

Existem diferenças entre os diversos diuréticos?

Are there differences among the several diuretics?

Gisela Cipullo Moreira¹, José Paulo Cipullo¹, José Fernando Vilela-Martin^{1,2}

RESUMO

Esse artigo faz uma breve revisão sobre as principais classes dos diuréticos e suas indicações. Aborda com detalhes os diuréticos tiazídicos, principal classe utilizada no tratamento da hipertensão arterial, abordando as diferenças entre eles em relação à estrutura, farmacodinâmica e farmacocinética. Posteriormente, avalia criteriosamente os principais trials clínicos, discutindo os efeitos dos tiazídicos na redução da pressão arterial, nos eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial coronariana; além de abordar os efeitos sobre a glicemia. Finalmente, compara os principais diuréticos tiazídicos em relação à potência e efetividade na redução da pressão arterial.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; diuréticos; hidroclorotiazida; clortalidona; ensaios clínicos; metanálise.

ABSTRACT

This article is a brief review on the main classes of diuretics and indications. It discusses in detail the thiazide diuretics, the principal class used in the treatment of hypertension, addressing the differences between them in relation to structure, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Afterwards, carefully assesses the key clinical trials, discussing the effects of thiazides in reducing blood pressure, cardiovascular events, including stroke, heart failure and coronary artery disease; in addition to addressing the effects on blood glucose. Finally, it compares the main thiazide diuretics in relation to the potency and effectiveness in lowering blood pressure.

KEYWORDS

Hypertension; diuretics; hydrochlorothiazide; chlorthalidone; clinical trials; meta-analysis.

O estudo original de Framingham (1948–1952)¹ demonstrou que a pressão arterial (PA) representava um importante e consistente preditor para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que necessitava de redução com tratamento adequado. Entretanto, fármacos que efetivamente reduziam a PA com efeitos colaterais toleráveis não estavam disponíveis até a década de 1960.¹

O primeiro estudo randomizado, placebo controlado e duplo cego realizado, o *Veterans Administration Cooperative Study Group*, demonstrou que a combinação de hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina foram efetivas no tratamento e controle

da maioria dos hipertensos, com PA diastólica grave. O tratamento reduziu a incidência de AVE, ICC e lesão renal progressiva, apesar de não prevenir o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a parada cardiorrespiratória.²

Apesar das recomendações para o uso dos diuréticos pelos consensos, guidelines e trials, que demonstraram efeitos benéficos no controle da PA e nas complicações em hipertensos, a prescrição desses fármacos vem decrescendo com o passar dos anos, com o advento de novos fármacos. Uma avaliação criteriosa sobre os efeitos dos diuréticos impõe uma reavaliação dos principais trials e uma revisão dos aspectos farmacoterapêuticos dos diferentes grupos desses fármacos. Os diuréticos são agrupados em diferentes classes e, em uma

Recebido em: 29/03/2013. Aprovado em: 30/04/2013

¹Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

²Departamento de Medicina I e Clínica de Hipertensão da FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: José Fernando Vilela-Martin – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br
Conflito de interesse: nada a declarar.

mesma classe, observam-se diferenças entre eles em relação à estrutura, farmacodinâmica e farmacocinética. Os diuréticos são divididos em cinco classes (osmóticos, inibidores da anidrase carbônica, de alça, tiazídicos e poupadores de potássio).

CLASSES DE DIURÉTICOS

- Diuréticos osmóticos: São agentes livremente filtrados no glomérulo que sofrem reabsorção limitada pelo túbulo renal e são relativamente inertes do ponto de vista farmacológico. O principal local de ação é a alça de Henle. Aumentam a excreção urinária de quase todos os eletrólitos, como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e fosfato. Exemplo: Manitol.^{3,4}
- Inibidores da anidrase carbônica: Sítio de ação no túbulo contorcido proximal. Inibe a anidrase carbônica renal, diminuindo a reabsorção de bicarbonato de sódio. Exemplos: Acetazolamida, Etazolamida, Diclorfenamida. Principal Indicação: Glaucoma.^{3,4}
- Diuréticos de alça: Atuam no ramo ascendente da alça de Henle. Mecanismo de ação: Inibem o sistema co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. São os diuréticos mais potentes. O grupo COOH (COO^-) compete com o Cl^- no sistema de transporte (Figura 1).
Os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada à doença renal crônica com taxa de filtração glomerular abaixo de $30\text{ mL/min}/1,73\text{ m}^2$ e na ICC com retenção de volume. Outros diuréticos de alça: piretanida e ácido etacrínico.^{3,4}
- Tiazidas e derivados: Os diuréticos tiazídicos e similares (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida) são os diuréticos mais comumente utilizados na prática clínica em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensivos. Os tiazídicos reduzem de forma satisfatória a pressão arterial (PA), quando utilizados em baixas doses, e possuem excelente ação quando associados aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRAs) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).^{3,4} São diuréticos de potência intermediária. Apresentam ação prolongada e agem no túbulo distal determinando natriurese moderada, limitada a 5 – 10% do sódio filtrado. Os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos tiazídicos não comprometem os esperados benefícios na redução da PA e nos riscos de AVE e de mortalidade cardiovascular (CV). A Figura 2 mostra a fórmula química do diurético e as posições que interferem com sua ação.

