

# EFICÁCIA E SEGURANÇA DO DILTIAZEM no tratamento da hipertensão arterial no idoso

G. MARIANO PÊGO, M. J. LEMOS DE CARVALHO, J. A. MASCARENHAS D'ARAÚJO,  
C. RAMALHÃO, PEDRO MARQUES DA SILVA

Serviço de Cardiologia. Hospitais Universitários de Coimbra. Coimbra. Serviço de Medicina 2. Hospital de S. João. Porto.  
Serviço de Medicina. Hospital Fernando Fonseca. Amadora.

Departamento de Clínica Geral/Faculdade de Medicina do Porto. Porto. Serviço de Medicina. Hospital de Santa Marta. Lisboa.  
Núcleo de Investigação Arterial.

## RESUMO

Com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança de diltiazem 180 mg no idoso, realizou-se um estudo multicêntrico, não comparativo, com titulação da dose, em indivíduos com mais de 60 anos. As medições da pressão arterial foram feitas por monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA). Obteve-se redução de, pelo menos, 10 mmHg na pressão arterial sistólica em 52,2% e da pressão arterial diastólica em 42,5% dos doentes. As diferenças estimadas entre os valores iniciais e após tratamento são de 30% (IC<sub>95%</sub>: 22-38%) para a carga tensional diastólica diurna, 22% (IC<sub>95%</sub>: 14-29%) para a carga tensional diastólica nocturna, 13 mmHg (IC<sub>95%</sub>: 10-16 mmHg) para a pressão sistólica média e de 8 mmHg (IC<sub>95%</sub>: 6-10 mmHg) para a pressão diastólica média. Em 62,5% dos doentes a dose diária de diltiazem teve de ser aumentada para 240 mg (180 mg de manhã e 60 mg à noite). Não foram registadas alterações significativas nos parâmetros laboratoriais e a percentagem de efeitos secundários foi mínima. Não se registaram também efeitos metabólicos significativos. Os resultados mostraram que a monoterapia anti-hipertensiva com diltiazem em idosos é eficaz, segura e facilitadora da aderência do doente ao tratamento.

## SUMMARY

### Efficacy and Safety of Diltiazem in the treatment of hypertension in the Elderly

A multicentric, non-comparative study was made to evaluate the efficacy and safety of diltiazem 180 mg in the elderly, with dose titration in subjects above the age of 60 years. The blood pressure measurements were done by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). We achieved a reduction of at least 10 mmHg in systolic blood pressure in 52.2% and in diastolic blood pressure in 42.5% of the patients. The estimated differences between the initial values and those after treatment are 30% (CI<sub>95%</sub>: 22-38%) for diurnal blood pressure load, 22% (CI<sub>95%</sub>: 14-29%) for nocturnal blood pressure load, 13 mmHg (CI<sub>95%</sub>: 10-16 mmHg) for median systolic BP, and 8 mmHg (CI<sub>95%</sub>: 6-10 mmHg) for median diastolic BP. In 62.5% of the subjects the daily dose of diltiazem was increased to 240 mg (180 mg in the morning and 60 mg at night). All the cardiovascular parameters evaluated showed a significant decrease at the end of the study. A significant change was not recorded in the laboratory parameters and the adverse event average was minimal. The results showed that diltiazem in monotherapy is effective in the control of hypertension in the elderly and can improve compliance to the treatment.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) constitui um factor de risco de doença cardiovascular, uma das principais causas de mortalidade em Portugal. Ao contrário do que se pensava há alguns anos, a HTA sistólica isolada é, hoje, entendida como um factor de risco independente de doença cerebrovascular e cardíaca e que, por isso, deverá ser cuidadosamente avaliada e eficazmente tratada<sup>1</sup>.

