

XIPAMIDA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA LEVE A MODERADA

Nilson Borges Ramos*, Armênio Costa Guimarães**

A xipamida teve seu efeito anti-hipertensivo testado em 16 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica leve a moderada (95 mm Hg ≤ pressão diastólica ≤ 115 mm Hg), 11 mulheres e 5 homens, com idades entre 30 e 64 anos (média 47 anos). Um comprimido de xipamida oral de 20 mg por dia foi dado durante 180 dias. O controle da pressão arterial foi semanal no 1º mês e mensal nos 5 meses restantes. Foram feitas determinações da caliemia, glicemia, uricemia e dos intervalos QT e PR do eletrocardiograma, antes e no final do estudo. Em 13 dos 16 pacientes (81,2%) houve redução dos níveis tensionais para valores limiares ou normais, com pressão diastólica 95 mm Hg. Nos 3 restantes a PD ficou entre 95 e 100 mm Hg. Não houve alteração de QT e PR. A caliemia apresentou diminuição significativa ($p < 0,001$). Paraefeitos de pequena intensidade foram observados em 8 pacientes (50%): tonturas em 5 (31%), fraqueza em 4 (25%), câibras em 3 (18%), mal-estar gástrico em 2 (12,5%), gosto amargo em 1 (6,2%) e hipoacusia em 1 (6,2%). Concluiu-se que a xipamida apresentou efeito anti-hipertensivo satisfatório, com boa tolerância e pequeno grau de alterações metabólicas.

Os diuréticos constituem medicação de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, leve a moderada¹, sendo os tiazídicos os mais empregados. Porém, ao lado dessas drogas, outros tipos de diuréticos têm surgido, visando ao aumento da ação anti-hipertensiva e diminuição de seus efeitos metabólicos, principalmente sobre o metabolismo do potássio e do ácido lático¹. Dentre esses, destaca-se a xipamida (4 cloro-5-sulfamiloil-2',6' saficiloxilidida), com marcado efeito salurético em animais e humanos por inibição da reabsorção do sódio no túbulo distal e, provavelmente, também na alça de Henle².

Estudos preliminares têm mostrado que 20mg de xipamida teriam efeito terapêutico equivalente a 100 mg de hidroclorotiazida, mostrando-se assim duas vezes mais potente em relação à dose mínima diária, em uso corrente, dessa última droga³. Outrossim, 40 mg de xipamida apresentam o mesmo efeito anti-hipertensivo que 100mg de clortalidona, com efeitos comparáveis sobre o metabolismo hidrossalino⁴. Na hipertensão severa, o uso de xipamida associado a outros agentes anti-hipertensivos,

como alfa-metil-dopa, betamidina, minoxidil, propranolol e clonidina tem sido considerado também promissor⁵.

O objetivo do presente estudo foi ampliar a experiência clínica com o uso da xipamida no tratamento da hipertensão arterial leve a moderada, tanto no que concerne à sua eficácia, como a seus efeitos metabólicos e paraefeitos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 16 pacientes com hipertensão arterial essencial leve a moderada (pressão diastólica ≥ 95 e ≤ 120 mmHg), 11 mulheres e 5 homens, com idades variando de 30 a 64 anos (média 4 anos). Não foram incluídos pacientes com diabetes mellitus, gota e outros tipos de doença metabólica assim como portadores de cardiopatia isquêmica requerendo tratamento com betabloqueador ou vasodilatador. Qualquer medicação anti-hipertensiva foi suspensa por um período mínimo de 3 semanas antes do início da introdução da xipamida.

A avaliação clínica inicial constou de exame físico, eletrocardiograma, radiografia do tórax em PA e determinação da caliemia, glicemia, e uricemia.

* Médico Residente em Cardiologia (R-3), Hospital Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

** Professor-Titular de Cardiologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Hospital Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA

Após a medida inicial da pressão arterial sangüínea, os pacientes receberam xipamida*, 1 comprimido oral de 20mg por dia, durante 180 dias seguidos. Foi recomendada a manutenção da dieta anterior ao uso da medicação, a qual tinha um teor diminuído em cloreto de sódio. No final do estudo, o eletrocardiograma e os exames sangüíneos foram repetidos.

O controle da pressão arterial foi realizado semanalmente no 11 mês e mensalmente nos 5 meses restantes. Essa medida foi realizada nas posições deitada e de pé, após repouso inicial de 5 minutos, sempre usando o mesmo esfigmomanômetro. A pressão registrada representou a média de 3 leituras consecutivas, sendo a pressão diastólica tomada em relação ao desaparecimento dos ruídos de Korotkoff. A pressão média foi calculada adicionando 1/3 da pressão diferencial ao valor da pressão diastólica.

