

Análise da associação entre diuréticos tiazídicos e o desenvolvimento do diabetes mellitus do tipo 2

Analysis of the association between thiazide diuretics and the development of type 2 diabetes mellitus

DOI:10.34119/bjhrv4n6-045

Recebimento dos originais: 09/10/2021

Aceitação para publicação: 09/11/2021

Ana Eliza Almeida de Andrade

Farmacêutica Hospitalar

Instituição: Hospital São João de Deus.

Endereço: Av. Euclides da Cunha, s/n, Londrina, Santa Luzia – MG, CEP 33115-440.

E-mail: anaelizaaandrade05101998@gmail.com

Nancy Scardua Binda

Doutorado em Farmacologia Bioquímica e Molecular - UFMG

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP

Endereço: Campus Morro do Cruzeiro, Morro do Cruzeiro, s/n, Bauxita, Ouro Preto - MG, CEP 35400-000.

E-mail: nancy.binda@ufop.edu.br

Juliana Figueira da Silva

Doutorado em Farmacologia Bioquímica e Molecular - UFMG

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP

Endereço: Campus Morro do Cruzeiro, Morro do Cruzeiro, s/n, Bauxita, Ouro Preto - MG, CEP 35400-000.

E-mail: juliana.silva@ufop.edu.br

RESUMO

A hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são enfermidades importantes do ponto de vista da saúde em escala mundial. As alterações na pressão arterial (PA) e glicemia podem contribuir para eventos cardiovasculares graves, além do quadro tornar-se mais preocupante quando o mesmo paciente apresenta ambas as doenças. Diuréticos tiazídicos (DT) são fármacos anti-hipertensivos utilizados para reduzir a PA, e prevenir eventos cardiovasculares. Entretanto, podem causar efeitos adversos, sendo a hipocalcemia e a hiperglicemia os mais relevantes para esse estudo, cujo objetivo é analisar dados que associem o uso de DT com o possível desenvolvimento de DM2. Essa revisão integrativa de literatura internacional selecionou oito estudos, dentre os quais observou-se possível relação entre o uso de DT, principalmente em altas doses, e a elevação da glicemia, que pode ocorrer com poucas semanas de uso contínuo. A partir desse estudo foi possível identificar como fatores que influenciam o desenvolvimento da hiperglicemia: a dose administrada; a duração do tratamento; o desenvolvimento da hipocalcemia, e a variabilidade genética populacional. O principal mecanismo relacionado ao aumento dos níveis de glicose sanguínea é a hipocalcemia ocasionada pela classe farmacológica, devido a essencial participação do potássio na exocitose de insulina. A elevação da glicose gerada pelos DT é pouco discutida até o momento, e ainda não é um fator preponderante para a interrupção do tratamento. No entanto, a atuação do farmacêutico e equipe

multiprofissional é necessária para acompanhamento da adequada indicação clínica de DT e observação das contraindicações, como a presença prévia de hiperglicemia.

Palavras-chave: Glicose; Potássio; Anti-Hipertensivos; Diuréticos Tiazídicos.

ABSTRACT

Hypertension and type 2 diabetes mellitus (DM2) are important diseases from a health point of view on a global scale. Changes in blood pressure (BP) and blood glucose can contribute to serious cardiovascular events, in addition to the situation becoming more worrying when the same patient has both diseases. Thiazide diuretics (DT) are antihypertensive drugs used to reduce BP and prevent cardiovascular events. However, they can cause adverse effects, with hypokalemia and hyperglycemia being the most relevant for this study, whose objective is to analyze data that associate the use of DT with the possible development of DM2. This integrative review of the international literature selected eight studies, among which a possible relationship was observed between the use of DT, especially in high doses, and the increase in blood glucose, which can occur within weeks of continuous use. From this study, it was possible to identify as factors that influence the development of hyperglycemia: the administered dose; duration of treatment; the development of hypokalemia, and population genetic variability. The main mechanism related to the increase in blood glucose levels is hypokalemia caused by the pharmacological class, due to the essential participation of potassium in insulin exocytosis. The increase in glucose generated by DT is little discussed so far, and it is not yet a major factor for treatment interruption. However, the role of the pharmacist and the multidisciplinary team is necessary to monitor the clinical indication of TD and observe contraindications, such as the previous presence of hyperglycemia.

Keyword: Glucose; potassium; antihypertensives; thiazide diuretics.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é definida como o aumento persistente dos níveis da pressão sanguínea ≥ 140 e/ou 90mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016) e é agravada na presença de outras condições clínicas como as dislipidemias e o diabetes mellitus (DM). Essa condição contribui para 50% das mortes ocasionadas por doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE). No Brasil, 36 milhões de pessoas e mais de 60% dos idosos são hipertensos (SOUZA et al., 2016; BRASIL, 2020).

Dentre as diversas classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas, os diuréticos tiazídicos (DT) são os mais prescritos por sua efetividade na redução da pressão arterial e custo acessível (KARNES et al., 2014; DUARTE, COOPER-DEHOFF, 2014; MUKETE, ROSENDORFF, 2015). Esses medicamentos bloqueiam o transportador de Na^+/Cl^- , inibindo a reabsorção de Na^+/Cl^- no túbulo contorcido distal (DUARTE, COOPER-DEHOFF, 2014; KATZUNG, TREVOR, 2017). A excreção desses íons e de

água é aumentada, processo que diminui o volume plasmático, débito cardíaco e a pressão arterial. No entanto, os DT causam vários efeitos adversos, dentre eles a hiperglicemia que pode levar ao desenvolvimento do DM (MACHADO, 2021).

