

Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Clortalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure.

Michael E. Ernst, Barry L. Carter, Chris J. Goerd, Jennifer J.G. Steffensmeier, Beth Bryles Phillips, M. Bridget Zimmerman, George R. Bergus

Comentários: Antonio Travessa

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS ANTI-HIPERTENSIVOS DA HIDROCLOROTIAZIDA E CLORTALIDONA NA PRESSÃO DE CONSULTÓRIO E NA MEDIDA AMBULATORIAL.

I - RESUMO - Trabalho concluído em 2005, desenvolvido pelo Dr. Michael e. Crust et col. da Divisão de Farmácia Clínica e Administrativa, do Departamento de Medicina de Família e da Clínica Médica da Universidade Iowa, na cidade de Iowa.

Os autores partiram do princípio que baixas doses de diuréticos tiazídicos são recomendados como terapia inicial para maioria dos pacientes hipertensos, e que a clortalidona tem reduzido significativamente a pressão arterial, principalmente no período noturno, nos pacientes non-dipping, comprovado pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) das 24h, contribuindo assim para redução das complicações dos acidentes vasculares cerebrais e desfecho cardiovascular, conforme confirmado por outros marcantes estudos, contudo a hidroclorotiazida permanece mais favorecida na prática clínica.

O estudo foi conduzido de forma randomizada, monocego, em tratamento ativo de oito semanas comparando a clortalidona 12,5mg/dia (depois aumentada para 25mg/dia) e hidroclorotiazida 25mg/dia (posteriormente aumentada para 50 mg/dia), em pacientes hipertensos sem tratamento. Os resultados foram seguidos através da MAPA avaliado por oito semanas, com leituras de 2 em 2 semanas. Trinta pacientes completaram o primeiro período de tratamento, enquanto 24 pacientes concluíram o estudo. Após oito semanas de controle da pressão arterial no ambulatório de hipertensão arterial, indicou uma maior redução da pressão arterial sistólica com a clortalidona na dose de 25 mg/dia, comparada com a hidroclorotiazida 50 mg/dia (MAPA -12,4 +/- 1,8 mmHg contra -6,4 +/- 1,7 mmHg com $p = 0,054$, medição diurna e à noite -13,5 +/- 1,9 contra - 6,4 +/- 1,8 mmHg com $p = 0,009$). A redução da pressão arterial sistólica no consultório em 02 semanas foi menor para clortalidona 12,5 mg/dia, contra hidroclorotiazida 25 mg/dia (-15,7 +/- 2,2 mmHg contra - 4,5 +/- 2,1 mmHg, com $p = 0,001$), contudo após 08 semanas, as reduções foram estatisticamente similares (17,1 +/- 3,7 mmHg contra - 10,8 +/- 3,5 mmHg, com $p = 0,84$).

Os autores concluem que dentro das doses finais de tratamento, a clortalidona é mais efetiva que a hidroclorotiazida em reduzir a pressão arterial, conforme evidenciada pela MAPA, principalmente no período noturno, conferindo assim maior proteção às complicações cardio e cérebro vasculares, e que estas diferenças não foram observadas nas medidas da Pressão Arterial no consultório.

II - DESENVOLVIMENTO - É notoriamente reconhecido que a redução da pressão arterial e dos lípides previnem eventos cardiovasculares, conforme evidenciado pelo estudo ALLHAT, e outros estudos tem estabelecido significativa redução de acidentes vasculares cerebrais, com o uso dos diuréticos tiazídicos.

Em face do baixo custo e boa tolerabilidade, os diuréticos tiazídicos são recomendados como terapia inicial para maioria dos pacientes hipertensos e são base em associação com outros anti-hipertensivos de acordo com o 7 JNC e a nossa V Diretriz de Hipertensão Arterial. Tanto a V Diretriz quanto o 7 JOINT não fazem referência a nenhum tiazídico específico. Alguns estudos como o ALLHAT, usaram preferencialmente a clortalidona.

Foi feito um planejamento com uma amostragem de 24 pacientes que completaram o estudo com tratamento ativo, sendo 11 pacientes recebendo hidroclorotiazida e 13 clortalidona, inicialmente, e foi descoberto uma significativa interação entre o tempo de ação da droga, mesmo na média das 24 h. A eficácia anti-hipertensiva da clortalidona apareceu ser significativamente maior comparado com a hidroclorotiazida quando ela foi administrada inicialmente, mas não nos casos quando foi dado após a hidroclorotiazida. Este efeito foi notado na média de 24h tanto durante o dia quanto à noite, sobre a pressão arterial sistólica, com $p = 0,025$ para média de 24h durante o dia e $p = 0,055$ para o período da noite.

