

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica: uma revisão de literatura integrativa sobre Hidroclorotiazida vs Clortalidona

Treatment of systemic arterial hypertension: an integrative literature review about Hydrochlorothiazide vs Chlortalidone

Tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica: una revisión integrativa de la literatura sobre Hidroclorotiazida vs Clortalidona

Recebido: 08/08/2022 | Revisado: 13/07/2022 | Aceito: 14/08/2022 | Publicado: 23/08/2022

Yan Santiago Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8435-8955>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: yan.nascimento@upe.br

Yago Santiago Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-0780>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: yago.santiagonascimento@upe.br

Leticia Maria Rendall Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-0780>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: leticia.rendall@upe.br

Cícero Pereira Cunha Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1234-0582>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: Cícero.pereiracunha@upe.br

Caio Roberto Alexandre Cavalcante dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0691-8579>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: caio.cavalcante@upe.br

Arthur Souza Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-208X>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: arthur.smenezes@upe.br

Ricardo Ferreira dos Santos Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-2760>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: dr.ricjunior80@gmail.com.br

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura integrativa buscando analisar as principais diferenças no uso da Hidroclorotiazida vs Clortalidona, afim de entender se algum medicamento se sobrepõe sobre o outro. *Metodologia:* Foi realizada uma revisão de literatura integrativa, analisando-se artigos desde janeiro de 2010 até junho de 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Europe PMC, Lilacs e SciELO. Os descritores utilizados foram “Clortalidona”, “Hidroclorotiazida” e “Hipertensão”, de acordo com o DeCS, abrangendo ao final 31 artigos. *Resultados:* Diversos estudos apontam para o efeito mais intenso da clortalidona sobre a hidroclorotiazida, mas ressaltam que o primeiro possui maiores efeitos adversos, como hipocalemia e hiponatremia. Algumas pesquisas trazem que o uso da clortalidona sobre a hidroclorotiazida trouxe uma redução de risco cardiovascular de aproximadamente 18%, sendo um resultado bastante debatido na literatura por ser fruto de meta-análise indireta. *Conclusão:* A literatura ainda diverge quanto ao uso da clortalidona sobre a hidroclorotiazida, necessitando de mais estudos conclusivos sobre o efeito direto comparativo entre as duas drogas. Os dados da literatura convergem que a clortalidona tem um efeito mais intenso que a hidroclorotiazida, trazendo, no entanto, mais efeitos adversos para o paciente, como hipercalemia, por exemplo.

Palavras-chave: Clortalidona; Hidroclorotiazida; Hipertensão.

Abstract

Objective: To carry out an integrative literature review seeking to analyze the main differences in the use of Hydrochlorothiazide vs Chlortalidone, in order to understand whether any drug overlaps the other. *Methodology:*

This integrative literature review was carried out, analyzing articles from January 2010 to June 2022, in Portuguese, English and Spanish in the following databases: MEDLINE via PubMed, Europe PMC, Lilacs and SciELO. The descriptors used were “Chlorthalidone”, “Hydrochlorothiazide” and “Hypertension”, according to the DeCS, covering 31 articles at the end. *Results:* Several studies point to a more intense effect of chlorthalidone on hydrochlorothiazide, but emphasize that the former has greater adverse effects, such as hypokalemia and hyponatremia. Some studies show that the use of chlorthalidone over hydrochlorothiazide brought about a reduction in cardiovascular risk of approximately 18%, a result that has been much debated in the literature as it is the result of an indirect meta-analysis. *Conclusion:* The literature still differs regarding the use of chlorthalidone over hydrochlorothiazide, requiring further conclusive studies on the direct comparative effect between the two drugs. Literature data converge that chlorthalidone has a more intense effect than hydrochlorothiazide, bringing, however, more adverse effects to the patient, such as hyperkalemia, for example.

Keywords: Chlorthalidone; Hydrochlorothiazide; Hypertension.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión integrativa de la literatura buscando analizar las principales diferencias en el uso de Hidroclorotiazida vs Clortalidona, con el fin de comprender si algún fármaco se superpone al otro. *Metodología:* Se realizó una revisión integrativa de la literatura, analizando artículos desde enero de 2010 hasta junio de 2022, en portugués, inglés y español en las siguientes bases de datos: MEDLINE vía PubMed, Europe PMC, Lilacs y SciELO. Los descriptores utilizados fueron “Clortalidona”, “Hidroclorotiazida” e “Hipertensión”, según el DeCS, cubriendo al final 31 artículos. *Resultados:* Varios estudios apuntan a un efecto más intenso de la clortalidona sobre la hidroclorotiazida, pero destacan que la primera tiene mayores efectos adversos, como hipopotasemia e hiponatremia. Algunos estudios muestran que el uso de clortalidona sobre hidroclorotiazida produjo una reducción del riesgo cardiovascular de aproximadamente un 18%, resultado que ha sido muy debatido en la literatura al ser el resultado de un metaanálisis indirecto. *Conclusión:* La literatura aún difiere en cuanto al uso de clortalidona sobre hidroclorotiazida, lo que requiere más estudios concluyentes sobre el efecto comparativo directo entre los dos fármacos. Los datos de la literatura convergen en que la clortalidona tiene un efecto más intenso que la hidroclorotiazida, trayendo, sin embargo, más efectos adversos para el paciente, como la hiperpotasemia, por ejemplo.

Palabras clave: Clortalidona; hidroclorotiazida; Hipertensión.

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é causa de cardiopatia hipertensiva e fator de risco principal para doenças relacionadas à aterosclerose e trombose, principalmente exteriorizadas por acometimento isquêmico cardíaco, vascular periférico, renal e cerebral. Além disso, pacientes hipertensos em fases mais precoces da vida podem desenvolver alguns déficits cognitivos (doença de Alzheimer e demência vascular e senil), bem como maculopatia degenerativa da senilidade e estenose aórtica (Fuchs, 2016). A doença afeta atualmente cerca de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo, com a projeção de aumentar para 1.56 bilhões até 2025, dado o envelhecimento da população. No mundo inteiro, aproximadamente 17 milhões de mortes por ano estão relacionadas a alguma doença cardiovascular, sendo mais da metade dos casos devido a complicações resultantes da hipertensão (Filipova et al., 2020). Por definição, hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica não transmissível definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se, nesse sentido, de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial, a HAS é caracterizada quando o paciente apresenta pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (Barroso et al., 2021). Segundo a Diretriz publicada pelo *American College of Cardiology* (ACC) e *American Heart Association* (AHA), a hipertensão grau 1 seria aquela em que o paciente apresenta PAS entre 130-139mmHg e/ou PAD entre 80-89 (Flack & Adekola, 2020). As duas diretrizes, nesse sentido, divergem no que acreditam ser o grau 1 da HAS.