O diabetes mellitus é uma alteração metabólica desencadeada principalmente pela deficiência na internalização da glicose nas células do músculo e tecido adiposo, estando mais relacionada com a obesidade e estilo de vida dos portadores. O desenvolvimento e agravamento desta alteração pode ocasionar diminuição da síntese de insulina (DM2), e também ocorre pela redução da síntese de insulina devido a uma condição autoimune (DM1), ambas caracterizadas, dentre outros sintomas, pela hiperglicemia (BRUTTI et al, 2019).

No Brasil, 12,5 milhões de pessoas são diabéticas, e a previsão é que em 2045 sejam 20,3 milhões de pessoas acometidas pela doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Assim como a hipertensão, em muitos casos, a diabetes é silenciosa, podendo acarretar graves problemas de saúde ao longo do tempo, como insuficiência renal, retinopatia, problemas cardíacos e neurológicos (BRUTTI et al, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Na literatura, diversos estudos têm associado o uso de DT com o aumento da glicemia em jejum e possível desenvolvimento de diabetes, eles também correlacionam essa alteração metabólica com a hipocalemia oriunda do mecanismo de ação dos DT.

Para que essas alterações sejam avaliadas precocemente antes do estabelecimento da diabetes é necessário o acompanhamento de profissionais qualificados. De acordo com a resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013, o farmacêutico pode solicitar exames laboratoriais para fins de acompanhamento da farmacoterapia do paciente. E deste modo, identificar possíveis alterações nos níveis de potássio (K^+) e glicemia, e assim realizar uma intervenção multidisciplinar.

O presente trabalho tem como objetivo geral analisar a associação entre DT e o desenvolvimento de DM2, e como objetivos específicos, discutir a importância da atenção farmacêutica em assegurar que o tratamento com diuréticos tiazídicos seja efetivo e seguro, através da prevenção e/ou redução da hipocalemia e hiperglicemia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

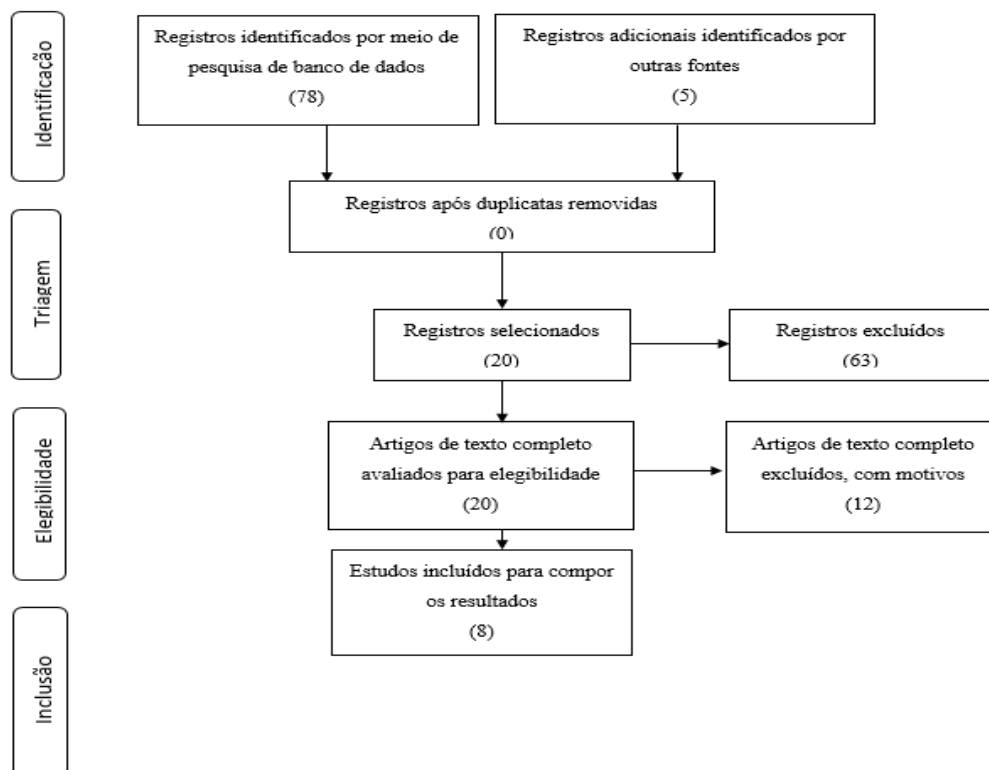
O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Com o objetivo de conhecer o problema-hipótese, inicialmente foram realizadas buscas em artigos científicos, livros e diretrizes. Na primeira etapa da revisão, foram descritas as

diversas alterações metabólicas e bioquímicas envolvendo as principais classes de anti-hipertensivos (dados não mostrados). Dentre as várias alterações, a de escolha, para a realização da revisão, foi o aumento da glicemia plasmática, com conseqüente risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, e alteração nos níveis de potássio, associados ao uso dos DT.

A partir da escolha do tema, nessa segunda etapa da revisão, a plataforma de dados selecionada para compor os resultados foi a PubMed. Os descritores utilizados e cruzados foram: “glucose”, “potassium”, “antihypertensives” e “thiazide diuretics”, na língua inglesa. Entre os vários campos de busca foi utilizado o operador booleano *and*. Os filtros utilizados foram “meta-análises”, “ensaios clínicos” e “ensaios controlados e aleatórios”.

