

Avaliação da Eficácia Terapêutica de Diltiazem AP no Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada, com Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Fernando Nobre, Wille Oigman

Ribeirão Preto, SP e Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Avaliar o comportamento de 24h da pressão arterial e a terapêutica da eficácia de diltiazem 240mg (ação prolongada) em hipertensos leves a moderados.

Métodos - Estudo aberto, não comparativo em que foram avaliados 20 hipertensos durante 8 semanas, após 2 de wash out com placebo. A posologia utilizada de diltiazem foi de 1 comprimido de 240mg, de liberação lenta, uma vez ao dia. A pressão arterial foi avaliada por medidas casuais e por monitorização ambulatorial (MAPA).

Resultados - Dos 20 pacientes, 16 (80%) apresentaram sucesso terapêutico (normalização da pressão arterial diastólica (PAD) ou redução de pelo menos 10mmHg), após as 6 semanas de tratamento. Não houve alteração da frequência cardíaca (FC) e nem hipotensão ortostática. A redução média da pressão arterial sistólica (PAS) foi de 19,25mmHg e da PAD de 11,60mmHg. As variáveis obtidas pela MAPA (cargas sistólica e diastólica, PAS e PAD) apresentaram reduções significativas e mantiveram o ritmo circadiano.

Conclusão - O diltiazem 240mg, em forma de liberação lenta, mostrou redução eficaz (sucesso terapêutico= 80%) da hipertensão arterial (HA) leve e moderada com excelente tolerabilidade. O ritmo circadiano foi preservado. As variáveis medidas pela MAPA reduziram-se significativamente. Os efeitos terapêuticos benéficos, associados à possibilidade de utilização de dose única diária, tornam o diltiazem 240mg uma importante alternativa terapêutica para HA leve e moderada.

Palavras-chave: diltiazem, hipertensão arterial, monitorização ambulatorial

Evaluation of Therapeutic Efficacy of Diltiazem AP in Treatment of Mild and Moderate Hypertension with Ambulatorial Blood Pressure Monitorization

Purpose - To evaluate the behaviour of 24 hour blood pressure and the therapeutic efficacy of diltiazem 240mg (slow release) in mild and moderate hypertension.

Methods - In an open noncomparative study 20 hypertensive patients were evaluated after two weeks of wash out and eight weeks of therapy. Diltiazem 240mg, slow-release, was used in once a day basis. The blood pressure was evaluated through casual measures and by ambulatorial (ABPM) blood pressure monitorization.

Results - Sixteen patients (80%) reached therapeutic success (PAD normalization or at least a reduction of 10mmHg), after six weeks of therapy. There were no changes in heart rate nor orthostatic hypotension. The mean reduction for the systolic blood pressure (PAS) was the 19.25mmHg and for PAD 11.60mmHg. The variables identified in ABPM (systolic and diastolic load, SBP and DBP) showed significant reduction with maintenance of the circadian rhythm.

Conclusion - Diltiazem 240mg, slow release, showed significant reduction (therapeutic success=80%) in blood pressure of mild and moderate hypertensive patients associated with excellent tolerability. The circadian rhythm has been kept. The variables measured by ABPM were significantly reduced. Diltiazem demonstrated to be an important alternative for the treatment of mild to moderate hypertension due to its beneficial therapeutic effects associated to the once daily dosage.

Key-words: diltiazem, hypertension, blood pressure monitorization

Arq Bras Cardiol, volume 63 (nº 4), 321-325, 1994

Há alguns anos vem sendo alterado o tratamento clássico da hipertensão arterial (HA), baseado na administração escalonada de uma seqüência fixa de medicamentos, em favor de um tratamento individualizado escolhido conforme o perfil de cada paciente ¹.

O objetivo maior da terapêutica anti-hipertensiva é

reduzir os riscos cardiovasculares da HA². A nova filosofia na abordagem desta doença vem ampliando o número de drogas consideradas de primeira linha na indicação terapêutica, e os antagonistas dos canais de cálcio foram incluídos nesta condição³, como de última geração, apresentando meias-vidas plasmáticas mais longas e maior especificidade, sendo utilizados no tratamento de HA⁴.