Substituintes na posição 2: H ou CH_3 ; substituintes na posição 3: relacionada com duração e potência do fármaco;

hidrogenação da dupla $\text{C}_3=\text{C}_4$ e dióxido em 1: aumenta potência em 3 a 10 vezes; substituintes em 4, 5 e 6: diminuem a diurese; substituintes em 6 com grupo retirador de elétrons (Cl^- , Br^- , CF_3^- , NO_2^-): essencial para a atividade; grupo sulfonamida em 7: essencial para a atividade.

- a) Indicações: Hipertensão, ICC, diabetes insipidus nefrogênico, idosos, afrodescendentes, fator custo, elevada ingestão de sal; podem ser combinados com outros fármacos anti-hipertensivos.
- b) Contra-indicações relativas: hiperlipidemias, gota, clearance $< 30\text{ mL/min}$.
- c) Toxicidade: Alcalose metabólica hipocalêmica, hiperuricemia, distúrbio na tolerância aos carboidratos, hiperlipidemia (aumento do colesterol sérico), hiponatremia (elevação do hormônio antidiurético – ADH – pela hipovolemia), hipersensibilidade à classe.
- d) Componentes do grupo: Hidroclorotiazida, Clortalidona, Clorotiazida, Metolazona, Indapamida, Quinetazona.
- e) Reações adversas: São bem tolerados em pequenas doses, mas podem cursar com hipocalemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, hiperlipidemia, disfunção erétil e alterações no metabolismo do cálcio e da glicose. Esses são seus efeitos colaterais mais citados, embora incomuns, quando utilizados em baixas doses. Muito raramente: rash cutâneo, leucopenia e trombocitopenia.
- f) Mecanismo de ação: São substâncias derivadas da benzotiazida que atuam inibindo a reabsorção de cloreto de sódio nos segmentos iniciais do túbulo distal e não interferem no mecanismo de concentração urinária. São bem absorvidos por via oral e bem tolerados. De modo geral, o mecanismo de ação anti-hipertensivo dos diuréticos se relaciona, inicialmente, aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Posteriormente, após cerca de quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e ocorre redução da resistência vascular periférica. São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Apresentam ação prolongada, resultado de sua boa solubilidade em lipídios e, assim, maior distribuição pelo organismo. A excreção moderada de sódio deve-se a grande reabsorção desse íon nos segmentos anteriores ao sítio de ação dos tiazídicos. Cronicamente, devido à redução do volume do líquido extracelular, podem causar aumento da reabsorção proximal de água e solutos (cálcio, bicarbonato, ácido úrico, etc.). Promovem ainda aumento da reabsorção distal de cálcio.^{3,4}

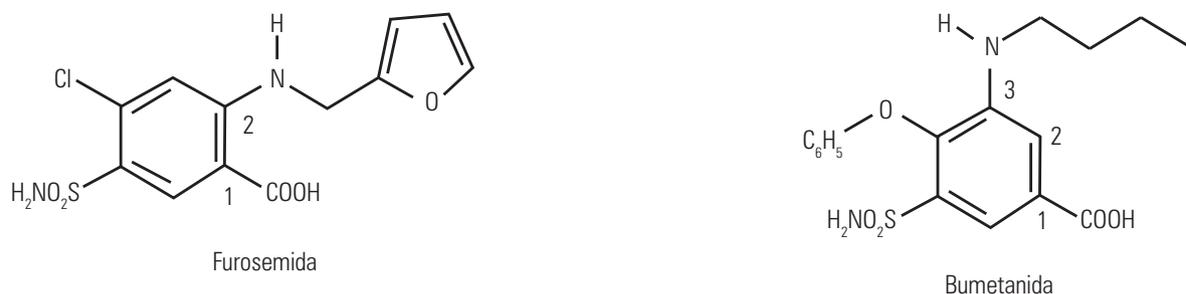


Figura 1. Fórmula química dos diuréticos de alça.



Figura 2. Fórmula química do tiazídico e as posições que interferem com sua ação.

g) Farmacocinética e Farmacodinâmica: Diferenças farmacocinéticas são frequentemente responsáveis por diferenças nos efeitos clínicos dentro de uma determinada classe de fármaco. Sabe-se que os parâmetros farmacocinéticos são diferentes no estado de equilíbrio, especialmente nos idosos, em doentes com insuficiência renal ou com interações fármaco-fármaco. Quando utilizado com outros agentes anti-hipertensivos sua resposta farmacodinâmica é geralmente muito maior do que a sua meia-vida poderia prever. Por essas razões, a maioria dos fármacos anti-hipertensivos pode ser administrada uma ou duas vezes por dia, apesar da sua meia-vida requerer doses mais frequentes.

