

*** REDUÇÃO AGUDA DA PRESSÃO ARTERIAL:
ESTADO COMPARATIVO ENTRE NIFEDIPINA
E CLONIDINA**

** José Dondici Filho
*** Jussara Couto Gomes
**** Evandro Guilhon de Castro
*** Nilo Sérgio Tostes Luz
***** Alexandre Abzaid

RESUMO

Os autores fazem uma comparação da eficácia da nifedipina e clonidina na redução aguda da pressão arterial (PA). 44 pacientes com hipertensão arterial foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: Grupo P com 9 pacientes, recebeu placebo; grupo N com 17 pacientes, 8 do sexo masculino, com idade média de 47 anos, recebeu 10mg de nifedipina por via sublingual; grupo C com 18 pacientes, 6 do sexo masculino, com idade média de 47 anos, recebeu 0,2mg de clonidina oral. A PA foi medida na admissão e a cada 15 minutos durante 1 hora. Ambas as drogas reduziram a PA diastólica em 20mmHg ou mais, mostrando efeitos colaterais apenas a clonidina em 23% dos casos, mas sem importância clínica.

Unitermos: hipertensão arterial — crise hipertensiva — nifedipina — clonidina.

INTRODUÇÃO:

Embora a frequência de Hipertensão Arterial (HA) Maligna e de Crise Hipertensiva (CH) tenha diminuído nos últimos anos, elevação importante da pressão arterial (PA) coloca em risco a integridade do sistema cardiovascular e resulta em alta morbidade e mortalidade em curto período de tempo.

-
- * Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e no INAMPS de Juiz de Fora (MG).
** Prof. Assistente da Disciplina de Cardiologia da FM UFJF.
*** Residentes do Serviço de Cardiologia do HU-UFJF.
**** Prof. Adjunto da Disciplina de Cardiologia da FM-UFJF.
***** Acadêmico de medicina, estagiário do Serviço de Cardiologia — HU-UFJF.

Muitos agentes têm sido recentemente estudados na CH e muitos deles têm demonstrado excelente eficácia com baixos índices de efeitos colaterais, como por exemplo o captopril, nifedipina e clonidina 1,2,3.

O objetivo deste artigo é o estudo comparativo entre nifedipina e clonidina no controle clínico da crise hipertensiva.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Quarenta e quatro pacientes com pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 120 mmHg foram incluídos neste estudo. Quinze pacientes (34%) eram do sexo masculino e 29 (66%) do feminino. A idade variou entre 23 e 68 anos (46 ± 9.6). Todos os pacientes foram avaliados e tratados no Serviço de Pronto Atendimento do INAMPS-Juiz de Fora, no ano de 1988. A maioria deles era sintomática no momento da tomada da PA e por este motivo haviam comparecido ao serviço para verificação dos níveis pressóricos.

Estes 44 pacientes foram selecionados aleatoriamente, independente de raça, sexo, idade, medicação em uso ou causa da HA (se primária ou secundária) (tabela 1) e, em seguida, subdivididos: em 3 grupos: GRUPO P (Placebo), constituído por 9 pacientes (20%); GRUPO N (Nifedipina) composto por 17 pacientes (39%); GRUPO C (Clonidina), formado por 18 pacientes (41%). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis dos grupos N e P (tabela 1).

O GRUPO P recebeu 1 comprimido via oral de vitamina C; o GRUPO N 10 mg sublingual de nifedipina; e o GRUPO C, 0,2 mg via oral de clonidina. Em todos os casos a droga foi administrada uma única vez.

A PA foi medida com manguito aneróide padrão, com o paciente em posição supina e ao final de 60 minutos, também em posição ortostática, para se descartar em casos de hipotensão postural. A fase I dos ruídos de Korotkoff foi usada como valor para a pressão arterial sistólica (PAS) e a fase V como PAD. A PA e frequência cardíaca (FC) foram medidas no momento da admissão (T = 0) e posteriormente a cada 15 minutos, durante uma hora. Para cálculo da pressão arterial média (PAM), utilizou-se a seguinte fórmula: $PAM = PAS \pm 2 PAD / 3$.

O objetivo final do tratamento era atingido quando se conseguia reduzir em 20 mmHg ou mais a PAD.

A PAS no momento da admissão variou de 160 a 270 mmHg (20

mais ou menos 25); a PAD de 120 a 160 (126 mais ou menos 10) e a PAM de 133 a 190 (152 mais ou menos 14).

A PAS, PAD e PAM de todos os grupos foram avaliadas utilizando a análise da variância. Diferenças com níveis de "p" inferiores a 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas.

RESULTADOS

GRUPO N (NIFEDIPINA)

Dos 17 pacientes que receberam nifedipina, todos experimentaram redução da PAD superior a 20 mmHg. A média da PA inicial deste grupo foi de 208 mais ou menos 28 para a PAS, 129 mais ou menos 12 para a PAD e 155 mais ou menos para a PAM (tabela 2).