O diltiazem é um antagonista dos canais de cálcio que se caracteriza por apresentar menor ação cardíaca que o verapamil, menor ação periférica que a nifedipina e, quando na forma de microgrânulos de liberação lenta (ação prolongada (AP) ou *slow-release*), apresenta ação uniforme e duradoura, permitindo uso em uma única tomada diária⁵.

Apesar de inúmeras e relevantes questões não respondidas, existe um número considerável de informações que sugerem a utilização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24h, como instrumento na avaliação da eficácia de drogas hipotensoras^{6,7}. A determinação seqüencial dos níveis pressóricos, através da monitorização, reproduz com maior acuidade as variações de pressão arterial (PA), observadas durante o dia e a noite, o que permite um delineamento mais fidedigno do ritmo circadiano da PA⁸. Sabe-se que os níveis tensionais são mínimos durante a madrugada e começam a elevar-se no início da manhã, atingindo valores-pico no final da tarde⁶. O percentual da queda pressórica noturna parece ser um preditor mais confiável que a PA casual para risco cardiovascular e hipertrofia miocárdica⁹. Vários estudos analisaram o tratamento da HA com diltiazem através da MAPA¹⁰⁻¹².

O presente trabalho foi elaborado, para avaliar o comportamento de 24h da PA com diltiazem AP e seu efeito terapêutico em hipertensos leves e moderados.

Métodos

Foram fixados os seguintes critérios para a seleção dos pacientes participantes do estudo: idade mínima de 20 anos, sem limite para a idade máxima; ambos os sexos; concordância para participação; apresentar pressão arterial diastólica (PAD) >90mmHg e <114mmHg, após período de 15 dias em tratamento com placebo. Não foram incluídos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva correspondente às classes III e IV da classificação da *American Heart Association*, pacientes em fase de amamentação ou com possibilidade de gravidez, em estado de extrema debilitação ou ainda em qualquer situação clínica que pudesse interferir na terapêutica e/ou na avaliação dos resultados; portadores de insuficiência hepática ou renal; bradicardias com frequência cardíaca (FC) ≤50bpm; HA secundária; bloqueios atrioventriculares do 2º ou 3º grau e acidentes vasculares cerebrais ou infarto do miocárdio há menos de 6 meses.

Para as medidas da PA utilizou-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, observando-se para a pressão arterial sistólica (PAS) a fase I dos ruídos de Korotkoff e para a PAD a fase V². As medidas foram realizadas sempre nas posições supina e ortostática. Na posição supina foram feitas após 10min de repouso em ambiente confortável e repetidas após 5min. Na posição ortostática foi realizada uma única medida após 5min em pé.

Após um período de duas semanas em uso de placebo, os pacientes passaram a receber diltiazem 240 AP, às 8:00h, o que caracterizou o início do período de tratamento. Todos os pacientes permaneceram em tratamento, obrigatoriamente por um período de 8 semanas com a dose de 240mg de diltiazem. As avaliações foram realizadas na inclusão do paciente (semana-2, visita 1); na semana 0 (visita 2), após 15 dias de uso de placebo e depois com intervalos de 4 semanas, por mais duas vezes, respectivamente, caracterizando as visitas 3 e 4.

