

Papel Atual da
Associação de Diuréticos
e Betabloqueadores na
Terapia Anti-hipertensiva

Dr. Humberto Villacorta

CRM: 569810

Professor Associado da Cardiologia
Universidade Federal Fluminense



As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países ocidentais, e a hipertensão arterial (HA) é um dos mais prevalentes fatores de risco cardiovascular.¹ No Brasil, segundo os dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, usando como critério a HA autodeclarada, a prevalência de HA foi de 21,4%, mas, por critérios objetivos, com a medida da pressão arterial (PA) ($\geq 140 \times 90$ mmHg) ou o uso de medicações anti-hipertensivas, a prevalência foi de 32,3%.¹

Na maioria das vezes há necessidade de terapia medicamentosa para o controle da HA, e as principais classes farmacológicas utilizadas são: diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e antagonistas de cálcio.²

No entanto, mesmo com o tratamento medicamentoso, muitos pacientes não conseguem um controle adequado da PA.¹⁻³ Na maioria dos casos, uma única medicação é insuficiente, havendo a necessidade do uso de dois ou três medicamentos. Essa necessidade de múltiplos medicamentos leva à falta de adesão do paciente; e a combinação de fármacos em um único comprimido aumenta a adesão e é recomendada nas diretrizes atuais.^{3,4} Embora as diretrizes recomendem em seus fluxogramas preferencialmente a inclusão de IECA ou BRA nas combinações de tratamento, ainda há espaço para a associação de diuréticos e betabloqueadores em situações específicas.

O objetivo deste artigo é discutir o papel de diuréticos e betabloqueadores no tratamento da HA e revisar o racional para a associação dessas duas classes de anti-hipertensivos.

DIURÉTICOS

A pressão arterial é dependente do débito cardíaco e da resistência arterial. A maioria dos hipertensos tem débito cardíaco normal com presença de vasoconstrição arterial.⁵ Os diuréticos, no início do tratamento, reduzem o volume plasmático e o débito cardíaco, mas, a longo prazo, o seu principal mecanismo de ação anti-hipertensiva é a redução da resistência arterial periférica, o que é conseguido com baixas doses.^{2,6-8} Os diuréticos

podem ser classificados em três grupos: os tiazídicos, diuréticos de alça e os poupadores de potássio. Os tiazídicos foram descobertos há mais de 60 anos, em 1958, e estão indicados no tratamento da HA quando a função renal se encontra preservada ou apenas discretamente alterada (valores de creatinina sérica de 1 a 2 mg/dL).⁸ Clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida são tiazídicos usados no tratamento da HA há longa data. Clortalidona reduz a pressão arterial de maneira mais potente que a hidroclorotiazida e está associada à maior redução de eventos cardiovasculares^{6,7}. Por causa da depleção de volume causada pelos diuréticos, seu uso pode promover ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS).

Desse modo, sua associação com outras classes, como IECA e betabloqueadores pode ser benéfica, ao contrabalancear esse efeito.^{2,6-10} Com essas combinações obtêm-se controle da HA em até 80% dos pacientes, enquanto que com monoterapia, apenas 40% a 50% dos pacientes ficam adequadamente controlados.⁸

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores inibem a estimulação adrenérgica em vários órgãos. A estimulação de receptores beta-adrenérgicos causa liberação de renina, aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Dessa forma, ao antagonizarem esses efeitos os betabloqueadores reduzem a pressão arterial.^{2,5,8} Eles são particularmente úteis no tratamento da HA em jovens e de raça branca, em quem o mecanismo inicial da HA é principalmente a elevação da frequência cardíaca e do débito cardíaco.⁸ Além disso, são úteis em pacientes com taquicardia de repouso, arritmias cardíacas – como fibrilação atrial, extrassistolia – e em pacientes com angina e pós-infarto do miocárdio.⁸