As comparações estatísticas foram realizadas pelo teste da diferença média entre dados amostras correlatas, utilizando a distribuição t de Student⁸. Elas incluíram as pressões sangüíneas, as determinações da caliemia, glicemia e uricemia e os intervalos PR e QT do eletrocardiograma.

RESULTADOS

Após o uso da xipamida, os valores iniciais da pressão sistólica que variavam entre 140 e 190 mm, Hg oscilaram

entre 110 a 170 mmHg e seu valor médio decresceu de 165 ± 36 para 137 ± 35 mm, Hg ($p < 0,001$), representando diminuição porcentual de 16% (tab. I). Para a pressão diastólica, os valores extremos iniciais de 105 a 115 mm, Hg passaram a ser de 70 a 100 mm Hg, com queda do valor médio de 106 ± 6 para 87 ± 10 mmHg ($p < 0,001$) e diminuição de 18% (tab. I). Quanto à pressão média, os valores extremos iniciais de 117 a 137 mmHg passaram para 83 a 117 mmHg e o valor médio caiu de 126 ± 43 para 102 ± 38 mmHg ($p < 0,001$), com diminuição porcentual de 18% (tab. I). Esses efeitos sobre os valores da pressão sangüínea foram observados após a 1ª semana de uso da droga e mantiveram-se estáveis pelas restantes 23 semanas de observação, como ilustra a figura 1. Observa-se também a ausência de variação importante desses valores entre as posições supina e de pé.

Em relação à variação dos valores individuais, observou-se que a pressão diastólica diminuiu para valores iguais ou inferiores a 95 mmHg em 13 pacientes (81,2%), enquanto nos demais permaneceu acima de 95 e abaixo de 100 mm, Hg, na média das tomadas realizadas, com limite superior 20 mmHg abaixo do limite máximo inicial.

Na tabela II, estão os valores dos intervalos PR e QT do eletrocardiograma, os quais não variaram.

A tabela III mostra que a caliemia apresentou diminuição significativa, enquanto a glicemia e a uricemia

TABELA I - Valores absolutos e variações percentuais ($\Delta\%$) das pressões sistólica, diastólica e média, antes e após 180 dias do uso diário de 20 mg de xipamida, em 16 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica.

N.º de ordem	Pressão sistólica			Pressão diastólica			Pressão média		
	Inicial	Final	$\Delta\%$	Inicial	Final	$\Delta\%$	Inicial	Final	$\Delta\%$
01	180	135	25%	105	85	19/0	130	102	22%
02	160	120	25%	110	90	18%	127	100	21%
03	180	110	39%	100	70	30%	127	83	24%
04	160	150	6%	110	100	9%	127	117	8%
05	190	170	10%	100	95	5%	130	120	8%
06	170	170	0%	115	100	13%	133	123	8%
07	150	110	27%	100	70	30%	117	83	29%
08	170	140	18%	110	85	23%	130	103	20%
09	140	130	7%	115	85	26%	123	100	19%
10	160	120	25%	100	70	30%	120	87	28%
11	180	145	20%	115	90	22%	137	108	21%
12	150	130	13%	100	80	20%	117	97	17%
13	150	140	7%	100	97	3%	117	111	4%
14	170	130	23%	110	90	18%	130	103	20%
15	160	130	19%	100	90	10%	120	103	14%
16	170	170	0%	110	100	9%	130	103	20%
Varição	140-190	110-170	0-39%	105-115	70-100	3-30%	117-137	83-117	4-29%
Média \pm DP	165 ± 36 *	137 ± 35	16%	106 ± 6 *	87 ± 10	18%	126 ± 43 *	102 ± 38	18%

* $p < 0,001$

variaram significativamente em sentido oposto. Os valores da caliemia, antes da xipamida, de 3,3 a 4,5 mEq/l, passaram para 3,0 a 4,4 mEq/l e o valor médio passou de $4,0 \pm 0,4$ para $3,6 \pm 0,1$ mEq/l ($p < 0,001$). Os valores da glicemia antes da xipamida, de 59 a 120 mg%, passaram para 69 a 174 mg% e os da uricemia de 1,6 a 6,5 mg%

para 1,6 a 8,0 mg%, enquanto o valor médio da glicemia ascendeu de 76 ± 15 para 84 ± 26 mg% ($p < 0,01$) e o da uricemia de $3,6 \pm 1,5$ para $4,9 \pm 2,3$ mg% ($p < 0,001$). No que concerne aos valores individuais, vale ressaltar que, no caso da caliemia, somente 5 pacientes (31,20%) apresentaram valores abaixo de 3,5 mEq/l, sendo que, no paciente n° 1, o mesmo já estava baixo (3,3 mEq/l), antes do início da xipamida. Quanto à gli-

* Aquaforil, Lafofarma.