Com o aumento da esperança de vida da população, será natural encontrar um número cada vez maior de idosos com HTA. Estes constituem um grupo especial de doentes, com múltiplas patologias e, por isso, muitas vezes polimedicados, pelo que se torna importante uma escolha criteriosa dos fármacos para o tratamento da sua HTA. Deverão em princípio ser de toma única diária, com escassas interações farmacológicas, capazes de interferirem minimamente com o equilíbrio metabólico e com a contractilidade miocárdica e susceptíveis de melhorar, se possível, a disfunção diastólica, tantas vezes presente no idoso.

Os antagonistas do cálcio, particularmente aqueles com um demonstrado equilíbrio entre os efeitos vasodilatadores e os efeitos moduladores do inotropismo cardíaco – caso do diltiazem – podem ser particularmente úteis nestes indivíduos<sup>3</sup>.

A avaliação da eficácia e da segurança dos fármacos anti-hipertensores é importante em todos os grupos etários e deverá ser crucial e redobrada nos grupos etários mais elevados<sup>4</sup>.

Hoje considera-se que a avaliação da eficácia de um fármaco anti-hipertensor deverá passar não só pela avaliação casual da pressão arterial (sempre sujeita à avaliação do momento, algumas vezes, menos correcta), mas também, e sempre que possível, pela monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA). Esta tem sido proposta como método de avaliação da resposta ao tratamento anti-hipertensor em muitos dos ensaios clínicos recentes<sup>5</sup>.

As vantagens da MAPA são a redução do efeito placebo e a eliminação dos casos de *HTA da bata branca*, a diminuição da subjectividade na medição dos valores tensionais e, sobretudo, a avaliação mais correcta da eficácia dos fármacos nas 24 horas, particularmente durante o período nocturno<sup>6</sup>. Verifica-se, no entanto, que os ensaios que utilizam a MAPA têm uma taxa de abandono superior aqueles que utilizam a medição casual. Apesar de nunca ter sido referido na literatura, é possível especular que este facto possa ser devido ao incómodo provocado pelo transporte do monitor e pelo número elevado de medições<sup>7</sup>.

Perante as questões ainda em aberto na definição consensual dos valores “normais” da pressão arterial com a MAPA, pareceu-nos mais relevante avaliar a redução obtida nos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e das cargas tensionais diurnas e nocturnas, assim como dos valores casuais da pressão arterial e os aspectos relacionados com a segurança do fármaco<sup>8</sup>.

## OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança de uma formulação galénica de acção prolongada de Diltiazem 180 mg, em toma única diária, em idosos com HTA ligeira a moderada.

## MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo multicêntrico, não comparativo, com titulação da dose (dose inicial de 180 mg/dia), foram avaliados doentes hipertensos de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 60 e 89 anos, com valores médios de PAD, por MAPA, maiores que 90 mmHg durante o dia (entre as 7 e as 22 horas) e maiores que 80 mmHg durante a noite (entre as 22 e as 7 horas). As cargas tensionais dos valores diastólicos durante o dia (CPD) e durante a noite (CPN) deveriam ser superior a 50%.

Não foram considerados os indivíduos com HTA secundária, bradicardia acentuada, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crónica obstrutiva, enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, com menos seis meses de evolução, e ainda os doentes com alterações da função hepática, renal ou conhecida hipersensibilidade ao diltiazem.

O desenho do estudo (Figura 1) incluía uma avaliação preliminar para verificação dos critérios de elegibilidade. Os doentes recrutados suspendiam, durante uma semana, a terapêutica anti-hipertensora e eram avaliados de novo (clinicamente e com realização da MAPA) ao fim da mesma. Na avaliação da MAPA foram usados aparelhos Space Labs 90202 e as medições foram recolhidas de 30 em 30 minutos, tanto durante o dia (7 - 22 horas) como durante a noite (22 - 7 horas). Os doentes elegíveis per-

