

**A XIPAMIDA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL MODERADA**

GASTÃO PEREIRA DA CUNHA\*, FLÁVIO SUPLICY DE LACERDA JUNIOR\*\*,  
CÁSSIO OLAVO CARVALHO \*\*\*

---

*Foram estudados 20 pacientes da raça branca, 11 mulheres e 9 homens, com média etária de 60,4 anos, portadores de hipertensão arterial moderada ( $104 \text{ mmHg} < \text{pressão diastólica} \leq 120 \text{ mmHg}$ ) Sem influência de medicação prévia, receberam xipamida, na dose de 10 a 40 mg por dia, segundo resposta, por prazo médio de  $14,45 \pm 1,43$  semanas .*

*Obtiveram efeito anti-hipertensivo, estatisticamente significante ( $< 0,05$ ) 18 pacientes (90%), com redução das cifras expressas pelos seguintes valores médios: pressão sistólica 23%, de  $181,40 \pm 11,41$  para  $139,25 \pm 10 \text{ mmHg}$ ; pressão diastólica 20%, de  $105,25 \pm 5,84$  para  $84,75 \pm 7,25 \text{ mmHg}$  e pressão arterial média 21%, de  $130,45 \pm 8,79 \text{ mmHg}$  .*

*A redução mais acentuada ocorreu nas duas primeiras semanas e menor entre a segunda e a quarta semana (60% e 30% respectivamente, da variação descendente total), estabilizando-se as cifras até o final do estudo.*

*Notou-se hipotensão postural, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), em 14 pacientes (70%), em termos médios de  $15,05 \text{ mmHg}$ .*

*Não foram registradas alterações no eletrocardiograma Embora existindo variações individuais, não se notaram alterações significativas nos valores da glicemia, uricemia, natriemia, calíemia e creatininemia.*

*Efeitos colaterais foram observados em três pacientes (15%) referidos como astenia, tontura, sensação de desmaio, que cederam com a redução da dose ou com a continuação do tratamento, não interrompido em nenhum caso.*

---

Embora disponíveis modernas e potentes drogas para o controle terapêutico da hipertensão arterial, continua prevalendo a preferência pelo “tratamento escalonado”<sup>1</sup>, cujo primeiro degrau corresponde, habitualmente, ao uso de diuréticos<sup>1-3</sup>. Seu custo é mais baixo, comprovada em geral sua eficácia e seus efeitos secundários, como a hipocaliemia, hiperuricemia e intolerância aos hidratos de carbono, podem ser devidamente controlados com dieta ou adição de medicação própria. A idade avançada, o uso de digitalico e a existência de arritmias, mormente na cardiopatia isquêmica, são condições que exigem cuidados especiais, mas não contra-indicam seu uso. A possível acentuação das dislipidemias exige confirmação e não representa risco expressivo.

Entre os numerosos diuréticos existentes, conta-se, mais recentemente, com a xipamida, composto sulfonamídico não tiazídico, correspondendo sua

denominação química a 4-cloro-5 sulfamoil-2,6 - saliciloxilidida. Estruturalmente, tem semelhança com a clortalidona, desenvolvendo atividade diurética superior a essa e aos tiazídicos<sup>4</sup>. Admite-se que 20 a 40 mg de xipamida correspondam a 40 mg de furosemida e a 50 ou 100 mg de hidroclortiazida<sup>4-6</sup>. O início do efeito diurético é mais tardio do que o da furosemida, prolongando-se por muitas horas sua ação terapêutica, de modo a poder ser adotado como monoterapia na hipertensão leve ou moderada, na dose de um comprimido diariamente<sup>4,7</sup>. O local de ação da xipamida no rim é o tubo contornado distal, como a hidroclortiazida, diferente da furosemida que atua na alça de Henle<sup>8</sup>.

Tem sido a droga utilizada só, ou em combinação com outros medicamentos, na terapêutica da hipertensão leve ou moderada em vários centros médicos internacionais<sup>3-9</sup>, constituindo motivo de estudo,

---

\* Professor-Titular de Clínica Médica da UFPR.

\*\* Professor-Adjunto de Cardiologia da UFPR.