O início de ação da droga pôde ser evidente com apenas 15 minutos de administração. Houve queda mais significativa da PA ao final de 30 minutos, mantendo-se estável a partir daí (figura 1).

É interessante notar que 100% dos pacientes do grupo da nifedipina responderam com significativa redução da PAS e PAD, mas nem todos tiveram uma redução sustentada. Após 45 minutos houve uma tendência à elevação da PAS e estabilização da PAD.

Nos pacientes sintomáticos, houve relato de melhora dos sintomas após 24 minutos (em média) de administração da droga (figura 2 e 3). Os sintomas predominantes neste grupo, assim como nos demais podem ser observados na tabela 4.

Nenhum efeito colateral clinicamente significativo foi observado neste grupo, bem como não se constatou hipotensão ortostática ou taquicardia.

GRUPO C (CLONIDINA)

Dezoito pacientes receberam clonidina. A média da PA deste grupo foi de -96 mais ou menos 23 para a PAS; 126 mais ou menos 10 para a PAD e 149 mais ou menos 14 para a PAM (tabela 2). Após a administração de uma única dose de clonidina, como no grupo anterior, todos os pacientes alcançaram o objetivo de reduzir a PAD em 20 mmHg ou mais ao final de 60 minutos.

A figura 3 demonstra claramente que o início de ação da clonidi-

na ocorreu em tempo muito semelhante ao da nifedipina. Entretanto, não houve tendência à elevação da PAS após 45 minutos e, por outro lado, a queda da PAD continuou se procedendo durante todo o período de observação.

Nos paciente sintomáticos, houve melhora clínica após 29 minutos (figura 2 e tabela 3). Os sintomas predominantes neste grupo podem ser observados na tabela 4.

Dos 18 pacientes deste grupo, 4 (23%) experimentaram efeitos colaterais: em 3 casos (75%) houve queixa de xerostomia e um paciente (25%) apresentou tonteira. Em virtude da pequena expressão clínica dos paraefeitos, não houve necessidade de qualquer cuidado especial. Também neste grupo não se observou hipotensão ortostática ou taquicardia ao final de 60 minutos.

GRUPO P (PLACEBO)

No grupo P, como esperado, não houve redução significativa da PA após 60 minutos (figura 4). Curiosamente, houve relato de melhora dos sintomas ao final de 24 minutos, independente da redução da PA (figura 2).

A figura pretende reproduzir a eficácia das drogas: enquanto ao final de 60 minutos, não houve redução da PA quando se usou o placebo, com o uso da nifedipina e clonidina observou-se queda percentual dos níveis tensionais muito semelhante.

DISCUSSÃO

A PA é função do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) 3. A perturbação hemodinâmica na CH é a marcada elevação da RVP, resultante de forças vasoconstritoras funcionais e estruturais, com concomitante redução do DC. A queda da RVP sem alteração do DC é o objetivo da terapêutica eficaz. Esta redução deve-se proceder de tal forma que não comprometa a perfusão de órgãos vitais, tais como cérebro, coração e rins e não induza acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou insuficiência renal aguda. O conhecimento do início de ação de cada droga, a duração e seu efeito máximo, bem como os efeitos colaterais e a repercussão na perfusão de órgãos é mandatório na seleção da terapêutica apropriada.

Para estabelecer o tratamento, é necessário que se classifique a elevação da PA em duas categorias: a) emergência hipertensiva, quando

a PAD é igual ou superior a 120 mmHg e existem evidências de dano a órgão alvo. O retardo na intervenção terapêutica irá levar a seqüelas irreversíveis ou morte; e b) urgência hipertensiva, onde a PAD também é maior ou igual a 120 mmHg, porém sem sinais de dano a órgão alvo. Nestes casos, o prognóstico é melhor, podendo-se reduzir a PA dentro de 24 horas a nível ambulatorial 3.

Numerosos agentes anti-hipertensivos têm sido estudados em pacientes com CH, incluindo-se a clonidina, a alfa metil-dopa, prazosin, minoxidil, captopril, nifedipina, além de outros antagonistas dos canais de cálcio 5.

A clonidina oral é um regime de tratamento eficaz e seguro para pacientes selecionados com CH4, 3. Uma dosagem inicial de 0,1 a 0,2 mg, seguida de 0,05 a 0,1 mg a cada hora, no total máximo de 0,8 mg irá alcançar o objetivo de redução da PA em 93% dos pacientes. Não se pode prever o sucesso da resposta terapêutica por quaisquer características clínicas tais como raça, sexo, idade ou níveis tensionais pré-tratamento. A redução da PA se inicia dentro de 30 a 60 minutos, é máxima com 2 a 4 horas e é quase sempre rápida e gradual, permanecendo por 8 a 12 horas. O DC é preservado, a FC é reduzida em cerca de 10%, a RVP e a pré-carga reduzem e o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular permanecem inalterados ou melhoram, além de haver queda na resistência vascular renal. A perfusão de órgãos vitais é preservada, especialmente o fluxo cerebral 3.