Diversas meta-análises de estudos observacionais demonstram que o risco de morte cardiovascular aumenta continuamente a partir de 75mmHg de pressão diastólica usual e de 115mmHg de pressão sistólica usual, dobrando a cada 10mmHg no primeiro caso e a cada 20mmHg no segundo caso (Filipova et al., 2020). O risco relativo decorrente da elevação

da PA acompanha um aumento progressivo do risco absoluto, pois acumulam os riscos basais hipertensão é uma síndrome complexa com múltiplas consequências hemodinâmicas, neuroendócrinas e metabólicas. As metas de tratamento na hipertensão são de melhorar o controle da pressão arterial, além de reduzi-la (Dineva et al., 2019). O tratamento não farmacológico da HAS é indicado para toda pessoa, buscando um controle da pressão arterial, bem como diminuindo seu risco cardiovascular. Diversas são as estratégias utilizadas para esse tipo de tratamento, possuindo maior eficiência sobre a redução da PA quando utilizadas de maneira combinada. Dentre elas: 1. Perda de peso e gordura corporal (redução aproximada de 5mmHg); 2. Dieta saudável seguindo o padrão DASH (redução aproximada de 11mmHg); 3. Dieta hipossódica (redução aproximada de 5/6mmHg); 4. Atividade física (redução aproximada de 5/8mmHg) (Flack & Adekola, 2020).

O tratamento medicamentoso possui como objetivo primordial o tratamento anti-hipertensivo. A redução da PA é a primeira meta, com o objetivo de reduzir desfechos CV e mortalidade associados à HAS. Dessa forma, o tratamento com medicamentos pode ser iniciado com monoterapia ou com combinação de fármacos utilizando como classes preferenciais no tratamento monoterápico: Bloqueadores de canais de cálcio (BCC), Inibidores do receptor da angiotensina (IECA), Bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e diuréticos tiazídicos. É ainda citado que os betabloqueadores podem ser considerados como fármaco inicial em situações específicas como em doença isquêmica crônica (angina estável) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, por exemplo. Os diuréticos têm mecanismo de ação anti-hipertensiva relacionado principalmente a seus efeitos natriuréticos, com a diminuição do volume circulante e do volume extracelular (Barros et al., 2021). Os diuréticos são divididos em: 1. Diuréticos de alça, que atuam diminuindo a reabsorção de Na⁺ no ramo espesso da Alça de Henle, por inibir o sistema de cotransporte Na⁺-K⁺-2Cl⁻ que se localiza na membrana apical do túbulo renal; 2. Poupançadores de potássio, que inibem a reabsorção de Na⁺, reduzindo seu intercâmbio com o K⁺ e, deste modo, diminuindo a eliminação de K⁺ pela urina; 3. Diuréticos Tiazídicos e similares, que atuam inibindo a reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal (Povoa F., & Povoa R., 2020). A Diretriz Brasileira de Hipertensão preconiza, dando predileção a clortalidona (CTLD) sobre a hidroclorotiazida (HCTZ), o uso de DIU tiazídicos (hidroclorotiazida) ou similares (clortalidona), em doses baixas no tratamento inicial da HAS, pois são mais suaves e com maior tempo de ação, reservando-se os DIU de alça às condições clínicas com retenção de sódio e água como a insuficiência renal e os DIU poupançadores de potássio para serem utilizados em associação, sendo a espironolactona geralmente o quarto medicamento a ser associado em pacientes com HAS resistente e refratária (Barroso et al., 2021).

2. Metodologia

Trata-se de um estudo caracterizado como uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que possibilita a identificação, síntese e a realização de uma análise ampla na literatura acerca de uma temática específica. Assim, algumas etapas foram seguidas na elaboração do artigo: (1) Delimitação do tema e construção da pergunta norteadora da pesquisa; (2) Análise da viabilidade de meta e critérios de inclusão/exclusão (3) Criação da estratégia de busca, definindo as plataformas de busca e registros prospectivos (4) Triagem dos estudos; (5) Execução da análise dos dados da literatura; (6) Classificação e análise das informações achadas em cada manuscrito; (7) apresentação dos resultados encontrados e (8) inclusão, análise crítica dos achados e síntese da revisão da literatura (Souza et al., 2010).

Para elaboração da pergunta norteadora deste estudo, utilizou-se a estratégia PICO (P – *population*, I- *intervention*, C – *comparison* e O – *outcome*) que em português significa população, intervenção, comparação e resultados esperados respectivamente. Esta estratégia é utilizada para sustentar ao que de fato a pergunta da pesquisa irá especificar, buscando fazer uma pergunta clara e objetiva como elemento chave imprescindível na implementação do projeto de pesquisa (Santos M., & Galvao M., 2014).

Assim, utilizando da estratégia PICO delineou-se da seguinte forma: P – População adulta acima de 18 anos, I- não se aplica, C- Comparação entre a Hidroclorotiazida e a Clortalidona, O – identificar as consequências no uso de cada um dos medicamentos.

Assim sendo, a presente revisão de literatura integrativa utilizou como pergunta norteadora: “Qual o melhor anti-hipertensivo para ser utilizado segundo os bancos de dados: A hidroclorotiazida ou a Clortalidona?”

Em seguida, para a construção deste trabalho, foram utilizados os idiomas português, inglês e espanhol na pesquisa das seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Europe PubMed Central* (Europe PMC), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PubMed). Para a busca complementar, utilizou-se a lista de referência dos artigos para expansão da pesquisa e consulta com profissionais da área.

