

Estudo multicêntrico da eficácia, tolerabilidade e efeito sobre a calemia da combinação fixa de clortalidona e amilorida no tratamento da hipertensão arterial primária

Multicenter trial on efficacy, tolerability and effect upon kalemia of the fixed combination of chlorthalidone and amiloride in the treatment of primary hypertension

Oswaldo Kohlmann Jr¹, Wille Oigman², Décio Mion Jr³, João Carlos Rocha⁴, José Francisco Kerr Saraiva⁵, Roberto Jorge da Silva Franco⁶, Andréa Araújo Brandão⁷, Roberto Dischinger Miranda⁸, José Márcio Ribeiro⁹, Rosangela Milagres¹⁰, Eduardo Abib Jr.¹¹, Maria Teresa Zanella¹², João Massud Filho¹³, Artur Beltrame Ribeiro¹

RESUMO

Em estudo multicêntrico e randomizado, avaliamos a eficácia anti-hipertensiva, tolerabilidade e efeito sobre a calemia da combinação fixa de clortalidona e amilorida comparada à clortalidona isolada no tratamento de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2. Após três semanas de descontinuidade da medicação anti-hipertensiva prévia, 201 pacientes de ambos os sexos foram randomizados para tratamento com a combinação fixa na dose de 25/5 mg (102 pacientes) ou com a clortalidona isolada na dose de 25 mg (99 pacientes), durante 12 semanas consecutivas. Resultados: observamos que a combinação fixa apresentou alta eficácia anti-hipertensiva (Δ PA = 21,7/12,6 mmHg, percentual de respondedores igual a 80,4% e 67,4% para PAD < 90 e < 85 mmHg, respectivamente), sendo

inclusive superior à da clortalidona isolada (Δ PA = 17,7/11,1 mmHg, percentual de respondedores igual a 75,3% e 60,5% para PAD < 90 e < 85 mmHg, respectivamente). A tolerabilidade foi muito boa, com baixa e semelhante incidência de eventos adversos nos dois grupos de tratamento. A média do potássio plasmático reduziu-se significativamente com a clortalidona isolada de 4,2 mEq/l para 3,9 mEq/l, mas não variou no grupo tratado com a combinação fixa. Na 12ª semana, o percentual de pacientes com níveis de K⁺ > 4 mEq/l foi significativamente maior no grupo da combinação fixa (59,3%) comparado ao que recebeu clortalidona isolada (42%). Desse modo, a combinação fixa dos diuréticos clortalidona e amilorida na dose estudada constituiu boa opção para o tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2, com preservação da calemia.

Recebido: 14/06/2005 Aceito: 21/07/2006

1 Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

2 Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

3 Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

4 Disciplina de Cardiologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

5 Disciplina de Cardiologia da Pontifícia Universidade de Católica de Campinas (Puccamp).

6 Disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual de São Paulo (Unesp), Botucatu, SP.

7 Disciplina de Cardiologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

8 Disciplina de Geriatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

9 Cardiologia do Instituto de Previdência dos Servidores do estado de Minas Gerais (IPSEMG).

10 Socor Hospital Geral, Belo Horizonte, MG.

11 Syncrophar e Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

12 Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

13 Unidade de Farmacologia Clínica do Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM).

Correspondência para: Oswaldo Kohlmann Jr. Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular. Hospital do Rim e Hipertensão. Rua Leandro Dupret, 365 – Vila Clementino – 04025-011 – São Paulo – SP. Fone (11) 5904-0404; Fax (11) 5904-0401; e-mail: kohlmann@hrim.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Diurético, amilorida, clortalidona, potássio, eficácia anti-hipertensiva hipertensão primária.

ABSTRACT

In a multicenter, randomised trial it was evaluated the antihypertensive efficacy, tolerability and effects upon plasma potassium levels of the fixed combination of chlorthalidone and amiloride compared to chlorthalidone alone in the treatment of stages 1 and 2 essential hypertension. Following 3 weeks of wash-out, 201 patients of both genders were randomized for treatment either with the fixed combination 25/5 mg daily (n=102) or chlorthalidone 25 mg/daily (n=99) for 12 consecutive weeks. Results: A very high antihypertensive efficacy rate was observed with the fixed combination treatment (Δ BP= 21.7/12.6 mmHg, % responders= 80.4% and 67.4% for DBP < 90 and < 85 mmHg respectively) that was somewhat greater than that of chlorthalidone

alone (Δ BP= 17.7/11.1 mmHg, % responders= 75.3% and 60.5% for DBP < 90 and <85 mmHg respectively). Tolerability of the treatment was very good with a low adverse events incidence in both groups. Mean plasma potassium level was significantly reduced with chlorthalidone treatment (from 4.2 mEq/l to 3.9 mEq/l) while remained unchanged in fixed combination group. At week 12th the percentage of patients with plasma K^+ > 4 mEq/l was significantly greater in the fixed combination group (59,3%) than in the chlorthalidone alone group (42%). Therefore the fixed combination of chlorthalidone and amiloride is a good option for treatment of stages 1 and 2 essential hypertension that keeps the kalemia at normal range.

KEY WORDS

Diuretics, amiloride, chlorthalidone, potassium, antihypertensive efficacy, essential hypertension.

INTRODUÇÃO

Vários medicamentos estão hoje disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial, sendo os diuréticos a classe mais antiga de fármacos anti-hipertensivos ainda em uso¹⁻⁴. Os diuréticos são classificados em três grupos: tiazídicos, de alça e poupadores de potássio.