A pressão capilar pulmonar (PCP), pressão arterial pulmonar (PAP), resistência vascular pulmonar (RVPul) e a pressão atrial direita (PAD) são reduzidas, bem como diminui a resistência arterial coronariana, levando a um aumento no fluxo sanguíneo coronariano, resultante também do consumo favorável de oxigênio miocárdico. O volume plasmático é inalterado ou reduzido inicialmente em 60% dos pacientes devido a um discreto efeito natriurético e diurético. A atividade da renina plasmática e os níveis de catecolaminas e aldosterona estão diminuídos 3.

Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados são a sedação leve, xerostomia e vertigens, mas hipotensão é rara, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes. Nenhum efeito colateral grave tem sido relatado e a grande maioria dos pacientes tem resposta excelente. Pacientes com bradicardia, doença do nó sinusal, bloqueio átrio-ventricular devem ser observados cuidadosamente ou se usar um agente alternativo, uma vez que a clonidina pode agravar as anormalidades de condução 4.

Em pacientes com doença cérebro-vascular conhecida ou sus-

peitada, aqueles com importante depleção de volume intravascular, que usem concomitante outros agentes anti-hipertensivos, ou que tenham mais de 60 anos, deve-se reduzir a dose inicial em 50 a 75%. Se ocorrer hipotensão, hidratação e, se necessário, drogas vasoativas podem ser utilizadas.

A nifedipina também tem sido largamente utilizada no tratamento da CH 4. 3. 5, na dose de 10 a 20 mg por via sublingual, oral ou retal, produzindo uma pronta redução na PAS, PAD e PAM. A RVP é reduzida e essa diminuição é inversamente proporcional à RVP inicial e à PA. Normalmente, não há qualquer alteração na PA e FC em pacientes normotensos, mas um aumento reflexo na FC ocorre na maioria dos hipertensos 4. O volume sistólico (VS), o DC e o índice sistólico aumentam. O consumo miocárdico de oxigênio é reduzido e o fluxo sanguíneo arterial coronário não aumenta, enquanto a resistência arterial coronariana se reduz. PA, PCP, RVPul e PAD são reduzidas, o que diminui o edema pulmonar e leva a resultados hemodinâmicos favoráveis, os quais aliviam a insuficiência cardíaca congestiva, a disfunção ventricular esquerda e a **angina pectoris** quando presentes.

A nifedipina usualmente melhora a função renal pelo aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e pela diminuição da resistência vascular renal. Agudamente, esta droga tem um efeito natriurético, diurético e uricosúrico, enquanto que a administração crônica pode produzir edema de membros inferiores e discreta retenção hídrica. Tem sido relatada insuficiência renal aguda transitória em pacientes com insuficiência renal pré-existente com o uso da nifedipina 3. A administração aguda da droga causa elevação da renina plasmática e dos níveis de norepinefrina, enquanto na administração crônica estes níveis normalizam 1.

A dosagem e a via de administração (esta última menos) 4 irão determinar a eficácia anti-hipertensiva, o tempo de início de ação e o efeito máximo da droga. O início de ação com a administração sublingual é de 5 a 10 minutos e, com as vias oral ou retal, de 15 a 30 minutos. O efeito máximo ocorre em cerca de 30 minutos e a duração da ação de 4 a 6 horas, não sendo afetadas pela via de administração.

Um efeito hipotensor, acentuado e transitório, pode ocorrer em pacientes hipovolêmicos, naqueles recebendo prazosin, alfa-bloqueadores e outros vasodilatadores e em pacientes idosos. Baixas doses são recomendadas neste grupo de pacientes. Hipotensão é aparentemente rara se a nifedipina é utilizada isoladamente.

Os efeitos colaterais usualmente observados com o uso da nifedipina são vertigens, cefaléia, palpitações, rubor facial, parestesia de pernas, vermelhidão ou ondas de calor, hipotensão, edema perimaleolar, retenção hídrica, fadiga e xerostomia 1.

Clonidina e nifedipina administradas oralmente na crise hipertensiva produzem pronta, consistente e segura redução da PA com poucos efeitos colaterais 4. A redução da PA é independente de idade, sexo, raça ou atividade da renina plasmática durante o tratamento agudo. Os efeitos hemodinâmicos globais são favoráveis com ambas as drogas, mantendo estável ou aumentando o DC, o índice cardíaco, o VS, a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal, cerebral e coronariano e reduzindo a RVP, RVPul PAP e PCP.

Embora a FC possa ser elevada com o uso da nifedipina, síndrome isquêmica miocárdica é rara, devido ao balanço favorável no suprimento de oxigênio miocárdico. A clonidina reduz a FC com um balanço favorável também. Essas mudanças hemodinâmicas, associadas a redução da PA, usualmente não induzem a qualquer problema clínico.