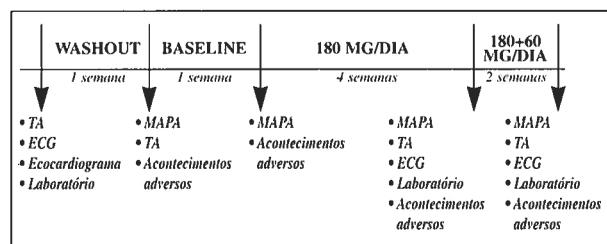


Figura 1 - Desenho do estudo.

maneciam com placebo durante uma semana, ao fim da qual repetiam a MAPA e eram de novo reavaliados. Se mantinham então os critérios de inclusão definidos no protocolo, iniciavam medicação um período de quatro semanas de tratamento activo com diltiazem 180 mg/dia. Após este período, repetiam a avaliação clínica e laboratorial, assim como a MAPA, e os doentes que mantinham valores de CPD acima do estabelecido, mantinham o tratamento por mais duas semanas, agora com acréscimo da dose (180 mg, de manhã e 60 mg à noite). Na visita final, os doentes eram submetidos obrigatoriamente a um exame clínico e laboratorial completo e repetiam o ECG e a MAPA.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste de McNemar para comparação de taxas de controle tensional entre o início do estudo e a última avaliação. Para avaliação das alterações observadas nos parâmetros tensionais utilizou-se a análise multivariada de variância para medições repetidas, com ajustamento por centro de estudo. Utilizou-se o teste de t de Student para amostras emparelhadas na comparação dos valores laboratoriais entre o início e o final do estudo. As taxas de incidência de efeitos adversos, calculadas como a percentagem de alterações observadas relativamente ao total das determinações feitas, foram comparadas entre o início e o final do estudo por um teste binomial exacto.

### RESULTADOS

Dos 91 doentes inicialmente seleccionados apenas 40 participaram no estudo, na medida em que os restantes não preencheram os critérios de inclusão (*Quadro I*). *Quadro I – Doentes excluídos do estudo*

Causa de Exclusão	Total	Centro				
		1	2	3	4	5
< 60 anos	3	2			1	
Recusa na participação	1		1			
Abandono durante o washout	5	1	2		1	1
Sem critérios de hipertensão	32	6	8	5	5	8
Pressão diastólica < 115 mmHg	5				5	
Abandono na 2ª semana	2	1			1	
Abandono na 4ª semana	1				1	
Efeito adverso durante o placebo	1	1				
Efeito adverso à 6ª semana	1					
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>9</b>

Dos 40 analisáveis, os três que abandonaram o estudo após o início da medicação activa não foram incluídos na análise de resposta à terapêutica mas foram considerados para a análise de segurança.

A maioria das características clínicas de base dos

doentes não diferiu entre os centros. Os dados clínicos iniciais dos 40 doentes estudados estão assinalados nos *Quadros II e III*.

*Quadro II – Parâmetros clínicos basais*

Parâmetro	média (± DP)	N	%
• Idade	64.0 (±3.2)		
• Sexo masculino		20	50.0
• Hábitos tabágicos		5	12.5
• Hábitos alcoólicos		10	25.0
• Tempo de diagnóstico de HTA (anos)	12.3 (±9.9)		
• Tratamento anti-hipertensor anterior		33	82.5
• HTA controlada		5	12.5

*Quadro III – Patologias associadas*

Parâmetro	N	%
Doença associada	19	50
Alterações no exame objectivo	8	20
Alterações na radiografia torácica	8/25	32
Alterações do ECG	12/35	34
Alterações do Ecocardiograma	11/30	37

Os valores da pressão arterial, após o período de administração do placebo, não diferiram significativamente nos cinco centros quanto à PAS, à PAD e à frequência cardíaca (FC) obtidos por medição casual. Os valores registados por MAPA são apresentados no *Quadro IV*.