Os diuréticos tiazídicos e mesmo os de alça, quando existe indicação precisa para seu emprego, são largamente utilizados no tratamento da hipertensão arterial e sua eficácia tem sido continuamente comprovada, proporcionando controle da pressão arterial (PA < 140 x 90 mmHg) em cerca de 55% a 65% dos pacientes hipertensos em estágios 1 e 2¹⁻⁶.

Por outro lado, também tem sido reiteradamente demonstrado que esses diuréticos podem determinar redução dos níveis plasmáticos de potássio que atinge níveis de hipocalcemia (K^+ < 3,5 mEq/l) em até 25% a 30% dos pacientes na dependência da dose empregada^{7,8}.

Sabe-se que a redução dos níveis plasmáticos de potássio pode acarretar diversos distúrbios, tais como o aumento no potencial arritmogênico cardíaco pela alteração da capacidade de repolarização da célula miocárdica^{9,10} e redução na captação de glicose pelas células musculares esqueléticas e tecidos periféricos, proporcionando estado de resistência à insulina e conseqüente tolerância diminuída à glicose¹¹⁻¹⁷ que pode evoluir

para o aparecimento do diabetes melito, especialmente em indivíduos mais predispostos^{12,18-21}. Sintomas clínicos indesejáveis, tais como câimbras e fraqueza, também estão presentes na hipocalcemia^{1,8}. Além disso, a literatura médica demonstra que a hipocalcemia proporciona certo grau de vasoconstrição o que atenua, em parte, a redução da pressão arterial proporcionada pelo diurético. Assim, tem sido demonstrado que a reposição de potássio em pacientes que apresentaram redução dos níveis plasmáticos deste íon com a diureticoterapia, acompanha-se de vasodilatação com redução adicional dos níveis tensionais. Esse benefício é particularmente visível naqueles pacientes que se apresentavam hipocalcêmicos^{1,22-24}.

Para a reposição dos níveis plasmáticos de potássio, podemos adotar medidas, tais como, maior ingestão desse íon através da dieta, administração de diferentes formulações galênicas de cloreto de potássio ou o emprego associado de um diurético poupador de potássio^{24,26}. As duas primeiras estratégias apresentam diferentes graus de dificuldade de implementação em longo prazo, preferindo-se desse modo o emprego associado de retentores de potássio, tais como, a amilorida²⁷⁻³⁰.

Por outro lado, sabe-se que o tratamento anti-hipertensivo deve, como regra geral, ser sempre que possível simples, pois é conhecido que o emprego de dois ou mais fármacos influencia negativamente na adesão ao tratamento crônico do estado

hipertensivo. O emprego de associações de anti-hipertensivos em única formulação galênica tem a vantagem de tornar a terapêutica mais simples permitindo, dessa maneira, maior adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo crônico³¹.

Vários estudos desenvolvidos no passado com uma combinação fixa de um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida, com um poupador de potássio, a amilorida, apontaram esta combinação com boa opção para o tratamento da hipertensão arterial estágios 1 e 2 não-complicada, por sua eficácia anti-hipertensiva, com prevenção da hipocalemia e manutenção de níveis plasmáticos adequados de potássio^{30,32,33}.

Por outro lado, são escassos na literatura médica, estudos que empreguem a associação de um outro diurético tiazídico, a clortalidona com a amilorida, tanto em formulação galênica fixa como não, apesar da clortalidona ser um diurético de alta prescrição médica em alguns países como no Brasil. Assim, torna-se necessária a confirmação de que os benefícios já previamente descritos para a associação de hidroclorotiazida e amilorida também ocorram com uma formulação galênica que empregue a clortalidona associada à amilorida.

OBJETIVO

Em estudo multicêntrico, avaliar de forma comparativa a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade e os efeitos sobre a calemia da combinação fixa de clortalidona e amilorida comparada à clortalidona isolada, no tratamento de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2.

MÉTODOS

Em 11 centros de pesquisa clínica, foram selecionados 243 pacientes hipertensos primários em estágios 1 e 2 (PAD > 90 mmHg e < 110 mmHg), sem tratamento prévio ou após três semanas de retirada da medicação anti-hipertensiva em uso, de ambos os sexos e com idades entre 18 e 80 anos.

Não foram incluídos neste estudo pacientes com hipertensão arterial grave ou maligna, hipertensão arterial secundária, com índice de massa corporal > 40 kg/m², com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, infarto do miocárdio, revascularização coronária ou acidente vascular encefálico nos últimos seis meses, com angina instável, arritmias cardíacas ou bloqueio atrioventricular, pacientes diabéticos, hepatopatas, com insuficiência renal ou com discrasias sangüíneas e história de alergia aos fármacos em estudo ou ainda em uso de medicamentos que pudessem interferir com os mesmos. Foram também excluídas as mulheres em idade fértil que não faziam uso de método anticoncepcional medicamente aceitável.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das respectivas instituições a que pertencia cada

centro envolvido e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informado.

Dos 243 pacientes que foram incluídos no estudo, 42 participaram da fase inicial do protocolo com descontinuação da medicação anti-hipertensiva prévia e por motivos vários, como o não preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão, perda de seguimento, solicitação do paciente ou por critério médico, não foram incluídos na fase seguinte do protocolo.