Os estudos foram localizados a partir da busca avançada, realizada entre os meses de junho e julho de 2022, sendo que foram utilizados filtros de três idiomas (português, inglês, espanhol) e com data de publicação janeiro de 2018 até julho de 2022. Deste modo, optou-se por incluir publicações que englobassem a Hidroclorotiazida em comparação com a Clortalidona. Contudo, também foram selecionadas diretrizes brasileiras e americanas de hipertensão, para efeitos de contextualização e comparação. Além disso, na utilização da utilizou-se a lista de referência dos artigos para expansão da pesquisa, empregou-se artigos desde 2010, que permanecem com grande importância na literatura atual.

Para buscar os estudos científicos correspondentes aos objetivos desta RIL, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: (“HYDROCHLOROTHIAZIDE” AND “CHLORTALIDONE”). Os descritores foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH/PubMed), sendo eles: “Clortalidona”, “Hidroclorotiazida” e “Hipertensão”. Todos foram combinados entre si pelo os operadores booleanos AND e OR.

Foram utilizados como método de inclusão artigos completos disponíveis nas bases de dados definidas e com aprovação pela comunidade científica; com tempo de publicação entre 2010 a 2022; nos idiomas português, inglês e espanhol; informações complementares utilizando-se periódico *Research, Society and Development* e referência dos artigos para expansão da pesquisa como supracitados anteriormente que atendessem a pergunta norteadora. Foram revisadas meta-análises, artigos de revisão e estudos observacionais referentes a pacientes adultos em uso de Hidroclorotiazida ou Clortalidona. Foram excluídos manuscritos que não respeitaram objetivo do estudo e a pergunta norteadora; assim como os resultantes de publicações entre os anos inferiores a 2010, que estivessem na literatura cinzenta (publicações não catalogadas em formato impresso e eletrônico), que possuíam pequeno tamanho amostral e os que não descreveram a metodologia.

A Figura 1 e 2 foram feitas com a utilização de um software online de design gráfico “Canvas”. Os dados e layout obtidos no Quadro 1 foram obtidos a partir da utilização do aplicativo “Excel” e outros softwares de criação e design de planilha.

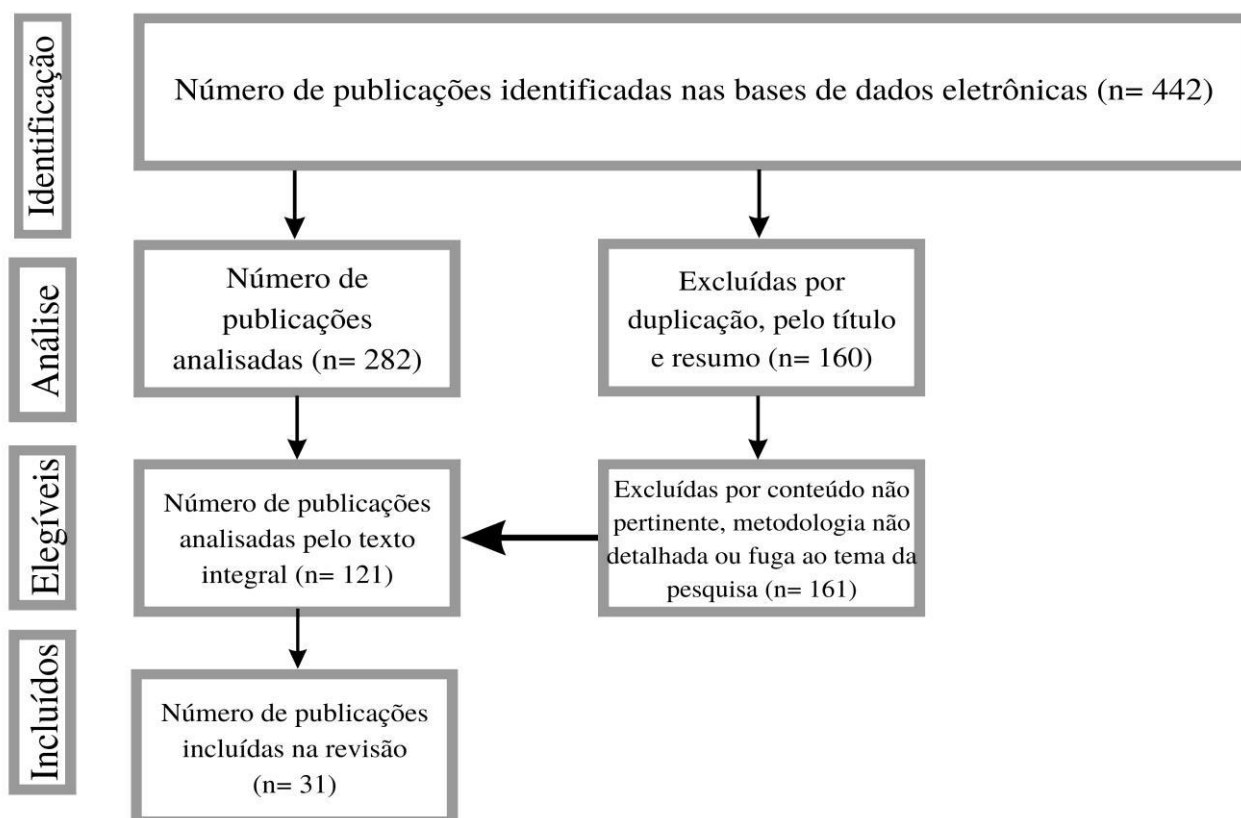
3. Resultados e Discussão

Os achados apontam para a necessidade de mais estudos diretos entre a hidroclorotiazida e clortalidona, necessitando de uma análise apurada dos custos x benefícios para cada caso, individualmente. A busca resultou na seguinte distribuição entre as publicações encontradas em cada base de dados: MEDLINE via PubMed (n=53), Europe PMC (n=383), SciELO (n=6), totalizando 442 publicações, aproximadamente. Em seguida, foram analisadas as publicações (n=282), depois excluídos os manuscritos duplicados pelo título e resumo (n=160). Posteriormente, a leitura na íntegra (n=121), de cada título e resumo com emprego dos critérios de inclusão (n=161). Após a leitura e avaliação final dos estudos, foram selecionados 31 manuscritos incluídos nessa revisão de literatura. Para sistematizar o processo seleção dos artigos utilizou-se a metodologia

empregada pela *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009).