Foram incluídos na presente revisão artigos publicados no período entre 2010 e 2020, conforme os descritores previamente citados, envolvendo como assunto principal a alteração na glicemia causada por DT. Os critérios de exclusão foram artigos com foco central em outras patologias (hipertensão e insuficiência cardíaca), artigos que apresentam alterações glicêmicas - porém em pacientes portadores de diabetes, e artigos referentes a alterações na glicose causadas por outras classes de anti-hipertensivos. A segunda etapa da revisão está esquematizada segundo a **Figura 1**

Figura 1: Seleção de artigos para os resultados.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise de estudos originais e meta-análises, publicados na língua inglesa, referentes a associação dos diuréticos tiazídicos e hiperglicemia foi realizada mediante buscas de artigos na plataforma digital “PubMed”, e a partir dos filtros utilizados obteve-se um total de 78 artigos. Dentre eles, 58 foram excluídos a partir da leitura dos títulos e 12 após leitura dos resumos por tratarem de alterações metabólicas de maneira geral, por estudarem pacientes que já possuam DM2 ou por abordarem como foco principal outras classes anti-hipertensivas. 8 artigos foram selecionados para a análise dos resultados e apresentam correlação direta entre o uso dos DT e elevações na glicemia, e outras variáveis como potássio e pressão arterial sistêmica que estão descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Principais variáveis analisadas de acordo com os estudos.

Número	Autor	Variáveis		
		Pressão arterial sistêmica	Níveis de glicose	Níveis de potássio
1	MUKETE, Bertrand N.; ROSENDORFF, Clive (2013)	+	+	+
2	LIANG, Wenjing <i>et al</i> (2017)	+	+	+
3	BROWN, Morris J. <i>et al</i> (2015)	+	+	+
4	STEARNS, Anna J. <i>et al</i> (2012)	+	+	+
5	KARNES, Jason H. <i>et al</i> (2014)	+	+	+
6	MOORE, Mariellen J. <i>et al</i> (2014)	-	+	+
7	KARNES, Jason H. <i>et al</i> (2013)	+	+	+
8	XIAO, Xu <i>et al</i> (2013)	-	+	-

Na **Tabela 2** estão descritos os estudos selecionados para compor a presente revisão. Nessa tabela é evidenciado que os DT são úteis na redução da pressão arterial, mas podem causar elevações nas concentrações de glicose, provavelmente devido a hipocalemia ocasionada pelas tiazidas, que pode resultar na diminuição da secreção de insulina. A maioria dos estudos fazem correlação inversamente proporcional de quanto menor a concentração de potássio, maior a de glicemia. Quando os DT são associados aos BB a sua ação anti-hipertensiva é potencializada, e a amilorida se mostrou eficaz, quando associada aos DT, pois manteve um equilíbrio nos níveis de potássio, prevenindo a hipocalemia causada pelos DT.

Tabela 2: Descrição dos objetivos, outras variáveis estudadas e principais resultados encontrados em cada artigo dessa revisão.

Objetivo	Metodologia	Pressão arterial: critério de inclusão dos estudos	Gênero	Idade	Intervenção	Duração do tratamento	Resultados
Avaliar se os DT em doses baixas alteram a concentração de glicose.	Meta-análise	PAS >140 mmHg	(-)	(-)	HCTZ ou CLO 25mg, e 5mg BZF.	6 semanas a 8 anos	HCTZ reduz a PA, elevam a glicemia a longo prazo e reduz os níveis de K ⁺ .
Avaliar se a IND e CLO são superiores a HCTZ na redução da PA sem aumentar glicose e potássio.	Meta-análise	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg	(-)	>18 anos	(-)	≥ 4 semanas	A IND e CLO são mais eficazes em reduzir a PA do que a HCTZ, porém apresentam o mesmo risco de causar alterações nos níveis de glicose e K ⁺ .
Avaliar se a adição de AML ao tratamento com DT reduziria a intolerância à glicose.	Estudo de grupo paralelo, duplo cego, randomizado de fase 4.	PAS clínica de ≥ 140 mmHg, PAS domiciliar de ≥ 130 mmHg	237 homens 162 mulheres	Entre 18 e 80 anos	HCTZ 25mg, 10 mg AML, e uma combinação 12,5mg de HCTZ e 5mg AML. Doses duplicadas na fase 2 do estudo.	24 semanas	A redução da PA foi maior no grupo da combinação. HCTZ causou maior elevação da concentração de glicose e maior redução dos níveis de K ⁺ .
Identificar se o tratamento de curto prazo com DT causam intolerância à glicose, e se AML	Ensaio duplo cego, cruzado, controlado por placebo.	1. PAS de 141,7 mmHg e PAD de 87,0 mmHg. 2. PAS 144,3 mm Hg e PAD 85,4 mmHg	1. 29 homens e 12 mulheres 2. 17	Entre 18 e 75 anos	1. BFZ 5mg e atenolol 50mg. 2. HCTZ 25mg, nebivolol 5mg e AML 10mg. Doses	≥4 semanas	Em ambos os estudos houve maior redução da PA com a terapia combinada. HCTZ e BZF monoterapia aumentaram a concentração de glicose, e