Portanto, 201 pacientes passaram para a fase de randomização do protocolo de estudo, que teve o seguinte delineamento: após três semanas de descontinuação da medicação anti-hipertensiva prévia, para estabelecimento dos valores basais, os pacientes foram randomizados aleatoriamente para tratamento com a combinação fixa de clortalidona e amilorida na dose de 25/5 mg (102 pacientes) ou com a clortalidona isolada na dose de 25 mg (99 pacientes), administrados em única tomada diária, durante 12 semanas consecutivas, com visitas clínicas a cada seis semanas. No período basal (semana 0) e na 6^a e 12^a semanas de tratamento, foram determinados as seguintes variáveis clínicas e laboratoriais: pressão arterial e frequência cardíaca na posição sentada, peso corporal com cálculo do índice de massa corporal, presença de eventos adversos e os níveis plasmáticos do sódio, potássio, creatinina e glicemia de jejum. Além disso, um eletrocardiograma de repouso foi obtido de todos os pacientes no período basal e ao final do estudo.

A tabela 1 apresenta as características basais dos pacientes randomizados para as duas estratégias terapêuticas. Os dois grupos eram semelhantes quanto às características basais, com idade média ao redor de 54 anos, predomínio de pacientes do sexo feminino e do grupo étnico branco, com sobrepeso, hipertensão arterial na média em estágio 1 e frequência cardíaca dentro da normalidade. Os dois grupos também eram muito semelhantes quando se avaliou o uso prévio de medicamentos que pudessem interferir na calemia, tanto para menos (diuréticos) quanto para mais (inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da AII e diuréticos poupadores de potássio).

ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

As variáveis pressão arterial, potássio, sódio, glicemia de jejum e creatinina obtidas em todas as visitas foram analisadas por análise de variância para medidas repetidas, de forma a avaliar os efeitos do tempo e dos tipos de tratamento sobre estas variáveis.

A avaliação de tolerabilidade foi feita pela ocorrência de eventos adversos. Os eventos adversos foram agrupados em cada visita e a comparação entre os grupos de tratamento foi realizada pelo teste do qui-quadrado. Também foi realizada uma comparação entre as visitas em cada fármaco e o teste realizado neste caso foi o teste qui-quadrado de McNemar.

Tabela 1. Características basais da população do estudo.

	Clortalidona + amilorida	Clortalidona
Pacientes (n)	102	99
Idade (anos)	53,7 ± 10,9	54,7 ± 11,3
Homens / mulheres (%)	27 / 75	28,3 / 71,7
Etnia (brancos / não-brancos %)	65 / 35	58,6 / 41,4
Duração da hipertensão arterial (anos)	10 ± 8,6	9,2 ± 8,6
IMC kg/m ²	29,8 ± 4,9	28,5 ± 4,1
PA sistólica (mmHg)	149,3 ± 11,8	149,4 ± 13,5
PA diastólica (mmHg)	97 ± 4,6	96,8 ± 4,5
Frequência cardíaca (bpm)	72,6 ± 8,5	73,0 ± 8,4
Uso prévio de diuréticos (%)	40	41,2
Uso prévio de IECA / BRA / amilorida (%)	60	56,7

IECA = inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueadores do receptor da angiotensina II.

RESULTADOS

Dos 201 pacientes inicialmente randomizados, 176 completaram as 12 semanas de tratamento, sendo 93 pacientes no grupo da combinação fixa de clortalidona e amilorida e 83 pacientes tratados com clortalidona isoladamente. As razões para a interrupção prematura do estudo nos 25 pacientes foram: em 11 casos por eventos adversos (seis pacientes do grupo clortalidona e cinco do grupo clortalidona + amilorida), um paciente por ineficácia do tratamento (grupo clortalidona + amilorida) e os 13 pacientes restantes por perda de seguimento ou violação do protocolo ou retirada do consentimento.

Não foram observadas alterações significativas do peso corporal e, conseqüentemente, do IMC dos pacientes dos dois grupos durante o tratamento.

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA

A figura 1 apresenta os valores da pressão arterial sistólica (painel esquerdo) e diastólica (painel direito) no período basal e após

seis e 12 semanas de tratamento. Os dois grupos apresentavam valores pressóricos basais semelhantes e ambos os tratamentos proporcionaram reduções significativas da pressão arterial após seis semanas de tratamento, que se mantiveram no mesmo patamar até o final do estudo. A redução da pressão arterial foi maior com a combinação fixa de clortalidona e amilorida (21,7 x 12,6 mmHg) em comparação a clortalidona isolada (17,7 x 11,1 mmHg), sendo detectada diferença significativa entre os grupos nos níveis da pressão arterial sistólica tanto na sexta quanto na 12ª semanas de tratamento.

A figura 2 apresenta a taxa de respondedores aos dois esquemas terapêuticos, isso é, o percentual de pacientes que tiveram a sua pressão arterial diastólica normalizada somada ao percentual de pacientes que, apesar de não atingirem a normalização, apresentaram redução da PAD ≥ 10 mmHg, considerando-se dois pontos de corte para a normalização da PAD: < 90 mmHg (critério clássico) e < 85 mmHg (novo critério).