Outra situação em que betabloqueadores associados a diuréticos podem ser benéficos é em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Essa é uma síndrome ainda pouco compreendida, para a qual não há tratamentos específicos. No entanto, a maioria desses pacientes necessita de diuréticos para alívio dos sintomas. Em algumas situações, esses indivíduos parecem se beneficiar também

de betabloqueadores. Em um estudo com indivíduos hospitalizados com ICFEP, a não utilização de betabloqueadores aumentou o risco de morte hospitalar em quase 8 vezes, nos indivíduos com história de HA.¹⁰

RACIONAL PARA TERAPIA DUPLA COM DIURÉTICOS E BETABLOQUEADORES

A HA é uma doença multifatorial, e o uso de dois medicamentos potencializa o efeito anti-hipertensivo e reduz a incidência de efeitos colaterais, já que se pode utilizar doses mais baixas de dois grupos medicamentosos em vez de doses máximas de um único medicamento. A menor taxa de efeitos colaterais aumenta a adesão do paciente. Além disso, a combinação de dois medicamentos no mesmo comprimido reduz a polifarmácia, aumentando ainda mais a adesão.⁴

As diretrizes, de um modo geral, recomendam associações que contenham IECA ou BRA como um dos componentes.⁴ No entanto, em situações especiais, é razoável associar diuréticos e betabloqueadores. A maioria dos fármacos anti-hipertensivos, em especial os diuréticos, antagonistas de cálcio e vasodilatadores, causam ativação reflexa do SNS. Dessa forma os betabloqueadores contrabalanceiam esses efeitos dos diuréticos.³

Diuréticos e betabloqueadores são estudados há mais de 30 anos e têm sobrevivido ao teste do tempo. Uma metanálise de 17 estudos em que diuréticos isolados ou em associação com betabloqueadores foram comparados a placebo mostra redução significativa de diversos eventos cardiovasculares, incluindo redução de 52% na incidência de insuficiência cardíaca e de 21% na mortalidade cardiovascular (Figura 1). Além do racional clínico, aspectos socioeconômicos amparam essa associação, pois são medicações de baixo custo. Dessa forma, entendemos que, quando há uma indicação específica para o uso de betabloqueadores em indivíduos hipertensos, essa associação é justificada, pelos motivos expostos acima (Figura 2).

REDUÇÃO DE RISCO RELATIVO DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Figura 1 - Metanálise de 17 estudos de diuréticos isolados ou em associação com betabloqueadores, em comparação a placebo. AVC = acidentes vasculares cerebrais fatais; CV= cardiovascular; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca. Adaptado da referência.⁸

