

Diuréticos tiazídicos e tiazídicos-like na nefrolitíase

Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis

Autores

Tamara da Silva Cunha^{1,2} 

Samirah Abreu Gomes³ 

Ita Pfeferman Heilberg¹ 

¹Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Nefrologia, Rio de Janeiro, Brasil.

³Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular, Departamento de Clínica Médica, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Diuréticos tiazídicos e *tiazídicos-like* são amplamente usados para o tratamento da hipercalcúria em pacientes com formação de cálculos. Embora os efeitos dos diferentes tiazídicos devam ser relativamente semelhantes em termos de prevenção da recorrência do cálculo, sua potência e efeitos colaterais podem ser diferentes. No entanto, há poucos dados sobre os efeitos metabólicos e ósseos desses agentes em pacientes com nefrolitíase recorrente com hipercalcúria. O objetivo deste artigo de atualização foi comparar nossa experiência quanto ao uso de tiazídicos e *tiazídicos-like* com a publicada na literatura atual, no que diz respeito às suas propriedades anticalciúricas e consequente redução da formação de cálculos recorrentes. Discutimos também seu impacto na massa óssea e potenciais efeitos colaterais.

Descritores: Diurético; Hidroclorotiazida; Hipercalcúria; Indapamida; Cálculos Renais; Urolitíase.

ABSTRACT

Thiazide and thiazide-like diuretics are widely used for the management of hypercalciuria among stone-forming patients. Although the effects of different thiazides should be relatively similar in terms of prevention of stone recurrence, their potency and side effects may differ. However, there is scarce data concerning the metabolic and bone effects of these agents among recurrent nephrolithiasis patients with hypercalciuria. The aim of this update article was to compare our experience in the use of thiazide and thiazide-like diuretics with that of the current literature, concerning their anticalciuric properties and consequent reduction of recurrent stone formation. Their impact on bone mass and potential side effects were also discussed.

Keywords: Diuretics; Hydrochlorothiazide; Hypercalciuria; Indapamide; Kidney Stones; Urolithiasis.

INTRODUÇÃO

A recorrência de cálculo renal pode ser sintomática por meio de múltiplos episódios de cólica renal, ou manifestada como nova formação de cálculo ou crescimento de cálculos prévios. A hipercalcúria idiomática representa o distúrbio metabólico mais frequente encontrado nos formadores de cálculos, afetando aproximadamente 50% de todos os pacientes¹, e os diuréticos tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos são amplamente usados para tratamento e prevenção de recorrência. Além de diminuir a excreção urinária total de cálcio devido à sua reabsorção distal aumentada, a reabsorção tubular proximal aumentada de sódio e cálcio (impulsionada pela

contração de volume) pode trazer benefícios adicionais devido à redução de cálcio ao interstício medular distal. Esses efeitos, associados à redução do pH urinário e da supersaturação de fosfato de cálcio, podem contribuir para uma diminuição potencial na formação da placa de Randall².

Embora os efeitos de diferentes tiazídicos devam ser relativamente semelhantes em termos de prevenção da recorrência de cálculos ou tratamento da hipertensão, Reilly e cols.³ enfatizaram evidências de distinções com relação ao uso e dosagem de hidroclorotiazida (HCTZ) em comparação com diuréticos *tiazídicos-like*, como a clortalidona (CTD) ou a indapamida (IDP).

Data de submissão: 17/04/2020.

Data de aprovação: 09/09/2020.

Correspondência para:

Ita Pfeferman Heilberg.

E-mail: ita.heilberg@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0148>

Sua potência e efeitos colaterais também diferem, e a IDP pode ser diferenciada da HCTZ por não conter o núcleo de benzotiadiazina. O risco de hiponatremia, hipocalemia, hiperuricemia e dislipidemia parece ser menor com IDP, mas ainda permanece controverso, uma vez que as diferenças não foram comprovadas⁴.

Um efeito colateral potencial altamente debatido recentemente, observado após o uso em longo prazo de tiazídicos ou *tiazídicos-like*, é sua associação com um maior risco de câncer de pele, especialmente carcinoma cutâneo e labial de células escamosas, devido às suas propriedades fotossensibilizantes⁵⁻¹⁴.

