



Alternativas Terapêuticas ao uso da Hidroclorotiazida em Pacientes Diabéticos e Hipertensos

Caio Escarião de Oliveira¹; Milena Nunes Alves de Sousa²

Resumo: O objetivo deste estudo é analisar na literatura o uso de hidroclorotiazida em diabéticos e hipertensos, observar seus possíveis efeitos negativos no perfil metabólico e encontrar alternativas terapêuticas. Realizou-se revisão integrativa da literatura; foram respeitadas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e dos objetivos; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição dos estudos selecionados e dos dados extraídos dos artigos; análise crítica e discussão dos resultados; apresentação da revisão. A pergunta norteadora foi a seguinte: Quais os efeitos positivos na retirada da hidroclorotiazida em pacientes com Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial Sistêmica? No universo de trabalhos analisados, evidenciou-se que o uso da hidroclorotiazida altera o perfil metabólico dos pacientes, principalmente na população diabética. É fundamental um bom controle pressórico desta população, diminuindo ao máximo os efeitos metabólicos das medicações. Estratégias de troca e/ou de associação de diuréticos devem estar presentes no raciocínio clínico do médico.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida, Diabetes Mellitus, Hipertensão, Tratamento Farmacológico.

Therapeutic Alternatives to the use of Hydrochlorothiazide in Diabetic and Hypertensive Patients

Abstract: The aim of this study is to analyze in the literature the use of hydrochlorothiazide in diabetics and hypertensive patients, to observe its possible negative effects on the metabolic profile and to find therapeutic alternatives. An integrative literature review was carried out; the following steps were respected: establishment of the hypothesis and objectives; establishment of inclusion and exclusion criteria for articles; definition of selected studies and data extracted from articles; critical analysis and discussion of results; presentation of the review. The guiding question was: What are the positive effects on hydrochlorothiazide withdrawal in patients with Diabetes Mellitus and Systemic Arterial Hypertension? In the universe of studies analyzed, it was shown that the use of hydrochlorothiazide alters the metabolic profile of patients. Good pressure control and reducing the metabolic effects of medications are essential. Exchange and / or association strategies for diuretics must be present in practice.

Keywords: Hydrochlorothiazide; Diabetes Mellitus; Hypertension; Drug therapy.

¹ Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba. Pós-graduando em Residência de Medicina de Família e Comunidade pelo Centro Universitário de Patos - UniFIP. caioescario@gmail.com;

² Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Campina Grande. Pós-Doutorado em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca. Docente pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos, Paraíba, Brasil. milenanunes@fiponline.edu.br.

Introdução

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM) são doenças crônicas que têm alta prevalência no Brasil e no mundo (LESSA, 1998). São frequentemente associadas entre si, aumentando a morbimortalidade dos pacientes e dobrando o Risco Cardiovascular (RCV) dos indivíduos acometidos (MALACHIAS *et al.*, 2016)

Por si só, o paciente diabético hipertenso apresenta alto RCV, o que implica em tratamento medicamentoso com duas ou mais classes de anti-hipertensivos (ACCORD STUDY GROUP, 2010). Frequentemente, pelo efeito renoprotetor, as medicações que agem modulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona são escolhidas para serem associadas a outras classes (BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION *et al.*, 2003).

Para essa população o alvo pressórico é mais estrito, sendo o alvo para Pressão Arterial Sistólica (PAS) 120~130 mmHg e Pressão Arterial Diastólica 70~80 mmHg. Logo, urge o acompanhamento ambulatorial desses pacientes, para um ajuste preciso da medicação e avaliação dos parâmetros laboratoriais (MALACHIAS *et al.*, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2018).

Dentre as medicações para tratamento da HAS, está a hidroclorotiazida (HCTZ), que frequentemente é utilizada em associação a um Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou a um Bloqueador do Receptor da Angiotensina 2 (BRA) (KARASHIMA *et al.*, 2016). Sabe-se do potencial de alteração do perfil metabólico, pelo uso da HCTZ, sendo evidenciado em estudos que tinham a proposta de avaliarem medicações em monoterapia ou associação para controle da HAS (PEPINE *et al.*, 2003; JULIUS *et al.*, 2004; WILCOX, 1999).