Neste estudo, todos os pacientes tiveram a PA reduzida aos níveis desejados após a terapêutica instituída, em um período de 60 minutos. Esses resultados apontam na mesma direção daqueles disponíveis na literatura 4.3.

Observou-se no grupo nifedipina que, após 45 minutos, houve uma tendência à elevação da PAS e estabilização da PAD, fato não demonstrado no grupo clonidina, que continuou apresentando queda na PAD durante todo o período de observação.

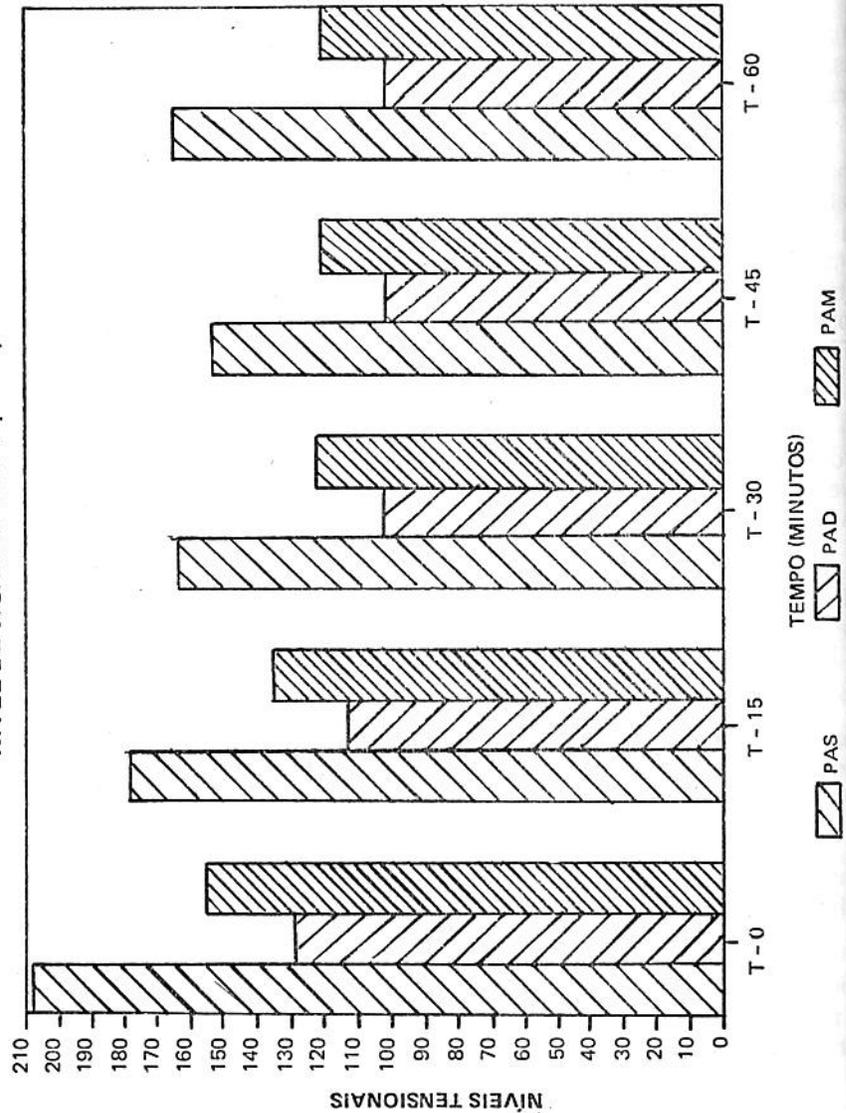
Ambas as drogas estudadas são de fácil administração, não necessitam de acesso venoso e não exigem métodos complexos de monitorização, o que diminui o custo do tratamento.

Deve ser feita a ressalva de que os pacientes em estudo foram acompanhados somente enquanto permaneceram na emergência, não sendo possível assim, avaliar a evolução dos mesmos com uso prolongado destas drogas.

Neste estudo, não houve diferença estatística entre os resultados obtidos com as duas drogas estudadas, no que se refere ao início de ação da droga, efeitos colaterais importantes, incluindo-se aí hipotensão ortostática ou taquicardia.