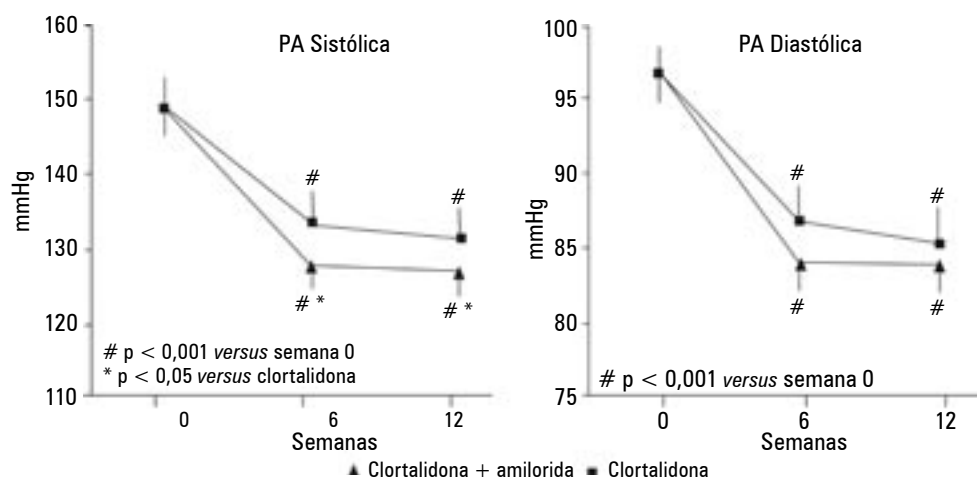


Figura 1. Valores médios da pressão arterial no período basal (semana 0) e durante o tratamento dos pacientes hipertensos primários com clortalidona isolada ou em associação fixa com amilorida.

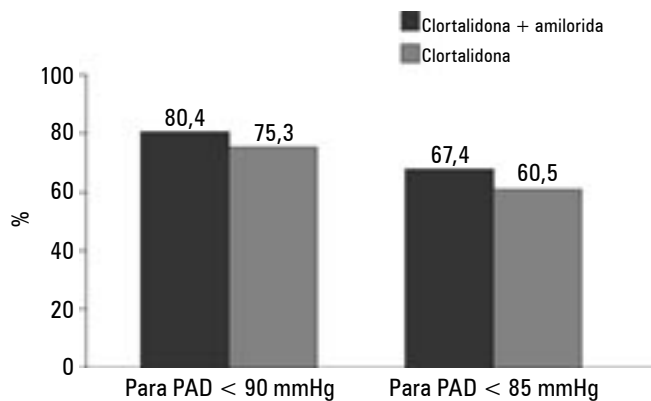


Figura 2. Eficácia anti-hipertensiva comparativa entre as duas modalidades de tratamento: taxa de respondedores para dois pontos de referência da pressão arterial diastólica (90 mmHg e 85 mmHg).

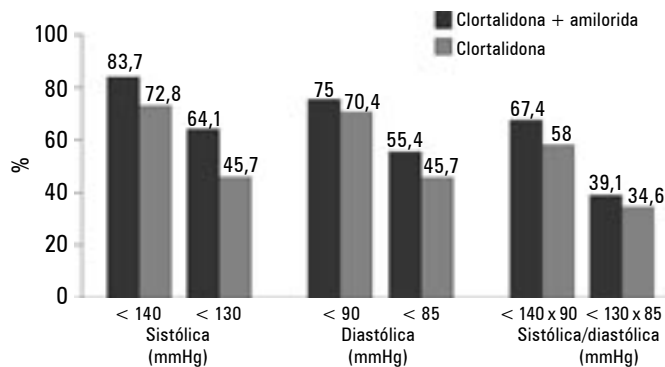


Figura 3. Eficácia anti-hipertensiva comparativa entre as duas modalidades de tratamento: taxa de normalização da pressão arterial sistólica ou diastólica ou sistólica e diastólica conjuntas para dois pontos de referência (140 x 90 mmHg e 130 x 85 mmHg).

Observaram-se taxas de respondedores bastante elevadas nos dois tratamentos, especialmente quando se considera como ponto de corte PAD < 90 mmHg. O percentual de pacientes considerado respondedor foi pouco maior para o grupo que utilizou a combinação fixa.

Já na figura 3 pode-se observar a taxa de normalização da pressão arterial sistólica e diastólica isoladas, bem como em conjunto, para ambos os tratamentos considerando-se novamente dois pontos de referência para níveis pressóricos normais, isso é, 140 e 130 mmHg para a pressão sistólica e 90 e 85 mmHg para a diastólica.

Obteve-se, neste estudo, altas taxas de normalização da pressão arterial, tanto da sistólica quanto da diastólica. Independente do tratamento, a taxa de normalização conjunta da sistólica e diastólica foi menor que as relatadas para cada pressão em separado. Novamente, quando se considera ponto de corte mais baixo, ou seja 130 x 85 mmHg, observa-se que menor percentual de pacientes atingiu essa meta em ambos os tratamentos, embora essas taxas ainda se situem em patamares bastante aceitáveis. À semelhança do já descrito, para a taxa de respondedores, observou-se que o percentual de pacientes

que tiveram a pressão arterial normalizada (sistólica ou diastólica ou sistólica e diastólica, em conjunto) para os dois pontos de corte foi pouco maior no grupo tratado com a combinação fixa de clortalidona e amilorida em comparação aos pacientes que receberam somente a clortalidona.

A frequência cardíaca não se modificou com as duas modalidades de tratamento.