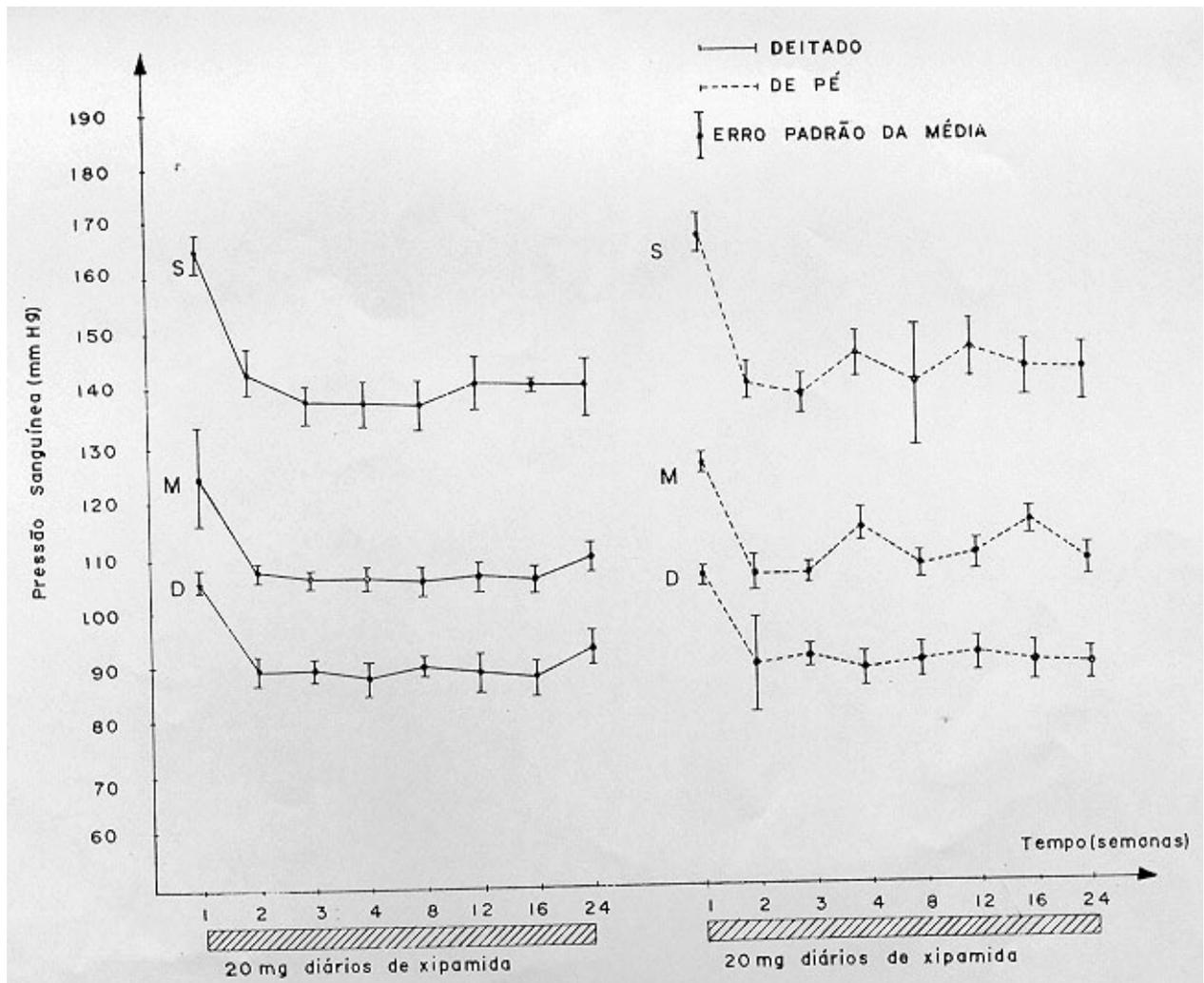


Fig.1 - Valores semanais das pressões sistólicas, média e diastólica de 16 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, antes e durante o uso de 20 mg de xipamida. HPES, UFBA, 1983.

cemia, valores acima de 120mg/dl só foram observados nos pacientes n.º 2 e 14, o primeiro com glicemia limiar (120 mg/dl) antes do início da droga. O valor da uricemia só ultrapassou a marca dos 7mg/01 no paciente n.º 13 (8mg/dl).