A osteopenia tem sido frequentemente diagnosticada em pacientes com cálculo renal que apresentam hipercalcemia idiopática de longa duração; porém, se a reabsorção óssea desempenha um papel primário ou secundário na patogênese da hipercalcemia ainda não está claro¹⁵. Os diuréticos tiazídicos e *tiazídicos-like*, por sua capacidade de diminuir a excreção urinária de cálcio, podem ser particularmente úteis para melhorar a massa óssea ou mesmo diminuir a reabsorção óssea em pacientes hipercalcêmicos com osteopenia¹⁶. Em um modelo experimental com ratos hipercalcêmicos com nefrolitíase, o uso de tiazídicos não apenas reduziu a excreção urinária de cálcio, mas também melhorou a qualidade do osso trabecular¹⁷. Estudos anteriores realizados na população em geral demonstraram efeitos protetores dos tiazídicos contra fratura de quadril, que podem desaparecer logo após sua suspensão¹⁸.

No entanto, a maioria dos estudos que comparam diferentes tipos de tiazídicos enfocou o efeito da redução da pressão arterial e/ou seus efeitos adversos na população hipertensa. Portanto, há poucos dados sobre os efeitos metabólicos e ósseos de diferentes tiazídicos entre pacientes com nefrolitíase recorrente e hipercalcemia.

O objetivo deste artigo de atualização foi compilar dados sobre o uso de tiazídicos e seus potenciais efeitos colaterais em litíase hipercalcêmica, e também fornece algumas experiências pessoais dos autores neste campo.

DISCUSSÃO

ASPECTOS METABÓLICOS E CLÍNICOS DO USO DE DIURÉTICOS TIAZÍDICOS E TIAZÍDICOS-LIKE NA NEFROLITÍASE

A fim de comparar nossa experiência no uso de tiazídicos e *tiazídicos-like* com a literatura atual

sobre os aspectos metabólicos e os efeitos ósseos dessas drogas, realizamos uma análise retrospectiva dos prontuários médicos de cálculos renais recorrentes em pacientes ambulatoriais com hipercalcemia idiopática acompanhados na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), que faziam uso regular de HCTZ (25 mg/dia) ou IDP (2,5 mg/dia) há pelo menos um ano (dados não publicados). Pacientes com evidência de doenças cardíacas, hepáticas ou endócrinas, mulheres na pós-menopausa e aqueles com função renal anormal foram excluídos, mas não aqueles com hipertensão. Para efeito da presente análise, selecionamos apenas os pacientes que possuíam dados de bioquímica sérica e urinária disponíveis antes de iniciar o uso dessas drogas e após cerca de três meses de tratamento. Os dados relativos à absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA) antes e após 1 ano de tratamento foram recuperados de um total de 28 pacientes (35 ± 11 anos), 17 homens e 11 mulheres, com um IMC médio (índice de massa corporal) de $25,9 \pm 3,2$ para os grupos IDP ($n = 11$) e $27,9 \pm 3,6$ kg / m² para HCTZ ($n = 17$), respectivamente. Os valores iniciais da pressão arterial média não diferiram significativamente entre o grupo que tomou HCTZ em comparação com aquele que tomou IDP ($99,2 \pm 10,0$ mmHg e $102,7 \pm 14$ mmHg, respectivamente), mas os valores alcançados após três meses foram significativamente menores para HCTZ versus IDP ($88,5 \pm 12,0$ vs. $96,0 \pm 13,0$ mmHg, $p < 0,001$). Em relação aos efeitos colaterais, um paciente relatou disfunção sexual e tontura com HCTZ, sugerindo hipotensão, e foi perdido no seguimento. Nenhum outro efeito colateral grave foi relatado nos registros médicos durante esse curto período de tempo. Os resultados urinários e sanguíneos estão exibidos na Tabela 1. Houve uma redução significativa e semelhante do cálcio urinário após o tratamento com HCTZ ou IDP, e um aumento significativo na média de sódio urinário apenas naqueles que receberam IDP. O ácido úrico urinário e o citrato não diferiram entre os grupos. A redução esperada, comparável e significativa da excreção urinária de cálcio observada após os primeiros três meses de tratamento estava de acordo com relatos anteriores em formadores de cálculos^{19,20}. Na presente série, a dose empregada de HCTZ (25 mg/d) foi menor em comparação com estudos anteriores que afirmavam que a indapamida 2,5 mg/d corresponde a HCTZ 50 mg/d em termos de controle dos níveis de cálcio urinário^{21,22}.