*Quadro IV – Comparação dos parâmetros tensionais entre os centros*

Parâmetro	Centros					P
	1	2	3	4	5	
	m (± DP)					
PAS casual	163.7 (± 11.1)	159.2 (± 14.4)	168.0 (± 10.4)	171.4 (± 12.9)	177.0 (± 15.9)	0.1
PAD casual	99.9 (± 3.6)	97.0 (± 8.2)	103.7 (± 5.3)	103.7 (± 7.6)	98.1 (± 8.1)	0.2
FC casual	68.2 (± 4.7)	75.3 (± 12.0)	74.7 (± 7.3)	71.3 (± 11.5)	75.0 (± 13.5)	0.5
PAS 24 horas	140.7 (± 2.5)	153.7 (± 16.8)	150.6 (± 13.4)	148.3 (± 16.8)	167.0 (± 16.8)	0.002
PAD 24 horas	97.3 (± 2.5)	95.0 (± 8.2)	93.7 (± 5.4)	89.1 (± 4.1)	97.4 (± 5.3)	0.02
FC 24 horas	63.8 (± 5.3)	74.0 (± 10.5)	75.9 (± 7.1)	74.0 (± 9.2)	72.3 (± 6.4)	0.01
CPD	61.2 (± 11.4)	73.2 (± 29.8)	73.7 (± 17.1)	63.7 (± 14.3)	72.4 (± 15.2)	0.4
CPN	61.7 (± 12.5)	68.0 (± 24.7)	51.9 (± 22.3)	52.7 (± 24.9)	71.1 (± 22.2)	0.3
Nº medições dia	28.7 (± 1.3)	25.2 (± 3.4)	36.8 (± 10.5)	25.9 (± 3.6)	25.0 (± 4.8)	0.0008
Nº medições noite	17.6 (± 1.3)	16.0 (± 3.5)	18.2 (± 2.1)	18.0 (± 3.3)	7.4 (± 3.0)	0.0001

*Abreviaturas: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; CPD = carga tensional diastólica diurna; CPN = carga tensional nocturna*

Em 25 doentes (62,5%) foi necessário aumentar a dose de diltiazem para a dose máxima de 240 mg diária. No *Quadro V* apresenta-se a distribuição desses doentes por centros; o *Quadro VI* analisa os motivos para o aumento da dose e compara os parâmetros tensionais obtidos nestes doentes com os dados dos doentes que não aumentaram a dose. Anota-se que, dos cinco doentes que

*Quadro V – Doentes que aumentaram a dose em cada um dos centros*

Centro	N	%
1	5	50.0
2	3	50.0
3	6	60.0
4	5	71.4
5	6	85.7

não tinham critérios de CPD para aumentar a dose, dois não tinham também critérios por PAD das 24 horas.

No *Quadro VII* apresentam-se os resultados da terapêutica. Verifica-se uma redução estatisticamente significativa de todos os parâmetros no final do estudo (redução da CPD e da CPN, da PAS e da PAD média nas 24 horas e das PAS e PAD na medição casual – houve também uma pequena, mas significativa, redução da FC).

### ANÁLISE DE EFICÁCIA

O parâmetro principal de avaliação de eficácia era a percentagem de doentes em que se obteve uma redução das cargas tensionais inferior a 50% durante o período diurno e nocturno. Outros indicadores de eficácia avaliados foram a percentagem de doentes em que se obteve

uma determinação da PA de 24 horas igual ou inferior a 160/90 mmHg (Nota: trabalho foi delineado antes da apresentação do relatório do JNC V) e de PA casual igual ou inferior a 95 mmHg. Os *Quadros VIII a X* apresentam os resultados relativos aos diversos critérios de avaliação de eficácia.

A CPD era inferior a 50% em 72,5% dos doentes (7,5% no início;  $P < 0.001$ ) e a CPN em 75% (30% no início;  $P < 0.001$ ); em 57,5% dos doentes carga tensional durante as 24 horas era inferior a 50%, contrariamente ao verificado no início do estudo ( $P < 0.001$ ). No *Quadro IX* apresentam-se os resultados observados em termos de valores médios nas 24 horas medidos por MAPA e no *Quadro X* os valores da medição casual da pressão arterial.