As etapas deste processo estão descritas na forma de um fluxograma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos que constituíram a amostra.



Fonte: Autoria própria.

O Quadro 1 foi feito a partir da análise e revisão de 12 dos 30 artigos selecionados e utilizados ao longo do trabalho, selecionando-os baseado em seus principais achados, utilizando de planilha virtual como método para computação e organização dos dados.

Quadro 1 - Principais achados de alguns dos artigos selecionados.

Artigo, ano	Proposta	Principais achados
FUCHS, Flávio Damí. (2016).	Apresentar a relação entre diferentes medicamentos no tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica.	Não foi evidenciada superioridade dos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) em relação aos diuréticos, em particular a clortalidona.
MAHBOOB RAHMAN, M. D. (2015).	Apresentar qual diurético entre hidroclorotiazida e clortalidona deveria ser a principal escolha no tratamento da HAS.	Visando uma melhor escolha do medicamento para o paciente, entre hidroclorotiazida e clortalidona, devem ser analisadas as importantes diferenças farmacológicas, de potência e frequência de efeitos adversos entre as duas drogas.

MEYER, Juan Cruz López. (2013).	Apresentar se há evidências que apoiem o uso da hidroclorotiazida frente à clortalidona.	Na população idosa, a hidroclorotiazida pode ser uma opção favorável à clortalidona, visto que esta segunda apresenta um maior número de efeitos adversos e de admissão hospitalar, sem alterar a taxa de eventos vasculares em relação à primeira.
FILIPOVA, Elena et al. (2020).	Apresentar qual diurético, entre hidroclorotiazida e clortalidona, é uma melhor alternativa na combinação com bloqueadores de receptores de angiotensina no tratamento da HAS.	A análise sugere que, como a clortalidona possui maior eficácia na diminuição da pressão arterial, deve ser evidenciada como uma importante alternativa ao uso da hidroclorotiazida, assim como uma opção para doses fixas com BRA.
PÓVOA, Fernando Focaccia; PÓVOA, Rui. (2020).	Apresentar se existem diferenças entre os diuréticos tiazídicos.	Os diuréticos tiazídicos são muito diferentes, tanto em níveis variados de redução da pressão arterial quanto aos efeitos adversos.
DORSCH, Michael P. et al. (2011).	Apresentar uma comparação entre clortalidona e hidroclorotiazida relacionada à redução de eventos cardiovasculares.	O estudo demonstra que, quando as duas drogas são comparadas, a clortalidona reduz eventos cardiovasculares mais do que a hidroclorotiazida, sugerindo que a clortalidona pode ser a escolha mais adequada para hipertensão em pacientes de alto risco de eventos cardiovasculares.
DHALLA, Irfan A. et al. (2013).	Apresentar uma comparação entre eficácia e segurança da hidroclorotiazida e da clortalidona em adultos mais velhos.	Em adultos mais velhos, a clortalidona não foi associada com uma menor incidência de eventos cardiovasculares adversos ou morte, quando comparada à hidroclorotiazida.
SPRINGER, Karyn. (2015).	Apresentar se a clortalidona é mais eficaz que a hidroclorotiazida para o tratamento de hipertensão.	A clortalidona promove uma maior redução na pressão arterial quando comparada à hidroclorotiazida, porém é associada com maiores quedas no nível sérico de potássio.
SATO, Koichi et al. (2010)	Apresentar comparação da clortalidona com a triclormetiazida sob tratamento com canal bloqueador de cálcio e bloqueador do receptor de angiotensina 2.	O tratamento com clortalidona é superior ao com triclormetiazida em termos de abaixamento da pressão sanguínea e efeitos antioxidantes na hipertensão essencial humana sob tratamento com uma combinação de canal bloqueador de cálcio e um bloqueador do receptor de angiotensina 2.
WOODMAN, Ryan; BROWN, Christina; LOCKETTE, Warren. (2010)	Apresentar diferentes efeitos da clortalidona em comparação aos outros diuréticos.	Clortalidona parece ter significativos efeitos pleiotrópicos não necessariamente demonstrados por outros diuréticos, como agregação plaquetária, angiogênese e permeabilidade vascular.
SASEEN, Joseph J.; GHUSHCHYAN, Vahram; NAIR, Kavita V. (2015)	Apresentar a comparação da eficácia clínica da hidroclorotiazida e clortalidona.	Os dados mostram que melhores reduções da pressão sanguínea foram alcançadas com o uso de clortalidona do que com hidroclorotiazida. Logo, clínicos podem ficar confiantes da eficácia anti-hipertensiva esperada quando prescrevem clortalidona ao invés de hidroclorotiazida em pacientes com hipertensão.
DINEVA, Stela et al. (2021)	Apresentar como deve-se receitar hidroclorotiazida e clortalidona na prática clínica, comparando uma com a outra.	Clortalidona e hidroclorotiazida devem ser consideradas intercambiáveis e a clortalidona deve ser mais largamente aplicada na prática clínica.

Fonte: Autores.