TOLERABILIDADE

As tabelas 2 e 3 apresentam a incidência geral de eventos adversos relatados e a relação dos eventos mais frequentes no período basal e nas sexta e 12ª semanas de tratamento, tanto com a combinação fixa quanto com a monoterapia.

Os dois grupos apresentavam frequência relativamente baixa e semelhante de eventos adversos no período basal e com a introdução das duas terapias anti-hipertensivas houve aumento pouco intenso na incidência de eventos adversos na sexta semana de seguimento. Com a continuidade do tratamento, observo-se tendência de retorno aos patamares basais. A incidência de eventos adversos não foi diferente com as duas terapias. É importante ressaltar que esta incidência foi pouco

Tabela 2. Eventos adversos (EA).

	Clortalidona + amilorida			Clortalidona		
	Basal	6ª sem.	12ª sem.	Basal	6ª sem.	12ª sem.
Pacientes (n)	102	101	93	99	93	83
Número de EA (n)	13	32	20	16	35	19
Pacientes com EA (n)	13	25	18	15	22	17
Incidência de EA	12,8%	24,8%	19,4%	15,2%	23,7%	20,5%
Descontinuação por EA – n (%)	5 (5,1%)			6 (6,7%)		

Tabela 3. Bioquímica sanguínea.

	Clortalidona + amilorida			Clortalidona		
	Basal	6ª sem.	12ª sem.	Basal	6ª sem.	12ª sem.
Glicemia jejum (mg/dl)	93,2 ± 13,6	95,8 ± 15,3*	97,2 ± 15,4*	90,4 ± 12,5	98,0 ± 34,8*	96,0 ± 23,2*
Creatinina (mg/dl)	0,84 ± 0,16	0,92 ± 0,18*	0,92 ± 0,18*	0,89 ± 0,17	0,94 ± 0,17*	0,93 ± 0,15*
Sódio (mEq/l)	140 ± 2,5	139,2 ± 3,1*	139,2 ± 3	140,1 ± 2,8	139,5 ± 3,2*	140,1 ± 2,8

*p < 0,05 versus basal.

expressiva e que para três quartos ou mais dos pacientes não houve relato eventos adversos.

Do mesmo modo, porcentual bastante reduzido de pacientes, ou seja, 5,1% e 6,7%, respectivamente dos tratados com a combinação fixa ou com a monoterapia tiveram de descontinuar o tratamento como consequência do aparecimento de eventos adversos.

No grupo de pacientes tratados com clortalidona e amilorida, os principais eventos adversos relatados durante a fase de tratamento que tiveram incidência igual ou superior a 2% em qualquer momento do estudo foram: cefaléia, fraqueza, tontura e náuseas, todos com incidência máxima de 2%. Já no grupo clortalidona isolada, os principais eventos adversos foram: tontura (4,4%), cefaléia (3,7%), hipocalcemia (3,3%), ansiedade (2,5%), hiperglicemia (2,2%), fraqueza (2,2%), epigastralgia (2,2%).

EFEITO SOBRE A CALEMIA

Os valores médios do potássio plasmático no período basal e na sexta e 12ª semanas de tratamento, com a combinação fixa e a monoterapia, estão apresentados na figura 4. Como se pode observar no período basal os valores do potássio plasmático eram praticamente idênticos nos dois grupos de estudo e situados ao redor de 4,2 mEq/l. O tratamento com a clortalidona em monoterapia induziu, após seis semanas, significativa redução dos níveis plasmáticos do potássio, atingindo valores da ordem de 3,9 mEq/l, que se mantiveram neste novo patamar até o final do estudo. Diferentemente, observou-se apenas discreta e não significativa variação do potássio plasmático nos pacientes tratados com a combinação fixa de clortalidona e amilorida, de tal sorte que os níveis plasmáticos deste íon tornaram significativamente diferentes (maiores) que os do grupo clortalidona isolada, tanto na sexta quanto na 12ª semana do estudo.

Quando se analisa os valores individuais do potássio plasmático, na 12ª semana de tratamento, em comparação ao valor do período basal pode-se identificar, nos dois grupos de tratamento três situações distintas: redução, manutenção ou aumento do nível sérico deste íon, cuja frequência de cada uma delas, era diferente entre os grupos. Assim, no grupo tratado com a clortalidona isolada, as frequências relativas de redução, manutenção e aumento da calemia foram, respectivamente, 74,1%; 7,4% e 18,5%. Já no grupo tratado com a combinação fixa de clortalidona e amilorida, porcentual menor de pacientes (56%) apresentou redução dos seus níveis de potássio no plasma, em 11% houve manutenção dos valores basais deste íon e em um terço (33%) dos pacientes observou-se aumento do nível sérico do potássio em relação ao período basal.