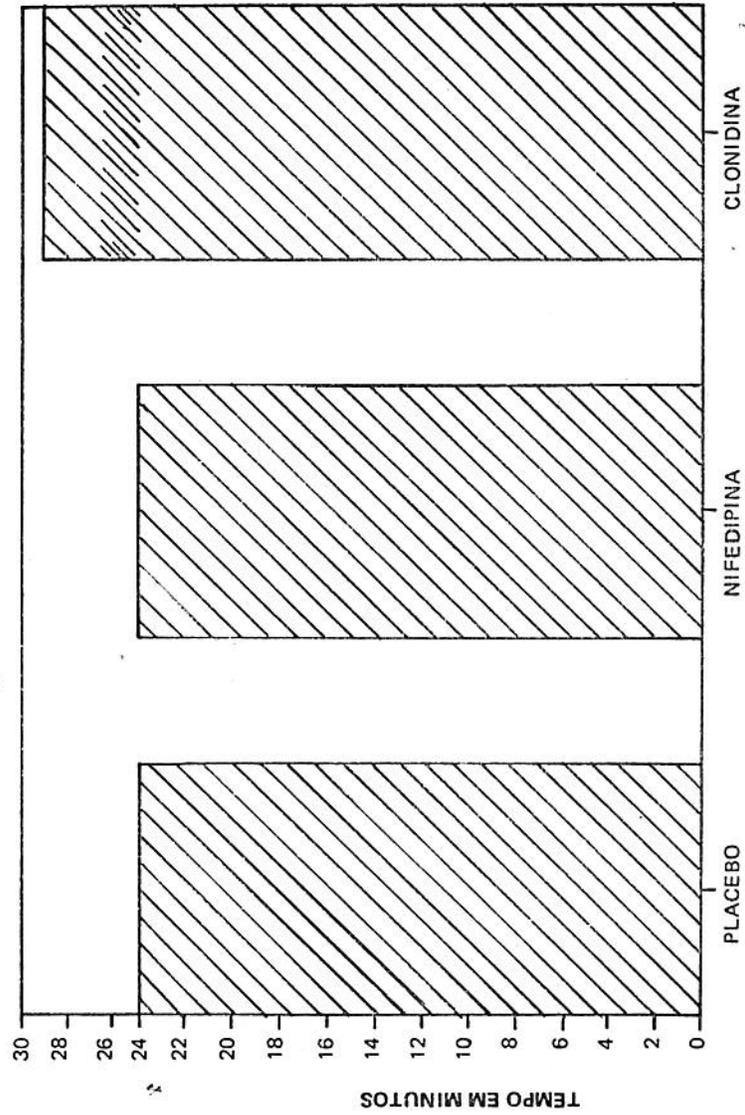
Assim, frente aos resultados encontrados, pode-se aceitar que tanto a nifedipina quanto a clonidina são eficazes para o tratamento das urgências hipertensivas.

(FIGURA 1) RESPOSTA DA PA - NIFEDIPINA
NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA: $p < 0,001$



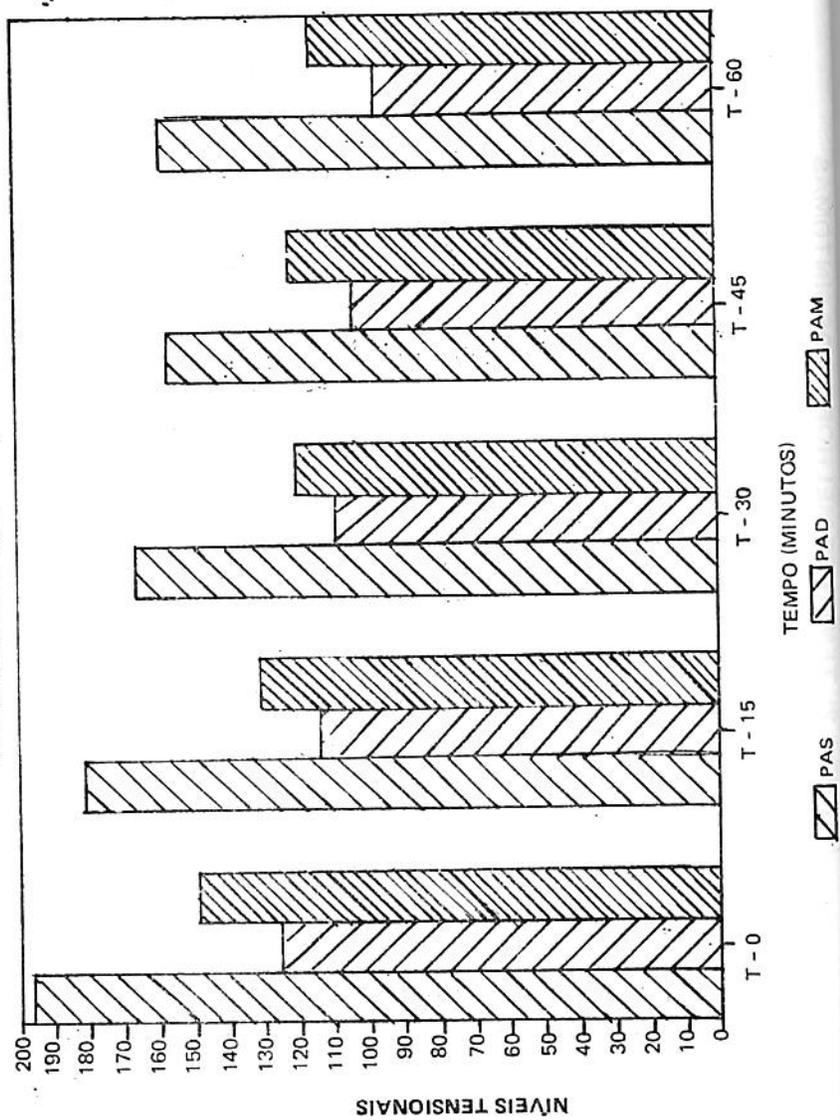
Resposta da pressão arterial com o uso de nifedipina ao final de 60 minutos. Ao término de uma hora observa-se uma tendência à elevação da PAS (igual pressão arterial sistólica; PAD igual pressão arterial diastólica; PAM igual pressão arterial média).