\*\*\* Residente de 3º ano - Cardiologia da UFPR.

também de diversos pesquisadores clínicos nacionais<sup>2,10-15</sup>.

No presente trabalho, pretendemos avaliar a resposta terapêutica da xipamida em um grupo de portadores de hipertensão arterial primária, oriundos de clínica privada, por ser mais seguro o rigor da dosagem e do controle.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 20 pacientes, todos da raça branca, 11 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idades entre 43 e 77 anos (média 60,4 anos). Apresentavam hipertensão arterial moderada (pressão diastólica acima de 104 e igual ou inferior a 120 mm Hg). Dominava o biótipo normolíneo, com estatura mínima de 150 cm e máxima de 179 cm. A média ponderal no início do estudo, foi de 72,7 kg, variando o peso entre 50,0 e 99,0 kg.

Havia 10 pacientes que não usavam medicação anti-hipertensiva prévia, nos quais se iniciou logo o tratamento com xipamida, bem assim a mais 6, que haviam suspenso a terapêutica para a hipertensão arterial pelo menos 30 dias antes. Os que se encontravam sob tratamento (4 pacientes) foram mantidos por 15 dias em regime de "wash-out". Em todos, foi suspensa qualquer droga que pudesse interferir sobre os níveis tensionais.

Evitou-se a inclusão de gestantes ou de pacientes em uso de anticoncepcionais, bem assim dos portadores de insuficiência cardíaca, renal, hepática, diabetes melitus ou obesidade pronunciada.

A xipamida\* era administrada na dose inicial de 20 mg (1 comprimido) por dia, no desjejum. Se não houvesse, em duas semanas, resposta adequada, aumentava-se a dose para 30 mg por dia e para 40 mg por dia, se, após um mês de tratamento com 30 mg, a pressão arterial se mantivesse elevada.

Visando a uniformizar o critério de resposta ao tratamento estipulou-se que seriam assim considerados os resultados: excelente, se os níveis de pressão arterial diastólica caíssem para 90 mmHg ou menos; bom, se houvesse queda da pressão arterial diastólica de 10% ou mais, na posição deitada, mas com valores acima de 90 mmHg; mau, se a queda da pressão arterial diastólica fosse inferior a 10% em relação às cifras iniciais.

Nos pacientes selecionados, levantava-se história clínica e procedia-se ao exame físico, obtendo-se a pressão arterial sistólica, à percepção dos primeiros ruídos na escala de Korotkov e a diastólica, ao aparecimento dos ruídos na quinta fase dessa escala. A pressão arterial média foi obtida somando-se à pressão diastólica o valor que corresponde a um terço da pressão diferencial ou pressão de pulso<sup>16</sup>. Empregou-se manômetro de mercúrio e obteve-se sempre a média de três medidas consecutivas em posição supina e de pé. Considerava-se presente hipotensão

postural quando as cifras medidas e posição ortostática fossem inferiores às obtidas posição supina em valores iguais ou superiores a 10 mmHg. Eram realizadas as seguintes análises de laboratório: hemograma, determinação da glicemia creatininemia, colesterolemia, uricemia, caliemia e natriemia, além de exame parcial de urina. Eletrocardiograma convencional com 12 derivações era obtido inicialmente em todos os pacientes.

Após a administração da droga, efetuava-se controle clínico ao final de duas semanas, ao término de um mês e, depois, uma vez por mês até o fim do estudo, com duração mínima de doze semanas.

Na revisão do 15º dia, providenciava-se dosagem de sódio e potássio séricos e, aos 30 dias, dosagem de ácido úrico, sódio e potássio séricos. Quando terminava a observação de cada caso, repetia-se o controle laboratorial inicial e o eletrocardiograma.

Todos os dados foram anotados em fichas especiais e submetidos à análise estatística, empregando-se o teste da diferença média de dados emparelhados por meio da distribuição "t" de Student. O nível de significância foi 0,05.

## RESULTADOS

A duração média do tratamento foi de 14,45 semanas (desvio padrão 1,43 semanas). Apenas 2 pacientes encerraram o ensaio clínico ao final de 12 semanas, a maioria entre 13 e 16 semanas e um, ao término de 17 semanas.