Tomando-se aleatoriamente como ponto de corte o valor de 4,0 mEq/l para este íon, avaliou-se a frequência relativa de valores menores e maiores ou iguais a 4,0 mEq/l no período basal e com os dois tratamentos (Figura 5). Os dois grupos apresentavam perfil de calemia semelhante no período basal, com predomínio da frequência de valores iguais ou maiores que o ponto de corte (ao redor de 70% versus 30% de valores abaixo do ponto de corte). Durante o tratamento com a combinação fixa, apesar de redução da frequência de valores do potássio

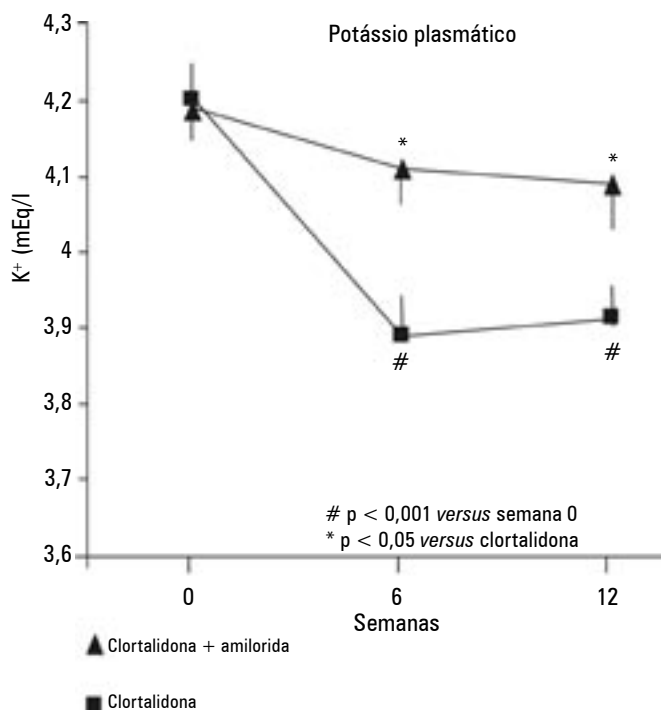


Figura 4. Valores médios do potássio plasmático no período basal (semana 0) e durante o tratamento dos pacientes hipertensos primários com clortalidona isolada ou em associação fixa com amilorida.

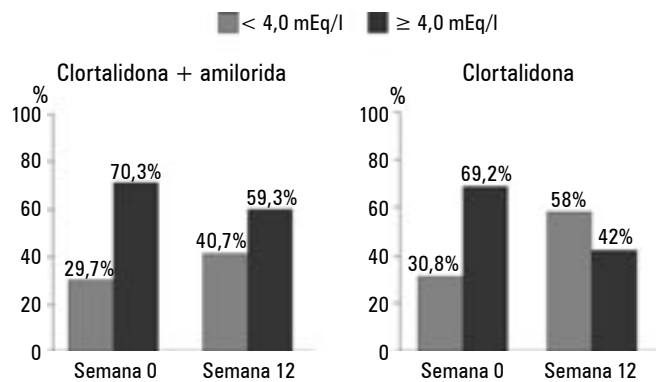


Figura 5. Frequência relativa de pacientes com valores do potássio plasmático acima ou abaixo de ponto de corte de referência (4,0 mEq/l) no período basal e durante os dois esquemas terapêuticos (semana 12).

plasmático igual ou maior que 4 mEq/l, observou-se a manutenção do perfil calemia, com predomínio da frequência de valores igual ou acima do ponto de corte. Contrariamente, no grupo de pacientes tratados somente com a clortalidona, observou-se a inversão do perfil de distribuição da calemia com predomínio, agora, da frequência de valores do potássio plasmático abaixo do ponto de corte (58% com potássio < 4,0 mEq/l e 42% igual ou acima deste ponto de corte).

EFEITOS SOBRE A GLICEMIA, CREATININA E SÓDIO PLASMÁTICO

Na tabela 3 encontram-se os valores da glicose, creatinina e sódio no plasma no período basal e durante os dois tratamentos. Como se pode observar os três variáveis bioquímicas eram semelhantes nos dois grupos no período basal e com os tratamentos houve pequenos e semelhantes aumentos dos valores médios, tanto da glicemia quanto da creatinina plasmática. Já o sódio plasmático apresentou pequena redução do seu valor médio com os dois tratamentos, embora essas pequenas alterações tenham alcançado significância estatística em relação ao basal, os valores médios permanecerem dentro da faixa de normalidade.

Em relação à glicemia de jejum, foi avaliada também a frequência de valores individuais acima do limite atual de normalidade (100 mg/dl), mas abaixo do valor de diagnóstico do diabetes melito (≥ 126 mg/dl), tanto no período basal quanto durante os dois tratamentos. Observou-se que essa frequência era semelhante nos dois grupos no período basal, de 28,6% e 21% nos grupos combinação fixa e monoterapia, respectivamente. Com os dois tratamentos, observaram-se aumentos semelhantes, embora não muito intensos, na frequência desses valores, que na 12ª semana de tratamento eram representados por 38,5% e 33,3% dos pacientes tratados, respectivamente com a combinação fixa e clortalidona isolada.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a combinação fixa de clortalidona e amilorida proporciona redução significativa da pressão arterial, que é mantida em longo prazo e apresenta alta eficácia anti-hipertensiva quando administrada a pacientes hipertensos estágio 1 e 2, com normalização da pressão arterial diastólica em 75% dos pacientes, quando se considera o critério clássico de PAD normal < 90 mmHg, e taxa de eficácia anti-hipertensiva superior a 80%. Mesmo quando se consideram os critérios mais recentes que preconizam redução da pressão arterial diastólica para níveis menores que 85 mmHg²⁻⁴, pode-se constatar que esta combinação fixa permitiu a mais de 55% dos pacientes atingir esta meta. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa foi superior, uma vez que, tanto a redução da pressão arterial, quanto as taxas de normalização e de respondedores foram maiores que as observadas com a clortalidona isolada.