(FIGURA 2) TEMPO DE MELHORA DOS SINTOMAS
DIFERENÇA SEM SIGNIFICADO ESTATÍSTICO



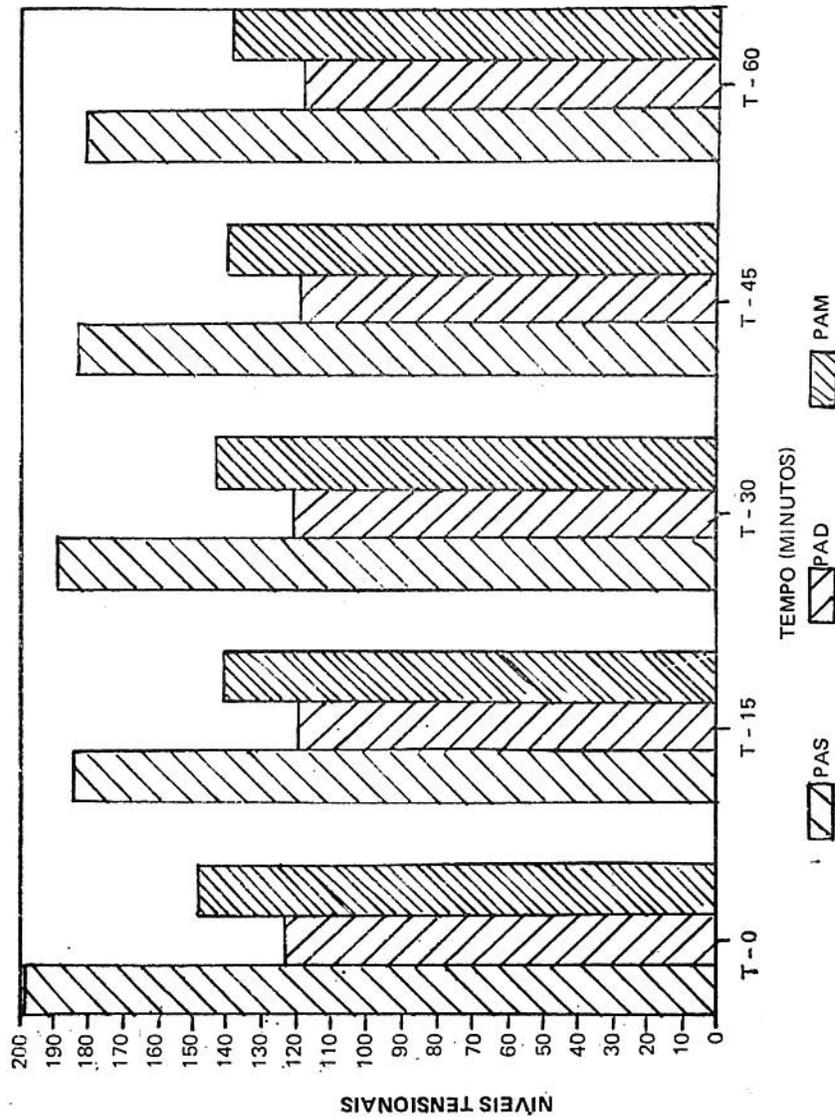
Comparação entre o tempo de melhora dos sintomas (em minutos), nos grupos placebo, nifedipina e clonidina. Mesmo sem melhora dos níveis tensionais, observou-se melhora dos sintomas no grupo placebo.

