

Tratamento da Hipertensão Arterial Leve e Moderada com Diltiazem 240mg. Estudo Multicêntrico Brasileiro

José Luiz Santello, Kátia Coelho Ortega, Décio Mion Jr e Pesquisadores Associados
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a eficácia e tolerabilidade de diltiazem 240mg em hipertensos essenciais com pressão arterial diastólica entre 95 e 115mmHg.

Métodos - Foram estudados 2.165 hipertensos em estudo multicêntrico aberto não comparativo. A pressão arterial supina e ereta foi medida no dia inicial, após 14 dias sem hipotensores e após 40 dias de diltiazem 240mg/dia. Foram dosados antes e depois do uso da droga ativa, os lípides, glicemia e eletrólitos séricos.

Resultados - A pressão arterial sistólica supina inicial foi de 166 ± 18 , no 14º dia foi de 155 ± 20 e no 54º dia, 141 ± 14 mmHg ($p < 0,05$). A pressão arterial diastólica supina e ereta também foi inferior no 14º e no 54º dias, quando comparada com a medida inicial ($p < 0,05$). O colesterol, triglicérides, uréia e ácido úrico estavam em níveis significativamente mais baixos após o tratamento.

Conclusão - Os resultados mostram que diltiazem 240mg/dia no tratamento da hipertensão arterial sistêmica é bem tolerado, eficaz e não mostra efeitos metabólicos adversos.

Palavras-chave: hipertensão arterial, tratamento, diltiazem

Treatment of Mild and Moderate Hypertension with Diltiazem 240mg. Brazilian Multicenter Trial

Purpose - The efficacy and safety of diltiazem 240mg was evaluated in essential hypertensive patients with diastolic pressure in the range of 95 to 115mmHg.

Methods - In an open, non-comparative multicenter trial 2.165 hypertensives had the supine and orthostatic arterial blood pressure measured before, after 14 days with non pharmacologic therapy and after 40 days taking diltiazem 240mg/day. Also, the serum levels of lipids, glucose and electrolytes were measured before and after the use of the active drug.

Results - The systolic arterial pressure in the first day was 166 ± 18 mmHg, in the 14th day was 155 ± 20 mmHg; and, in the 54th day was 141 ± 14 mmHg ($p < 0.05$). Also, supine and orthostatic diastolic blood pressure was lower in the 14th and in the 54th days when compared to baseline ($p < 0.05$). Cholesterol, triglycerides, urea and uric acid levels decreased significantly ($p < 0.05$) during treatment.

Conclusion - This study demonstrates that diltiazem 240mg/day for the treatment of hypertension is well tolerated, efficient and shows no metabolic undesirable effects.

Key-words: hypertension, treatment, diltiazem

Separata: Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº6), 365 - 369, 1996

A abordagem terapêutica da hipertensão arterial (HA) vem evoluindo nos últimos anos. A administração escalonada de anti-hipertensivos, recomendada como ideal na década de 80^{1,2}, vem sendo substituída pelo tratamento individualizado^{2,3}. Além, disso, procura-se alcançar o objetivo maior do tratamento da HA, que é não só normalizar os níveis tensionais, mas, também, reduzir os fatores de riscos cardiovasculares e a lesão de órgãos-alvo^{3,4}.

Por isso, hipotensores que tenham poucos efeitos sobre os lípides sanguíneos, com reconhecida eficácia na redução da hipertrofia ventricular e com biodisponibilidade que permitam a sua administração uma única vez ao dia, são os mais recomendados atualmente pelos especialistas em HA⁵⁻⁷.

Os bloqueadores de canais de cálcio foram incluídos como uma das drogas de primeira escolha para o tratamento da HA, notadamente os fármacos de última geração⁸⁻¹⁰, que têm todas as desejadas propriedades acima referidas e tiveram minimizados muitos dos efeitos adversos dos primeiros bloqueadores de canais de cálcio, como por exemplo, a indesejada taquicardia reflexa^{11,12}.

O diltiazem é um bloqueador dos canais lentos de cálcio, de última geração, pertencente ao grupo denominado

benzotiazepínicos. Este fármaco é diverso quimicamente, tanto do grupo dos dihidropiridínicos, como das fenilalquilaminas, ao qual pertence o verapamil. Na forma de microgrânulos de liberação lenta - como na apresentação de 240mg - apresenta ação uniforme e duradoura, permitindo administrá-lo uma única vez ao dia ^{13,14}.