Apesar de alguns autores sugerirem que a clortalidona e a hidroclorotiazida (HCTZ) sejam equivalentes, propriedades farmacológicas e alguns estudos mostraram que a clortalidona parece ser mais potente que a HCTZ. Após dose única, a HCTZ tem início de ação em duas horas, pico de ação em quatro e seis horas, meia-vida de seis a novr horas e duração média de 12 horas. Por sua vez, clortalidona tem início de ação em duas a três horas após dose única, pico de ação em duas a seis horas, meia-vida de 40 horas e duração média de 24 a 48 horas. Apesar da meia-vida da HCTZ sugerir que deva ser prescrita duas vezes ao dia, alguns estudos demonstraram que a sua resposta farmacodinâmica é maior do que a prevista pela meia-vida.^{3,4} A principal diferença entre esses dois fármacos ocorre, principalmente, em relação ao reduzido número de combinações fixas contendo clortalidona comparado com a grande disponibilidade

de combinações fixas contendo HCTZ. No entanto, o médico deve considerar as diferenças clínicas e farmacológicas ao escolher o diurético tiazídico mais apropriado.⁵ Existem diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas significantes entre esses diuréticos. Clortalidona é aproximadamente 1,5 a 2 vezes mais potente do que a HCTZ e tem um tempo de ação muito mais longo. Aparentemente, as diferenças parecem não ser decorrentes da duração da ação, porque a HCTZ parece efetivamente reduzir a PA por 24 horas.⁶ Atualmente, clortalidona é preferível à HCTZ no tratamento dos casos de hipertensão arterial resistente.

INDAPAMIDA

É um derivado sulfamídico não tiazídico. Todavia, apresenta ação semelhante à dos demais fármacos do grupo, com a característica diferencial de não possuir o efeito metabólico adverso em lípides e na glicemia. Assim, pode ser considerado um tiazídico "like".

- Poupadores de potássio (Figura 3): Atuam no túbulo distal e ducto coletor. Esses locais sofrem influência da aldosterona (hormônio mineralocorticoide) e do ADH na recuperação de água. Espironolactona inibe a reabsorção de sódio e água e a eliminação de potássio, devido ao antagonismo competitivo com a aldosterona (geralmente é usada em associação a um diurético de alça). Assim, a espironolactona bloqueia os receptores mineralocorticoídes, inibindo a transcrição de proteínas que ativam canais de Na⁺, aumentando síntese de canais de K⁺, aumentando produção de Na⁺/K⁺ ATPase e de ATP e, também, aumentando síntese de antitransporte

Na^+/H^+ . Outros poupadores de potássio, triantereno e amilorida bloqueiam a recaptação de sódio pela membrana luminal e a excreção de potássio (mecanismo diferente da espironolactona), ao diminuírem a atividade de Na^+/K^+ ATPase, resultando em maior excreção de Na^+ e menor secreção de K^+ .^{3,4} As principais indicações são hipertensão e ICC. Os principais efeitos colaterais são hipercalemia devido ao efeito poupador de potássio e ginecomastia (espironolactona).^{3,4} A Tabela 1⁷ apresenta um resumo das classes de diuréticos utilizados na prática clínica.

O uso dos diuréticos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) deve ser avaliado em vários aspectos: efetividade no controle da PA, efeitos colaterais, diminuição dos riscos de DCV e doença renal, adesão ao tratamento e custos.

ESTUDOS REALIZADOS PARA CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

No passado, a classificação da gravidade da HAS era relacionada principalmente aos níveis de PA diastólica (PAD), cujo aumento era atribuído à redução do calibre das arteríolas, com o resultante aumento da resistência arterial periférica. Entretanto, estudos epidemiológicos mais recentes associaram as lesões em órgãos-alvo, que ocorrem nos hipertensos, às elevações da PA sistólica (PAS); assim, passaram a considerar a PAS um melhor parâmetro do que a PAD na avaliação do risco e da mortalidade cardiovascular.

Desde o primeiro *Joint National Committee* (1977) até o sétimo (2003), os denominados diuréticos "tiazídicos" são recomendados como hipotensores de primeira linha e dos três principais, hidroclorotiazida (HCTZ), clortalidona e indapamida, a HCTZ foi o diurético mais utilizado em estudos destinados a observar seus efeitos sobre os níveis pressóricos. O grau da resposta pressórica aos diuréticos depende da capacidade de ativação dos sistemas contra-regulatórios ativados com a diminuição da PA, principalmente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Os indivíduos hipertensos que apresentam menor atividade do SRAA, tais como, idosos, negros e hipertensos com menores

níveis de renina são considerados diurético-responsíveis. Por isso, ativação do SRAA com o uso dos tiazídicos justifica a associação com inibidores da aldosterona ou com IECA ou BRA.⁸

Estudos prévios em pacientes de meia idade com HAS sistólica e diastólica evidenciaram que reduções de 10 a 12 mmHg na PAS e de 5 a 6 mmHg na PAD conferiam uma redução relativa de 38 para AVE e de 16% para DAC, respectivamente. É importante salientar que houve maior redução de eventos com o melhor controle da PAS.⁹