reduz esse efeito adverso.			homens e 20 mulheres		duplicadas na fase 2 do estudo.		reduziram a de K ⁺ , sendo que essa diminuição foi inferior no grupo da <u>amilorida</u> .
Esclarecer se o tratamento prolongado com DT é um fator predisponente para o aumento da glicemia de jejum.	Estudo observacional não randomizado.	PAD 86 - 110 mmHg e uma PAD no escritório entre 91 - 110 mmHg	16 homens e 24 mulheres	Entre 17 e 75 anos	HCTZ 12,5 mg e 50 mg de atenolol.	29 meses.	Houve redução da PA. A HCTZ monoterapia e associada ao atenolol causou aumento na glicemia, principalmente a longo prazo, e redução na concentração de K ⁺ .
Determinar as características clínicas de alterações da glicose após o uso de atenolol e HCTZ.	Estudo prospectivo, de rótulo aberto, multicêntrico, randomizado.	PAD doméstica >85 mmHg ou PAD escritório >90 mmHg	346 homens e 389 mulheres	17 e 65 anos	HCTZ 12,5mg e atenolol 50mg	9 semanas	HCTZ e atenolol causou aumento discreto da glicose de jejum durante o estudo. Houve redução da concentração de K ⁺ no grupo da HCTZ. Não cita pressão
Avaliar os efeitos da HCTZ e atenolol na redução da pressão arterial e os efeitos adversos metabólicos.	Estudo prospectivo, randomizado, de grupo paralelo (PEAR)	PAS 147mmHg e PAD 87mmHg	363 homens e 405 mulheres	Entre 17 e 65 anos	HCTZ 12,5mg e atenolol 50mg. Na segunda fase a dose foi duplicada.	9 semanas	Houve redução da pressão arterial, aumento da glicose plasmática tanto na monoterapia com HCTZ quanto na associação, e a concentração de K ⁺ diminuiu.
Observar a relação entre SRAA, HCTZ e aumento da	Estudo clínico	PAS 140 - 179 mmHg e PAD 90 - 109mmHg	68 homens e 40 mulheres	> 18 anos	HCTZ 12,5mg e aumentado para 25 mg em pacientes com HA não controlada.	1 ano	HCTZ eleva a glicemia por aumentar a atividade do SRAA, e o estudo não observou relação da SRAA
glicose plasmática.							com o K ⁺ . E não cita se houve redução da PA.

DT: diuréticos tiazídicos; HCTZ: hidroclorotiazida; BZF: bendroflumetiazida; AML: amilorida; CLO: clortalidona; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial.

Por sua eficácia em reduzir os níveis pressóricos e prevenir problemas cardiovasculares (insuficiência cardíaca congestiva, AVE), além do fácil acesso a população por seu baixo custo, os DT são uma classe de fármacos amplamente utilizada. Além disso, os DT são, frequentemente, associados com outras classes anti-hipertensivas na prática clínica para agirem sinergicamente na redução da pressão arterial e das comorbidades causadas pela HA. O uso de DT está associado a hipocalcemia e alterações no metabolismo da glicose, podendo ocasionar desenvolvimento de DM2 (PIMENTA, 2008; ANTONIO, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Os estudos relatam a redução da pressão arterial sistólica e diastólica com o uso de DT. Dos oito artigos, dois, não apresentaram valores pressóricos, e um, não relatou as concentrações de potássio durante o acompanhamento do estudo. Quando os DT são comparados com betabloqueadores (BB), a diferença da redução da pressão arterial é pequena, no entanto quando ambas as classes são associadas essa redução se torna mais significativa (STEARS, 2012; MUKETE e ROSENDORFF, 2013; KARNES et al, 2013; KARNES et al, 2014; BROWN, 2015; LIANG, 2017).

Uma meta-análise realizada por Mukete e Rosendorff (2013) demonstrou que as chances de elevação da glicose com DT são 22% maiores do que em relação aos não tiazídicos, como, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA). O estudo relaciona a alteração da glicemia em jejum com doses maiores de hidroclorotiazida (HCTZ), e indicam que a chance de clortalidona (CLO) alterar a glicemia é maior em comparação com a HCTZ. Porém, de acordo com a conclusão dos autores, esses achados são pouco significativos e o risco de desenvolvimento de diabetes em pacientes que não possuam fatores de risco é mínimo.

Outros estudos também indicam que doses menores de DT causaram menos alterações nas concentrações de glicose quando comparados ao tratamento com DT em doses superiores (ANTONIO, 2008; ZHANG e ZHAO, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; SCHEEN, 2018). Portanto, confirmam o que Mukete e Rosendorff (2013) relatam sobre as alterações glicêmicas causadas pelos DT, que são proporcionalmente relacionadas a dose.

Já a meta-análise realizada por Liang et al (2017) não avaliou diferenças significativas na alteração da glicose ocasionada por HCTZ, CLO e Indapamida (IND). Apesar da CLO e IND serem mais potentes e possuírem melhor eficácia anti-hipertensiva, não apresentam efeitos adversos metabólicos mais significativos quando comparados a HCTZ.

Na literatura há evidências que CLO apresenta vantagens em relação a HCTZ por sua maior potência, maior tempo de permanência no organismo, eficácia anti-hipertensiva e redução de eventos cardiovasculares, inclusive quando comparada aos IECA e ARA. (RANG E DALE e PIMENTA, 2008;). Em uma meta-análise ROUSH et al (2015) e MARTINS (2019) também relataram que a CLO é mais potente que a HCTZ, embora os estudos sejam pouco relevantes pelo número reduzido de pacientes. E que a IND é mais eficaz em reduzir a pressão arterial sistólica quando comparada a HCTZ, sem causar maiores efeitos adversos, como a hiperglicemia.

