

## Suspensão dos Diuréticos Tiazídicos na Doença Renal Crônica Avançada. Tempo de Rever um Antigo Conceito

*Suspension of Thiazide Diuretics in Advanced Chronic Kidney Disease. Time to Review an Old Concept*

Rodrigo Bezerra,<sup>1-3</sup> Flávio Teles de Farias Filho,<sup>2</sup> Audes Feitosa,<sup>3</sup> Wilson Nadruz,<sup>4</sup> Andrea Araújo Brandão,<sup>5</sup> Weimar Kunz Sebba Barroso<sup>6</sup>

Universidade Federal de Pernambuco - Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami,<sup>1</sup> Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de Alagoas,<sup>2</sup> Maceió, AL – Brasil

Universidade de Pernambuco - Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE),<sup>3</sup> Recife, PE – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),<sup>4</sup> Campinas, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Departamento de Doenças do Tórax,<sup>5</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Goiás - Serviço de Cardiologia, Liga de Hipertensão Arterial,<sup>6</sup> Goiânia, GO – Brasil

As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial das Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) e Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) recomendam o uso de diuréticos de alça em substituição dos tiazídicos nos pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 4 e 5, ou seja, ritmo de filtração glomerular (RFG)  $\leq 30\text{ml/min/1,73m}^2$ .<sup>1</sup> Esta orientação está alinhada com outras diretrizes, como por exemplo, a Diretriz Europeia de Hipertensão (ESC/ESH 2018) que afirma que os diuréticos tiazídicos e tiazídico-símile são menos efetivos em pacientes com RFG  $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$  e inefetivos quando o RFG  $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ .<sup>2</sup> No entanto, o estudo que estabeleceu este conceito data de 1961 e avaliou apenas 11 pacientes, sendo que apenas 5 destes apresentavam RFG  $< 37\text{ml/min/1,73m}^2$ . A despeito disso, este conceito gerou um dogma exportado para os livros textos, propagado por décadas como uma verdade incontestável.<sup>3</sup>

Após a publicação do estudo ALLHAT em 2002 e a demonstração do impacto positivo da clortalidona sobre o controle pressórico e desfechos cardiovasculares, os tiazídicos ganharam destaque no tratamento da hipertensão arterial (HA), sendo hoje considerados primeira linha de tratamento, seja em monoterapia ou em associação com outros fármacos.<sup>4</sup> Além disso, a HA e a doença renal crônica (DRC) frequentemente coexistem, seja como causa ou consequência da perda de função renal e muitos dos estudos utilizados para nortear a produção das diretrizes de hipertensão arterial utilizaram um grande número de pacientes com DRC. Como exemplo, nos estudos SPRINT

e ALLHAT, 28% e 23,7% dos pacientes respectivamente, apresentavam DRC estágios 3 e 4.<sup>5</sup>

Recentemente nosso grupo publicou uma *random-effects* metanálise com o intuito de avaliar a efetividade dos diuréticos tiazídicos e tiazídico-símile sobre o controle da HA em pacientes com RFG  $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$  (DRC estágios 3b, 4 and 5). Nessa análise foram incluídos 5 ensaios clínicos com um total de 214 pacientes e RFG que variou de  $13,0 \pm 5,9\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $26,8 \pm 8,8\text{ml/min/1,73m}^2$ . Dentre os principais achados, foi observada uma redução significativa na pressão arterial (PA) média (Figura 1) que foi acompanhada de um aumento da fração de excreção de sódio e cloro e de uma redução no RFG, não sendo descritos episódios graves de injúria renal aguda.<sup>6</sup> Dentre os estudos incluídos nesta metanálise, destaca-se o CLICK Trial, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em pacientes portadores de DRC estágio 4 (GFR médio no início do estudo de  $23,2 \pm 4,2\text{ml/min/1,73m}^2$ ) e PA acima da meta, com achados de redução significativa dos níveis pressóricos com a clortalidona.<sup>7</sup>