Na segunda semana de tratamento, com acompanhamento no consultório, a clortalidona, reduziu a pressão arterial sistólica numa média de $-15,7 \pm 2,2$ mmHg comparada com $4,5 \pm 2,1$ mmHg para hidroclorotiazida ($p = 0,001$). No mesmo período a

pressão arterial diastólica, foi reduzida pelas duas drogas, sendo $-2,9 \pm 1,7$ mmHg para hidroclorotiazida, versus $-6,1 \pm 1,9$ mmHg para clortalidona e $-4,5 \pm 2,3$ para hidroclorotiazida, versus $-7,2 \pm 2,5$ mmHg para clortalidona na quarta semana, e $-6,8 \pm 2,7$ mmHg para hidroclorotiazida, versus $-7,4 \pm 2,8$ mmHg para clortalidona na sexta semana e $-6,9 \pm 2,9$ mmHg para hidroclorotiazida versus $-8,1 \pm 3,1$ mmHg para clortalidona na oitava semana, com $p = 0,89$, para todas as semanas. Como vemos que nesta avaliação da redução da pressão diastólica o p não foi significativo, assim não tivemos supremacia de uma droga sobre a outra na redução da pressão arterial diastólica.

Quando aos efeitos adversos, notaram que as alterações nos níveis do potássio sérico foram similares entre os dois diuréticos, com $p = 0,76$. Na segunda semana as alterações do potássio foram $-0,3 \pm 0,4$ meq/L para HCTZ e $-0,4 \pm 0,4$ meq/L para clortalidona. A incidência de hipocalcemia ($K < 3,5$ meq/L) foi da ordem de 38 a 50%, e nenhum paciente apresentou sintomas de hipocalcemia, e nenhum outro efeito adverso foi reportado pelos paciente que receberam os diuréticos.

III - Discussão - Para as doses avaliadas, o estudo mostra que metade da dose da clortalidona, 25 mg/dia, tem maior eficácia anti-hipertensiva que a hidroclorotiazida. Embora o controle de consultório não tenha mostrado esta diferença, na oitava semana, com a utilização da MAPA de 24h, indicou que a clortalidona reduz a pressão arterial sistólica mais eficazmente que a hidroclorotiazida. Em um pequeno estudo com 19 pacientes com pressão arterial descontrolada, usando doses estáveis de hidroclorotiazida por 06 meses, que foram substituídas pela clortalidona, que reduziu num adicional de 4 para 7 mmHg e que levou a conseguir o controle da Pressão Arterial em 6 dos 19 pacientes.

A pesquisa observou através da MAPA de 24h uma diferença na redução da pressão arterial sistólica no período da noite a favor da clortalidona, e que acredita-se que seja por ter uma farmacocinética maior, com uma vida média circulante de 24 a 55 horas, enquanto a da hidroclorotiazida é de 25 horas.

A pressão arterial sistólica menor no período noturno é fisiologicamente importante. No estudo HOPE, a hipertensão tratada com ramipril, teve significativa redução do morbi e mortalidade cardiovascular, comparado com aqueles que não receberam o ramipril. O interessante foi que os pacientes que receberam ramipril, foi encontrado menor pressão arterial no período noturno, observado pela MAPA. Assim fica plausível que a redução da pressão arterial noturna com a clortalidona, pode oferecer proteção adicional na prevenção do acidente vascular cerebral e do infarto do miocárdio, nas primeiras horas da manhã, quando geralmente estes eventos acontecem precipitados pelo aumento da pressão arterial. Está bem documentado que a diminuição do declínio noturno da pressão arterial está associado com um maior risco de eventos cardiovasculares.

A utilização da MAPA mostra que há diferença nos resultados cardiovasculares quando do uso da clortalidona e da hidroclorotiazida. Uma análise largamente esquecida do estudo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) indicou que estes agentes podiam não resultar em redução equivalente de mortalidade. Já em 1980, depois de 05 anos de estudo, o protocolo de tratamento do MRFIT foi alterado, recomendando a clortalidona, não a hidroclorotiazida, como primeiro estágio entre os diuréticos para o grupo a se intervir.

Diversas limitações são notadas neste estudo, sendo a primeira delas o curto período de tempo, pois não temos certeza se as diferenças observadas pela MAPA vão se continuar após as 08 semanas de duração do estudo. Também não foi experimentado a dose de 12,5mg de hidroclorotiazida. Por último o estudo somente procurou fazer o controle da pressão arterial que somente é um preditor de eventos cardiovasculares. Embora a MAPA tem sido mostrada como um avaliador de predição de eventos cardiovasculares, no caso estes achados só podem sugerir diferenças clínicas em resultados cardiovasculares entre os dois agente utilizados.