Brown et al (2015) identificaram alterações na glicose durante 2 horas no Teste de Tolerância à Glicose Oral (OGTT), em relação ao valor basal, em pacientes usando monoterapia com HCTZ (0.20 mol/L), enquanto pacientes em uso amilorida como monoterapia não apresentaram elevações na glicose (-0,35mol/L), ao passo que quando esses dois medicamentos são associados a ação anti-hipertensiva é superior em relação a monoterapia e não causa hiperglicemia (-0,22mol/L).

Um estudo duplo cego e controlado por placebo realizado por Stears et al (2012), observou que o tratamento durante 4 semanas com 5 mg de bendroflumetiazida (BFZ), outro fármaco da classe das tiazidas, aumentou em 0,26mmol/L a glicose em jejum e em 0,87mmol/L a glicose de duas horas em relação aos valores do início do estudo, indicando que alterações na glicemia podem ser causadas em poucas semanas em decorrência dos DT. Outra variável estudada foi a associação de DT e BB, BFZ e atenolol, respectivamente, porém não houve aumentos significativos na glicemia quando as duas classes são associadas, e com o uso de atenolol monoterapia também não houve alterações significativas e apresentou, inclusive, tendência de melhora.

Os BB, outra classe que foi associada aos DT nos estudos de Stears e Brown, são utilizados para tratamento de HA, enxaqueca, sintomas físicos da ansiedade, dentre outros. O atenolol é o BB (2º geração) mais associado com a hiperglicemia, e supõe-se que o mecanismo envolvido seja redução da captação de glicose pelo músculo devido ao aumento da resistência periférica (RANG et al, 2016). Já o nebivolol (3º geração) não causa hiperglicemia e pode melhorar a captação da glicose pelos tecidos por possuir ação vasodilatadora. O aumento dos níveis de glicose é potencializado quando BB e DT são associados (BORTOLOTTO e CONSOLIM-COLOMBO, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Rang et al (2016) descrevem que os BB têm ações hiperglicemiantes mínimas em pessoas saudáveis, e citam, inclusive, a ação

benéfica dos BB na redução dos efeitos físicos causados pela hipoglicemia em pacientes com diabetes.

Em um estudo observacional não randomizado, Karnes et al (2014), identificaram que a glicose média no início do estudo era de 91mg/dL, durante o tratamento a curto prazo com DT estava em 97mg/dL, e a longo prazo a média da glicose foi de 94mg/dL. No entanto, o aumento da glicemia de jejum a longo prazo foi mais significativo tendo uma elevação de 0,34mg/dL a cada mês de tratamento com DT, além disso outro fator estudado foi a glicemia basal que quanto mais elevada, menor a alteração causada pelos DT. E quando associados aos BB, a alteração da glicemia se mostrou ainda mais significativa, com aumento de 8,8mg/dL.

Em contraposição, Moore et al (2014) não identificaram diferenças significativas na alteração da glicose entre a monoterapia com atenolol e HCTZ e a sua associação. Além disso, a partir do estudo foi possível correlacionar menores níveis de glicose basal com maiores alterações devido ao uso de HCTZ (0,28mg/Dl) ou atenolol (0,30mg/dL), confirmando a hipótese de Karnes et al (2014) de que quanto menor a glicose de linha de base, maior a alteração causada na glicose por DT.

Para Katzung e Trevor (2017) os DT podem causar aumento das concentrações de glicose em pacientes que já possuam diabetes ou que apresentem níveis basais elevados, portanto contraria as hipóteses de Karnes e Moore.

Karnes et al (2013) associa diferentes alterações no gene *KCNJ1*, devido ao uso de HCTZ, e a hiperglicemia, por sua ação no mecanismo de excreção de potássio. De acordo com esse estudo, diferentes etnias possuem distintas alterações nos genes, mas que compilam para a diminuição de potássio e da secreção de insulina pelo pâncreas causando hiperglicemia. O estudo indica que foram feitos testes glicêmicos em indivíduos sem utilizar HCTZ e essas alterações não foram identificadas, indicando que essas alterações são recorrentes ao uso desses medicamentos. O estudo identificou aumento da glicose de jejum de 2,50mg/dL em monoterapia com HCTZ e de 2,00mg/dL na associação com atenolol, durante 9 semanas de acompanhamento.

Xiao et al (2013) realizou um estudo objetivando associar o uso de DT causarem hiperglicemia devido a sua ação em ativar o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Através de estudo clínico, durante um ano utilizando HCTZ em pacientes hipertensos, foi possível observar que o grupo de pacientes que apresentaram alta atividade da Angiotensina II obtiveram maior concentração de glicose sérica em relação a pacientes que essa atividade era diminuída ou normal, essa hipótese é justificada pela

ação dos diuréticos em causarem uma maior atividade do SRAA por retroalimentação negativa. Mecanismo que se contrapõe com a teoria mais relatada que a alteração da glicemia ocorre devido a redução nas concentrações de potássio.