É importante ressaltar que, conforme mostrado na Tabela 2, a maioria dos ensaios clínicos randomizados (RCTs) realizados no passado empregando tiazídicos enfocou a prevenção da formação de novos cálculos como o desfecho principal, com uma redução acentuada do risco de recorrência na maioria deles²³⁻²⁹ com exceção de três que tiveram menos de 2 anos de seguimento³⁰⁻³². No entanto, todos, exceto dois desses estudos (avaliando triclormetiazida e indapamida)^{27,28}, foram projetados para pacientes com formação de cálculos que não foram selecionados com base na excreção urinária de cálcio e usaram apenas altas doses de tiazídicos (50 a 100 mg). Curiosamente, a incidência de cálculos diminuiu

mesmo em pacientes normocalcêmicos²³⁻²⁶, o que sugere que quanto menos cálcio na urina melhor, mesmo quando dentro da normalidade. Em resumo, ainda faltam dados significativos sobre os efeitos dose-resposta sobre a calciúria. Atualmente, doses menores de tiazídicos são frequentemente empregadas com o objetivo de reduzir os efeitos adversos metabólicos, mas sua eficácia como tal não está bem estabelecida^{3,21,33}. A fim de esclarecer essas questões não resolvidas, um estudo prospectivo duplo-cego de 3 anos em andamento foi iniciado em 2017 com o objetivo de avaliar a eficácia da HCTZ de dose padrão e baixa na prevenção de recorrência da formação de cálculos de cálcio³⁴.

TABELA 1 PARÂMETROS SÉRICOS E URINÁRIOS ANTES (PRÉ) E APÓS (PÓS) TRATAMENTO

Plasma	Indapamida		Hidroclorotiazida	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Cálcio (mg/dL)	9.3 ± 0.5	9.6 ± 0.9	10.0 ± 0.1	10.0 ± 0.1
Potássio (mEq/L)	4.5 ± 0.3	4.0 ± 0.4*	4.3 ± 0.4	4.0 ± 0.3
Ácido úrico (mg/dL)	5.3 ± 0.8	5.9 ± 1.8	4.6 ± 1.3	6.3 ± 2.6*
Colesterol (mg/dL)	194 ± 45	200 ± 52	185 ± 34	200 ± 24
Triglicérides (mg/dL)	115 ± 68	117 ± 71	117 ± 99	116 ± 96
Glicose (mg/dL)	91 ± 12	95 ± 21	76 ± 9.3	83 ± 10.8
Urina				
Cálcio (mg/kg/24h)	4.4 ± 0.9	3.0 ± 0.9*	5.0 ± 1.3	3.3 ± 0.7*
Sódio (mEq/24h)	223 ± 67	271 ± 77*	195 ± 90	221 ± 123
Ácido úrico (mg/24h)	612 ± 181	716 ± 231	574 ± 405	512 ± 392
Citrato (mg/24h)	510 ± 370	470 ± 288	439 ± 187	461 ± 161

Dados relatados como média ± DP; *p<0.05 (versus pré).

TABELA 2 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COM DIURÉTICOS TIAZÍDICOS E SEMELHANTES A TIAZÍDICOS EM FORMADORES DE CÁLCULOS RENAIIS

Autor, ano	Droga	Dose	Seleção para Hipercalcúria	Número tratado/ placebo	RR para recidiva	Seguimento (Anos)
Brocks, 1981	Bendroflumetiazida	2.5 mg TID	Não	33/29	NS	1,6
Scholz, 1982	HCTZ	25 mg BID	Não	25/26	NS	1
Mortensen, 1986	Bendroflumetiazida + KCl	2.5 mg TID	Não	12/10	NS	2
Laerum, 1984	HCTZ	25 mg BID	Não	25/25	0,39	3
Wilson, 1984	HCTZ	100 mg daily	Não	23/21	0,48	2,8
Robertson, 1985	Bendroflumetiazida	2.5 mg TID	Não	13/9	0,38	3-5
Ettinger, 1988	Clortalidona	25/50 mg	Não	19 (25mg), 23 (50mg) /31 (placebo)	0,23	3
Ohkawa, 1992	Triclormetiazida	4 mg	Sim	82/93	0,42	2,1-2,2
Borghi, 1993	Indapamida	2.5 mg dia	Sim	43/14	0,21	3
Fernandes-Rodrigues, 2006	HCTZ	50 mg dia	Não	50/50	0,56	3

HCTZ: hidroclorotiazida; KCl: cloreto de potássio; BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia; RR: risco relativo.

