

**Efeito da combinação de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada: um ensaio clínico randomizado.**

TESE DE DOUTORADO

Diogo Silva Piardi

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Efeito da combinação de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada: um ensaio clínico randomizado.**

Autor: Diogo Silva Piardi

Orientador: Prof. Dr. Luís Beck da Silva Neto

Tese submetida como requisito para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2020

Piardi, Diogo Silva

Efeito da combinação de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada: um ensaio clínico randomizado. / Diogo Silva Piardi. -- 2020.

51 f.

Orientador: Luís Beck da Silva Neto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Congestão. 3. Hidroclorotiazida. 4. Diuréticos. I. Beck da Silva Neto, Luís, orient. II. Título.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Beck da Silva Neto, pelo apoio e amizade durante quase 15 anos de orientação acadêmica, agregando crescimento pessoal e profissional, resultando, em especial, na presente tese.

A todos os meus alunos de iniciação científica, que foram pessoas muito importantes na execução desse trabalho. Espero que possa ter contribuído de alguma forma em crescimento acadêmico e meus sinceros votos de sucesso nas respectivas carreiras.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital do Servidor Público Estadual, instituições que foram fundamentais para conquistas profissionais e pessoais.

Aos meus pais, Geraldo e Elizabeth, e meu irmão, Marcelo, que sempre me estimularam a prosseguir estudando e me deram todo o apoio e amor para que eu conseguisse meus objetivos.

À minha esposa Tatiane, por todo o amor, companheirismo, amizade, trocas de conhecimento e apoio. Já tivemos muitas boas novas; em breve teremos mais e que assim seja por toda a vida!

À minha tia-avó Aura (*in memoriam*), que foi muito importante durante meus anos de faculdade, que me deu todo o apoio operacional durante meus anos de faculdade, quando eu era um jovem caxiense vindo estudar medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos pacientes, pela disposição em participar e contribuir com a presente pesquisa, e à sociedade brasileira, por financiarem a educação e a pesquisa no nosso país.

## Sumário

<i>Lista de abreviaturas e siglas</i>	2
<i>Resumo</i>	4
<i>Abstract</i>	5
<i>Introdução</i>	6
<i>Revisão da Literatura</i>	8
Uso de diuréticos em pacientes congestos	8
Diuréticos de alça	9
Resistência diurética	10
Diuréticos tiazídicos	10
Antagonistas da vasopressina	11
Nesiritide	13
Antagonistas de receptores mineralocorticoides	14
Sacubitril-valsartana	15
Inibidores SGLT2	15
Referências bibliográficas da revisão da literatura	18
<i>Artigo</i>	23
<i>Conclusões e Considerações finais</i>	46

## Lista de abreviaturas e siglas

ACTIV in CHF - *Acute And Chronic Therapeutic Impact Of A Vasopressin 2 Antagonist (Tolvaptan) In Congestive Heart Failure*

ALLHAT - *Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*

ASCEND-HF - *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects With Decompensated Heart Failure*

ATHENA-HF - *Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy - Heart Failure*

BNP - Peptídeo natriurético tipo B

DAPA-HF - *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*

DOSE - *Diuretic Optimization Strategies Evaluation*

EVEREST - *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*

HCTZ - hidroclorotiazida

HR - *hazard ratio*

ICAD - insuficiência cardíaca agudamente descompensada

Na-K-2Cl - Sódio-Potásio-2Cloro

PARADIGM-HF - *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor with Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*

PIONEER-HF - *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*

ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

ROSE-AHF - *Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*

SGLT2 - Proteína de transporte sódio-glicose 2

SRAA - Sistema renina-angiotensina aldosterona

TACTICS-HF - *Targeting Acute Congestion with Tolvaptan in Congestive Heart Failure*