Estudo clínico controlado para verificar a eficácia da monoterapia com 6 diferentes hipotensores (HCTZ 25 a 50 mg, atenolol, captopril, clonidina, diltiazem e prazosin) em 1.300 homens com PAD entre 95 e 109 mmHg (com a meta de atingir PAD < 95 mmHg), observou os seguintes resultados após um ano: melhor resposta pressórica em idosos da raça negra com diltiazem ou HCTZ, em jovens da raça negra (< 60 anos) houve melhor resposta com diltiazem, sendo que captopril foi menos efetivo nos dois grupos. Entre os não-negros se observou pouca diferença entre os fármacos, sendo a HCTZ menos efetiva em jovens de cor branca.¹⁰

O estudo Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension 2), realizado em idosos hipertensos (70 a 84 anos) com PAS > 180 mmHg e PAD > 105 mmHg, a associação de HCTZ 25 mg e amilorida 2,5 mg foi comparada ao uso de pindolol, atenolol, enalapril, lisinopril, felodipina e isradipina; após 4,5 anos de seguimento os valores pressóricos não diferiram entre os grupos.¹¹

No estudo ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), 33.357 hipertensos, com idade > 55 anos com um ou mais fatores de risco para DCV, foram comparados os seguintes fármacos: clortalidona (12,5 a 25 mg), amlodipina (2,5 a 10 mg) e lisinopril (10 a 40 mg). Após um período de acompanhamento de quatro a oito anos, foi verificada significativa maior redução na PAS com clortalidona e maior redução na PAD com amlodipina.¹²

Estudos com indapamida de liberação prolongada (1,5 mg) comparados à HCTZ (25 mg) e amlodipina (5 mg) verificaram reduções semelhantes na PAD. Em relação à PAS os resultados

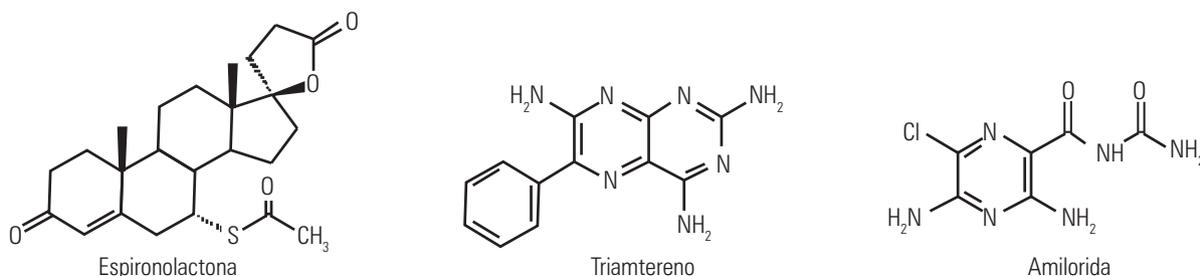


Figura 3. Fórmulas químicas dos poupadores de potássio.

Tabela 1. Características dos principais diuréticos existentes no Brasil.⁷

| Medicamento | Dose | Ação (horas) | | | Nome comercial (Referência) | Apresentação |
|-------------------|------------|--------------|-------|---------|-----------------------------|--|
| | | Início | Pico | Duração | | |
| Hidroclorotiazida | 25 – 200 | 1 – 2 | 3 – 6 | 12 – 18 | Clorana | 25 e 50 mg |
| Clortalidona | 12,5 – 100 | 2 | 6 | 24 – 36 | Higroton | 12,5, 25, 50 mg |
| Indapamida | 2,5 – 5 | 1 | 2 – 3 | 18 | Natrilix | 2,5 |
| Furosemida | 20 – 500 | 30 min | 1 – 2 | 6 – 8 | Lasix | 40, 60 mg |
| Espironolactona | 25 – 400 | 2 – 3 | 6 – 8 | 12 – 18 | Aldactone | 25, 50, 100 mg |
| Amilorida | 2,5 – 10 | 2 | 4 – 6 | 18 – 24 | Moduretic (associação) | 5 + 50 mg / 2,5 + 25 mg (amilorida + HCTZ) |
| Triantereno | 50-300 | 2 – 4 | 6 – 8 | 9 – 12 | Diurana (associação) | 10 + 40 mg (triantereno + furosemida) |

com indapamida, HCTZ e amlodipina foram semelhantes. Em idosos com HAS isolada, a redução da PAS foi mais efetiva com indapamida comparada à HCTZ (-25,7 *versus* -18,5 mmHg, respectivamente).¹³