A dose de xipamida administrada correspondeu em média a  $21,00 \pm 10,20$  mg. Nove pacientes receberam 20 mg (1 comprimido) por dia e 6, 10 mg diários. Foi administrada a dose de 40 mg a 3 e de 30 mg a 2 pacientes. A média ponderal, ao final do tratamento, alcançou 71,6 kg, com redução de 1,1 kg em relação aos valores médios do peso inicial.

No início do tratamento, a pressão arterial sistólica apresentou valor médio de  $181,40 \pm 11,41$  mmHg, registrando-se, ao término do estudo as cifras de  $139,25 \pm 13,10$  mmHg. Houve queda de 23%, estatisticamente significativa. Em relação à pressão arterial diastólica, registraram-se as médias inicialmente de  $105,25 \pm 5,34$  mmHg e, ao final,  $84,75 \pm 7,25$  mmHg, com uma redução de 20%, e também significativa. Os valores médios da pressão arterial média correspondiam, no início, a  $130,45 \pm 5,35$  mmHg e alcançaram as cifras de  $102,20 \pm 8,79$  mmHg, no término do ensaio. O declínio foi de 21%, igualmente significativo.

De acordo com os critérios anteriormente estabelecidos, em 14 pacientes (70%) o resultado foi considerado excelente; em 4 pacientes (20%), a resposta terapêutica foi admitida como boa, sendo assim favorável o efeito anti-hipertensivo em 18 casos (90%). Não se obteve resposta em 2 pacientes (10%). Em um desses, não houve redução expressiva da pressão

\* Zipix - Med Johnson.

arterial, mesmo com a dose de 40 mg e, no outro, reduziu-se a pressão inicialmente, mas houve ascensão ulterior, embora abaixo dos níveis iniciais, sob a dose de 40 mg durante 30 dias.

Hipotensão postural foi observada em 14 casos (70%), em geral leve, com a média de 15,05 mmHg. Foi mais expressiva em 4 desses pacientes (20%), todos porém, assintomáticos.

Notamos ainda, através da análise da variação da pressão arterial média, ao longo do estudo, que a queda tensional se fez de modo irregular no decorrer do período. Assim, nas primeiras 2 semanas, houve declínio de 60% e, nas 2 semanas seguintes, um adicional de 30% da resposta total obtida, ambas estatisticamente significativas. Desde esse momento até o término do tratamento, houve uma redução não significativa de 10% da queda total, mantendo-se, em princípio, os valores tensionais médios alcançados até a quarta semana, conforme registrado na figura 1.

O eletrocardiograma apresentou-se normal em 6 pacientes; com sobrecarga de ventrículo e/ou átrio esquerdo, em 9 casos e com alterações da repolarização ventricular, em 4 eventualidades. Outros achados foram: hemibloqueio anterior esquerdo em 2 casos; síndrome de Wolff-Parkinson-White em 1 paciente; extra-sístoles supraventriculares em 2 eventualidades, em 1 caso, desaparecendo no eletrocardiograma final. Analisando, mais especificamente, os intervalos PR e QTc, não foram encontradas diferenças significativas. Portanto, ao final do estudo, o eletrocardiograma mostrou-se idêntico aos anteriores, sem alterações evolutivas em todos os casos.

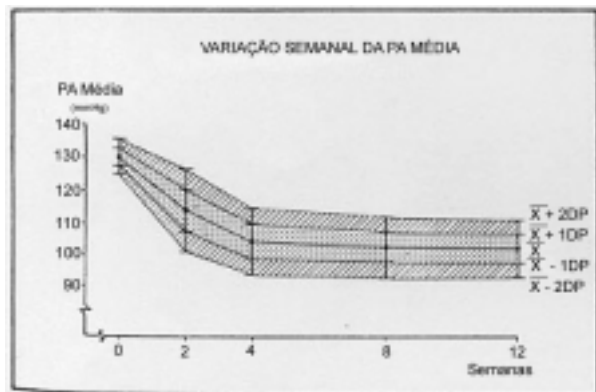


Fig. 1 - Redução da pressão arterial média durante o tratamento com xipamida. Note-se o declínio dos valores até a 4.<sup>a</sup> semana e sua posterior estabilização. (x = média e DP = desvio-padrão).

