

Editor: Eduardo Pimenta

Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais?

Hydrochlorothiazide vs. chlorthalidone: all thiazides are the same?

Eduardo Pimenta¹

Os diuréticos continuam sendo a classe de fármacos anti-hipertensivos mais utilizada em virtude da sua eficácia terapêutica e do seu baixo custo, embora possuam diferenças entre si quanto à duração e ao local de ação no néfron. Os diuréticos tiazídicos agem preferencialmente inibindo o transporte de sódio e cloro na membrana da parte proximal do túbulo contorcido distal, com conseqüente redução do volume plasmático e extracelular. O seu uso crônico faz o volume plasmático retornar parcialmente ao normal, porém provoca queda da resistência vascular periférica. Hidroclorotiazida (HCTZ), 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 II (IECAs), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRAs) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiponatremia, hiperlipidemia, disfunção erétil e alterações no metabolismo do cálcio e da glicose são seus efeitos colaterais mais citados, embora incomuns, quando utilizados em baixas doses.

Na década de 1960, a hidroclorotiazida foi testada em adição a outros agentes anti-hipertensivos nos estudos do Veterans Administration (VA) Cooperative Group demonstrando redução da morbidade e da mortalidade com o tratamento ativo. No entanto, foi a partir da publicação dos resultados do estudo ALLHAT que o uso dos diuréticos tiazídicos foi impulsionado.

No estudo ALLHAT, avaliou-se se o uso de novos medicamentos anti-hipertensivos, incluindo IECAs (representados pelo lisinopril), BCC (representados pelo anlodipino) e os alfabloqueadores (representados pela doxazosina) são mais eficazes que os diuréticos (representados pela clortalidona) na prevenção de eventos fatais e não-fatais de doença arterial coronária e outros eventos cardiovasculares. Foram selecionados 42.418 pacientes com pressão arterial (PA) elevada e pelo menos um fator de risco adicional. A clortalidona mostrou-se igualmente eficaz na prevenção do infarto agudo do miocárdio fatal e não-

fatal. Entretanto, a clortalidona foi mais eficaz na prevenção de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) quando comparada ao anlodipino e mais eficaz na prevenção de ICC e acidente vascular cerebral (AVC) que o lisinopril.

Outros estudos, ainda, testaram a clortalidona em associação ou em monoterapia, como o Veterans Affairs Cooperative Study, Physician Health Study, HDFP, MRFIT, SHEP e TOMHS, entre outros. Apesar de alguns autores sugerirem que a clortalidona e a HCTZ são 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 2 horas, pico de ação em 4 a 6 horas, meia-vida de 6 a 9 horas e duração média de 12 horas. A clortalidona, após dose única, tem início de ação em 2 a 3 horas, pico de ação em 2 a 6 horas, meia-vida de 40 horas e duração média de 24 a 48 horas. Apesar de a meia-vida da HCTZ sugerir que esta devesse ser prescrita duas vezes ao dia, alguns estudos demonstraram que a sua resposta farmacodinâmica é maior do que a prevista pela meia-vida.

Pequenos estudos compararam o efeito anti-hipertensivo da HCTZ e da clortalidona, e a maioria deles utilizou doses acima das utilizadas hoje. Mais recentemente, Ernst *et al.* realizaram estudo clínico randomizado, cruzado e mono-cego. Os pacientes utilizaram HCTZ (dose inicial de 25 mg e aumento mandatório para 50 mg) ou clortalidona (dose inicial de 12,5 mg e aumento mandatório para 25 mg) durante oito semanas e, após quatro semanas de intervalo, cruzaram para o tratamento oposto. Realizou-se monitorização ambulatorial da PA anteriormente e ao final de cada período de tratamento. Durante o estudo, 24 pacientes hipertensos sem tratamento (PA sistólica 140-179 mmHg ou diastólica 90-109 mmHg) concluíram as duas fases do estudo.

A PA sistólica no período de 24 horas reduziu $12,4 \pm 1,8$ mmHg com a clortalidona e $7,4 \pm 1,7$ mmHg com HCTZ, porém sem significância estatística. Durante o período do sono, a clortalidona reduziu a PA sistólica em $13,5 \pm 1,9$ mmHg e a HCTZ reduziu $6,4 \pm 1,8$ mmHg ($p = 0,009$). Não houve diferença na PA de consultório ao final de oito semanas nem em relação à

ocorrência de hipopotassemia. Esse estudo comprovou que a clortalidona, com a metade da dose da HCTZ, possui maior potência e período de ação mais prolongado que a HCTZ.

Essas diferenças entre a HCTZ e a clortalidona foram discutidas recentemente na Diretriz de Hipertensão Arterial Refratária. Nessa publicação, recomenda-se que se deve preferir o uso da clortalidona em pacientes portadores de hipertensão arterial refratária.

Apesar das evidências em favor da clortalidona, a HCTZ continua sendo o diurético tiazídico mais comum utilizado na prática clínica. Essa diferença 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.

REFERÊNCIAS

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-26.
3. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004;43:4-9.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
5. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
6. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension* 2006;47:321-2.