Metanálise, que avaliou redução da PA com uso de HCTZ (12,5 a 25 mg), comparada cabeça a cabeça ao uso de IECA, BCC, BRA e beta-bloqueador (BB), não observou diferenças significantes entre os fármacos em relação às medidas de PA do consultório. Entretanto, durante a monitorização ambulatorial da PA (MAPA) em 24 h, demonstrou-se um efeito anti-hipertensivo da HCTZ significativamente menor em relação ao dos demais fármacos.¹⁴ A HCTZ apresenta menor duração de ação em dose única, comparada aos outros diuréticos, como a clortalidona e indapamida, o que pode refletir em menor descenso noturno e maiores níveis de PA no período matutino, com consequente menor proteção nas 24 horas. Todavia, com dose de 50 mg de HCTZ, a redução da PA nas 24 horas foi semelhante à dos outros hipotensores testados.¹⁴

Outra metanálise com 108 trials em uso de HCTZ e 29 em uso de clortalidona, em doses semelhantes, evidenciou maiores reduções na PAS com clortalidona (-26 mmHg) comparadas à HCTZ (-17 mmHg). Estudos prévios demonstraram que a dose diária de 50 mg de clortalidona equivale a 50 mg de HCTZ 2 vezes ao dia.¹⁵

EFEITOS DOS DIURÉTICOS NOS EVENTOS CARDIOVASCULARES E NA GLICEMIA

A redução da PA resulta em diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade cardiovascular, principalmente dos casos de AVE e ICC. Na maior parte dos trials com redução desses eventos, a terapêutica anti-hipertensiva foi representada por diuréticos tiazídicos, isolados ou associados a outros fármacos.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Estudos demonstraram a superior eficácia dos diuréticos do grupo tiazídico na redução do risco de AVE. No estudo australiano *Second Australian National Blood Pressure Study* (ANBP2),

a incidência de AVE fatal foi duas vezes maior no grupo tratado com enalapril em relação aos pacientes em uso de HCTZ 25 mg.¹⁶ O ALLHAT demonstrou ser a clortalidona 25 mg/dia superior ao doxazosin na prevenção do AVE e superior ao lisinopril em negros.¹²

No estudo *Medical Research Council trial* (MRC) desenvolvido com objetivo de tratar hipertensos leves (PAD 90 – 109 mmHg) na faixa etária de 35 a 64 anos, a bendroflumetiazida demonstrou maior eficácia na prevenção do AVE em relação ao propranolol.¹⁷ No MRC, realizado em idosos na faixa etária de 65 – 74 anos, a HCTZ (25mg) associada à amilorida (2,5 mg) reduziu o risco de AVE comparada ao uso de atenolol (50 mg/dia), apesar de reduções semelhantes nos níveis pressóricos.¹⁸

No estudo *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT), HCTZ (25 mg) associada à amilorida (2,5 mg) demonstrou efetividade semelhante a 30 mg de Nifedipina na prevenção do AVE.¹⁹

Klungel et al. avaliaram o risco de AVE isquêmico em hipertensos (30 a 79 anos) sem história de DCV. Eles compararam tiazídico com IECA, BB, BCC, verificando um risco 2,03 a 2,79 maior entre os pacientes em monoterapia com estes hipotensores em relação ao tiazídico. O uso de outros fármacos (não-diuréticos) quando associados ao tiazídico apresentou resultado semelhante ao diurético isoladamente. O uso de dois hipotensores associados (não-diuréticos) provocou um aumento de 2,48 no risco de AVE isquêmico comparado à monoterapia com tiazídico.²⁰

O trial clínico *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) avaliou indapamida (1,5 mg de liberação prolongada) contra placebo em 3.845 idosos (\geq 80 anos), associada ao perindopril, se necessário, para se atingir a PA alvo de 158 x 80 mmHg. Após dois anos, verificou redução de 30% na taxa de AVE fatal e não fatal, apesar de não significativa, além de 39% na taxa de morte por AVE ($p = 0,05$).²¹

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os efeitos benéficos dos diuréticos na prevenção da ICC foram demonstrados desde o seu advento, principalmente em altas doses e comparados ao placebo.

Metanálise realizada em estudos placebo-controlados evidenciou que baixas doses de diuréticos reduziram o risco de ICC em 42%. Os tiazídicos também reduziram os riscos de AVE, DAC e mortalidade total, comparados a alfa-bloqueadores, BCC e IECA.²²

O HYVET mostrou uma redução na taxa de ICC de 64% em pacientes hipertensos muito idosos ($p < 0,001$), tratados com Indapamida.^{21,23}

No estudo ALLHAT, a clortalidona foi superior ao doxazosin, lisinopril e amlodipina na prevenção da ICC e uma sub-análise desse estudo mostrou efeitos protetores em diabéticos e portadores de síndrome metabólica. Alguns autores atribuíram esse efeito benéfico na ICC a maior redução da PA com a clortalidona em relação aos outros hipotensores.²³

No estudo ACCOMPLISH, a combinação de benazepril e HCTZ foi comparável à benazepril e amlodipina na prevenção da ICC.²⁴

DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A análise de 17 trials randomizados com o seguimento de 48.000 hipertensos (1960 a 1970) demonstrou uma redução na incidência de ICC (52%), AVE (38%), hipertrofia ventricular esquerda (36%), DCV (21%) e DAC (16%), quando comparou tratamento com diuréticos ou betabloqueadores ao placebo, um efeito mais evidente na ICC e AVE.⁹