Existem vários relatos dos efeitos do diltiazem sobre a pressão arterial (PA) em hipertensos, assim como em coronarianos e nefropatas ^{15,16}. No nosso meio, os poucos estudos com diltiazem foram realizados com pequeno número de pacientes ¹⁷.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva de diltiazem 240mg/dia, sua segurança e seus efeitos sobre a bioquímica sanguínea em estudo multicêntrico, aberto, em um grande número de hipertensos leves e moderados.

Métodos

Foram incluídos nesta avaliação pacientes hipertensos leves e moderados (pressão arterial diastólica (PAD) entre 95 e 115mmHg), de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, independentemente de raça ou história prévia de HA. Estes pacientes foram selecionados ao nível ambulatorial por pesquisadores independentes, sendo que cada um deles avaliou, no máximo, três hipertensos.

Não foram incluídos neste estudo, portadores de HA secundária, assim como mulheres em uso de anovulatórios hormonais, gestantes ou em lactação. Pacientes com acidentes vasculares cerebrais há menos de um ano, portadores de hepatopatias graves, insuficiência cardíaca severa ou neoplasias não foram elegíveis, também não foram incluídos os pacientes que utilizassem drogas psicotrópicas, inibidores da monoamino-oxidase, anorexígenos ou des congestionantes nasais.

Foram excluídos da análise final os pacientes que não completaram a investigação, os que abandonaram o estudo ou tiveram que utilizar outra classe de hipotensores ou apresentaram efeitos adversos que poderiam ser atribuídos ao uso de diltiazem ^{9,18} e os que demonstraram intenção explícita de interromper o estudo em qualquer fase de sua execução.

O presente estudo foi conduzido como multicêntrico, aberto não comparativo, dando ênfase ao grande número de pacientes incluídos na análise final.

Os hipertensos foram avaliados em duas etapas distintas: etapa inicial, com duração de 14 dias, os pacientes foram orientados a reduzir moderadamente o sal na dieta, e suspender toda a medicação anti-hipertensiva que porventura estivesse em uso. Ao final de 14 dias, sem uso de hipotensores, foram incluídos neste estudo os pacientes que apresentassem PAD entre 95 e 115mmHg na posição supina.

A etapa final, com duração de 40 dias, iniciou-se no 14º dia do estudo, na qual foi prescrito diltiazem 240mg, a ser tomado uma vez ao dia, no período matutino. Além

disso, os pacientes foram orientados a retornarem no 20º e no 40º dia de uso de diltiazem 240mg (34º e 54º dias do início do estudo).

A PA foi medida em três visitas: uma vez na etapa inicial (no dia zero) e duas vezes na etapa final (14º e no 54º dias) em duas posições: supina e ereta. A PA na posição supina foi medida em duplicata, sendo considerada a média das pressões arteriais sistólicas (PAS) e PAD obtidas após 5min em decúbito dorsal, e após 3min, na posição ereta. Foram considerados como indicadores da PAS e PAD, respectivamente, o 1º e o 5º som de Korotkoff, obtidos com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e manguito adequadamente instalado no membro superior direito. Nestas visitas foram medidos o peso corpóreo e a frequência cardíaca.

Os pacientes foram submetidos a duas avaliações laboratoriais, ao final do período inicial (no 14º dia) e após 40 dias de uso de diltiazem 240mg/dia. Foram realizados hemograma, urina tipo I e bioquímica sanguínea de: glicemia, ácido úrico, colesterol total, triglicérides, uréia, creatinina, sódio e potássio. A avaliação laboratorial foi solicitada levando-se em consideração a necessidade clínica e/ou a disponibilidade para sua concretização.

Foi empregado o teste "t" de Student na comparação entre os valores de exames laboratoriais antes e depois do uso do hipotensor para os valores de PAS e PAD.