Hidroclorotiazida vs Clortalidona

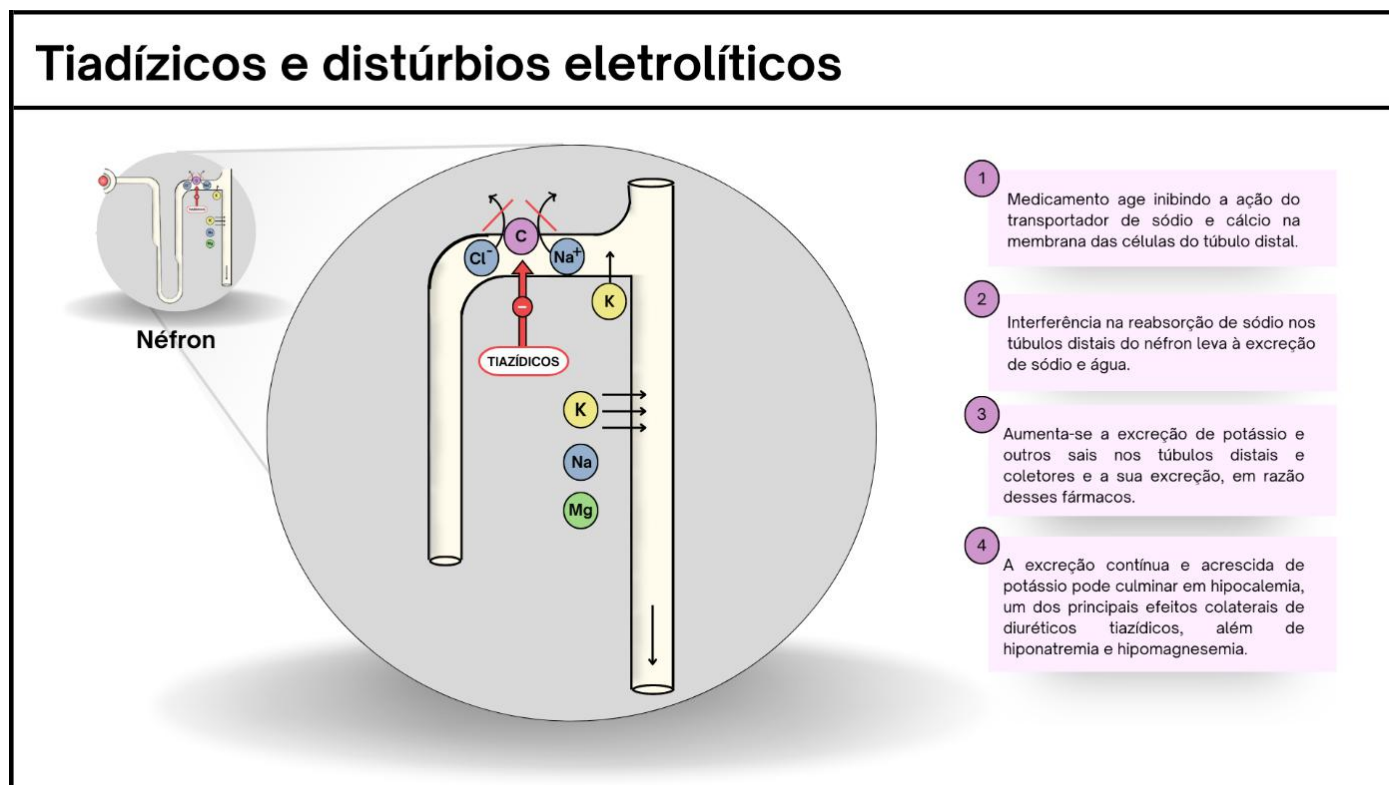
A diretriz brasileira de hipertensão considera que a Clortalidona deve ser utilizada em pacientes com HAS em preferência sobre a hidroclorotiazida, tomando como base a comparação dose a dose e sua meia-vida mais prolongada. É dito,

também, que é esperado pelo efeito diurético mais intenso a maior frequência de efeitos adversos, particularmente distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos. É recomendada a dose de 12,5-25mg de clortalidona na frequência de uma vez ao dia, enquanto de hidroclorotiazida de 25-50mg com a mesma frequência, relatando que doses mais elevadas dos tiazídicos e similares aumentam o efeito diurético, sem necessariamente adicionar ação anti-hipertensiva. É trazido, ainda, que o uso correto de DIU é essencial no tratamento da hipertensão arterial resistente, sendo a clortalidona (25mg/dia) ou a indapamida (1,5mg/dia) as drogas de escolha, desde que haja um ritmo de filtração glomerular estimado superior a 30mL/min. A diretriz finaliza esse assunto trazendo que não há dados definitivos que sustentem a preferência da clortalidona para o tratamento anti-hipertensivo do indivíduo com função renal preservada, mas que pode ser utilizada quando se desejar um efeito diurético mais intenso (Barroso et al., 2021).

O MRFIT é o primeiro estudo a sugerir superioridade de clortalidona sobre a hidroclorotiazida. Resultados do MRFIT mostram que substituir hidroclorotiazida por clortalidona pode minimizar riscos de doença cardíaca coronariana. Esse estudo sugeriu que a mortalidade era maior nos pacientes tratados com hidroclorotiazida do que daqueles tratados por clortalidona. Dorsch et al., conduziram uma análise de coorte retrospectiva de MRFIT e concluiu que, depois de um período de 6 anos, eventos cardiovasculares eram menos frequentes no grupo CTLD: 21% abaixo em relação ao grupo com HCTZ ($p = 0.0016$). Essa estimativa foi confirmada por uma network de meta-análises que declarou CTLD como melhor para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com hipertensão, reduzindo-os em 21% (Dineva et al., 2020) (Rousch et al., 2012). No entanto, segundo Filipova et al., outros estudos de coorte não encontraram associação entre a redução de eventos cardiovasculares e uso de CTLD, enquanto simultaneamente demonstram um aumento no número de casos de distúrbios eletrólíticos, especificamente hipocalemia. (Filipova et al., 2020). É citado também que a CTLD é entre 1.5 a 2 vezes mais potente que HCTZ em uma proporção mg/mg, e possui uma meia-vida consideravelmente mais longa (45–60 h vs 8–15h) e duração de ação (48–72 h vs 16–24 h) depois de dosagem a longo-termo sendo concordante com a própria Diretriz Brasileira (Barroso et al., 2021) (Pareek et al., 2016) (Springer, 2015). A meta-análise finaliza trazendo que a hidroclorotiazida é o diurético mais utilizado, no entanto, a análise sugere que a clortalidona deve ser considerada como uma alternativa valiosa para a HCTZ (Filipova et al., 2020).

Segundo Hripcsak et al., não foram encontradas diferenças estatísticas em risco de IAM, falência cardíaca com hospitalização, derrame, ou resultado cardiovascular entre indivíduos recebendo clortalidona e hidroclorotiazida. No entanto, a clortalidona mostra um perfil de segurança diferente quando comparado com hidroclorotiazida, com resultados diferentes após correção para múltiplas hipóteses: clortalidona foi associada com risco aumentado para hipocalemia, hiponatremia, falência renal aguda, doença renal crônica, e diabetes mellitus tipo 2 (Hripcsak et al., 2020) (Van Vlijderveen et al., 2014). Clortalidona foi associada com um risco menor para aqueles diagnosticados com ganho de peso anormal. Esse estudo conclui que os dados disponíveis e os avanços mais recentes em estudos observacionais não dão suporte para o uso da clortalidona no lugar da hidroclorotiazida, visto que o uso da CTLD não estava associado com benefícios cardiovasculares quando comparado à HCTZ, além de estar associado a maiores riscos renais e desregulações hidroeletrólíticas (Hripcsak et al., 2020). A Figura 2 de autoria própria busca demonstrar o mecanismo que os Tiazídicos utilizam na redução da P.A:

Figura 2. Representação gráfica da ação dos Tiazídicos e seus distúrbios hidroeletrólíticos.