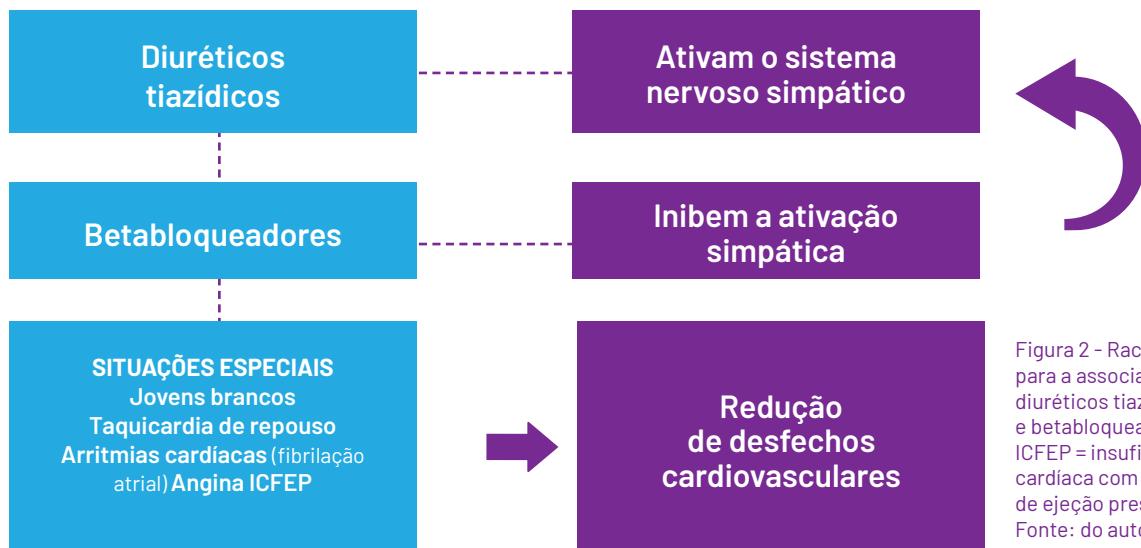
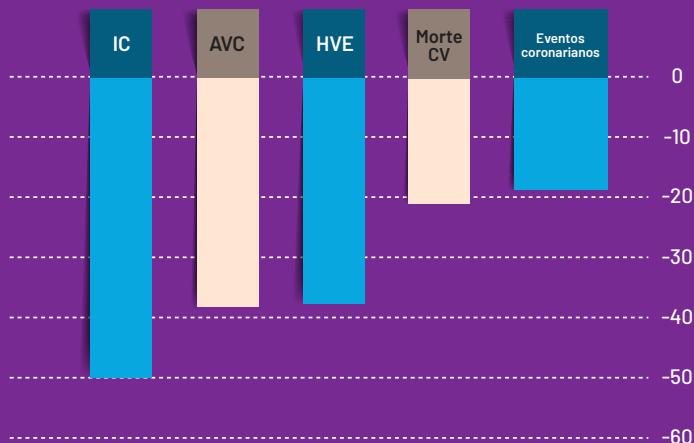


Figura 2 - Racional para a associação de diuréticos tiazídicos e betabloqueadores. ICPEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Fonte: do autor.

CONCLUSÕES:

Muitos pacientes necessitam de ao menos dois anti-hipertensivos para controlar a sua pressão arterial. Os diuréticos e os betabloqueadores são medicações de baixo custo utilizadas há muitas décadas, com efeitos cardiovasculares benéficos, em comparação com o placebo. Em situações específicas, em que o uso de betabloqueadores está indicado, a sua associação com diuréticos para tratar a HA pode ser recomendada.

REFERÊNCIAS:

1. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol 2018; 21(supl 1): E180021.
2. Laurent S. Anti hypertensive drugs. Pharmacol Res 2017;124:116-25.
3. Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? Am J Cardiovasc Drugs 2015. DOI 10.1007/s40256-015-0116-5.
4. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. Arq Bras Cardiol 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>.
5. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. BMJ 2001;322:912-916.
6. Sica DA, Carter B, Cushman W, et al. Thiazide and loop diuretics. J Clin Hypertens 2011;13:639-43.
7. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19:5-13.
8. Moser M, Setaro J. Continued importance of diuretics and β -adrenergic blockers in the management of hypertension. Med Clin N Am 2004;88:167-87.
9. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub5.
10. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T et al. Different prognostic associations of beta-blockers and diuretics in heart failure with preserved ejection fraction with versus without high blood pressure. J Hypertens 2018;37:643-9.

REVERT®

atenolol + clortalidona

REVERT® COMBINA A ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA DO ATENOLOL COM A CLORTALIDONA¹

Revert® pode ser utilizado no tratamento de pacientes com hipertensão arterial associada a:^{2,3}

- ➔ **DAC** (Doença Arterial Coronariana)
- ➔ **Pós-IAM** (Infarto Agudo do Miocárdio)
- ➔ **FA** (Fibrilação Atrial)
- ➔ **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**

Apresentações:
50 mg x 12,5 mg com 30 comprimidos
100 mg x 25 mg com 30 comprimidos



Referências: 1. Bula do produto. 2. Barroso WKS, Rodrigues CS, Bortolotto LA, et al. Arq. Bras. Cardiol. 2021; 116(3): 516-658. 3. Como tratar a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada? *Cardiopapers* (2016). Disponível em: <https://cardiopapers.com.br/como-tratar-a-insuficiencia-cardiaca-com-fracao-de-ejecao-preservada/>. 4. Guia da Farmácia 2021.