A observação global dos valores médios creatinina, glicose, sódio e potássio no sangue não revelou alterações significativas com o uso da xipamida.

A uricemia encontrava-se acima de 7 mg/dl em 10 pacientes, dos quais 4 apresentaram valores mais elevados ao término do estudo e os demais, com redução final das cifras. Dos 10 casos que tinham a taxa de ácido úrico igual ou menor que 7 mg/dl, 9 pacientes mostraram ascensão das cifras com o

tratamento. Portanto, em 65% dos casos, evidenciou-se tendência à elevação não significativa da uricemia.

Quanto aos efeitos colaterais, registramos aparecimento de astenia transitória em 2 casos, em 1 deles envolvendo sensação de tonturas. Em 1 terceiro paciente, houve sensação de desmaio com hipotensão postural, corrigida com a redução da dose para 10 mg ao dia.

## DISCUSSÃO

Pretendemos, no presente estudo, ampliar a experiência já adquirida referente ao emprego da xipamida no controle da hipertensão arterial essencial e relatada tanto na literatura nacional<sup>2,10-15</sup>, como no exterior<sup>3-9</sup>. Os resultados alcançados autorizam-nos a considerar este medicamento útil para esse objetivo, obtendo-se redução significativa nas pressões sistólica, diastólica e na pressão média, no grupo estudado.

Consideramos a resposta terapêutica satisfatória em 18 pacientes (90%), dos quais 14 com resultado excelente, apresentando redução da pressão mínima para 90 mmHg ou menos. Destes, 12 tinham pressão arterial diastólica igual ou inferior a 80 mmHg no final do ensaio.

Vale salientar que a resposta anti-hipertensiva não esteve diretamente relacionada com a dose utilizada, como já foi assinalado anteriormente<sup>3,4</sup>. Assim, dos 14 pacientes considerados com resposta excelente, 6 receberam dose de 10 mg diariamente, outros 6 dose de 20 mg ao dia e os 2 restantes foram mantidos com 30 e 40 mg ao dia. Outros dois pacientes, que receberam 40 mg por dia, reduziram as cifras tensionais de maneira moderada, com pobre resposta terapêutica.

Quando, logo a partir do primeiro caso da série, pudemos observar redução tensional expressiva com 10 mg, preferimos, em alguns casos, utilizar desde o início essa dose, ao invés da de 20 mg estabelecida no protocolo, especialmente, nos pacientes mais idosos e de menor peso corporal. Os bons resultados obtidos provam acertado tal procedimento, já amparado na literatura<sup>4</sup>, alcançando-se o objetivo terapêutico, com menor probabilidade de efeitos colaterais.

A redução das cifras tensionais ocorreu de modo acentuado precocemente, de tal sorte que, ao primeiro controle, ao final de 2 semanas, foi registrada queda de 60% do total da redução obtida, que prosseguiu de maneira menos pronunciada na quinzena seguinte, com um adicional de 30% do total da redução obtida durante o ensaio, praticamente estabilizando-se no restante do período de observação. Tal comportamento já foi constatado anteriormente<sup>3,15</sup> e é compatível com a farmacologia da droga.

Embora alguns pacientes tenham acusado aumento nítido do volume urinário, o efeito diurético do medicamento não parece ser o mecanismo anti-hipertensivo prevalente, presumindo-se depender esse mais de sua ação vasodilatadora, por mobilização do

sódio que impregna a parede arteriolar<sup>17</sup>. Tal interpretação explicaria a redução importante da pressão arterial diastólica, em vista da diminuição da impedância ao nível das arteríolas. A vasodilatação arteriolar poderia ser responsável pela hipotensão postural observada em 14 pacientes, considerada mais acentuada em 4 casos, quando as cifras tensionais em pé baixaram de 30 mmHg (3 casos) e 40 mmHg (1 caso), em relação aos valores da posição supina. Por outra parte, a redução de peso, que poderia traduzir o efeito diurético da droga<sup>7</sup>, foi apenas de pouco mais que um quilograma nos valores médios obtidos. Não houve sensação subjetiva perante as quedas tensionais maiores e o único paciente que referiu sintomas de desmaio apresentou redução da pressão arterial de apenas 15 mmHg. A hipotensão postural não tem sido observada uniformemente nos vários estudos, havendo alguns que não registram sua ocorrência<sup>7,11 14,15</sup>.

