6.
- Frohlich ED - Potential mechanisms explaining the risk of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1987; 59(suppl A): 91-7.
- Ruskoaho H - Regression of cardiac hypertrophy with drug treatment in spontaneously hypertensive rats. *Med Biol*, 1984; 62: 163-76.
- Sens S-Regression of cardiac hypertrophy. *Am J Med*, 1983; 75(supplA): 87-93.
- Leenen FHH, Tsoporis J- Cardiac volume load as a determinant of the response of cardiac mass to antihypertensive therapy. *Eur Heart J*, 1990; 11 (suppl G): 100-6.
- Dahlof B, Pennert K, Hansson L - Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*, 1991; 5: 95-110.
- Messerli FH - Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens*, 1990; 8(suppl 7): 181-5.
- Grossman W - Cardiac hypertrophy: usefull adaptation or pathologic process. *Am J Med*. 1980; 69: 576-84.
- Badeer HS - Biologic significance of cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1964; 14: 133.
- Sasayama S et al - Adaptation of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 1971; 38: 172.
- Dahlof B - Factors involved in the pathogenesis of hypertensive cardiovascular hypertrophy - a review. *Drugs*, 1988; 35(suppl 5): 6-26.
- Tarazi RC, Sens S, Saragoça MA, Khairallah P - The multifactorial role of catecholamines in hypertensive cardiac hypertrophy. *Eur Heart J*, 1982; 3:
- The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 1988; 148:
- Dunn FG, Oigman W, Ventura HO et al - Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 105-8.
- Tarazi RC, Fouad FM - Reversal of cardiac hypertrophy by medical treatment. *Annu Rev Med*, 1985; 36: 407-11.
- Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD et al - Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens*, 1986; 4(suppl 5): 285-9.
- Clozel JP, Kuhn H, Hefti F - Effects of chronic ACE-inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertens*, 1989; 7: 267-75.
- Ramires JAF - Efeitos hemodinâmicos dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 49: 309-10.
- Ramires JAF, Pileggi F - Diuretics in cardiac oedema. *Drugs*, 1986; 31(suppl 4): 68-75.
- Oigman W, Ramires JAF, Sanjulian AF et al - Efeito da clortalidona sobre a resistência periférica no tratamento da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*, 1987; 48: 323-6.
- Mansur AP, Ramires JAF, Rati M, et al - Efeitos hemodinâmicos de baixas doses de clortalidona em pacientes com hipertensão arterial sistêmica leve. *Arq Bras Cardiol*, 1993; 60: 1-3. Reduções dos Níveis Sangüíneos das Frações Lipídicas Induzidas por Sinvastatina e Bezafibrato. *Estudo Multicêntrico Brasileiro*