Apesar das evidências de menor recorrência de cálculos com tiazídicos em comparação com o placebo, é importante ressaltar que a maioria dos estudos mencionados foi realizada ao longo das décadas de 1980 e 1990. Dito isso, a maneira de avaliar a recorrência do cálculo era por meio de radiografia de rim/ureter/ bexiga (RUB), pielograma intravenoso (PIV) ou US a cada 6 a 12 meses. Portanto, algumas das falhas de tais ensaios clínicos randomizados na era anterior à tomografia computadorizada (TC), baseavam-se nas dificuldades relacionadas à identificação da formação de novos cálculos ou crescimento de cálculos pré-existent apenas na radiografia RUB como imagem de acompanhamento.

EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS E METABÓLICOS DE DIURÉTICOS TIAZÍDICOS E DE SEMELHANTES A TIAZÍDICOS

Com relação aos efeitos adversos metabólicos, poucos estudos clínicos demonstraram sua ocorrência em litíase que utilizavam tais drogas. Na presente casuística, observamos que a média de potássio sérico foi significativamente menor em relação aos níveis basais (embora dentro da faixa normal) no grupo em IDP, o que não foi observado com HCTZ (Tabela 1). Embora esses achados possam ser atribuídos a um nível basal mais alto de potássio sérico no primeiro

grupo, tais dados contrastam com os da literatura revelando menos hipocalcemia para IDP do que HCTZ³. Por outro lado, a média de ácido úrico foi significativamente maior para HCTZ do que para IDP, em concordância com outros pesquisadores³⁵. A média de glicose sérica e lipídios não diferiu após o tratamento nem entre os dois medicamentos. Isso está de acordo com os dados de Singh e cols.³⁶, que mostraram que os criadores de cálculos que receberam terapia com tiazídicos apenas para profilaxia de cálculos renais não apresentavam risco aumentado de diabetes mellitus (DM) subsequente. Ultimamente, tem havido vários estudos relatando associações com o uso a longo prazo de diuréticos tiazídicos e *tiazídicos-like* com o risco de câncer de pele não-melanoma⁵⁻¹⁴, conforme mostrado na Tabela 3. A associação entre o uso de HCTZ e melanoma maligno não está claramente elucidado, mas dados recentes sugeriram risco aumentado (cumulativo e dependente da dose) de melanoma nodular e melanoma lentiginoso¹¹, o que ainda justifica uma investigação mais aprofundada. Uma metanálise mais recente de estudos observacionais avaliando a associação entre o uso de tiazídicos e o risco de câncer de pele sugeriu que tal uso pode estar associado a um risco aumentado de câncer de pele, especialmente carcinoma de células escamosas, o que reforça os diversos estudos mencionados acima³⁷.

TABELA 3 ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE O USO DE TIAZÍDICOS E O RISCO DE CÂNCER DE PELE

Autor, ano	Formato do estudo	Tipo de câncer	Droga	Resultados
Jensen, 2008	Caso-controle	SCC	HCTZ + Amilorida (>5 years)	IRR 1.79 (1.45-2.21)
Ruiter, 2010	Coorte	BCC	Tiazídicos	HR 1.0 (0.95-1.05)
Friedman, 2012	Caso-controle	SCC CA lábio	HCTZ	OR 4.22 (2.82-6.31)
De Vries, 2012	Caso-controle	SCC	Tiazídicos	OR 1.66 (1.16-2.37)
Robinson, 2013	Caso-controle	SCC	Tiazídicos	OR 1.3 (0.7-2.4)
Schmidt, 2015	Caso-controle	SCC	Tiazídicos + potássio	OR 2.68 (2.24-3.21)
			Agentes poupadores	
Pottergard, 2017	Caso-controle	SCC CA lábio	HCTZ ≥ 25.000 mg (dose acumulada)	OR 3.9 (3.0-4.9)
Nardone, 2017	Coorte	BCC/SCC/MM	Tiazídicos	BCC: OR 2.11 1.60-2.79 SCC: OR 4.11 (2.66-6.35) MM: OR 1.82 (1.01-3.82)
Pedersen, 2018	Caso-controle	NMSC (BCC/SCC)	HCTZ >50.000mg (dose acumulada)	BCC: OR 1.29 (1.23-1.35) SCC: OR 3.98 (3.68-4.31)
Su, 2018	Coorte	SCC	Tiazídicos	HR 1.09 (0.99-1.19)