Vários trials realizados em idosos (> 60 anos), comparando diuréticos tiazídicos com placebo, mostraram uma redução de 15 a 40% nos eventos cardiovasculares, os quais são especificados a seguir com os respectivos diuréticos associados: redução de 17% no MRC (HCTZ 25 a 50 mg + Amilorida 2,5 a 5 mg), 40% no *STOP-Hypertension* (HCTZ 25 mg + Amilorida 2,5 mg), 27% no *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* – EWPHE (HCTZ 25 mg + Triantereno 50mg) e 32% no *Systolic Hypertension in the Elderly Program* – SHEP (Clortalidona 12,5 a 25 mg x placebo).^{18,25-27}

Em idosos, estudos que compararam a redução do risco CV entre tiazídicos e outros hipotensores indicaram que os BB foram menos efetivos, os BCC apresentaram resultados semelhantes ao tiazídicos, apesar do risco maior de ICC com os BCC. Em relação aos IECA, os resultados foram conflitantes, alguns estudos mostraram resultados semelhantes, outros apresentaram melhor prevenção com diuréticos, enquanto outros resultados foram mais favoráveis aos IECA.²⁸

O ALLHAT, realizado em indivíduos > 55 anos, mostrou que amlodipina (BBC) e lisinopril (IECA) não foram superiores à clortalidona na prevenção dos grandes eventos coronarianos e no aumento da sobrevida. Apesar dos resultados semelhantes na prevenção do total de eventos CV, clortalidona se mostrou superior aos BCC na prevenção da ICC ($< 25\%$). A clortalidona promoveu maior redução da PA e preveniu alguns eventos cardiovasculares, entre eles AVE, ICC, angina e revascularização miocárdica.¹²

EFEITOS SOBRE A GLICEMIA

Estudos prévios evidenciaram o aparecimento de casos novos de diabetes em hipertensos tratados com tiazídicos ou betabloqueadores, fato que suscitou uma dúvida: seria a intolerância à glicose um efeito direto dos diuréticos ou da hipopotassemia resultante? Revisão de 50 trials comparando tiazídicos a outros fármacos ou placebo demonstrou uma relação inversa entre os níveis séricos de potássio e os níveis aumentados de glicose. Portanto, redução de 1 mEq de K^+ promovida pelos diuréticos corresponde aproximadamente a um aumento de 10 mg/dL na glicemia.²⁹ Peterzan e colaboradores compararam doses de 3 tiazídicos em relação à hipocalcemia e mostraram que as doses necessárias para reduzir os níveis de K^+ em 0,4 mmol/L foram, respectivamente: bendroflumetiazida 4,2 mg, clortalidona 8,9 mg e HCTZ 40,5 mg.³⁰

Stears e colaboradores compararam os efeitos da HCTZ e da amilorida sobre a tolerância à glicose em indivíduos hipertensos. Após quatro semanas de tratamento, ocorreu uma correlação negativa entre a diminuição do K^+ e o aumento na glicemia de duas horas com HCTZ, situação que não ocorreu com amilorida. Admite-se que a hiperglicemia induzida pelos tiazídicos poderia resultar da diminuição na secreção da insulina; os canais ATP- K^+ sensíveis apresentam um papel essencial na secreção de insulina e, portanto, a hipocalcemia diminuiria a secreção desse hormônio. Essa modificação é reversível com a supressão do diurético ou suplementação de K^+ , ao contrário do que ocorre com a persistência da resistência à insulina no diabetes tipo 2.³¹

A associação dos diuréticos com IECA ou BRA pode diminuir a perda urinária de K^+ por inibir indiretamente a ação da aldosterona; entretanto, mesmo com essa associação pode ocorrer hipocalcemia. A redução do sódio na dieta também pode reduzir a hipocalcemia provocada pelos tiazídicos.²⁹⁻³⁷

COMPARAÇÃO ENTRE OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Messerli realizou revisão sistemática comparando a HCTZ (12,5 a 25 mg) com outros hipotensores (IECA, BRA, BB e BCC) avaliando as reduções da PAS e PAD medidas em consultório ou em 24 horas pela MAPA. As médias de redução da PAS (12,4 mmHg) e PAD (6,5 mmHg) não foram significativamente diferentes das observadas com os outros hipotensores testados. Entretanto, as médias de redução da PA obtidas na MAPA com uso da HCTZ (queda da PAS em 6,5 e PAD em 4,5 mmHg) foram menores em comparação às médias promovidas pelos demais fármacos. A MAPA não revelou diferenças nas respostas entre as doses de HCTZ 12,5 e 25 mg; com 50 mg/dia as reduções de PA não diferiram dos outros hipotensores. As diferenças observadas foram provavelmente decorrentes de maior vida média e potência farmacológica da clortalidona.¹⁴