(FIGURA 3) RESPOSTA DA PA - CLONIDINA
NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA: $p < 0,001$



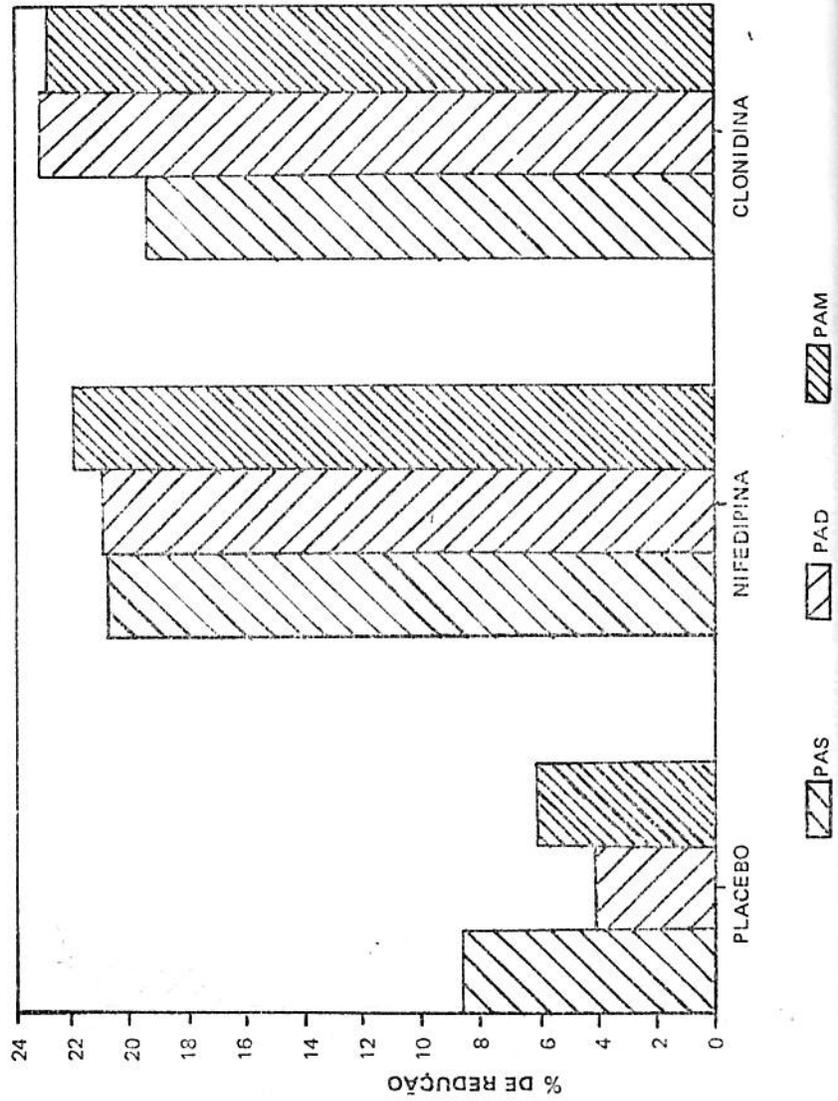
Resposta da pressão arterial com o uso de clonidina ao final de 60 minutos. Observou-se uma resposta mantida a partir de 30 minutos (PAS igual pressão arterial sistólica; PAD igual pressão arterial diastólica; PAM igual pressão arterial média).

(FIGURA 4) RESPOSTA DA PA - PLACEBO
DIFERENÇA SEM SIGNIFICADO ESTATÍSTICO



Resposta da pressão arterial no grupo placebo. Não se observa redução significativa dos níveis tensionais (PAS igual pressão arterial sistólica; PAD igual pressão arterial diastólica; PAM igual pressão arterial média).

(FIGURA 5) PERCENTUAL DE REDUÇÃO DA PA



Percentual de redução da pressão arterial nos grupos placebo, nifedipina e clonidina. A nifedipina e clonidina proporcionam níveis semelhantes de redução, em torno de 20%.

TABELA 1

| | PLACEBO | NIFEDIPINA | CLONIDINA | TOTAL |
|---------------------|----------|------------|-----------|----------|
| NÚMERO DE PACIENTES | 09 | 17 | 18 | 44 |
| SEXO MASCULINO | 01 (11%) | 08 (47%) | 06 (33%) | 15 (34%) |
| FEMININO | 08 (89%) | 09 (53%) | 12 (67%) | 29 (66%) |
| COR PRETA | 04 (44%) | 10 (59%) | 09 (50%) | 23 (52%) |
| BRANCA | 05 (56%) | 04 (24%) | 05 (28%) | 13 (13%) |
| PARDA | | 03 (17%) | 04 (22%) | 08 (18%) |
| IDADE VARIAÇÃO | 37 - 61 | 34 - 68 | 23 - 60 | 23 - 68 |
| MÉDIA | 46 ± 10 | 47 ± 10 | 47 ± 09 | 46 ± 10 |

Características gerais do grupo de pacientes estudados.