Demonstrou-se que a hipocalcemia está relacionada com aumento da resistência insulínica no indivíduo hipertenso, o que altera negativamente o perfil metabólico do paciente (TUCK, 1990), isso explica o possível mecanismo de ação pelo qual o uso da HCTZ acarretaria tais efeitos, já que a medicação depleta potássio do corpo (WILCOX, 1999).

A partir do exposto, tem-se que a HCTZ pode ser inadequada para o tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos.

Este trabalho tem como objetivo analisar na literatura o uso de hidroclorotiazida (HCTZ) em pacientes diabéticos e hipertensos, com objetivo de ver seus possíveis efeitos negativos no perfil metabólico e achar alternativas terapêuticas.

Metodologia

Para a construção desta revisão integrativa foram respeitadas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e dos objetivos; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição dos estudos selecionados; e dos dados extraídos dos artigos; análise crítica e discussão dos resultados; apresentação da revisão.

A pergunta norteadora desta revisão, foi a seguinte: Quais os efeitos positivos na retirada da hidroclorotiazida em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)?

Para a seleção dos artigos foram usadas as seguintes bases: Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED). Os artigos incluídos no presente estudo foram selecionados a partir da pergunta norteadora e dos critérios de inclusão/exclusão. Utilizou-se os seguintes descritores validados pelo MESH e DeCS: Diabetes Mellitus (*Diabetes Mellitus*), Hipertensão (*Hypertension*), Hidroclorotiazida (*Hydrochlorothiazide*), Tratamento Farmacológico (*Drug Therapy*).

Os critérios definidos para inclusão dos artigos foram: artigos publicados em inglês e português, com resumos disponíveis nas bases selecionadas para pesquisa, entre os anos de 2010-2020, com foco em pacientes com DM e/ou HAS, excluindo-se estudos com pacientes com doenças sistêmicas graves, doença coronariana isquêmica ativa, hepatopatias crônicas e doenças disabsortivas.

Os artigos incluídos no presente estudo foram selecionados a partir da pergunta norteadora e dos critérios de inclusão/exclusão. Utilizou-se os seguintes descritores já citados. Excluiu-se os artigos repetidos nas bases, permanecendo uma só vez. O método de seleção dos artigos está descrito no Quadro 1.

Quadro 1: Seleção dos Artigos

Base de Dados	DeCS/MESH	Identificados entre 2010 e 2020 (n)	Selecionados para Revisão Integrativa, após leitura integral (n)
BVS	(Tratamento farmacológico) AND (hidroclorotiazida) AND (Diabetes Mellitus) AND (Hipertensão)	90	4
PUBMED	(<i>Drug Therapy</i>) AND (<i>Hydrochlorothiazide</i>) AND (<i>Diabetes Mellitus</i>) AND (<i>Hypertension</i>)	137	1

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020

Resultados

A partir de análise crítica dos artigos selecionados, extraíram-se dados que corresponderam satisfatoriamente à pergunta norteadora. Para síntese da análise, foi construído o Quadro 2 contendo as seguintes informações: Autores/ano; Título do artigo; Base de dados; Revista; Idioma; País, Método; População do estudo; Principais achados.

Quadro 2: Caracterização geral dos estudos selecionados

Autor/ Ano	Título do Artigo	Base de Dados	Revista	Idio ma	País	Método	População do estudo
Derosa et. al (2018)	A randomized, double-blind clinical trial of canrenone vs hydrochlorothiazide in addition to angiotensin IIreceptor blockers in hypertensive type 2 diabetic patients	BVS	Drug design, development and therapy	Inglês	Itália	Ensaio clínico, duplo cego, randomizado	Diabéticos tipo 2 hipertensos
Karashi ma et. al (2016)	Angiotensin II receptor blocker combined with eplerenone or hydrochlorothiazide for hypertensive patients with diabetes mellitus	BVS	Clinical and Experimental Hypertension	Inglês	Japão	Estudo controlado randomizado	Diabéticos tipo 2 com hipertensão arterial essencial
Lin et. al (2016)	Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs	BVS	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Inglês	Mun- do	Meta-análise de Ensaios Clínicos Randomizados	Diabéticos tipo 2 com hipertensão