Em cada avaliação foram observadas as seguintes variáveis: PAS, PAD, nas posições supina e ortostática, frequência de pulso (FP), peso corpóreo; interrogatório sobre possíveis efeitos colaterais, e realizado exame clínico geral. Após o período placebo e ao final do tratamento, os pacientes foram submetidos a MAPA, seguindo protocolo sugerido pelo I Consenso Brasileiro para o uso da MAPA, utilizando-se aparelhagem Spacelabs-Monitor 90207. No pré e pós-tratamento os parâmetros obtidos com a monitorização da PA foram: pressão arterial média (PAM), PAS, PAD, cargas sistólicas (CS), cargas diastólicas (CD) e FC. As análises da PA e FC foram feitas a partir das médias obtidas do total de medidas registradas durante as 24h, em cada paciente, no pré e pós-tratamento. O conceito utilizado para CS e CD compreendeu o percentual do total das medidas de PAS e PAD, obtidas em 24h de aplicação da monitorização, que ultrapassaram os valores limites do protocolo, isto é, 140mmHg para PAS e 90mmHg para PAD, na vigília, e 120mmHg para a PAS e 80mmHg para a PAD, durante o sono. Considerou-se para efeito de definição de vigília o período de tempo compreendido entre 6:00 e 23:00h e de sono entre 23:01 e 5:59h.

Foram considerados sucessos terapêuticos os pacientes que, ao final do período da terapêutica instituída, apresentaram níveis de PAD, medida pelo método convencional, ≤90mmHg (controlados) e como tendo resposta terapêutica, os pacientes que, embora sem o devido controle pressórico mostraram redução de PAD ≥mmHg após o período de tratamento. Foram considerados insucessos os pacientes que não atingiram o nível de PAD preconizado nem a redução de pelo menos 10mmHg na PAD, após o tratamento. Os dados obtidos com a MAPA também foram analisados, procurando-se estabelecer comparações, visando avaliar a eficácia da droga e sua possível interferência em variáveis clínicas durante as 24h.

As variáveis FC, PAS, PAD e PAM supina e

ortostática foram comparadas pela análise de variância com medidas repetidas (F). As diferenças absolutas e percentuais da semana 4 e 8 em relação à semana 0 foram comparadas pelo teste "t" de Student para amostras pareadas. Os dados referentes à MAPA (n=20) foram comparados através de testes paramétricos.

As medidas de PAS, PAD, PAM, pulso e FC relativas às consultas pré e pós-tratamento foram comparadas pelo teste de Student para amostras pareadas. A proporção de medidas de PAS >140 e de PAD >90 nas duas consultas (pré e pós) foram testadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2) no período de 24h e nos diferentes períodos do dia. Adotou-se para todos os testes, como nível de significância o valor 0,05 ($\alpha = 5\%$). Níveis descritos (p) inferiores a esse foram considerados significantes.

Foram respeitadas as determinações éticas para as investigações clínicas decorrentes da Declaração de Helsinkí e ratificadas pelo Código de Ética Médica Brasileira. Os pacientes foram convidados a participar e previamente informados a respeito do conteúdo do protocolo da investigação, do exame a ser realizado e a respeito do medicamento a ser utilizado. Além da concordância verbal inicial, foi obtido consentimento escrito. Foram incluídos como participantes 20 pacientes selecionados da demanda do Programa de Hipertensão Arterial do Ambulatório Regional de Especialidades de Ribeirão Preto (NGA-59) e do Ambulatório de Hipertensão da UERJ, em 1993. Quanto às características demográficas do grupo observou-se que 5 (25%) eram do sexo masculino e 15 (75%) do feminino: 4 (20%) de etnia não-branca; a idade variou de 30 a 77 (média $57,4 \pm 12,07$) anos.

Resultados

Dos 20 pacientes participantes, em 16 (80%) foi obtido o efeito terapêutico desejado, isto é, normalização dos níveis pressóricos, segundo critérios estabelecidos no protocolo (PAD ≤ 90 mmHg na visita 4 – semana 8) ou redução da PAD de 10mmHg ou mais.

Para análise da ação da medicação foram usadas as medidas convencionais de PA, em posição supina (médias de 2 medidas). As médias de PAS supina e ortostática nas fases correspondentes às visitas 2 e 4, respectivamente, final da fase placebo (pré-tratamento) e final da fase de tratamento (pós-tratamento) estão expressas na figura 1 e a variabilidade das PAD individuais, pré e pós-tratamento, obtidas pela média dos valores na posição supina e ortostática, na figura 2.