Fontes dos dados utilizados na imagem: Borelli, (2021).

Em um coorte prospectivo que incluiu 29.873 pacientes maiores de 66 anos de idade, que haviam sido hospitalizados por causas vasculares e que haviam sido prescritos diuréticos tiazídicos, no ano de 2013, não se observou diferenças significativas na taxa de mortalidade global e eventos vasculares entre o grupo que recebeu HCTZ e o que recebeu CTLD, além da incidência maior de efeitos adversos na clortalidona, em especial a hipocalcemia e hiponatremia (Dhalla et al., 2013) (Lopez Meyer, 2013). Nessa análise, é trazida que a diferença em eventos cardiovasculares entre os grupos tratados por clortalidona não foram estatisticamente significantes àqueles tratados com hidroclorotiazida. O estudo conclui que se dispõe de evidências suficientes que respaldam o uso da clortalidona sobre a hidroclorotiazida para o tratamento da hipertensão em adultos menores de 65 anos, entretanto, essa troca deve ser pensada em pacientes de maior idade por esse medicamento estar associado a mais efeitos adversos (Dhalla et al., 2013).

No entanto, através da comparação indireta dos resultados dos estudos por técnica de meta-análises em rede houveram resultados conflitantes: Um estudo (Pstaty et al., 2004) que incluiu 3 ensaios clínicos usando clortalidona e 3 usando diuréticos de baixa dose concluiu que os desfechos cardiovasculares são similares no uso das duas drogas. Em contraste, outro estudo (Rousch et al., 2012) que incluiu 6 ensaios clínicos que usaram CTLD e 3 que usaram HCTZ trouxe que a clortalidona é superior à hidroclorotiazida, podendo se estimar uma redução relativa de 21% nos eventos cardiovasculares a favor da clortalidona frente a hidroclorotiazida, com resultados semelhantes à análise de coorte retrospectiva da MRFIT, que usou um diferente desenho de estudo e uma população diferente. Uma hipótese para esse contraste nos estudos é a inclusão do ALLHAT (teste anti-hipertensivo e hipolipemiante para prevenir ataques cardíacos) e do ensaio ACCOMPLISH (Evitar eventos cardiovasculares através da combinação de terapia em pacientes que possuem HAS) (Dhalla et al., 2013). Outro estudo, de 2011, avaliando o uso dos dois medicamentos no idoso diz que o uso de clortalidona em idosos não esteve associada à diminuição de eventos cardiovasculares ou mortes do que a hidroclorotiazida, no entanto houveram mais efeitos adversos, em

particular a hipocalemia. Neste grande estudo, não foi encontrada uma diferença entre clortalidona e hidroclorotiazida nos idosos com relação a acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou morte. No entanto, percebeu-se que os pacientes tratados com clortalidona tinham aproximadamente 3 vezes mais chance de serem hospitalizados com hipocalemia e 1,7 vezes mais chances de serem hospitalizados com hiponatremia do que aqueles com hidroclorotiazida, convergindo com outros estudos (Dineva et al., 2019) (Tiago Longo et al., 2011).

Ainda, Dineva et al. indicaram que o tratamento com CTLD foi associado com maior redução da pressão sanguínea e maiores chances de atingir os valores de pressão arterial alvo do que o tratamento com HCTZ e toxicidade relacionada a efeitos metabólicos adversos podem se manifestar: hipocalemia, hiperglicemia, hiponatremia e/ou hiperuricemia. Dessa forma, é dito que não houve conclusão sobre prevalência de distúrbios eletrolíticos em um determinado medicamento ou sobre a segurança/riscos de cada um (Dineva et al., 2019). Outro estudo sugere que, em relação a potência anti-hipertensiva, os dados apontavam para a clortalidona sendo uma vez e meia a duas vezes mais potente que a hidroclorotiazida, precisando esta ser usada na dose de 37,5mg/dia para alcançar a mesma potência que a CTLD na dose de 12,5 a 25mg/dia. Apesar dos riscos mais baixos de efeitos colaterais metabólicos da HCTZ, esta revisão trouxe que a terapia com este medicamento foi associada com 18% a mais de eventos cardiovasculares, quando comparado com a CTLD (Póvoa F., & Póvoa R., 2020). No estudo de Saseen et al., é reforçado que a clortalidona é mais eficiente em reduzir a pressão arterial em doses mais baixas quando comparado a hidroclorotiazida, a partir de um estudo coorte que avaliou após 30 dias de prescrição dos medicamentos a redução da pressão arterial (Saseen et al., 2014). Além disso, Pareek et al., sugerem em seu estudo que o uso de HCTZ em dose de 12,5 mg por dia não reduziu significativamente a PA de 24 h após 12 semanas de monoterapia. Em contraste, a CTLD na baixa dose diária de 6,25 mg reduziu a PA de 24 h por 11,1/7,8 mm Hg. Assim, sempre que a eficácia anti-hipertensiva de HCTZ é avaliada por medição de PA no consultório, parece comparável ao da clortalidona e outras classes de drogas. Esta discrepância entre MAPA e PA de consultório indica que o HCTZ reduz a PA adequadamente durante o dia, quando os pacientes são vistos no consultório do médico, mas tem pouco ou nenhum efeito durante a noite e no início horas da manhã, ou seja, com a terapia com HCTZ, a hipertensão sustentada foi convertida em hipertensão mascarada. Portanto, avaliar a eficácia anti-hipertensiva de HCTZ apenas por medições de PA no consultório é enganoso e propenso a acalmar médicos e pacientes com uma falsa sensação de segurança (Pareek et al., 2016).