Em relação ao eletrocardiograma, os achados basais eram em geral os comuns a essa condição patológica, não se observando outras alterações morfológicas atribuíveis ao tratamento. Especialmente, ausência de arritmias adicionais ou de variações expressivas nas médias dos intervalos PR e QTc sugerem a inexistência, neste estudo, de repercussões miocárdicas relacionadas com os distúrbios hidroeletrólíticos não raro encontrados com o emprego dos diuréticos.

As concentrações do potássio sérico antes e após o tratamento foram praticamente superponíveis, havendo apenas em dois pacientes, redução mais expressiva (5,6 para 4,4 mEq/l e 4,4 para 3,8 mEq/l). Em nenhum caso, houve redução da caliemia abaixo de 3,5 mEq/l.

De igual maneira, os valores correspondentes ao sódio e à creatinina sérica mostraram-se dentro de níveis muito semelhantes antes e depois do tratamento, sem qualquer alteração atribuível à droga.

Provavelmente, as doses relativamente baixas desse diurético empregadas no estudo contribuíram para a ausência de alterações eletrolíticas, como tem sido observado com esse grupo de drogas<sup>18,19</sup> e menos expressivos com a xipamida, segundo dados da literatura<sup>4,6,7</sup>.

Em relação à glicemia, os valores registrados antes e após o emprego desse medicamento foram estáveis, não se observando a possível ação dos tiazídicos e correlatos sobre os desvios do metabolismo dos hidratos de carbono. Inclusive, o único paciente que ignorava fosse diabético e, por um lapso, incluído na série, tinha glicemia inicial de 210 e final de 120 mg/dl, quando submetido à dieta própria e uso de um comprimido diário de clorpropamida, provavelmente, não havendo interferido a droga no controle da hiperglicemia.

A uricemia mostrou evidente tendência ao aumento dos níveis com o tratamento, resultado observado em 13 pacientes (65%) do estudo. Embora a

análise estatística não demonstrasse diferença significativa entre os valores médios no início e final do ensaio, houve variações individuais marcantes das taxas de ácido úrico após tratamento em 7 casos. Nenhum dos pacientes em estudo, mesmo aqueles com uricemia elevada previamente e que receberam apenas as recomendações dietéticas pertinentes, apresentou crise de gota úrica durante ou após o tratamento.

Diante dos resultados observados, o presente estudo com a xipamida, concordante com ensaios similares, evidenciou sua ação anti-hipertensiva eficaz, mo grupo analisado. Houve em geral boa tolerância, ausência de efeitos colaterais maiores e pequena influência individual nas variáveis clínicas, eletrocardiográficas e bioquímicas levantadas. Revela-se, assim, droga útil no tratamento da hipertensão arterial moderada, como na série analisada, ou na hipertensão arterial leve, constituindo mais um recurso válido para o controle dessa grave e comum enfermidade.

## SUMMARY

The anti-hypertensive effect of xipamide was evaluated in 20 moderately hypertensive patients (104 mmHg < DPB ≤ 120 mmHg). There were 11 females and nine males with ages ranging from 43 to 77 years (mean 60.4 years).

Xipamide was given 10 to 40 mg daily for at least 12 weeks according to individual response.

PR and QTc interval's, serum glucose, uric acid, potassium, sodium and creatinine levels were determined before and after treatment.

There was significant ( $p < 0.05$ ) reduction of systolic, diastolic and mean arterial pressures in 18 patients (90%) with a percentual decrease of 23%, 20% and 21%, respectively.

The most important reduction (90%) was noted at the second week. Orthostatic hypotension was registered in 14 patients (70%) with a mean value of 15 mmHg.

Despite individual variations, PR and QTc ECG intervals, serum glucose, uric acid, potassium, sodium and creatinine levels showed no significant change ( $p > 0.05$ ). Only three patients (15%) complained of transitory adverse effects (dizziness, weakness).