Recentemente, uma metanálise procurou caracterizar a relação dose-resposta para reduzir a PAS em 10 mmHg com 3 diuréticos tiazídicos comumente prescritos: bendroflumetiazida, clortalidona e HCTZ e as respectivas doses de 1,4; 8,6 e 26,4 mg. Metaregressão do efeito dos tiazídicos na PAS mostrou relação log-linear com potência de bendroflumetiazida > clortalidona > HCTZ. A potência entre os diuréticos na PAD, potássio sérico e ácido úrico foi similar para àquela observada para PAS. A afinidade in vitro pelo transportador Na-Cl com clortalidona e com bendroflumetiazida foi duas vezes e 20 vezes maior do que com HCTZ, respectivamente; além disso, a vida média da clortalidona foi consideravelmente maior comparada à da HCTZ. Essa metanálise concluiu que a diferença nos efeitos dos tiazídicos dependem mais da potência dos fármacos e que a dose de 25 mg de HCTZ não pode ser considerada equivalente à de 25 mg de clortalidona.³⁰

No estudo MRFIT, hipertensos de 9 clínicas usaram HCTZ 50 a 100 mg/dia e em 6 clínicas clortalidona 50 mg/dia. Após cinco anos, observou-se um número 58 e 41,5% menor de eventos CV e de óbitos no grupo com clortalidona, respectivamente. A partir desse momento, todos os pacientes receberam clortalidona 50 mg e ao final se observou redução de 28% nos eventos cardiovasculares e de 26% nos óbitos em relação ao controle.³²

Dorsch e colaboradores realizaram um estudo de coorte retrospectivo (após 10 anos de acompanhamento) do MRFIT para avaliar os efeitos da clortalidona comparada com HCTZ nas taxas de eventos cardiovasculares. Eles observaram maior redução da PAS com a clortalidona e uma taxa de mortalidade por DAC 44% maior nos pacientes em uso de HCTZ comparados àqueles em uso de clortalidona. Também avaliaram o perfil metabólico ao longo do tempo (em anos) e observaram menores níveis de colesterol total, LDL-colesterol, glicemia e potássio, além de maiores níveis de ácido úrico no grupo clortalidona.³³ Aparentemente, esses resultados não dependeram somente da redução na PAS, mas provavelmente do melhor controle da PA nas 24 horas e maior descenso noturno com a clortalidona.

Além disso, efeitos pleotrópicos da clortalidona, como diminuição da agregação plaquetária e da permeabilidade vascular, podem representar outros fatores de proteção vascular. Os autores sugerem novas associações da clortalidona com outros hipotensores em lugar da HCTZ e novos trials com a finalidade de avaliar, principalmente, a clortalidona associada ou em monoterapia.³⁴

Kaplan considera a clortalidona o diurético preferível para a terapia inicial, começando com doses de 12,5 até 25 mg/dia, de forma isolada ou em associação. A hipocalemia poderá ser prevenida associando-se clortalidona a um bloqueador da aldosterona (espironolactona ou eplerenona) ou um outro retentor de

potássio (amilorida ou triantereno), com a vantagem de aumentar a eficácia hipotensora.³⁵

Messerli e Bangalore em uma análise crítica sobre meio século do uso da HCTZ, baseada em vários estudos e em trials, concluíram que nas doses de 12,5 a 25 mg a HCTZ apresenta eficácia anti-hipertensiva desprezível, com baixa adesão ao tratamento; considerando-a inapropriada como fármaco de primeira linha no tratamento da HAS. Concluíram que se um diurético for indicado no terapêutica anti-hipertensiva, clortalidona ou indapamida deveriam ser escolhidos.³⁶ Análise semelhante, realizada por outros autores, avaliando os efeitos dos principais diuréticos tiazídicos concluiu que esses diuréticos não constituem a única indicação, mas sim um dos fármacos considerados de primeira linha no tratamento da HAS.³⁷

Grossman et al. compararam os prós e contras dos tiazídicos e consideraram a efetividade dos diuréticos semelhante aos BB, IECA e BCC na redução dos eventos cardiovasculares e, particularmente, efetivos na prevenção de AVE e ICC em hipertensos. Também reportaram que são muito eficientes em idosos e muito idosos, sendo conveniente o seu uso associado a bloqueadores da aldosterona. Concluíram afirmando que os diuréticos representam ainda um fármaco líder no tratamento da HAS; mas os diferentes estudos não permitem considerá-los superiores aos outros fármacos, em grande parte dos pacientes; particularmente, em hipertensos jovens e naqueles com fatores de risco para diabetes.²³

Estudo comparando os efeitos hipotensores do BRA (azilsartan) associado à HCTZ ou à clortalidona demonstrou maior redução da PAS e melhor controle da PA nas 24 horas com o uso do BRA associado à clortalidona.³⁸ A combinação de IECA ou BRA com diuréticos resulta em efeitos aditivos na redução da PA. Diuréticos, ao depletarem o volume intravascular, ativam o SRAA, o que leva à retenção de sal e água e vasoconstrição; a adição de IECA ou BRA atenua essa resposta contra-regulatória e, além disso, diminui a hipocalemia e a intolerância à glicose. Assim, clortalidona mostrou-se mais efetiva do que HCTZ na redução da PA e seria o diurético mais indicado, associado à IECA ou BRA, segundo esse estudo.