Observou-se controle da PAD em 12 (60%) dos pacientes tratados, além de se identificar redução de 10 ou mais mmHg em outros 4 (20%). Assim, sucesso terapêutico foi alcançado por 80% dos pacientes. A redução média observada para a PAS foi de 19,25mmHg com desvio-padrão de 14,00 e para a PAD a média de

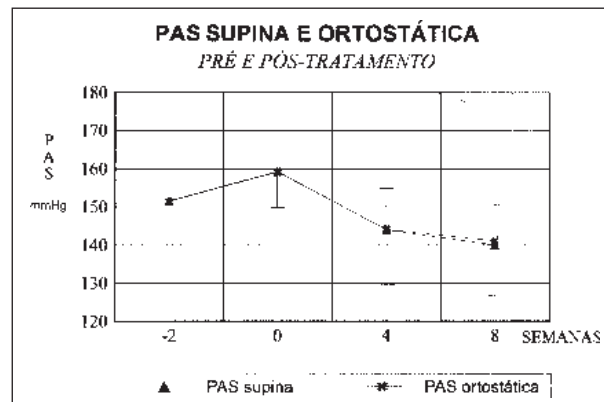


Fig. 1 - PAS supina e ortostática pré e pós-tratamento.

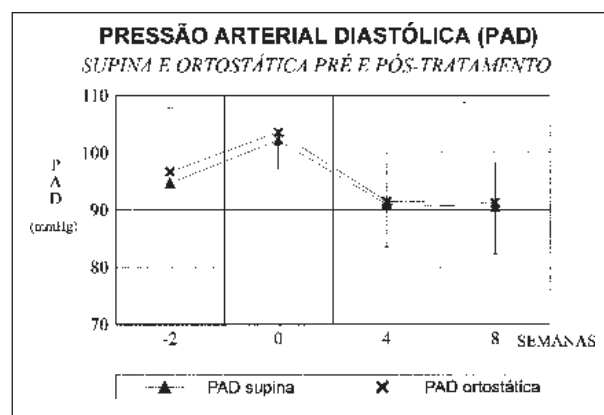


Fig. 2 - Pressão arterial diastólica (PAD) supina e ortostática pré e pós-tratamento.

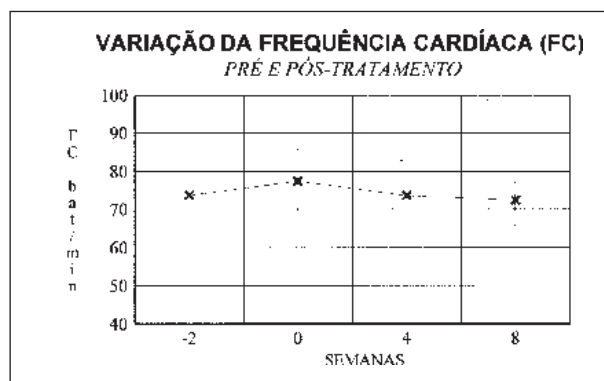


Fig. 3 - Variação da frequência cardíaca (FC) pré e pós-tratamento.

redução encontrada foi de 11,60mmHg, com desvio-padrão de 7,57, quando se comparou as semanas 0 e 8. Quando se coteja as médias de PAS e PAD no pré e pós-tratamento, nas posições supina e ortostática, observa-se grande concordância dos resultados, não ocorrendo diferença significativa entre elas, (fig 1 e 2).

O comportamento da FC durante o período de estudo não demonstrou alterações significativas ($p=0,445$) (fig. 3). De acordo com o protocolo, todos os pacientes foram submetidos à MAPA, nas fases pré e pós-tratamento.