Derosa et. al (2015)	Comparison of the effects of barnidipine+losartan compared with telmisartan+hydrochlorothiazide on several parameters of insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus	BVS	Hypertension Research	Inglês	Itália	Estudo controlado do randomizado, duplo-cego, multicêntrico	Diabéticos tipo 2 com hipertensão leve-moderada
Brown et. al (2016)	Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial	PubMED	The Lancet Diabetes & endocrinology	Inglês	Reino Unido	Ensaio clínico, grupo-paralelo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes hipertensos com ao menos um componente da síndrome metabólica e sem diabetes

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020

A apresentação dos resultados e dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, de maneira a possibilitar o leitor a avaliar criticamente os dados encontrados na literatura, alcançando, assim, o objetivo de contribuir para a prática médica. Foram evidenciados no Quadro 3, os principais achados de cada artigo. Nota-se que em todos os artigos (n=5, 100%), o uso da HCTZ trouxe uma piora ao perfil metabólico dos participantes das pesquisas.

Quadro 3: Principais achados dos artigos

Autores/Ano	Principais achados
Derosa et. Al (2018)	A canrenona (antagonista da aldosterona) quando comparada com a hidroclorotiazida, se apresenta como uma droga que melhora o perfil metabólico do paciente com HAS e DM, se mostrando superior nessa população. Ambas as drogas não se diferenciam quanto ao controle pressórico, atingindo seu alvo satisfatoriamente.
Karashima et. Al (2016)	A terapia combinada candesartana+eplerenona (antagonista da aldosterona) quando comparada com candesartana+hidroclorotiazida

	mostrou resultado semelhante no controle pressórico de pacientes com HAS e DM. Porém, a terapia que usa a eplerenona apresentou benefícios no perfil metabólico, enquanto a com hidroclorotiazida piorou os níveis de hemoglobina glicada.
Lin et. Al (2016)	Terapias com hidroclorotiazida alteram o perfil metabólico dos pacientes com HAS e DM não-insulino-dependente, seja com Bloqueadores dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina.
Derosa et. Al (2015)	A associação de barnidipina (bloqueador de canal de cálcio) com losartana (bloqueador de receptor da angiotensina) demonstrou melhora da resistência insulínica em pacientes com HAS e DM2 quando comparado com a associação de telmisartana (bloqueador de receptor da angiotensina) com hidroclorotiazida.
Brown et. Al (2016)	A associação entre amilorida e hidroclorotiazida demonstrou benefícios em relação ao perfil metabólico quando comparada à monoterapia de hidroclorotiazida.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020

Discussão

O paciente diabético e hipertenso precisa de um controle mais estrito da pressão arterial por apresentar um maior RCV (MALACHIAS *et al.*, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2018). De acordo com Derosa *et al.* (2015) os indivíduos que necessitam de terapia combinada se beneficiam, metabolicamente falando, da associação sem a HCTZ, o que impacta diretamente na progressão do DM nos mesmos. Já em 2018, Derosa *et al.* evidenciaram que o uso da canerona, um antagonista da aldosterona, se mostrou melhor que a HCTZ em relação ao perfil metabólico; ao passo que a primeira medicação melhora o perfil metabólico do usuário, sem perder seu poder anti-hipertensivo, sendo assim uma opção de diurético em diabéticos.

Karashima *et al.* (2016) também já demonstraram que o uso de um antagonista da aldosterona traz mais benefícios ao paciente diabético e hipertenso, pois a terapia com a eplerenona associada a IECA ou BRA é igualmente eficaz a terapias com a HCTZ em relação ao controle pressórico, mas também trazendo o benefício de melhorar o perfil metabólico do paciente.

Realizou-se revisão sistemática que pesquisou os possíveis efeitos negativos da terapia combinada com HCTZ, concluindo-se que o uso do tiazídico realmente piora o perfil metabólico do paciente (LIN *et al.*, 2016).