Oito pacientes (50%) apresentaram parafeitos, em nenhum deles de intensidade suficiente para exigir a interrupção do tratamento: tonturas em 5 pacientes (31,3%); fraqueza em 4 (25,0%); cainbras em 3 (18,8%); mal-estar gástrico em 2 (12,5%); gosto amargo em 1 (6,3%) e hipoacusia em outro (6,3%).

DISCUSSÃO

Nossos achados mostram a eficiência da xipamida para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica leve a moderada. A droga, na dose oral de 20mg diários, provocou diminuição significativa das pressões sistólica, diastólica e média, com percentuais médios de redução de 16%, 18% e 18% respec-

tivamente. Ao final do estudo, o valor da pressão diastólica (M) situou-se ao nível ou abaixo de 100 mm Hg, com valores normais ou limiares (PD \leq 95 mmHg) em 13 (81,2%) dos pacientes. Vale salientar que, em 11 desses 13 pacientes, o valor dessa pressão foi \leq 90 mmHg.

A ação preferencial da droga sobre a pressão diastólica é sugestiva de diminuição da resistência arterial sistêmica, de acordo com o provável mecanismo da ação anti-hipertensiva dos diuréticos através da redução do conteúdo de sódio da parede arterial¹⁹. Consubstanciando essa afirmativa, o efeito anti-hipertensivo da droga não se fez acompanhar de alteração do reflexo postural, o que se evidencia pelo exame da figura 1, a qual mostra ausência de variação tensional entre as posições supina e de pé. Se a redução da volemia fosse um aspecto importante da ação anti-hipertensiva da xipamida, seria de esperar a ocorrência de hipotensão postural.

Um aspecto importante a destacar, relativo à eficácia terapêutica da xipamida, foi a manifestação de

TABELA II - Valores dos intervalos PR e QT do eletrocardiograma de 16 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, antes e após 190 dias do uso diário de xipamida.

N.º de ordem	PR		QT	
	Inicial	Final	Inicial	Final
01	0,17	0,17	0,34	0,34
02	0,18	0,18	0,40	0,41
03	0,16	0,16	0,36	0,36
04	0,16	0,16	0,26	0,28
05	0,19	0,20	0,38	0,20
06	0,16	0,16	0,28	0,28
07	0,18	0,18	0,36	0,36
08	0,16	0,17	0,40	0,41
09	0,16	0,16	0,28	0,28
10	0,16	0,16	0,34	0,40
11	0,14	0,14	0,32	0,32
12	0,18	0,18	0,26	0,26
13	0,16	0,16	0,36	0,36
14	0,22	0,22	0,36	0,38
15	0,16	0,16	0,34	0,34
16*	-	-	-	-
Variação	0,14-0,22	0,14-0,22	0,26-0,40	0,20-0,41
Média: ± DP	0,17±0,04	0,17 ± 0,04	0,34±0,05	0,33±0,04

* Paciente 16 era portador de miocardiopatia, crônica chagásica (forma arritmica) e usava marcapasso artificial

TABELA III - Valores da caliemia, da glicemia e da uricemia de 16 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, antes e após 180 dias do uso diário de xipamida.

N.º	Caliemia (mEq/l)		Glicemia (mg%)		Uricemia (mg%)	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
01	3,3	3,0	89	115	1,3	1,6
02	3,6	3,2	120	174	3,4	5,7
03	4,3	3,8	78	83	2,7	5,0
04	4,2	3,8	88	94	2,3	5,0
05	4,0	3,7	84	90	3,5	4,0
06	3,7	3,5	65	70	2,3	4,0
07	4,2	3,9	74	86	4,0	5,2
08	4,5	4,0	95	105	3,5	4,5
09	3,5	3,0	100	110	5,0	6,7
10	4,5	4,4	92	97	3,2	3,1
11	4,2	3,7	94	100	3,2	4,0
12	4,0	3,4	100	97	5,2	7,0
13	4,2	3,7	100	100	6,5	8,0
14	4,2	3,5	100	147	3,7	4,0
15	3,5	3,3	59	69	3,2	3,5
16	3,7	3,5	76	84	5,0	6,2
Variação	3,3-4,5	3,0-4,4	59-120	69-174	1,6-6,5	1,6-8,0
Média ± DP	4,0±0,4	3,6±0,1	76 ± 15	84 ± 26	3,6 ± 1,5*	4,9 ± 2,2

* p < 0,01

sua ação anti-hipertensiva máxima no fim da 11 semana de observação e a estabilidade do seu efeito pelo período restante de observação de 23 semanas.