As análises das principais variáveis obtidas com o exame permite avaliar as CS e CD, segundo critérios

Tabela I - Cargas pressóricas (na vigília e sono) nos períodos pré e pós-tratamento			
Valores referências	Pré	Pós	Comparações
Vigília (6-22h)			
PAS > 140mmHg	251(49,31%)	162(34,4%) $\chi^2=21,47$	$p < 0,0001^*$
PAD > 90mmHg	203(39,88%)	107(22,76%) $\chi^2=32,40$	$p < 0,0001^*$
Sono (23-5h)			
PAS > 120mmHg	130(25,54%)	94(20,00%) $\chi^2=3,94$	$p = 0,0471^*$
PAD > 80mmHg	86(16,89%)	52(11,6%) $\chi^2=6,39$	$p = 0,0115^*$

*significante para $p < 0,05$

Tabela II - Efeitos colaterais relatados e suas ocorrências		
Reações referidas	Nº	%
Cefaléia	6	30
Náuseas	2	10
Palpitações	1	5
Rubor facial	1	5
Constipação intestinal	1	5

expressos na literatura¹³ (tab. I). A análise das curvas de PA nas 24h, tanto sistólicas quanto diastólicas comparando os valores obtidos nas fases pré e pós-tratamento, está expressa nas figuras 4 e 5.

Do total de pacientes tratados, 8 (40%) apresentaram alguma reação adversa ao uso da droga. Os efeitos colaterais mais comuns e suas percentagens de ocorrência estão listados na tabela II. Em nenhum dos pacientes os efeitos adversos observados limitaram a continuidade da terapêutica, há que se registrar ainda que nenhuma das reações adversas perdurou além da visita 4, correspondente à 8ª semana do estudo.

Discussão

É preciso adequar a terapêutica anti-hipertensiva ao quadro hemodinâmico predominante no hipertenso a ser tratado⁴. Buscar novas e especiais possibilidades de tratamento para a hipertensão é um objetivo que tem movido pesquisadores desde há muitos anos.

Os antagonistas dos canais de cálcio são drogas que intervêm positivamente no controle da PA, por ações hemodinâmicas particularmente desejáveis¹¹. Dentro deste grupo de medicamentos, o diltiazem tem sido amplamente avaliado como terapia para a HA em vários estudos, nos últimos anos¹⁰⁻¹².

Nesta investigação o diltiazem 240mg em dose única diária, foi estudado como uma opção terapêutica para o tratamento da HA leve e moderada, objetivando analisar também os padrões de comportamento tensionais dos pacientes através da MAPA de 24h. Os resultados obtidos nesta observação, permitiram concluir que o diltiazem 240mg mostrou redução eficaz (controle) da PAD em 60% dos pacientes estudados e redução simples da PAD

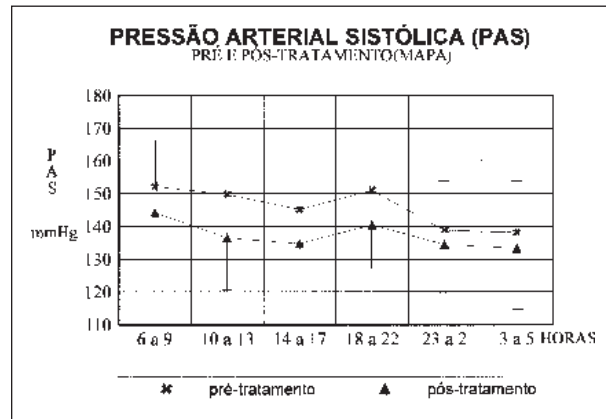


Fig. 4 - Pressão arterial sistólica (PAS) — pré e pós-tratamento (MAPA).

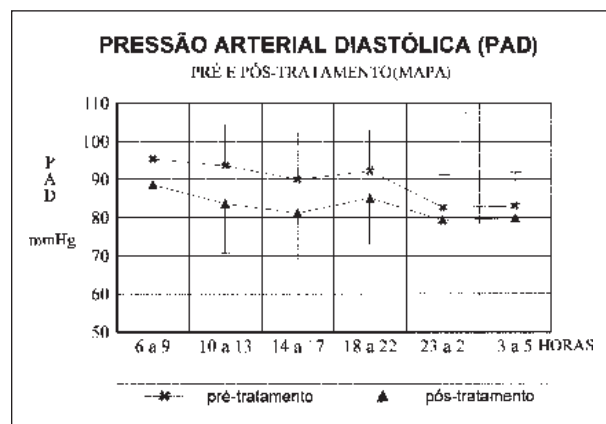


Fig. 5 - Pressão arterial diastólica (PAD) — pré e pós-tratamento (MAPA).