Foi utilizada análise de variância paramétrica - para variáveis não pareadas - com o uso do teste de Bonferroni para identificação das diferenças entre duas situações. Valores de $\alpha \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Iniciaram o presente estudo 2.165 pacientes, com idade média de $52,2 \pm 10,1$ anos, dos quais 53% do sexo feminino. Foram considerados como brancos 1.549 (72%), os pacientes de raça negra foram 12% do total, amarelos 2%, sendo que os demais foram considerados fenotipicamente

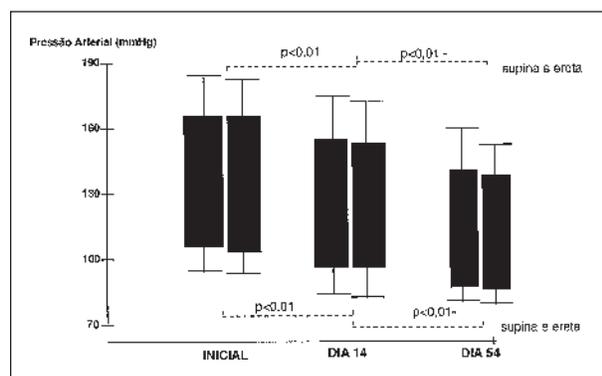


Fig. 1 - Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em posição supina e ereta ao iniciar o estudo, após 14 dias (dia 14) sem anti-hipertensivos e após 40 dias (dia 54) de uso de diltiazem 240mg/dia. Cada par de barras representa respectivamente a pressão sistólica e diastólica em posição supina (à esquerda) e ereta (à direita). Os resultados são apresentados como média e um desvio padrão, tanto para a PAS, como para a PAD.

Tabela I - Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) em posição supina e ereta por ocasião da inclusão no estudo (dia 0), após 14 dias sem anti-hipertensivo (dia 14 e após 40 dias de uso de diltiazem 240mg/dia (dia 54).				
	Posição supina		Posição ereta	
	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Dia 0	166,2±18,4 (1933)	105,1±10,3	165,7±18,4 (1766)	104,4±10,7
Dia 14	155,0±19,8* (1881)	96,5±12,4*	153,1±20,0* (1785)	95,8±12,2*
Dia 54	140,7±13,9** (1219)	87,0±7,9**	139,0±14,0** (1149)	86,1±8,7**
	F= 1171 p<0,001	F= 1407 p<0,001	F= 852 p<0,001	F= 1083 p<0,001

Os resultados são expressos como média ±DP. Os valores entre parênteses indicam o número de pacientes avaliados em cada fase do estudo. Foi aplicada análise de variância para analisar as diferenças entre as pressões arteriais (F). * = p<0,05 vs inicial; ** = p<0,05 vs inicial; p<0,05 vs após 14 dias.

como pardos.

Dentre os pacientes que iniciaram este estudo 63% apresentavam história prévia de HA e faziam uso regular/irregular de hipotensores. A maioria dos hipertensos fazia uso de diuréticos, isolado ou associado a outros hipotensores.

As PAS e PAD em posição supina foram inferiores (p<0,001) às pressões iniciais após 14 dias da retirada de hipotensores, juntamente com a orientação para a adoção de medidas não farmacológicas (tab. I). Além disso, as PA foram inferiores no 54º dia (p<0,05) quando comparadas às PA do 14º dia (tab. I e fig. 1).

As PAS e PAD no 54º dia em posição ereta também

Tabela II - Peso e frequência cardíaca previamente à terapêutica com diltiazem (inicial) e após 40 dias de uso do hipotensor (final)		
	Peso (kg) média±DP	Frequência cardíaca (bpm) média±DP
Inicial (1536)	75,0±12,8	83,2±10,8
Final (951)	73,8±11,6	77,5±8,3
Inicial vs final	p<0,001	p<0,001

Os resultados são expressos como média±DP. Os valores entre parênteses indicam o número de pacientes avaliados em cada fase do estudo.

foram inferiores, em relação às PAS e PAD iniciais, e após 14 dias de suspensão dos hipotensores e introdução de medidas não farmacológicas (tab. I e fig. 1).

Houve redução estatisticamente significativa do peso corpóreo e da frequência cardíaca (p<0,05) após 40 dias de administração do bloqueador de canais de cálcio (tab. II).

A concentração plasmática de sódio e potássio séricos não foi estatisticamente diferente (p>0,05), entre os momentos inicial e final (tab. III). Também encontram-se na tabela III os valores médios de uréia e creatinina séricas, ambos menores (p<0,05), após o uso de diltiazem por 40 dias, ainda que em valores médios considerados dentro da normalidade.

Os valores médios finais de ácido úrico, colesterol total e triglicérides no sangue foram estatisticamente inferiores (p<0,05) aos iniciais (tab. III). A glicemia dosada na fase inicial de 99,7mg/dL (n= 1182) e a medida na fase final foi de 95,9mg/dL (n= 731; p<0,05). A tabela IV mostra os índices de tolerabilidade obtidos entre 2.043 pacientes que responderam este quesito. Cerca de 87,8% (1.795 pacientes) dos hipertensos consideraram a tolerabilidade boa e 3% acharam-na ruim.