It is concluded that xipamide had good antihypertensive effects and tolerance.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Zélia Milleo Pavão pela análise estatística efetuada e à Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica Ltda. - Divisão Mead Johnson pelo fornecimento do medicamento e auxílio à realização da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. High Blood Pressure-Joint National Committee - The 1980 Report of the Joint National Committee on detection, evalua-

- tion and treatment of high blood pressure- Arch Intern. Med. 140: 1280, 1980.
2. Barreto, A. C. P.; Vianna, C. B. - Diuréticos na terapêutica da hipertensão arterial. Rev. Bras. Med. (Cardiologia) 4: 9, 1985.
  3. Dies, R.; Heinz, N. - Treatment of essential hypertension with xipamide and chlorthalidone, *Klinikarzt*, 7: 571, 1978.
  4. Leary W. P.; Reys, A. J. - Effects of low doses of xipamide given as monotherapy in essential hypertension *Curr. Therap. Res.* 34: 888, 1983.
  5. Harding, R. D.; Kalos, A.; Weber, J. C. P.; Dixon, A. St. J. - Treatment of hypertension with xipamide - a new diuretic. *Clin Trial. J.* 8: 45, 1974.
  6. Hempelmann, F. W.; Dieker, P. - Studies on xipamide (4 chloro-5-sulfamoyl-2, 6 salicyloxyllidide) Part 2: pharmacokinetics in man- *Arzeim-Forsch.* 27: 2143, 1977.
  7. Weber, J. C. P.; Bird, H.; Cosh, J.; Davies, P. S.; Dixon, A.; Lister, A. A. St. J.; Petts, H. V.; Prichard, B. N. C.; Raffery, E. B. - Once daily treatment of mild to moderate hypertension with xipamide: a controlled study. *Br. J. Clinpharmac.* 4: 283, 1977.
  8. Gold, C. H.; Viljoen, M. - Site of renal action of xipamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25 (Part 1): 522, 1979.
  9. Davies, P. S.; Prichard, B. N. C. - A dose-response study of xipamide in hypertension used in combination with other antihypertensive drugs. *J. Int. Med. Res.* 3: 389, 1975.
  10. Moreira, J.; Chocair, P. R.; Coutinho, R. A. F.; Bustillos, L. O. M.; Sabbaga, E. - Tratamento da hipertensão arterial com um novo diurético-xipamide. *F. Med. (BR)* 78: 59, 1979.
  11. Cruz, J.; Cruz, H. M. M.- Ação hipotensora de um novo diurético a xipamida. *Rev. Bras. Med.* 10: 525, 1980.
  12. Mendonça, J. V. - Eficácia e tolerância da xipamida no tratamento da hipertensão arterial primária leve e moderada. *Rev. Bras. Med. (Cardiologia)* 2: 291, 1983.
  13. Almeida, T. R.; Lucarelli, L. A.; Ferreira, E. N.; Simões, J. D.; Magliano, M. F. M. - Tratamento da hipertensão arterial com xipamida. *F. Med. (BR)* 86: 297, 1983.
  14. Chauí, A. - Avaliação da eficácia e da segurança da xipamida no tratamento da hipertensão arterial. *F. Med. (BR)* 86: 519, 1983.
  15. Ramos, N. B.; Guimarães A. C. - Xipamida no tratamento da hipertensão arterial sistêmica leve e moderada. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 71, 1984.
  16. Dustan, H. P. - Hypertension - A multifactorial approach: In: *Clinician - Hypertension*, N. York, Medcom, 1973. P. 20.
  17. Froblide, E. D. - Mechanism contributing to high blood pressure. *Ann. Int. Med.* 98 (suppl. 32): 709, 1983.
  18. Hollfield, J. W. - Arritmias cardíacas associadas com hipocaliemia diurético-induzida e hipomagnesia. *Simpósio Internacional sobre Eletrólitos e Função Cardíaca*, Soc. Bras. de Cardiologia, São Paulo, 1982.
  19. Willms, M. R. - O significado clínico e incidência de hipocaliemia induzida por diurético- *Simpósio Internacional sobre Eletrólitos e Função Cardíaca*, Soc. Bras. de Cardiologia, São Paulo, 1982.