REVERT® (ATENOLOL + CLORTALIDONA). Apresentações: comprimidos de 50 mg + 12,5 mg - embalagens contendo 20 e 30 comprimidos; e comprimidos de 100 mg + 25 mg - embalagens contendo 30 comprimidos. Indicações: Revert® está indicado para o controle da hipertensão (pressão alta). Contraindicações: alergia ao atenolol, à clortalidona ou a qualquer um dos componentes da formulação; batimentos lentos do coração (bradicardia); comprometimento importante da função do coração em bombear sangue aos tecidos (choque cardiogênico); pressão arterial baixa ou muito baixa (hipotensão); alteração metabólica em que o pH do sangue é baixo (acidose metabólica); problemas graves de circulação arterial periférica (nas extremidades); bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau (tipo de arritmia que causa bloqueio de impulsos elétricos para o coração); síndrome cardíaca controlada (compensada); pacientes que sofrem de um tipo particular de dor no peito (angina), chamada de angina de Prinzmetal; problemas na circulação arterial periférica (nas extremidades); bloqueio cardíaco de primeiro grau (tipo de arritmia que causa bloqueio de impulsos elétricos para o coração); portadores de diabetes; Revert® não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença do cta) a tais alérgenos. Interações medicamentosas: cuidado ao utilizar Revert® em conjunto com os seguintes medicamentos, pois o resultado do tratamento pode ser alterado: verapamil, diltiazem, di-hidropiridinas (como nifedipino), glicosídeos digitálicos (como, por exemplo, digoxina, digitoxina), clonidina, disopiramide, amiodarona, agentes simpatomiméticos (como adrenalina), inibidores da prostaglandina sintetase (como ibuprofeno ou indometacina), lítio e anestésicos. Podem ocorrer alterações nos resultados de exames laboratoriais referentes aos níveis de transaminases (avaliação da função do fígado) e, muito raramente, alteração nos exames imunológicos (anticorpos antinucleares – ANA). Reações adversas: reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): batimentos lentos do coração, mãos e pés frios, alterações gastrintestinais (incluindo náusea relacionada à clortalidona) e cansaço. Relacionadas à clortalidona: hiperuricemia (aumento da concentração do ácido úrico no sangue), hiponatremia, hipocalcemia (redução dos níveis de sódio e potássio no sangue, respectivamente) e comprometimento da tolerância à glicose. Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono e elevação de enzimas que avaliam a função do fígado no sangue (transaminases). Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): púrpura (tipo de doença no sangue), diminuição das células de coagulação no sangue (trombocitopenia) e leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos do sangue) (relacionadas à clortalidona), alterações de humor, pesadelos, confusão, psicoses, alucinações, tontura, dor de cabeça, parestesia (sensação de queisociada a desmaio) e aumento da claudicação intermitente (ato de mancar, devido à suspensão da circulação local no músculo da perna), se esta já estiver presente. Broncoespasmo (chiado no peito) em pacientes com asma brônquica ou história de queixas asmáticas, boca seca, alterações da rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento); aumento de um tipo de fator imunológico no sangue (anticorpos antinucleares – ANA). Posologia: a dose recomendada de Revert® 50 mg + 12,5 mg ou de Revert® 100 mg + 25 mg é de 1 comprimido ao dia, pois a maioria dos pacientes com pressão alta apresentará uma resposta satisfatória com essa dose. Há pouca ou nenhuma queda adicional na pressão arterial com o aumento de dose, mas, quando necessário, pode-se adicionar outro medicamento anti-hipertensivo, como um vasodilatador. Idosos: pacientes deve ser mastigado. Revert® 100 mg + 25 mg é um comprimido sulcado e pode ser dividido. IMS: 1.0390.0210. Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC 0800 025 0110. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site: www.fqm.com.br.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

Material destinado exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.
1800003002 - Julho/2021

FQM