CONCLUSÃO

Individualizar mais do que generalizar é um ato necessário quando se escolhe anti-hipertensivos e doses. Parece claro que nem todos os tiazídicos e tiazídicos "like" são equivalentes na potência anti-hipertensiva, fato que deve ser considerado quando se escolher um diurético. Todavia, não há diferença na eficácia ao longo prazo quando se usam doses equivalentes. Além disso, monoterapia não consegue controlar os níveis de PA na grande maioria dos hipertensos; assim, não é apenas uma questão de qual seria o melhor diurético, mas sim qual

diurético e dose usar em combinação com outros anti-hipertensivos para controlar bem a PA. A tradicional dose de 12,5 a 25 mg/dia de HCTZ com outro anti-hipertensivo, geralmente um inibidor do SRAA, é uma estratégia anti-hipertensiva comprovadamente efetiva. Contudo, maiores doses de HCTZ podem ser necessárias se maior redução da PA for necessária ou o uso de um tiazídico mais potente, como a clortalidona associada a um poupador de potássio.

REFERÊNCIAS

- Kannel WB. Fifty years of Framingham Study Contributions to Understanding Hypertension. *J Human Hypertens.* 2000;14: 83-90.
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. [No authors listed] *JAMA.* 1967;202:1028-34
- Goodman & Gilman. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Diuréticos (Capítulo 28). Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2010.
- Milagres RC. Diuréticos (Capítulo 49). In: Rocha MOC, Pedroso ERP, Fonseca JGM, da Silva AO (eds). *Terapêutica Clínica.* Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998; p. 479-84.
- Pimenta E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? *Rev Bras Hipertens.* 2008;15:166-167.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting their Interchangeability. *Hypertension.* 2004;43:4-9.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95 (1 Suppl 1):1-51.
- Kaplan NM. Treatment of Hypertension: Drug Therapy. In: Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension 9th ed.* Baltimore: Williams & Wilkins, 2006; p. 217-310.
- Moser M. Update on the Management of Hypertension: Recent Clinical Trials and the JNC 7. *J Clin Hypertens.* 2004;6(10 suppl 2):4-13.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug Therapy for Hypertension in Men. A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med.* 1993;328:914-21.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekborn 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; 354:1751-56.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
- London GM. Efficacy of Indapamide 1,5 mg, Sustained Release, in the Lowering of Systolic Blood Pressure. *J Hum Hypertens.* 2004;18(Suppl 2):S9-S14.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 590-600.
- Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of Dose-Response Characteristics of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone: Effects on Systolic Blood Pressure and Potassium. *Am J Hypertens.* 2010;23:440-46.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:583-92.
- MRC Trial of Treatment of Mild Hypertension: Principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6488): 97-104.
- Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults: Principal Results. MRC Working Party. *BMJ.* 1992;304:405-12.
- 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.* 2000; 356:366-72.
- Klunge OH, Heckbert SR, Longstreth WT Jr, et al. Antihypertensive Drug Therapies and the Risk of Ischemic Stroke. *Arch Intern Med.* 2001;161:37-43.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2008;358(18): 1887-98.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health Outcomes Associated with Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534-44.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic Treatment of Hypertension. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S313-19.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-risk Patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
- Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekborn T, Wester PO. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin Exp Hypertens.* 1993;15:925-39.
- Amery A, Birkenhager W, Brixio P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet.* 1985;1:1349-54.
- Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255-64.
- Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Rigaud AS, Girard X, Forette F. Diuretics for Cardiovascular Prevention in the Elderly. *J Hum Hypertens.* 2004;18(Suppl 2): S15-22.
- Palmer BF. Metabolic Complications Associated with Use of Diuretics. *Semin Nephrol.* 2011;31:542-52.
- Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension.* 2012;59: 1104-09.
- Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Comparing the Effects of Amlodipine and Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Patients with Essential Hypertension. *Hypertension.* 2012;59:934-42.
- Ernst ME, Mann SJ. Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Semin Nephrol.* 2011;31:495-502.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone Reduces Cardiovascular Events Compared with Hydrochlorothiazide: A Retrospective Cohort Analysis. *Hypertension.* 2011;57:689-94.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone Compared with Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Hypertension.* 2012;59:1110-17.
- Kaplan NM. The Choice of Thiazide Diuretics: Why Chlorthalidone May Replace Hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 2009;54:951-53.
- Messerli FH, Bangalore S. Half a Century of Hydrochlorothiazide: Facts, Fads, Fiction and Follies. *Am J Med.* 2011;124:896-99.
- Salveti A, Ghiadoni L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl 2):S25-29.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide vs Chlorthalidone Combined with Azilsartan Medoxomil. *Am J Med.* 2012; 125(12):1229.e1-1229.e10.