Em um ensaio clínico randomizado por Sato et al., que buscou avaliar o efeito antioxidativo dos diuréticos tiazídicos como tratamento adicional em pacientes com hipertensão tratados previamente por um BRA ou BCC, foi reforçado que a clortalidona resultou em uma maior redução de pressão do que a triclormetiazida, com resultados sugestivos que a clortalidona é superior à triclormetiazida nos pacientes com HAS essencial. É dito também que os diuréticos tiazídicos têm efeitos antioxidativos importantes, porém os efeitos da clortalidona são mais eficientes para diminuir os marcadores oxidativos. Ainda neste estudo randomizado, foi visto que 90% dos pacientes tratados com clortalidona atingiram a pressão sanguínea ideal depois das 24 horas, enquanto somente 20% dos tratados com triclormetiazida atingiram a pressão desejada. Concluiu-se nesse estudo que a adição de clortalidona é superior à de triclormetiazida em termos de diminuição da pressão sanguínea e de efeitos antioxidantes em humanos com hipertensão essencial sob tratamento com uma combinação de BCC e um BRA (Sato et al., 2010).

O estudo de Cooney et al., converge em dizer que a clortalidona tem efeitos benéficos na função endotelial e no estresse oxidativo. É dito, ainda, que o maior efeito da clortalidona na inibição da anidrase carbônica em relação à hidroclorotiazida pode conduzir a uma diminuição do pH intracelular e do próprio volume celular, onde esse efeito poderia explicar a inibição da função plaquetária pela clortalidona, contribuindo para o efeito benéfico dessa droga nos desfechos cardiovasculares. É enfatizado que o estudo não fez uma comparação direta entre hidroclorotiazida e clortalidona com os resultados na redução de eventos cardiovasculares futuros. É concluído no trabalho que existem importantes diferenças entre

HCTZ e CTLD na farmacologia, potência e frequência de efeitos metabólicos adversos, devendo os clínicos considerarem esses fatores antes de escolherem que diurético tiazídico o paciente deverá tomar. (Cooney et al., 2015) (Woodman et al., 2010) (Blowey, 2016).

Em outro estudo randomizado comparativo entre o uso de HCTZ e CTLD em diferentes raças, foi concluído que em pretos a clortalidona não teve benefícios na diminuição da pressão sobre a hidroclorotiazida, enquanto esteve mais associada ao risco de efeitos metabólicos adversos. Em brancos, a CTLD se mostrou com maiores efeitos metabólicos adversos, enquanto teve uma eficiência na diminuição da pressão sanguínea quando comparada à HCTZ, tornando a clortalidona uma boa primeira escolha para brancos, de maneira consistente com outras diretrizes (Dineva et al., 2020). O estudo brasileiro de Sousa, et al publicado em 2022 nos arquivos brasileiros de cardiologia é considerado o primeiro estudo a investigar disparidades raciais entre os usuários de várias classes de anti-hipertensivos em monoterapia no Brasil e corrobora trazendo que as diferenças de controle de pressão arterial não são explicadas pela possível eficácia mais baixa de IECA e BRA nos indivíduos pretos. Além disso, é dito que essa baixa eficácia é revertida pela associação de DIU tiazídicos e BCC (Sousa et al., 2022).

Em um estudo randomizado que buscou comparar diretamente a clortalidona e hidroclorotiazida, cada um deles combinado com um BRA (Olmesartan), no controle e na redução da pressão arterial, foi mostrado que a combinação de clortalidona com o BRA foi mais eficiente na diminuição da pressão arterial em doses iguais ou aumentadas do que hidroclorotiazida com Olmesartan (Bakris et al., 2012). Na tentativa de determinar a utilidade e versatilidade da HCTZ relacionada a outros diuréticos tiazídicos no tratamento da hipertensão, foi concluída em uma revisão de 2015 que a HCTZ não se provou mais eficiente e flexível do que outros diuréticos tiazídicos. É dito, também, que evidências continuamente apontam para a superioridade de outros diuréticos tiazídicos, tais como clortalidona e indapamida, tanto para redução da pressão sanguínea quanto para diminuição de eventos cardiovasculares (Vongpantasin, 2015).

4. Considerações Finais

A literatura ainda é divergente quanto à eficiência no desfecho cardiovascular no uso da clortalidona sobre hidroclorotiazida, necessitando de mais estudos conclusivos sobre o efeito direto comparativo entre as duas drogas. Os dados da literatura convergem que a clortalidona tem um efeito mais intenso que a hidroclorotiazida na redução da pressão arterial, além de trazer benefícios na função endotelial e no estresse oxidativo, trazendo, no entanto, mais efeitos adversos para o paciente.

A Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial traz que o uso da clortalidona é preferível sobre a hidroclorotiazida, no entanto alguns estudos mostram que sua troca não deve ser feita, principalmente em pacientes de maior idade, devido aos efeitos adversos e a falta de comprovações diretas de diminuição de desfecho cardiovascular. Ainda é turva a literatura em alguns pontos na comparação e substituição entre esses medicamentos, no entanto é claro o maior efeito da clortalidona em comparação a hidroclorotiazida sobre a mesma dosagem.

A sugestão para futuros trabalhos é a comparação direta por meio de estudos observacionais retrospectivos de longa data, com grande 'n' populacional, buscando avaliar o índice 'p' por meio de softwares de tabulação de dados, como o SPSS 2, de maneira adequada para delinear com precisão a superioridade entre um dos medicamentos, se verdadeiramente existir. Conclui-se, nesse sentido, que há dados na literatura que corroboram para o uso da HCTZ e dados que corroboram para o uso da CTLD, cabendo ao profissional de saúde considerar os fatores farmacológicos, a potência a frequência de efeitos colaterais metabólicos, bem como boa escolha de sua referência bibliográfica, para guiar a sua decisão terapêutica.