TABELA 2

| | | T0 | | T15 | | T30 | | T45 | | T60 | |
|------------|-----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
| | | M | DP |
| PLACEBO | PAS | 198 | 24 | 184 | 27 | 189 | 26 | 183 | 28 | 181 | 27 |
| | PAD | 123 | 05 | 120 | 07 | 121 | 08 | 119 | 09 | 118 | 08 |
| | PAM | 148 | 11 | 141 | 13 | 143 | 13 | 140 | 15 | 139 | 14 |
| NIFEDIPINA | PAS | 208 | 28 | 178 | 21 | 163 | 16 | 153 | 37 | 165 | 17 |
| | PAD | 129 | 12 | 113 | 10 | 102 | 11 | 101 | 10 | 102 | 11 |
| | PAM | 155 | 15 | 135 | 12 | 122 | 11 | 121 | 10 | 121 | 13 |
| CLONIDINA | PAD | 126 | 10 | 114 | 12 | 109 | 14 | 104 | 13 | 97 | 23 |
| | PAS | 196 | 23 | 181 | 17 | 166 | 18 | 157 | 18 | 158 | 20 |
| | PAM | 149 | 14 | 131 | 27 | 120 | 30 | 122 | 14 | 115 | 30 |

DP — Desvio Padrão; M — Média; PAS — Pressão Arterial Sistólica; PAD — Pressão Arterial Diastólica

Níveis tensionais nos grupos, P, N e C, medidos à admissão (T0) e a cada 15 minutos até o final de uma hora (T60).

TABELA 3

| | P | | N | | C | | N |
|-----------------|----|--------|----|--------|----|--------|--------|
| | N | % | N | % | N | % | |
| ASSINTOMÁTICO | 01 | 11 | 01 | 06 | 01 | 06 | 03 |
| AVC | | | 01 | 06 | | | 01 |
| CEFALÉIA | 07 | 78 | 08 | 47 | 11 | 61 | 76 |
| DISPNEIA | | | 01 | 06 | 01 | 06 | 02 |
| CONFUSÃO MENTAL | 01 | 11 | | | 01 | 06 | 02 |
| MAL-ESTAR | | | | | 01 | 06 | 01 |
| PARESTESIAS | | | 01 | 06 | 03 | 17 | 04 |
| PRECORDIALGIA | | | 04 | 24 | 02 | 11 | 06 |
| TONTEIRA | 02 | 22 | 03 | 17 | 04 | 22 | 09 |
| VÔMITOS | | | 02 | 12 | | | 02 |
| TOTAL = | | 10*1,1 | | 20*1,2 | | 23*1,3 | 53*1,1 |

AVC — Acidente Vascular Cerebral; P — Placebo; N — Nifedipina; C — Clonidina; T — Total

* Número de Sintomas por Paciente

Comparação entre a melhora dos sintomas e presença de efeitos colaterais nos diferentes grupos.

TABELA 4

| SINTOMAS. | P | | N | | C | | T | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| SEM MELHORA | 04 | 50 | 03 | 19 | 02 | 12 | 09 | 20 |
| COM MELHORA | 04 | 05 | 13 | 81 | 15 | 88 | 32 | 70 |
| PARAEFEITOS | | | | | 04 | 23 | 04 | 11 |

P — PLACEBO; N — NIFEDIPINA; C — CLONIDINA; T — Total

Sintomas apresentados pelos pacientes que poderiam estar relacionados com a elevação da PA; o total é apresentado como número total de sintomas por paciente.

SUMMARY

The authors have compared the efficacy of nifedipine and clonidine in sudden reduction of blood pressure. 44 patients with arterial hypertension were divided randomly in 3 groups; group P with 9 patients received placebo; group N with 17 patients, 8 males, with mean age of 47 years received 10 mg of nifedipine sublingual. Group C with 18 patients, 6 males, mean age of 47 years, received 0.2mg of clonidine, orally. The ABP was measured on admission and the every 15 minutes during one hour. Both drugs, reduced diastolic BP in 20mmHg or more; only clonidine showed side effects in 23% of cases, but without clinical relevance.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ELRODT, A, AULT, J.M. Calcium channel blockers in acute hypertension. **Am J Emerg Med**, v. 56, n.3, p.16-22, april, 1985.
- 2 — FRANKLIN, C., NIGHTINGALE, S., MANDANI, B. A randomized comparison of nifedipine and sodium nitroprusside in severe hypertension. **Chest**, v.90, n.4, p.100-505, october, 1986.
- 3 — HOUSTON, M.C., NASHVILLE, T. The comparative effects of clonidine hydrochloride and nifedipine in the treatment of hypertensive crisis. **Am Heart J** v.115, n, jun, p. 152-159, 1988.
- 4 — JAKER, M., ATKIN, S., SOTO, M., SCHMID, G., BROSCH, F. Oral nifedipine vs clonidine in the treatment of urgent hypertension. **Arch Intern Med**, v.149, n.2, p.260-265 fev, 1989.
- 5 — MORITZ, R.Q., QUEIROZ, L.P, PEREIRA, M.R., SCOTINNI, M.A. Estudo comparativo do uso da nifedipina e do captopril em urgências hipertensivas. **Arq Bras Cardiol**, v.52, n.3 p.323-325, jun, 1989.
- 6 — The 1988 Report of Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **Arch Intern Med**. v.148, n.5, p.1023-1038, maio, 1988.