SCC: carcinoma de células escamosas; IRR: coeficiente de incidência; OR: odds ratio (intervalo de confiança); NMSC: câncer de pele não-melanoma; BCC: carcinoma de células basais; HR: coeficiente de risco; HCTZ: hidroclorotiazida; MM: melanoma maligno.

É importante mencionar que muitas outras drogas anti-hipertensivas também são consideradas fotossensibilizantes, incluindo não apenas os tiazídicos, mas, por exemplo, diuréticos de alça, agentes poupadores de potássio e agonistas do receptor alfa-2, que podem atuar como co-carcinógenos sob exposição à radiação ultravioleta (RUV)¹². De qualquer forma, deve ser considerada uma nota de cautela sobre cuidados especiais com a exposição ao sol em usuários de tiazídicos. A curta duração do acompanhamento em nossa análise retrospectiva não nos permite qualquer comentário sobre tais associações.

EFEITOS ÓSSEOS DE DIURÉTICOS TIAZÍDICOS E DOS SEMELHANTES A TIAZÍDICOS

No presente estudo, os resultados da densidade mineral óssea (DMO) obtidos após um ano de tratamento mostraram que os pacientes em uso de HCTZ apresentaram melhora discreta, mas não significativa (dados não mostrados em tabelas) do valor médio do T-score em L2-L4 ($-1,04 \pm 0,36$ versus $-1,63 \pm 0,28$), e um aumento significativo no colo do fêmur ($-1,22 \pm 0,22$ versus $-1,55 \pm 0,20$, $p < 0,05$). Os aumentos no T-score médio com IDP foram menos evidentes e não significativos

em ambas L2-L4 ($-0,565 \pm 1,2$ versus $-0,49 \pm 1,2$) e no colo do fêmur ($-0,53 \pm 1,1$ versus $-0,6 \pm 1,0$). No entanto, tem havido uma grande variação dos valores de DMO individuais pré e pós-tratamento, conforme mostrado na Figura 1, com 11 de 17 pacientes tomando HCTZ apresentando aumentos no T-score de 2,3 a 80,0%, e 6 de 11 tomando IDP apresentando aumentos no T-score de 5,0 para 42,0%. Tanto a HCTZ quanto a indapamida podem diminuir o risco de fraturas, reduzindo a excreção urinária de cálcio e aumentando o equilíbrio do cálcio^{38,39}. No entanto, tal efeito de tiazídicos e diuréticos semelhantes a tiazídicos no osso também pode se estender além de suas ações anticalciúricas, uma vez que *in vitro* podem estimular a formação óssea osteoblástica, aumentando a produção de osteocalcina e a expressão do co-transportador de cloreto de sódio sensível a tiazídicos, o que leva a proliferação osteoblástica⁴⁰. Além disso, uma inibição da reabsorção óssea osteoclástica também foi observada e pode ser importante para sustentar a massa óssea¹⁶. Por todas essas razões, é recomendada a abordagem da terapia com tiazídicos para melhorar a massa óssea e a força em pacientes hipercalcêmicos.