Referências

- Bakris, G. L., Sica, D., White, W. B., Cushman, W. C., Weber, M. A., Handley, A., Song, E., & Kupfer, S. (2012). Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22939358/>
- Barroso, W. K. S., Rodrigues, C. I. S., Bortolotto, L. A., Mota-Gomes, M. A., Brandão, A. A., Feitosa, A. D. D. M., ... & Nadruz, W. (2021). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 516–658. Doi: 10.36660/abc.20201238
- Blowey, D. L. (2016). Diuretics in the treatment of hypertension - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983630/>. Doi: 10.1007/s00467-016-3334-4.
- Borelli, F.A.O. (2021). A hipotensão como efeito adverso dos diuréticos tiazídicos. *Rev Bras Hipertens*, 28(4), 288-92.
- Cooney, D., Milfred-LaForest, S., & Rahman, M. (2015). Diuretics for hypertension: Hydrochlorothiazide or chlorthalidone? - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270432/>. Doi: 10.3949/ccjm.82a.14091
- de Souza, M. T., da Silva, M. D., & Carvalho, R. de. (2010). SciELO - Brasil - Integrative review: what is it? How to do it? Integrative review: what is it? How to do it? SciELO - Brasil - Integrative Review: What Is It? How to Do It? Integrative Review: What Is It? How to Do It?; www.scielo.br. <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/>. Doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134
- Dhalla, I. A., Gomes, T., Yao, Z., Nagge, J., Persaud, N., Hellings, C., Mamdani, M. M., & Juurlink, D. N. (2013). Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552325/>. Doi: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004
- Dineva, S., Uzunova, K., Pavlova, V., Filipova, E., Kalinov, K., & Vekov, T. (2020). Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients - PMC. PubMed Central (PMC); www.ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932752/>. Doi: 10.1097/MBP.0000000000000486
- Dineva, S., Uzunova, K., Pavlova, V., Kalinov, K., & Vekov, T. (2019). Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595024/>. Doi: 10.1038/s41371-019-0255-2. Doi: 10.1038/s41371-019-0255-2
- Dorsch, M. P., Gillespie, B. W., Erickson, S. R., Bleske, B. E., & Weder, A. B. (2011). Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383313/>. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505
- Filipova, E., Dineva, S., Uzunova, K., Pavlova, V., Kalinov, K., & Vekov, T. (2020). Combining angiotensin receptor blockers with chlorthalidone or hydrochlorothiazide – which is the better alternative? A meta-analysis - Systematic Reviews. *BioMed Central*; <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01457-9>. Doi: 10.1186/s13643-020-01457-9
- Flack, J. m., & Adekola, B. (2020). Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines - PubMed. PubMed; pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521481/>. Doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.003
- Fuchs, Flavio Dannis. (2016). Comparação Entre Medicamentos Para Tratamento Inicial Da Hipertensão Arterial Sistêmica. *Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica*.
- Hripcsak, G., Suchard, M. A., Shea, S., Chen, R., You, S. C., Pratt, N., ... & Schuemie, M. J. (2020). Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA internal medicine*, 180(4), 542-551. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2760777>. Doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7454
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), e1-e34. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000100>. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Longo, M. A. T., Martelli, A., & Zimmermann, A. (2011). Hipertensão arterial sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no município de Itapira, SP. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14, 271-284. Doi: 10.1590/S1809-98232011000200008
- MAHBOOB RAHMAN, M. D. (2015). Diuretics for hypertension: Hydrochlorothiazide or chlorthalidone. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 82(8), 527.
- Meyer, J. C. L. (2013). Comparación entre la eficacia y los riesgos de la hidroclorotiazida y la clortalidona en la prevención primaria de eventos vasculares. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*, 16(3). <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6178>. Doi: 10.51987/evidenciav16i3.6178
- Muela, H. C., Costa-Hong, V. A., Yassuda, M. S., Moraes, N. C., Memória, C. M., Machado, M. F., ... & Bortolotto, L. A. (2017). Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance. *Journal of the American Heart Association*, 6(1), e004579. Doi: 10.25060/residpediatr
- Pareek, A. K., Messerli, F. H., Chandurkar, N. B., Dharmadhikari, S. K., Godbole, A. V., Kshirsagar, P. P., ... & Kumbla, M. M. (2016). Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(4), 379-389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821625/>. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.083
- Póvoa, F. F., & Póvoa, R. (2020). Existem diferenças entre os diuréticos tiazídicos? *Rev Bras Hipertens*, 27(3), 103-5. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1368070>. Doi: 10.47870/1519-7522/20202703103-105

- Psaty, B. M., Lumley, T., & Furberg, C. D. (2004). Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JaMa*, 292(1), 43-43. Doi: doi:10.1001/jama.292.1.43-c
- Roush, G. C., Holford, T. R., & Guddati, A. K. (2012). Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*, 59(6), 1110-1117. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191106
- Saseen, J. J., Ghushchyan, V., & Nair, K. V. (2015). Comparing clinical effectiveness and drug toxicity with hydrochlorothiazide and chlorthalidone using two potency ratios in a managed care population. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(2), 134-140. Doi: 10.1111/jch.12453
- Santos, M. A. R. C., & Galvão, M. G. A. (2014). A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. *Resid Pediatr*, 4(2), 53-56. Doi: 10.25060/residpediatr
- Sato, K., Dohi, Y., Kojima, M., Takase, H., Suzuki, S., & Ito, S. (2010). Antioxidative effects of thiazide diuretics in refractory hypertensive patients. A randomized crossover trial of chlorthalidone and trichlormethiazide. *Arzneimittel-forschung*, 60(10), 612-616. Doi: 10.1055/s-0031-1296334
- Sousa, C. T., Ribeiro, A., Barreto, S. M., Giatti, L., Brant, L., Lotufo, P., ... & Figueiredo, R. C. (2022). Diferenças Raciais no Controle da Pressão Arterial em Usuários de Anti-Hipertensivos em Monoterapia: Resultados do Estudo ELSA-Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 118, 614-622. Doi: 10.36660/abc.20201180
- Springer, K. (2015). Chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for treatment of hypertension. *American Family Physician*, 92(11), 1015.
- van Blijderveen, J. C., Straus, S. M., Rodenburg, E. M., Zietse, R., Stricker, B. H., Sturkenboom, M. C., & Verhamme, K. M. (2014). Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *The American journal of medicine*, 127(8), 763-771. Doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.014
- Vongpatanasin, W. (2015). Hydrochlorothiazide (HCTZ) is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Current opinion in cardiology*, 30(4), 361. Doi: 10.1097/HCO.0000000000000178
- Woodman, R., Brown, C., & Lockette, W. (2010). Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension*, 56(3), 463-470. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154476