Sabe-se que os efeitos negativos no perfil metabólico causados pela HCTZ são dose-dependentes, por isso deve-se usar doses baixas do fármaco para evitar a indução de DM em pacientes que não tenham comorbidade (PEPINE *et al.*, 2003). Brown e colaboradores estudaram o efeito de se combinar a HCTZ com a amilorida, que é um diurético poupador de potássio. Foi visto que o efeito sobre o balanço do potássio sérico ocasionado pela associação foi benéfico para o perfil metabólico, pois não houve repercussão negativa, principalmente na tolerância à glicose (BROWN *et al.*, 2016).

Conclusão

O presente estudo encontra limitação pelo número de publicações sobre o tema, e é sugerido que novas pesquisas sejam feitas acerca do tratamento dessa população específica, para que o tratamento do hipertenso diabético seja o mais eficaz possível com o mínimo de efeitos indesejáveis, permitindo um bom controle pressórico e glicêmico.

O uso da HCTZ, por si só, piora o perfil metabólico do paciente, principalmente nos diabéticos. A substituição da HCTZ por um diurético antagonista da aldosterona se mostrou eficaz. Tem-se como opção o uso combinado de HCTZ com amilorida, que por não depletar o potássio tem efeito positivo para o paciente. Deve-se ressaltar que os cuidados com o paciente hipertenso e diabético na atenção primária são essenciais para a prevenção de eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. É papel do médico de família e comunidade fazer os ajustes de medicação para tais indivíduos, buscando uma melhor qualidade de vida para os mesmos, contribuindo para um melhor funcionamento do sistema público de saúde.

Referências

ACCORD STUDY GROUP. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 17, p. 1575-1585, 2010.

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION *et al.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *The Lancet*, v. 362, n. 9395, p. 1527-1535, 2003.

BROWN, M. J. *et al.* Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group,

double-blind randomised phase 4 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, v. 4, n. 2, p. 136-147, 2016.

DEROSA, G. et al. Comparison of the effects of barnidipine+ losartan compared with telmisartan+ hydrochlorothiazide on several parameters of insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Hypertension Research*, v. 38, n. 10, p. 690-694, 2015.

DEROSA, G. et al. A randomized, double-blind clinical trial of canrenone vs hydrochlorothiazide in addition to angiotensin II receptor blockers in hypertensive type 2 diabetic patients. *Drug design, development and therapy*, v. 12, p. 2611, 2018.

JULIUS, S. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*, v. 363, n. 9426, p. 2022-2031, 2004.

KARASHIMA, S. et al. Angiotensin II receptor blocker combined with eplerenone or hydrochlorothiazide for hypertensive patients with diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Hypertension*, v. 38, n. 7, p. 565-570, 2016.

LESSA, I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis. *Editora Hucitec*, v. 114, 1998.

LIN, J. J. et al. Hydrochlorothiazide hypertension treatment induced metabolic effects in type 2 diabetes: a meta-analysis of parallel-design RCTs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 20, n. 13, p. 2926-46, 2016.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 8-Hipertensão e Condições Clínicas Associadas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 107, n. 3, p. 44-48, 2016.

PEPINE, C. J. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama*, v. 290, n. 21, p. 2805-2816, 2003.

TUCK, M. L. Metabolic considerations in hypertension. *American journal of hypertension*, v. 3, n. 10_Pt_2, p. 355S-365S, 1990.

WILCOX, C. S. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Seminars in nephrology*. p. 557-568, 1999.

WILLIAMS, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, v. 39, n. 33, p. 3021-3104, 2018.

Como citar este artigo (Formato ABNT):

OLIVEIRA, Caio Escarião de; SOUSA, Milena Nunes Alves de . Alternativas terapêuticas ao uso da hidroclorotiazida em pacientes diabéticos e hipertensos. *Id on Line Rev.Mult. Psic.*, Fevereiro/2021, vol.15, n.54, p. 65-72. ISSN: 1981-1179.

Recebido 21/12/20;

Aceite 26/12/20.