O mecanismo primário de ação anti-hipertensiva dos DT é a diminuição de volume, porém, eles também possuem ação vasodilatadora, que corrobora para a redução da pressão arterial (ANTONIO, 2008; RANG et al, 2016). Diante disso, eles ativam o SRAA desencadeando efeitos adversos, como a resistência insulínica, e consequente hiperglicemia. A associação de DT e IECA, ou DT e ARA é uma alternativa para a redução desses efeitos indesejáveis, além de potencializar a ação anti-hipertensiva (ANTONIO, 2008).

Em sua meta análise, Mukete e Rosendorff (2013) observaram diminuições significativas do potássio sérico com o uso de DT. Indicam que a diminuição de potássio causada por DT é significativa não somente pelo risco de hiperglicemia, mas por desencadear distúrbios cardíacos como arritmias. Por isso deve-se ter cautela com o uso em pacientes idosos e que possuam comorbidades. O estudo relata que quando os DT são associados ao poupador de potássio há diminuição nas taxas de paradas cardíacas. Quando a concentração de potássio está reduzida e a atividade do SRAA está alta, há maiores chances de ocorrer parada cardíaca, efeitos que podem ocorrer com o uso dos DT.

Por se tratar de uma meta análise com o intuito de comparar DT com diuréticos semelhantes aos tiazídicos, Liang et al (2017) citam que HCTZ, CLO e IND possuem os mesmos riscos de reduzirem as concentrações de potássio.

Brown et al (2015) observaram uma redução de $-0,27\text{mol/L}$ na concentração de potássio em relação aos valores basais, em pacientes que utilizaram HCTZ em monoterapia. Já em uso de amilorida houve um aumento de $0,63\text{mol/L}$ nas concentrações de K^+ e nos pacientes que utilizaram a combinação desses dois medicamentos não obtiveram alterações no potássio sérico. Stears et al (2012) observaram que os níveis séricos de potássio diminuíram tanto em monoterapia com BZF quanto quando associados ao atenolol. No segundo estudo demonstrado no mesmo artigo (STEARNS et al, 2012) foi observado que quando a HCTZ foi associada a um diurético poupador de potássio, a amilorida, não houve alterações glicêmicas significativas.

Os diuréticos poupadores de potássio, como a amilorida, possuem baixa ação anti-hipertensiva, porém são úteis em associação para diminuir a hipocalemia ocasionada pelos DT e/ou diuréticos de alça (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; RANG et al, 2016). Entretanto, Martins (2019) escreveu que apesar de não muito

bem documentado, há a hipótese de que a amilorida, em altas doses, possa ter eficácia anti-hipertensiva, e que a sua associação com HCTZ e CLO, reduz a PA e a hiperglicemia.

Karnes et al (2014) não relatam profundamente as alterações nas concentrações de potássio, no entanto ele é uma das variáveis que foram estudadas durante o período de acompanhamento do estudo e apresentou uma redução de 0,31 mEq/L em pacientes participantes utilizando DT e atenolol. Moore et al (2014) estudou o potássio como uma das variáveis presentes no estudo, mas não era o foco do mesmo, demonstrando apenas que houve reduções nas concentrações de K⁺ porém não eram significativas para relatarem correlações.

O aumento de glicose dentro da célula beta pancreática, causa aumento de ATP, que bloqueia o canal de potássio sensível a ATP, causando acúmulo de K⁺. Com o aumento de K⁺ dentro da célula beta pancreática, ocorre abertura dos canais de cálcio sensíveis a voltagem possibilitando influxo desse íon para dentro da célula. O influxo de cálcio é fundamental para que a despolarização, e a exocitose de insulina aconteça. A hipótese mais relatada na literatura é que o uso de DT causa diminuição dos níveis de K⁺ dentro da célula beta pancreática, afetando o influxo de cálcio e, conseqüentemente, diminuindo a exocitose de insulina. Diante disso, a sensibilização das células musculares e adiposas à glicose se tornam prejudicadas, ocasionando o aumento sérico de glicose. (DUARTE, COOPER-DEHOFF, 2014; STONE, MARTYN, WEAVER, 2016; ZHANG et al, 2018).

Da mesma forma, Karnes et al (2013) observaram diminuição nas concentrações de K⁺ com HCTZ (0,27 mEq/L) monoterapia e associação de HCTZ e atenolol (0,31mEq/L). No entanto, o estudo indica que de acordo com as variações no gene KCNJ1, pode haver aumento ou diminuição nas concentrações de K⁺, sendo controverso com os outros estudos dessa revisão. Na literatura estudada não há correlação entre hipocalcemia e hiperglicemia em relação ao gene KCNJ1, uma vez que a hipótese a ser confirmada é que alterações nesse gene causem redução na secreção de insulina e conseqüente hiperglicemia (TAVIRA et al, 2012; PARVIZI et al, 2014).

Divergente aos outros trabalhos citados anteriormente, Xiao et al (2013) não associaram alterações glicêmicas devido a reduções nos níveis de potássio, e justificam devido à baixa dosagem de HCTZ utilizada (12,5mg). Além disso, a hipótese dos autores da causa que leva a hiperglicemia não é o potássio, e sim a atividade aumentada da Angiotensina II em decorrência do uso de DT. Antônio (2008) demonstra concordância

com essa hipótese quando descreve que DT aumentam a atividade do SRAA que interferem no metabolismo glicêmico.