O *Quadro XI* sumaria as estimativas de grandeza das diferenças esperadas após medicação com diltiazem, isto é, a diferença média entre os valores antes e após medicação com diltiazem e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

### ANÁLISE DE SEGURANÇA

Não se registaram alterações significativas nos parâ-

*Quadro VI – Valores tensionais à 4ª semana de tratamento activo*

Centro	Aumento da dose					Sem aumento da dose				
	Caso	CPD	CPN	PA casual	PA 24 horas	Caso	CPD	CPN	PA casual	PA 24 horas
1	1	52	67			2	14	39		
	15	36	84			5	6	20		
	18	61	67			11	7	0		
	19	52	59			13	16	17		
	21	43	44	162/107	138/96	14	14	39		
2	96	93	78			93	40	25		
	101	52	44			98	5	22		
	108	74	88			106	48	44		
3	61	70	58			67	75	37	155/100	139/85
	62	2	21	132/83	123/77	70	13	16		
	63	39	73			73	18	14		
	64	93	78			74	10	0		
	68	50	55							
4	72	47	5							
	6	22	22	152/95	132/79	18	56	61	173/100	134/88
	9	33	89			22	96	88	157/93	156/99
	12	48	100							
	16	34	100							
5	16	34	83							
	19	39	25	163/110	144/83					
	1	48	77			52	39	78	158/90	141/87
	37	45	50							
	38	42	67							
5	44	50	88							
	51	77	67							
	56	15	55							

Abreviaturas: PA = pressão arterial; CPD = carga tensional diastólica diurna; CPN = carga tensional nocturna

Quadro VII – Evolução dos parâmetros cardiovasculares (análise multivariada de variância para medições repetidas no tempo)

Parâmetro	Início m (± DP)	Fim m (± DP)	P
CPD	68.5 (± 17.6)	38.5 (± 25.5)	<0.0001
CPN	60.3 (± 21.4)	38.8 (± 21.5)	<0.0001
PAS média 24 horas	151.1 (± 14.3)	137.9 (± 13.3)	<0.0001
PAS causal	167.8 (± 13.3)	149.1 (± 15.7)	<0.0001
PAD média 24 horas	94.7 (± 5.7)	86.6 (± 4.8)	<0.0001
PAD causal	100.8 (± 6.7)	91.2 (± 8.0)	<0.0001
FC média 24 horas	71.6 (± 8.6)	68.3 (± 10.0)	0.0007
FC causal	72.6 (± 9.6)	68.7 (± 10.2)	0.008

Abreviaturas: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; CPD = carga tensional diastólica diurna; CPN = carga tensional nocturna

Quadro VIII – Eficácia de Diltiazem no Idoso: carga tensional diastólica (\*Teste de McNemar)

Parâmetro	Início		Fim		P*
	N	%	N	%	
Período diurno	3	7.5	29	72.5	<0.0001
Período nocturno	12	30	30	75.5	<0.0001
Períodos diurno e nocturno	0	0.0	23	57.5	<0.0001

Quadro IX – Eficácia de diltiazem no idoso – MAPA (\*Teste de McNemar)

Parâmetro	Início		Fim		P*
	N	%	N	%	
PAS≤140mmHg	10	25.0	25	62.5	<0.0001
Redução da PAS≥10mmHg			23	57.5	
PAD≤90mmHg	11	27.5	33	82.5	<0.0001
Redução da PAD≥10mmHg			17	42.5	

Quadro X – Eficácia de diltiazem no idoso – medição casual (\*Teste de McNemar)

Parâmetro	Início		Fim		P*
	N	%	N	%	
PAS≤140mmHg	1	2.5	14	35.0	<0.0001
Redução da PAS≥10mmHg			33	82.5	
PAD≤90mmHg	3	7.5	22	55.0	<0.0001
Redução da PAD≥10mmHg			19	47.5	

Quadro XI – Estimativa de grandeza da diferença nos valores tensionais após medicação com diltiazem