Cerca de 18% dos pacientes apresentaram sintomas transitórios, atribuíveis ao bloqueador de canais de cálcio, como rubor facial e edema de membros inferiores, que cederam com a continuidade da terapêutica ou tornaram-se melhor tolerados.

Tabela III - Valores de colesterol total, triglicérides, ácido úrico, sódio, potássio, uréia e creatinina no sangue previamente à terapêutica com diltiazem (inicial) e após 40 dias de uso do hipotensor (final)							
	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	Ácido úrico (mg/dL)	Sódio (mEq/L)	Potássio (mEq/L)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
Inicial	223±42 (1169)	175±87 (1126)	5,4±1,50 (822)	133,4±9,3 (704)	4,07±0,41 (852)	33,6±10,9 (898)	0,98±0,31 (1059)
Final	208±31 (740)	157±52 (681)	5,1±1,21 (532)	138,2±9,6 (479)	4,09±0,35 (560)	33,2±9,2 (574)	0,97±0,40 (653)
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,19	p=0,48	p<0,014	p<0,002

Os resultados são expressos como média ± DP. Os valores entre parênteses indicam o número de pacientes avaliados em cada fase do estudo.

Tabela IV - Tolerabilidade subjetiva durante e após o uso de diltiazem 240mg/dia durante 40 dias

Avaliação	Nº de pacientes	Percentual
Boa/Ótima	1.795	87,7%
Regular	189	9,3%
Ruim	59	3,0%
Total de respostas	2.043	100,0%
Não disponível	122	
Total	2.165	

Discussão

Os resultados mais relevantes neste estudo foram: o efeito da redução da PA com o uso de diltiazem, a boa tolerabilidade da droga e a resposta favorável deste fármaco sobre o metabolismo lipídico e função renal global.

A redução da PA obtida após a introdução do hipotensor avaliado (fig. 1) confirma a resposta favorável, já obtida por outros autores^{9,19} em estudos anteriores, com menor número de pacientes¹⁷.

À primeira vista foi surpreendente a redução da PA verificada com a "retirada de outras drogas hipotensoras". Juntamente com a suspensão da medicação, anteriormente utilizada, foi recomendada a redução de consumo de sódio alimentar e orientações gerais para mudança de estilo de vida^{3,20}, que poderiam justificar a inesperada redução da PA. Recentemente, um estudo comparativo entre os efeitos de diversos hipotensores associados à adoção de medidas não farmacológicas confirmou que a adoção destas medidas *per se* reduz a PA e os fatores de risco para as doenças cardiovasculares²¹.

Outro fator poderia também contribuir para este resultado: os efeitos residuais sobre a PA de diuréticos, a droga previamente mais usada pelos pacientes deste estudo. Além disso, como esta investigação não foi controlada, ou seja, não foram realizados períodos com o uso de placebo, não podemos descartar que os pacientes, presumivelmente por insegurança, tenham mantido o uso de medicação, que já vinham tomando antes do presente estudo.

Importante é o efeito aditivo na redução da PAS e PAD

($p < 0,05$), obtida após a introdução de diltiazem 240mg/dia, independentemente dos possíveis fatores envolvidos na redução dos níveis tensionais detectados na 1ª fase da investigação. Constatamos a redução da PA, tanto em posição supina como ereta, sem a presença de taquicardia reflexa, a qual vem sendo sugerida como importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular⁷⁻⁹.

Houve também uma redução do peso corpóreo que deve ser creditada aos efeitos natriuréticos dos bloqueadores de canais de cálcio, possivelmente associado à adoção de medidas não farmacológicas pelos pacientes²⁰.

A avaliação bioquímica realizada em cerca de 1.000 pacientes confirma que a utilização desta classe de bloqueadores de canais de cálcio não tem efeitos indesejáveis no metabolismo lipídico. Ao contrário, obtivemos valores de colesterol total e triglicérides inferiores ($p < 0,05$) após o uso de diltiazem, assim como de creatinina ($p < 0,05$), o que reforça a experiência de outros autores^{9,15,16} em relação aos efeitos benéficos desta classe de bloqueadores de canais de cálcio sobre a função renal, em nefropatas.