Os dados apresentados acima demonstram que a dose dos DT, o tratamento prolongado e a sua associação com outros fármacos devem ser acompanhados pelo profissional farmacêutico, através da atenção farmacêutica (AF), e equipe multidisciplinar, com o intuito de prevenir ou minimizar a ocorrência de eventos adversos como a hipocalcemia, hiperglicemia e desenvolvimento de DM2 associado ao uso de DT. O foco central da AF são as necessidades do paciente no que diz respeito, principalmente, ao uso de medicamentos e visa promover uma farmacoterapia efetiva e segura ao mesmo (ANGONESI e SEVALHO, 2008; ANTUNES e LO PRETE, 2014).

Dentre as atividades realizadas na atenção farmacêutica, estão o acompanhamento da farmacoterapia, análise da prescrição, intervenção pelo profissional farmacêutico e parecer técnico a outros membros da equipe multidisciplinar no que diz respeito a otimização do tratamento do paciente. Como discutido a hipocalcemia é um efeito adverso dos diuréticos e esse marcador pode ser monitorado através de exames laboratoriais pelo farmacêutico, sendo possível identificar a diminuição dos níveis de potássio de maneira precoce e com isso adequar o tratamento para evitar o desenvolvimento de hiperglicemia e possível desenvolvimento de DM2, seja por meio de associação com diuréticos poupadores de potássio ou por escolha de outra classe terapêutica.

4 CONCLUSÃO

Os DT são úteis na redução da PA e dos problemas cardíacos relacionados com a progressão da HA, no entanto, possuem efeitos adversos metabólicos, e alguns fatores devem ser analisados na prescrição de DT e no acompanhamento dos pacientes que fazem seu uso. Doses altas de DT são frequentemente associadas com elevações glicêmicas, por isso deve-se optar por doses menores, pois possuem a mesma eficácia anti-hipertensiva comprovada, sem causar alterações significativas no potássio e glicemia.

Uma alternativa para prevenir ou corrigir as elevações glicêmicas é a associação dos DT com diuréticos poupadores de potássio, por equilibrarem as concentrações de potássio. O mecanismo envolvido ainda é pouco compreendido e estudado, porém a perda urinária de potássio é a justificativa mais relevante até o momento, pois a hipocalcemia é relatada em sete dos oito estudos que observaram hiperglicemia após o uso de DT, como a HCTZ.

Para pacientes que possuem fatores de risco para o desenvolvimento de DM2, como obesidade, hipertensão e síndrome metabólica deve haver cautela quanto a prescrição de DT. Infelizmente, o risco de hiperglicemia ocasionada pela classe ainda é pouco discutido, e não é considerado um fator definitivo para a interrupção do tratamento com os DT. Porém, a atuação da equipe multidisciplinar e, principalmente, do farmacêutico é necessária para que os mesmos só sejam prescritos para suas corretas indicações clínicas, e suas contraindicações sejam observadas. A atenção farmacêutica está apta a identificar pacientes com riscos adicionais de desenvolverem hiperglicemia, a sugerir a escolha de outra classe farmacológica, a associação com diuréticos poupadores de potássio, assim como a suplementação dos níveis de potássio, com objetivo de prevenir a hipocalemia.

REFERÊNCIAS

ANGONESI, Daniela; SEVALHO, Gil. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. *Ciência e Saúde Coletiva*, Belo Horizonte, v. 15, n. 3, p. 3603-3614. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2010.v15suppl3/3603-3614/>>. Acesso em 12 nov. 2020.

ANTÔNIO, Sandra et al. Terapêutica anti-hipertensiva em doentes diabéticos. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, Santarém, v. 24, n.3, p. 303-409. 2008. Disponível em: <<https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10510/10246>>. Acesso em: 23 out. 2020.

ANTUNES, Aline de Oliveira; LO PRETE, Ana Cristina. O papel da atenção farmacêutica frente às interações fármaco-nutriente. *Infarma: Ciências Farmacêuticas*, v. 26, ed. 4, p. 208-214. 2014. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/205420214.pdf>>. Acesso em 12 nov. 2020.

BORTOLOTTI, Luiz Aparecido; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M. Betabloqueadores adrenérgicos. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 16, n. 4, p. 215-220. 2009. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/46256808/06-betabloqueadores.pdf?1465154739=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DARTIGO_DE_REVISaO_215_Betabloqueadores_a.pdf&Expires=1604107172&Signature=IN3f4ajLVF300~vOU9FFU69Ll13LLqqlsOwunhJpEyA~yYTY76NhKf1zv2pL0tUPGmAuzlynXCPq6jc8cgJ7fhzrx9kIVT31UirjZRRlbMGkG11O6PDF5nb60zpBG5kB2Um4kPSW6vXmXIsJqo7ZdlVyo69vme64JWSNpA8agwDwBps-AGLmzK2~dZA171jTWv99~sCvRdWsNn9-g0gBqmttzBVhY-IZofoOI9de0GdIOHxHiALIXIJubsy8txBQaXUPIqTxXab6ZPcmwXbj3Dw6KPy7oCWbzo0UIlbo6VZ7sXu5P18RTvXalKuOSfKhv6hmyb43e5VvfDGH6O5g__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA>. Acesso em 23: out. 2020.

BRASIL. RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 05 set. 2020.

BROWN, Morris 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 4, n. 2, p. 136-147, out. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489809/>>. Acesso em: 20 set. 2020.