Parâmetro	Diferença M (± DP)	Intervalo de confiança de 95%
CPD	30.1 (± 24.1)	22.2 - 37.9
CPN	21.5 (± 22.6)	14.1 - 28.8
PAS 24 horas	13.1 (± 9.9)	9.9 - 16.3
PAS casual	18.7 (± 10.8)	15.1 - 22.2
PAD 24 horas	8.1 (± 6.3)	6.0 - 10.1
PAD casual	9.6 (± 7.8)	7.1 - 12.1

metros laboratoriais definidos para avaliação da segurança. A análise estatística mostrou apenas uma redução do valor médio do ácido úrico (5.3 ± 1.4 mg/dl versus 4.8 ± 1.6 mg/dl; P = 0.03) e uma elevação ligeira do colesterol das HDL (47.7 ± 8.5 mg/dl versus 50.0 ± 10.2 mg/dl; P

= 0.03), ambas sem significado estatístico.

### EFEITOS ADVERSOS

Nos doentes que completaram o estudo, não se observaram efeitos adversos relacionados com a medicação. Durante o período de *washout* um doente referiu ortopneia ligeira e no período de placebo um outro referiu obstipação. Em nenhum dos casos houve necessidade de tratamento.

Durante o período de tratamento activo, dois doentes abandonaram o estudo por razões desconhecidas; um doente interrompeu o estudo por cefaleias intensas, consideradas relacionadas provavelmente com a terapêutica e que surgiram na quarta semana de tratamento.

### DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A formulação de libertação prolongada de diltiazem, nas doses de 180 a 240 mg foi eficaz no controlo da hipertensão arterial ligeira a moderada em doentes idosos, tendo-se obtido reduções significativas da PAS e da PAD, assim como das cargas tensionais, diurna e nocturna.

Na análise de segurança verifica-se que apenas um doente abandonou o tratamento por cefaleias que podiam ser hipoteticamente relacionadas com os efeitos vasodilatadores do fármaco. Além disso, este estudo confirma o perfil metabólico neutro ou tendencialmente favorável do fármaco no tratamento da hipertensão arterial..

### CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstra a utilidade do MAPA na avaliação e tratamento da HTA em doentes idosos, eliminando nesta faixa etária um número relativamente elevado de falsos hipertensos que estão medicados.

A monitorização da eficácia permitiu demonstrar os benefícios conseguidos com a administração de uma formulação de acção prolongada de diltiazem e fundamentar a sua utilização em esquemas de abordagem farmacológica anti-hipertensora nos idosos. No entanto, a MAPA demonstrou que alguns doentes necessitam de doses ligeiramente maiores de diltiazem, doses essas que são aparentemente seguras e facilmente toleradas.

Sublinhe-se que o diltiazem foi eficaz no controlo da HTA em indivíduos idosos, em monoterapia, sem efeitos adversos significativos e sem repercussões no seu perfil metabólico. Estes aspectos são particularmente importantes no tratamento dos idosos polimedicados e frequentemente com patologias múltiplas.

**NOTA:** Os autores agradecem o apoio logístico na implementação e monitorização do estudo dado pelo Instituto Luso – Fármaco, assim como o fornecimento do fármaco utilizado.

## BIBLIOGRAFIA

1. KAPLAN NM: Systemic hypertension: therapy. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997: p. 840-862
2. CHAFFMAN M, BROGDEN RN: Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29(5):

387-454

3. BUCKLEY MM, GRANT SM, GOA KL, MCTAVISH D, SORKIN EM: Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39 (5): 757-860
4. CONWAY J, COATS AJZ: Ambulatory blood pressure monitoring in the design of antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl. 8): S57-S58
5. WHITE WB, MORGANROTH J: Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing anti-hypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 94-8
6. ZACHARIAH PK, SHEPS SG, LISTRUP DM et al: Blood pressure load – a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1085-91
7. WHITE WB, DEY HM, SCHULMAN P: Assessment of the daily pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-



Hospital S. João - Porto