Apesar do provável efeito natriurético, ocorrido com a introdução de drogas bloqueadoras dos canais de cálcio, não detectamos modificações relevantes nos níveis de sódio e potássio.

Observamos também uma redução nos níveis de glicemia, que talvez possa ser atribuída à suspensão de diuréticos e/ou betabloqueadores que vinham sendo utilizados.

O presente estudo avaliou a tolerabilidade de diltiazem, através da resposta subjetiva dos pacientes ao longo ou ao final da pesquisa em questão. Os resultados mostram-nos que a maior parcela dos pacientes considerou a tolerabilidade boa/ótima. Somente 3% consideraram o hipotensor difícil/impossível de ser tolerado.

Embora tenham sido relatados freqüentes efeitos indesejáveis/adversos atribuíveis a drogas bloqueadoras dos canais lentos de cálcio, os sintomas foram leves e melhoraram ou cederam com a continuidade da terapêutica.

Concluindo, neste estudo - aberto e não controlado - que privilegiou avaliar 2 milhares de hipertensos não complicados, documentaram-se efeitos terapêuticos adequados e desejados sobre a PA, níveis de lípidos, glicemia, creatinina e potássio, após o uso de diltiazem 240mg/dia, utilizado como monoterapia na HA leve e moderada.

Referências

1. Joint National Committee - The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988; 148: 1023-8.
2. DeQuattro V - Individualization of therapy for hypertension in the 1990's: the role of calcium antagonists. Clin Exp Hypertens 1994; 16: 853-64.
3. Joint National Committee - The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National Heart Lung and blood pressure Institute Publication 93 - 1088: 1-49. January 1993, EUA.
4. Zanchetti A - Short and long-term perspective of antihypertensive therapy. Am J Hypertens 1993; 6(suppl 2): 1-19.
5. Yedinak KC - Use of calcium channel antagonists for cardiovascular disease. Am Pharm 1993; S33: 49-64.
6. Bertocchi S, Chiariello M - Effects of calcium antagonists on left ventricular structure and function. J Hypertens 1993; 11(suppl 1): S33-7.
7. Salerno SM, Zugibe FT Jr - Calcium channel antagonists. What do the second-generation agents have to offer? Postgrad Med 1994; 95: 181-90.
8. Muller FB, Bolli P, Erne P, Kiowski W, Buhler FR - Use of calcium channel antagonists as monotherapy in the management of hypertension. Am J Med 1984; 77(suppl 2b): 11-15.
9. Weir MR - Diltiazem: Ten years of clinical experience in the treatment of hypertension. J Clin Pharmacol 1995; 35: 220-32.
10. Van Zwieten PA, Pfaffendorf M - Similarities and differences between calcium antagonists: Pharmacological aspects. J Hypertens 1993; 11(suppl 1) S3-S11.

11. Safar ME, Simon AC, Levenson JA, Cazor JL - Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension. *Circ Res* 1983; 52: 1169-173.
12. Vetrovec GW - Hemodynamic and electrophysiologic effects of first and second-generation calcium antagonists. *Am J Cardiol* 1994; 73: 34A-8A.
13. Staessen JA, Celis H, Thijs L, Fagard R, Amery AK - Efficacy of antihypertensive drugs given once a day: The calcium antagonists revisited. *J Hypertens* 1994; 12(suppl 8): S107-S115.
14. Serra-Pinto L, Baptista A, Rocha E - Diltiazem 180mg delayed release formulation in mild and moderate. *Rev Port Cardiol* 1995; 14: 303-10.
15. Barkis GL - Hypertension in diabetic patients. An overview of international studies of preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993; 6: 140S-7S.
16. Rodicio JL, Morales JM, Alcazar JM, Ruilope LM - Calcium antagonists and renal protection. *J Hypertens* 1993; 11(suppl 1): S49-53.
17. Nobre F, Oigman W - Avaliação da eficácia terapêutica de diltiazem AP no tratamento da hipertensão arterial leve e moderada com monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 321-5.
18. Mantzoros CS, Prabhu AS, Soves JR - Paralytic ileus as a result of diltiazem treatment. *J Intern Med* 1994; 235: 613-14.
19. The Nordic Diltiazem Study (NORDIL) - A prospective intervention trial of calcium antagonist therapy in hypertension. *Blood Press* 1993; 2: 312-21.
20. Weinberger MH - Is salt restriction relevant and feasible as adjunctive treatment of hypertension? *Drugs* 1990; 39: 809-13.
21. TOMHS Group - Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.