BRUTTI, Bruna et al. Diabete Mellitus: definição, diagnóstico, tratamento e mortalidade no Brasil, Rio Grande do Sul e Santa Maria, no período de 2010 a 2014. *Brazilian Journal of health Review*, v. 2, n. 4, p. 3174-3182, Jul. /ago. 2019. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/2172/2203>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

DUARTE, Julio D; COOPER-DEHOFF, Rhonda M. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Specialized Review*

of Cardiovascular Therapy, v. 8, ed. 6, p. 793-802, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904515/>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

KARNES, Jason H et al. Association of KCNJ1 variation with change in fasting glucose and new onset diabetes during HCTZ treatment. *The Pharmacogenomics Journal*, v. 13, n. 5, p. 430-436, out. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907731/>>. Acesso em 22 set. 2020.

KARNES, Jason H et al. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Estados Unidos, v. 104, p. 363-369, jun. 2014. Disponível em: <[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(14\)00182-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00182-X/fulltext)>. Acesso em: 15 set. 2020.

KATZUNG, Bertram G; TREVOR, Anthony J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13.ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=rswDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA249&dq=diur%C3%A9ticos,+%C3%A4Dons,+efeitos+colaterais&ots=WN8zfGX_q0&sig=AZYMxobYKYVHGZlk5ONBkO2YvDI#v=onepage&q=diur%C3%A9ticos%2C%20C3%ADons%2C%20efeitos%20colaterais&f=false>. Acesso em: 18 maio. 2020.

LIANG, Wenjing et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 20, n. 10, p. 2634-2642, nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631393/>>. Acesso em: 15 set. 2020.

MACHADO, Lara Coqui et al. Critério de escolha de fármacos anti-hipertensivos em adultos. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p. 6756-6775 mar./apr. 2021. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/issue/view/124>>. Acesso em: 16 out. 2021.

MARTINS, Vítor Magnus. Eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos isolados ou em associação com diuréticos poupadores de potássio em pacientes com hipertensão arterial. 2019. 170f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/211302>>. Acesso em 25 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde de A à Z: Hipertensão. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao>>. Acesso em 12/10/2020.

MOORE, Mariellen J. et al. Predictors for Glucose Change in Hypertensive Participants Following Short-term Treatment with Atenolol or Hydrochlorothiazide. *Pharmacotherapy*, v. 34, n. 11, p. 1132-1140, set. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202885/>>. Acesso em: 22 ago. 2020.

PARVIZI, Zahra et al. Association between E23K variant in KCNJ11 gene and new-onset diabetes after liver transplantation. *Molecular Biology Reports*, v. 41, n. 9, p. 6063-6069, set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996284/>. Acesso em: 25 out. 2020.

PIMENTA, Eduardo. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? *Rev. Brasileira de Hipertensão*, v. 15, n. 3, p. 166-167. 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-3/12-hidroclorotiazida.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2020.

RANG, Humphrey; RITTER, James; FLOWER, Rod; HENDERSON, Graeme. Rang e Dale: *Farmacologia*. 8. ed. Elsevier, 2016.

ROUSH, George C et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*, v. 25, n. 5, p. 1041-1046, maio. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733245/>>. Acesso em: 25 out. 2020.

SCHEEN, André J. Type 2 Diabetes and Thiazide Diuretics. *Current Diabetes Reports*, v. 18, n. 2, fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399724/>>. Acesso em: 01 set. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7º diretriz brasileira de hipertensão arterial. v. 107, n. 3, set. 2016. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf>. Acesso em: 18 maio. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes sociedade brasileira de diabetes. Clannad, 2019. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>. Acesso em 10 ago. 2020.

SOUZA, Aline Santana; SANTIAGO, Edcléa Conceição; ALMEIDA, Lúcia Celeste de. Interferências nos exames laboratoriais causados pelos anti-hipertensivos usados no Brasil. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*, Salvador, v. 3, n.3, p. 101-113, jan./jun. 2016. Disponível em: <<http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2016/01/Interfer%C3%A7%C3%A3o-nos-exames-laboratoriais-causados-pelos-anti-hipertensivos-usados-no-Brasil-v-3-n-3.pdf>>. Acesso em: 19 maio.2020.

STEARNS, Anna J. et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension*, v. 59, n. 5, p. 934-942, maio. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493073/>>. Acesso em: 22 set. 2020.

STONE, Michael S.; MARTYN, Lisa; WEAVER, Connie M. Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. *Nutrients*, jul. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455317/>>. Acesso em: 01 set. 2020.

TAVIRA, Beatriz et al. Association between a common KCNJ11 polymorphism (rs5219) and new-onset posttransplant diabetes in patients treated with Tacrolimus. *Molecular Genetics and metabolism*, v. 105, n. 2, p. 525-527, mar. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264780/>>. Acesso em: 25 out. 2020.

XIAO, XU. The influence of long term hydrochlorothiazide administration on the relationship between renin-angiotensin-aldosterone system activity and plasma glucose in patients with hypertension. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2013, nov.

2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349612/>>. Acesso em: 23 set. 2020.

ZHANG, Jian-Liang et al. Impact of long-term potassium supplementation on thiazide diuretic-induced abnormalities of glucose and uric acid metabolisms. *Journal of Human Hypertension*, v. 32, n. a, p. 301-310, mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497150/>>. Acesso em: 12 ago. 2020.

ZHANG, Xiaodan; ZHAO, Qingyu. Association of thiaidic diuretics with glycemic changes in patients hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of Randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 18, n. 4, p. 342-351, abr. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26395424/>>. Acesso em: 25 out. 2020.