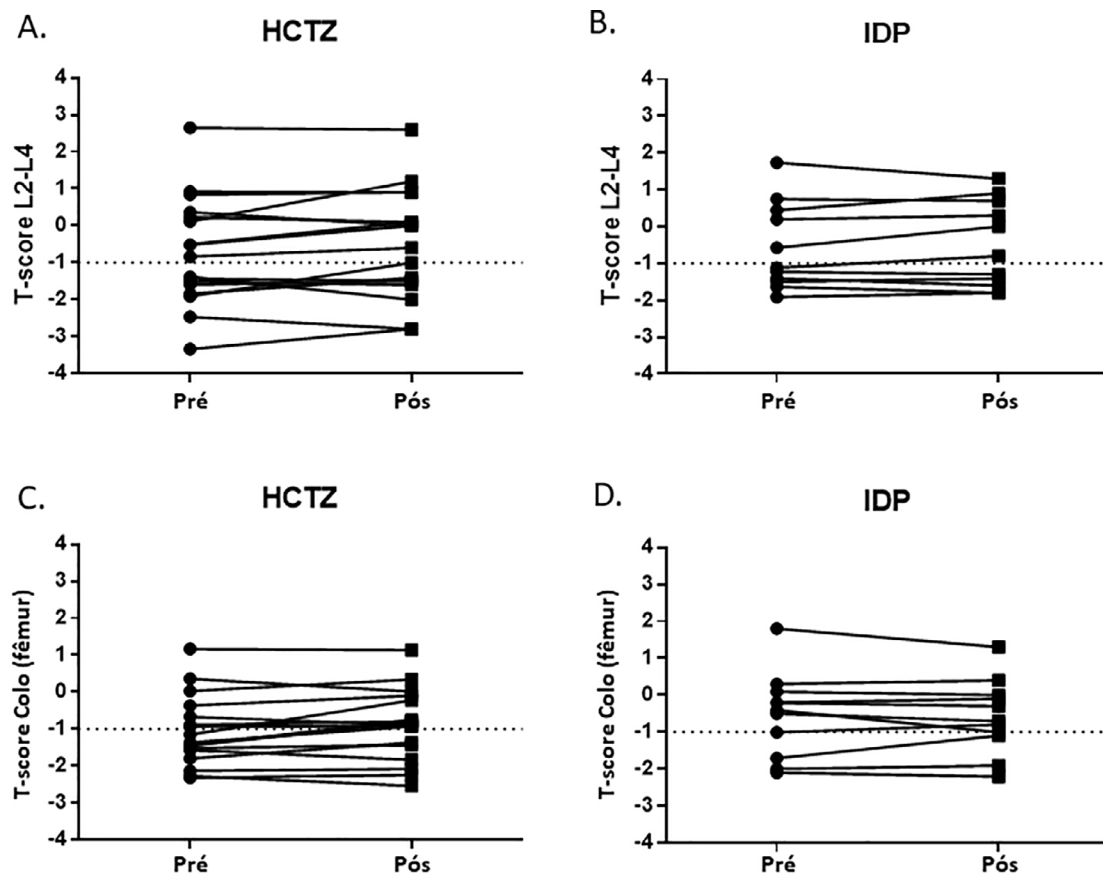


Figura 1. Valores individuais do T-score obtidos por densitometria óssea na coluna lombar (L2-L4) e colo de fêmur em litíase hipercalcêmicos antes (pré) e depois (pós-) um ano de hidroclorotiazida (HCTZ) ou indapamida (IDP).

CONCLUSÃO

O tratamento com cálculos renais e a prevenção da sua recorrência são clinicamente importantes. Diuréticos tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos têm sido amplamente usados para o tratamento da hipercalcemia idiopática. No entanto, faltam estudos de ECR incluindo pacientes hipercalcêmicos com o objetivo de comparar potência e efeitos colaterais, empregando diferentes doses e classes desses agentes, com seguimento de longo prazo. Em nossa experiência pessoal, HCTZ (25 mg por dia) e indapamida (2,5 mg por dia) foram bem tolerados como terapia de dose inicial e forneceram redução da excreção urinária de cálcio sem efeitos colaterais graves, com um efeito protetor promissor sobre a massa óssea.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela Fundação Oswaldo Ramos - Hospital do Rim (HRIM) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ - Bolsa 309045 / 2018-5, IPH). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - Nr. 3.817.316 (Plataforma Brasil).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Cunha TDS: conceituação, análise formal, revisão e edição e redação, incluindo a preparação do rascunho original.

Gomes SA: conceituação, análise formal, revisão e edição.