(redução de PAD ≥ 10 mmHg) quando se comparou a variação entre as semanas 0 e 8 em outros 4, correspondentes a 20% (80% de resposta terapêutica) sem ter determinado alterações significativas da PA quando as medidas foram analisadas nas posições supina e ortostática. Também não foram observadas alterações da FC. Igualmente, foram constatadas reduções significativas nos valores de parâmetros obtidos pela MAPA tais como CS, CD, PAS e PAD, com preservação do ritmo circadiano, fato este sabidamente importante no tratamento da HA¹⁵, porque relaciona-se a menor incidência de eventos cardiovasculares. Outro aspecto relevante refere-se à possibilidade da utilização de um único comprimido ao dia, fato que sabidamente melhora a observância dos pacientes submetidos a tratamentos de longa duração¹⁶.

Os efeitos colaterais observados corresponderam aos relatados em outras observações anteriores^{10,11}. Neste estudo eles foram bem tolerados e passageiros na maioria dos pacientes, não tendo ocorrido sob nenhuma forma em 60% dos casos. Ressalte-se a importância do desaparecimento de todos eventuais efeitos colaterais após a 4ª semana, o que certamente colabora para maior observância em terapêuticas crônicas.

Concluindo-se, podemos afirmar que diltiazem mostrou eficaz e significativa redução da PAD, dentro dos objetivos propostos no protocolo, eficácia na redução dos

valores de parâmetros obtidos com a MAPA, não tendo modificado a FC, não mostrando variações posturais da PA e mantendo o ritmo circadiano da PA nos pacientes

estudados. Constitui-se, por tudo isto, uma opção terapêutica anti-hipertensiva eficaz e segura para o tratamento da HA leve e moderada.

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. II Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, HiperAtivo 1994; vol 1, nº 2(supl D): S-1-S-21.
3. The V Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) Arch Intern Med 1993; 150: 153-75.
4. Kelly JG et al - Pharmacokinetic properties and antihypertensive efficacy of once-daily diltiazem. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17: 957-63.
5. Kiowski W, Linder L, Buhler FR - Arterial vasodilatador and antihypertensive effect of diltiazem. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(suppl 6): S7-S10.
6. I Consenso Brasileiro para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arq Bras Cardiol 1993; 60: 129-34.
7. Pickering TG - Ambulatorial Monitoring and Blood Pressure Variability. Science Press 1991; 5: 15.
8. National High Blood Pressure Education Programme Working Group. Report on Arterial Blood Pressure Monitoring. Arch Intern Med 1990; 150: 2270-80.
9. O'Brien E, Gheridon J, O' Hailey R - Deppers and non-deppers. Lancet 1988; II: 397.
10. Massie BM, Der E, Herman T - 24-Hour efficacy of once-daily diltiazem in essential hypertension. Clin Cardiol 1992; 15: 365-8.
11. Wheton A, Eff J, Magner D - Sustained anti-hypertensive activity of diltiazem SR: Double-blind, placebo-controlled study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Pharmacol 1992; 32: 808-15.
12. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 701-7.
13. White WB - Blood pressure load and target organ effects in patients with hypertension. J Hypertens 1991; 9:(suppl 8): S19-S41.
14. Nobre F - Tratamento farmacológico da hipertensão arterial. Rev Soc Cardiol ESP 1992; 2: 35-41.
15. Millear-Craig MW, Dishop CN, Reftery EB - Circadian variability of blood pressure. Lancet 1978; II: 795-7.