Estes resultados são concordantes com observações de estudos prévios realizados tanto com a associação destes dois diuréticos^{34,35}, como com a combinação da amilorida e um outro fármaco do grupo dos diuréticos tiazídicos, a hidroclorotiazida^{30,32,33}.

A superioridade anti-hipertensiva da combinação fixa observada em nosso estudo era esperada e reflete o efeito sobre a pressão arterial decorrente de maior natriurese resultante do somatório dos efeitos natriuréticos destes dois fármacos^{1,28,29}. Além disso, a adequada preservação da calemia pode ter ajudado a manter a vasodilatação induzida pela natriurese, uma vez ser conhecido que a depleção de potássio propicia vasoconstrição. Assim, é possível que a redução da calemia observada no grupo tratado com a clortalidona isolada tenha induzido certo grau de vasoconstrição, atenuando parte do efeito anti-hipertensivo deste diurético, o que não teria ocorrido no grupo tratado com a combinação fixa da clortalidona e amilorida, uma vez que não se observou redução significativa da calemia destes pacientes. Esta hipótese é apoiada em dados da literatura que demonstram que a reposição do potássio, em pacientes sob diureticoterapia, proporciona redução adicional da pressão arterial, particularmente naqueles que apresentavam diminuição dos níveis plasmáticos deste íon^{1,22-24}. As propriedades vasodilatadoras do íon potássio também têm sido demonstradas em estudos com sobrecarga deste íon, mesmo na ausência de diuréticos²⁵.

Redução de intensidade variável dos níveis plasmáticos de potássio é freqüente com o uso dos diuréticos^{1,7} e nossos resultados confirmam esta afirmação, uma vez que mais de três quartos (ao redor de 76%) dos pacientes tratados com a clortalidona apresentaram algum grau de redução do potássio plasmático. Já nos pacientes que receberam a amilorida associada à clortalidona, este porcentual foi significativamente menor, em decorrência da capacidade da amilorida em reabsorver o íon potássio na porção distal do túbulo contornado distal²⁷⁻²⁹,

o que permitiu que maior porcentual de pacientes mantivesse a calemia ou até a aumentasse em relação ao período basal, o que efetivamente ocorreu em 33% dos pacientes tratados com a combinação fixa.

A importância da adequada manutenção dos níveis plasmáticos do potássio, decorre do conhecimento de que a redução deste íon no plasma pode acarretar diversos distúrbios, tais como o aumento no potencial arritmogênico cardíaco pela alteração da capacidade de repolarização da célula miocárdica⁸⁻¹⁰ e, redução na captação de glicose pelas células musculares esqueléticas e tecidos periféricos, proporcionando estado de resistência à insulina e conseqüente tolerância diminuída à glicose, que pode evoluir para o desenvolvimento de diabetes melito, especialmente em indivíduos mais predispostos como, por exemplo, pacientes com síndrome metabólica^{13,14,16-21}. Estes efeitos deletérios de redução dos níveis plasmáticos de potássio podem ser tardios, especialmente quando a intensidade da redução não é muito intensa, como por exemplo, a observada em nosso estudo.

Esta talvez seja uma explicação plausível para não ter sido encontrada, em nosso estudo, diferença entre os tratamentos no tocante ao efeito sobre a glicemia.

Entretanto, é possível que com seguimento mais prolongado, se pudessem observar diferenças, uma vez que diferentes estudos de desfecho realizados na última década, com seguimento superior a dois anos, têm reiteradamente demonstrado maior risco de desenvolvimento de novos casos de diabetes em pacientes tratados com tiazídicos, quando comparados a outros fármacos anti-hipertensivos^{13,36-41}, em especial fármacos que preservem melhor a calemia, como os inibidores da ECA^{36,42} e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II⁴³⁻⁴⁶.

Finalmente, no que se refere à tolerabilidade, observou-se, com os dois esquemas terapêuticos, incidência de eventos adversos baixa e semelhante, que diminuiu com o prolongamento do tratamento.

Em geral, cada classe de fármaco anti-hipertensivo apresenta perfil de eventos adversos distinto e, assim, quando os empregamos em conjunto existe risco de aumento da frequência e ou intensidade dos eventos adversos, o que pode até impedir a continuidade do tratamento.

Isso não ocorreu com a combinação de clortalidona e amilorida usada em nosso estudo, pois a frequência e intensidade dos eventos adversos foi semelhante a da clortalidona isolada, sendo os mesmos bem tolerados com porcentual bastante reduzido de necessidade de suspensão do tratamento em decorrência de reações adversas. A boa tolerabilidade observada é fator decisivo na adesão do paciente ao tratamento em longo prazo.

Vale a pena também ressaltar que outro aspecto benéfico para a adesão do paciente ao tratamento é a facilidade posológica, uma vez que se sabe que quanto maior o número

de comprimidos ou de tomadas diárias de um esquema terapêutico, menor é a adesão do paciente a esse tratamento³¹. Assim, formulações galênicas de combinações fixas, como a da clortalidona com a amilorida, permitem que dois fármacos sejam administrados em um único comprimido e, portanto, proporcionam facilidade posológica, que tem impacto positivo na adesão ao tratamento crônico.

Em conclusão, a combinação fixa de clortalidona e amilorida nas doses utilizadas neste estudo constitui boa opção para o tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2.