Heilberg IP: conceituação, análise formal, revisão e edição e redação, incluindo preparação e supervisão do rascunho original.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Sep;12(9):519-33.
2. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(4):592-9.
3. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1893-903.
4. Huen SC, Goldfarb DS. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1238-43.
5. Jensen AO, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sorensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008 Nov;99(9):1522-8.
6. Ruiter R, Visser LE, Eijgelsheim M, Rodenburg EM, Hofman A, Coebergh JW, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2467-72.
7. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):673-81.e9.
8. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017 Oct;282(4):322-31.
9. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1950-5.
10. Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(Suppl 2):1-13.
11. Nardone B, Majewski S, Kim AS, Kiguradze T, Martinez-Escalante EM, Friedland R, et al. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study. *Drug Saf*. 2017 Mar;40(3):249-55.
12. Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Aug;29(8):1545-54.
13. Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med*. 2012 Sep;172(16):1246-51.
14. Su KA, Habel LA, Achacoso NS, Friedman GD, Asgari MM. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2018 Nov;179(5):1088-94.
15. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Jul;15(4):394-402.
16. Sakhae K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011 Feb;79(4):393-403.
17. Bushinsky DA, Asplin JR. Thiazides reduce brushite, but not calcium oxalate, supersaturation, and stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):417-24.
18. Schoofs MW, Van Der Klift M, Hofman A, Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 2003 Sep;139(6):476-82.
19. Maschio G, Angelo A, Fabris A, Tessitore N, Sartori L, Morbiato F, et al. Long-term effects of low-dose thiazide and amiloride administration in recurrent renal stone formers. *Contrib Nephrol*. 1985;49:108-17.
20. Borghi L, Elia G, Trapassi MR, Melloni E, Amato F, Barbarese F, et al. Acute effect of indapamide on urine calcium excretion in nephrolithiasis and human essential hypertension. *Pharmacology*. 1988;36(5):348-55.
21. Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):813-9.
22. Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, Margolius LP, Buys ME. Indapamide (Natriliq): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol*. 1996 Aug;78(2):176-80.
23. Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand*. 1984;215(4):383-9.

24. Wilson DR, Strauss AL, Manuel MA. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res.* 1984;12:39-40.
25. Robertson WG, Peacock M, Selby PL, Williams RE, Clark P, Chisholm GD, et al. A multicentre trial to evaluate three treatments for recurrent idiopathic calcium stone disease - a preliminary report. In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W, eds. *Urolithiasis Relat Clin Res.* New York: Plenum Press; 1985. p. 545-8.
26. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculus recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol.* 1988 Apr;139(4):679-84.
27. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol.* 1992 Jun;69(6):571-6.
28. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22(Suppl 6):S78-86.
29. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. *Actas Urol Esp.* 2006 Mar;30(3):305-9.
30. Brocks P, Dahl C, Wolf H, Transbol I. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones?. *Lancet.* 1981;2(8238):124-5.
31. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol.* 1982 Nov;128(5):903-7.
32. Mortensen JT, Schultz A, Ostergaard AH. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int Urol Nephrol.* 1986;18(3):265-9.
33. Alexander RT, McArthur E, Jandoc R, Welk B, Fuster DG, Garg AX, et al. Thiazide diuretic dose and risk of kidney stones in older adults: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Heal Dis.* 2018 Jul;5:205435811878748.
34. Dhayat NA, Faller N, Bonny O, Mohebbi N, Ritter A, Pellegrini L, et al. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):349.
35. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *J Clin Epidemiol.* 1997 Aug;50(8):953-9.
36. Singh P, Knoedler JJ, Krambeck AE, Lieske JC, Bergstralh EJ, Rule AD. Thiazide diuretic prophylaxis for kidney stones and the risk of diabetes mellitus. *J Urol.* 2014 Dec;192(6):1700-4.
37. Shin D, Lee ES, Kim J, Guerra L, Naik D, Prida X. Association between the use of thiazide diuretics and the risk of skin cancers: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Med Res.* 2019 Apr;11(4):247-55.
38. Pak CYC, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):465-9.
39. Lalande A, Roux C, Graulet AM, Schiavi P, Vernejoul MC. The diuretic indapamide increases bone mass and decreases bone resorption in spontaneously hypertensive rats supplemented with sodium. *J Bone Miner Res.* 1998 Sep;13(9):1444-50.
40. Lalande A, Roux S, Denne MA, Stanley ER, Schiavi P, Guez D, et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreases bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):361-70.