Além do controle da HA, o uso dos tiazídicos na DRC estágios 4 e 5 tem mais algumas vantagens. Uma delas é a tendência a um discreto aumento nos níveis de cálcio em consequência à redução da calciúria. Tal efeito se contrapõe à tendência a hipocalcemia que ocorre nos estágios mais avançados da DRC, pela deficiência de 25 (OH) vitamina D. Outra vantagem é seu efeito espoliador de potássio, que poderia ajudar na manutenção de drogas importantes como os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), muitas vezes suspensos por hipercalemia. Alinhado com esta hipótese, destaca-se que no CLICK trial 60,5% dos pacientes do grupo clortalidona faziam uso concomitante de diurético de alça. Neste sentido, pode-se especular que a adição de tiazídico a diurético de alça na população com DRC avançada poderia espoliar ainda mais o potássio e ter um efeito adjuvante na manutenção de drogas inibidoras do sistema renina angiotensina aldosterona.

Levando em consideração que a HA é a segunda causa de DRC no mundo e que 10% da população mundial têm algum grau de disfunção renal, o uso deste ponto de corte de  $30\text{ml/min/1,73m}^2$  impede que milhares de pacientes

### Palavras-chave

Insuficiência Renal Crônica/complicações; Diuréticos; Pressão Sanguínea; Hipertensão; Hipocalcemia.

#### Correspondência: Rodrigo Bezerra •

Universidade de Pernambuco - Rua dos Palmares, S/N. CEP 50100-010,

Santo Amaro, Recife, PE – Brasil

E-mail: rodrigozrzra@gmail.com

Artigo recebido em 15/02/2023, revisado em 05/04/2023, aceito em 05/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230115>

se beneficiem dos já demonstrados efeitos protetores cardiovasculares dos diuréticos tiazídicos. Algumas diretrizes mais recentes como as do KDIGO Work Group já não concordam com a limitação do uso dos tiazídicos em pacientes com RFG > 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>8</sup>

Desta forma, baseado na produção de novas evidências científicas ao longo das últimas décadas, sugerimos que a recomendação ao uso apenas de diuréticos de alça ou mesmo de não utilizar os tiazídicos em pacientes com disfunção renal grave seja revista pelas sociedades científicas.

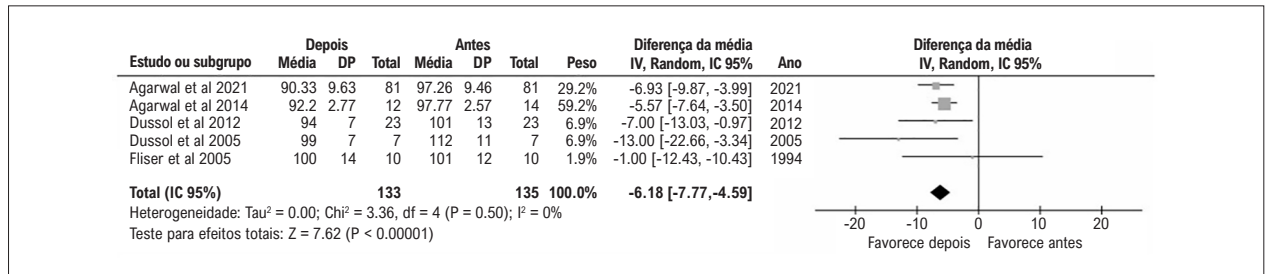


Figura 1 – Diferença da pressão arterial média antes e após o uso do diurético tiazídico ou tiazídico-like em paciente com doença renal crônica avançada.

## Referências

- Barroso WK, Rodrigues CI, Bortolotto LA, Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516–658. doi: 10.36660/abc.20201238
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to. *Circulation.* 1961;23:200–10. doi: 10.1161/01.cir.23.2.200
- Group TAO and C for the ACR, Coordinators TAO, Antihypertensive T, Treatment L. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA.* 2002;288(23):2981–97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981
- Wright Jr TJ, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939
- Teles F, Coelho JA, Albino RM, Pacheco FC, Oliveira ER, Silveira MA, et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2163903. doi: 10.1080/0886022X.2022.2163903
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(27):2507–19. doi: 10.1056/NEJMoa21110730
- Ronco P, Rovin B, Schlöndorff D, Al-Awqati N, Klahr N, Andreoli SE, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2021;99(35): S1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003