REFERÊNCIAS

- Giorgi, DMA. Diuréticos. In: Batlouni M, Ramires JAF (Ed). Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular. São Paulo, Atheneu, 1999, cap 8, pp 117-43.
- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Sociedade Brasileira de Hipertensão- Sociedade Brasileira de Cardiologia- Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Hipertensão* 2003;5(4):126-63.
- Chobanian AV, Bakris JI, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure- The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Guidelines Committee – 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypert* 2003;21:1011-53.
- Lant AF, Baba WI, Wilson GM. Localization of action of oral diuretics in human kidney. *Clin Sci* 1967;33:11-27.
- Freis ED. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995;122(3):233-6.
- Seldin DW. Diuretic-induced potassium loss. In Andreucci (Ed). Recent Advances in Diuretic Therapy. Amsterdam, Excerpta Medica, 1982, pp 9-20.
- Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000;219(1):10-24.
- Materson BJ. Diuretics, potassium and ventricular ectopy. *Am J Hypertens* 1997;10(5-Pt 2):68S-72S.
- Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. Diuretic-induced hypokalemia inducing torsades de pointes. *Can J Anaesth* 1995;42(12):1137-9.
- Wicox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999;19(6):557-68.
- Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Schumer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a fourteen year follow-up. *Lancet* 1982;2:1293-6.
- Plavnik FL, Kohlmann Jr O. Agentes anti-hipertensivos e efeitos sobre o metabolismo da glicose. *Hipertensão* 2005;8(3):110-3.
- Plavnik FL, Rodrigues CIS, Ribeiro AB, Zanella MT. Hypokalemia, glucose intolerance and hyperinsulinemia during diuretic therapy. *Hypertension* 1992;19(2) (Suppl II):II-26-II29.
- Zanella MT, Batista M, Costa CHRM, Kohlmann NEB, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Captopril compared to clortalidone in the treatment of essential hypertension: effects upon glucose tolerance and serum insulin levels. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:47-52.
- Amery A, Berthaux P, Bulpitt C, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. *Lancet* 1978;1:681-3.
- Conn, JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Eng J Med* 1965;273:1135-43.
- Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:509-12.
- Lundgreen H, Bjorkmann C, Keiding P, Lundmark S, Bengtsson CE. Diabetes in patients with hypertension receiving pharmacological treatment. *BMJ* 1988;297:1512.
- Mykkänen L, Haffner S, Kuusisto J. Hypertensives with beta-blocker or diuretic therapy have an increased risk for type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 1993;36 (Suppl 1)A212.
- Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *Br Med J* 1989;298:1147-52.
- Krishna GG. Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1990;1(1):43-52.
- Bourke E, Delaney V. Prevention of hypokalemia caused by diuretics. *Heart Dis Stroke* 1994;3(2): 63-7.

24. Saggari-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. A review and guide to appropriate use. *Drugs* 1993;46(6):986-1008.
25. Lotaif LD; Kohlmann Jr O; Zanella MT; Kohlmann NEB; Ribeiro AB. Efeito da suplementação de potássio através do sal de cozinha na hipertensão arterial primária leve a moderada. *J Bras Nefrol* 1995;17(4):54-60.
26. O'Keffe S. Comment: potassium supplement vs potassium-sparing diuretics. *DICP* 1991;25(4):439.
27. Benos DJ. Amiloride: a molecular probe of sodium transport in tissue and cells. *Am J Physiol* 1982;242:C131-C145.
28. Sudo K, Hoshi T. Mode of action of amiloride in toad urinary bladder. *J Membrane Biology* 1977;21:115-32.
29. Knauf H, Lubcke R, Wais U. Potassium-retaining diuretics: a comparative study on their mechanisms of action. In *Aldosterone Antagonists on Clinical Medicine*, Amsterdam, Excerpta Medica 1978, ICS 460, pp 70-6.
30. Fernandez PG, Sharam JN, Galway AB, et al. Potassium conservation with amiloride/hydrochlorothiazide ("Moduret") in thiazide-induced hypokalemia in hypertension. *Curr Med Res Opin* 1982;8(2):120-7.
31. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
32. Seedat YK, Naidoo DN. Evaluation of amiloride combined with hydrochlorothiazide (moduretic) in the treatment of hypertension. *S Afr Med J* 1973;47(28):1219-21.
33. Kohlmann Jr O, Franco RJS, Marson O, Ribeiro AB, Ajzen H. Efeito da clortalidona e da associação hidroclorotiazida-amiloride no tratamento de pacientes hipertensos. *Rev Bras Clin Terap* 1982;11:380-4.
34. Kohlmann Jr O, Saragoça MAS, Kater CE, et al. Avaliação clínica da associação de clortalidona e amiloride em pacientes hipertensos. *Rev Clin Terap* 1978;11:705-10.
35. Kohlmann Jr O, Marson O, Ribeiro AB, Franco RJS, Mello GM, Ajzen H. O uso da associação clortalidona - amiloride no tratamento de hipertensão arterial. *F Med (Br)* 1980;80(3):423-7.
36. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
37. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-74.
38. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
39. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
40. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2003;356:366-72.
41. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse Prognostic Significance in New Diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.
42. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
43. Dahlof B, Devereaux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
44. Julius S, Kejdelsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
45. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-6.
46. Pfeffer MA, Swedberg B, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall Program. *Lancet* 2003;362:759-66.