A xipamida, como outros diuréticos orais, induziu a alteração significativa na caliemia, glicemia e uricemia, com diminuição da primeira e elevação das duas últimas. Apesar de significativas, essas alterações foram modestas, não alcançando, em termos médios, valores compatíveis com um distúrbio metabólico importante, capaz de acarretar manifestações clínicas. É claro que essa observação se aplica somen-

te ao tipo de população estudada, que em geral apresentava valores iniciais dessas variáveis na faixa normal. Valem esses desvios como indicação de que, se utilizada em portadores de diabetes mellitus, hiperuricemia ou de condições associadas com hipocaliemia, a droga poderá agravar as mesmas.

A ausência de alteração nos intervalos PR e QT do eletrocardiograma é também evidência de que a xipamida, na dose testada, não teve efeito metabólico importante sobre o potencial de ação das fibras miocárdicas, tanto do sistema de condução, como do restante do miocárdio.

Quanto aos parafeitos clínicos, como tonturas (geralmente do tipo rotatório), fraqueza, câibras, mal-estar gástrico, gosto amargo e hipoacusia, foram de grau discreto e de curta duração, não necessitando redução da dose nem suspensão do medicamento.

Assim, dentro dos limites caracterizados pela amostra de hipertensos estudados, dose e duração do tratamento, podemos concluir que a xipamida reúne qualidades que permitem considerá-la um agente anti-hipertensivo eficaz e de baixo risco.

SUMMARY

The anti-hypertensive effect of xipamide, a new oral diuretic, was evaluated in 16 patients with mild to moderate systemic arterial hypertension (95 mmHg ≤ DP ≤ 115 mmHg). There were 11 females and five males from 30 to 64 years of age (mean 47 years). Xipamide, 20 mg daily, was given for 180 days. The blood pressure was controlled weekly during the first month and monthly for the other five months. The serum potassium, blood glucose and uric acid levels and the PR and the QT intervals in the ECG were determined before and at the end of the trial. Diastolic blood pressure decreased to normal or borderline levels (DP 95 ≤ mmHg) in 13 of the patients (81.2%); in the other three it remained between 95 to 100 mmHg. The PR and the QT intervals did not change, the serum potassium decreased (p < 0.001) while blood glucose and uric acid levels increased (p < 0.001). Mild side-effects were observed in eight patients (50%): dizziness in five (31.0%), weakness in four (25.0%), cramps in three (18.0%), epigastric pain in two (12.5%), bitter taste in one (6.2%) and decreased hearing in one (6.2%). It was concluded that xipamide showed satisfactory anti-hypertensive effect with only minor metabolic alterations and good tolerability.

REFERÊNCIAS

1. Setubal, P. S. - Diuréticos. In: Silva, P - Farmacologia, 1980, p. 651.

2. Leuschner, F. - *Arzneimittel-Forsch*- 195, 25, 245 and Gold, C.H.E. Vilojen, *Clin. Pharmacol Ther.* 1979, 25, 522 apud Indapamide and Xipamide - Two More Diuretics. *Drug. Ther. Bull.* 19: 74, 1979.
3. Pasquel, R; Tribble, P W; Simon, A - Hipotensive effects of xipamide in essential hypertension. Crossover comparison with hidrochlorothiazide. *V Clin, Pharmacol.* 21: 316, 1981.
4. Bonaduce, D; Ferrara, N; Petreta, M; Canonico, V.; Romango, E.; Rengo, F. - Comparison of the antihypertensive activities of xipamide and chlortaliodne: a double-blind randomized, crossover trial. *Cur. Med. Res. Opinion*, 7: 247, 1981.
5. Davies, P. S; Prichard B N C - A dose-response study of xipamide in hypertension used in combination with other antihypertensive drugs. *J. Inter. Med. Res.* 3: 389 1975.
6. Castro, M.; Reys, A. J. - Mathematical model of the time-course of essential hypertension blood pressure changes during chronic xipamide treatment. *Cur. Med. Res. Opinion* 6: 523 1980.
7. Lentini, S; Antonelli, Se; Leone, G; Paoletti, V - Clinical trial of xipamide in the treatment of hypertension. *Inter. Med. Res.* 8: 38, 1980.
8. Croxton, F. E. - *Elementary Statistics with Applications in Medicine and the Biological Sciences.* Dover Publications, New York, 1959. P. 80o 23 e 212.
9. Froblide, E. D. - Mechanism contributing to high blood pressure. *Ann- Int. Med.* 98 (Suppl. part 2): 709, 1983.