V2 - Receptor 2 da vasopressina

*VMAC - Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure*

## Resumo

*Introdução:* A insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) é a principal causa de hospitalização em pacientes com 65 anos ou mais, e a maioria deles apresenta congestão. O uso de hidroclorotiazida (HCTZ) pode aumentar a resposta aos diuréticos de alça. *Objetivo:* Avaliar o efeito da adição de HCTZ à furosemida na congestão em pacientes com ICAD. *Métodos:* Ensaio clínico randomizado comparando HCTZ 50 mg e placebo por 3 dias em pacientes com ICAD e sinais de congestão. O desfecho primário foi redução de peso diário. Os desfechos secundários foram mudança na creatinina, necessidade de drogas vasoativas, mudança nos peptídeos natriuréticos, pontuação de congestão, dispneia, sede e tempo de internação. *Resultados:* 51 foram randomizados - 26 para o grupo HCTZ e 25 para o grupo placebo. Houve uma tendência de redução de peso adicional no grupo HCTZ (HCTZ:  $-1,78 \pm 1,08$  kg/dia; placebo:  $-1,05 \pm 1,51$  kg/dia;  $p = 0,062$ ). Em análise *post hoc*, o grupo HCTZ demonstrou redução de peso significativa para cada 40 mg de furosemida intravenosa (HCTZ:  $-0,74 \pm 0,47$  kg / 40 mg; placebo:  $-0,33 \pm 0,80$  kg / 40 mg;  $p = 0,032$ ). Houve um aumento significativo na creatinina no grupo HCTZ (HCTZ:  $0,50 \pm 0,37$  mg/dl; placebo:  $0,27 \pm 0,40$  mg/dl;  $p = 0,05$ ), mas nenhuma diferença significativa em insuficiência renal aguda (HCTZ: 58%; placebo: 41%;  $p = 0,38$ ). Nenhuma diferença foi encontrada nos demais desfechos. *Conclusão:* Houve tendência de maior redução de peso diária no grupo HCTZ. Na análise ajustada à dose de furosemida intravenosa, a adição de HCTZ 50 mg à furosemida resultou em um efeito sinérgico na perda de peso.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; furosemida, hidroclorotiazida.



**Abstract**

*Introduction:* Acute decompensated heart failure (ADHF) is the leading cause of hospitalization in patients aged 65 years or older, and most of them present with congestion. The use of hydrochlorothiazide (HCTZ) may increase the response to loop diuretics. *Objective:* To evaluate the effect of adding HCTZ to furosemide on congestion and symptoms in patients with ADHF. *Methods:* This randomized clinical trial compared HCTZ 50 mg versus placebo for 3 days in patients with ADHF and signs of congestion. The primary outcome of the study was daily weight reduction. Secondary outcomes were change in creatinine, need for vasoactive drugs, change in natriuretic peptides, congestion score, dyspnea, thirst, and length of stay. *Results:* Fifty-one patients were randomized — 26 to the HCTZ group and 25 to the placebo group. There was a trend towards additional weight reduction in the HCTZ group (HCTZ:  $-1.78 \pm 1.08$  kg/day vs placebo:  $-1.05 \pm 1.51$  kg/day;  $p=0.062$ ). In post hoc analysis, the HCTZ group demonstrated significant weight reduction for every 40 mg of intravenous furosemide (HCTZ:  $-0.74 \pm 0.47$  kg/40 mg vs placebo:  $-0.33 \pm 0.80$  kg/40 mg;  $p=0.032$ ). There was a significant increase in creatinine in the HCTZ group (HCTZ:  $0.50 \pm 0.37$  mg/dl vs placebo:  $0.27 \pm 0.40$  mg/dl;  $p=0.05$ ) but no significant difference in onset of acute renal failure (HCTZ: 58% vs placebo: 41%;  $p=0.38$ ). No differences were found in the remaining outcomes. *Conclusion:* There was a trend towards greater daily weight reduction in the HCTZ group. In analysis adjusted to the dose of intravenous furosemide, adding HCTZ 50 mg to furosemide resulted in a synergistic effect on weight loss.

Keywords: Heart failure; furosemide; hydrochlorothiazide.

## Introdução

A insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) é a principal causa de internações em pacientes com mais de 65 anos (1), sendo responsável por cerca de 1 milhão de internações nos Estados Unidos, ocasionando impacto tanto em morbidade quanto em mortalidade - estima-se que 1 a cada 2 pacientes apresentam nova internação em 6 meses com uma mortalidade intra-hospitalar entre 4 e 12%. Mesmo após a alta hospitalar, estima-se que 35% dos pacientes com ICAD evoluem a óbito no período de 1 ano (2,3). Em resumo, uma situação grave tanto do ponto de vista individual, por piora de qualidade de vida e redução de sobrevida, quanto em matéria de saúde pública, em função dos altos custos envolvidos.

Da mesma forma que quadros crônicos, a ICAD é bastante heterogênea, tanto na forma de procura de atendimento do paciente, quanto em sua apresentação (3). A maioria dos pacientes apresentam-se clinicamente congestos (4). Em pacientes com quadro exuberante, a tomada de decisão é simples; no entanto, muitos pacientes apresentam sinais sutis de congestão ao exame físico, com diagnóstico mais limitado do real estado volêmico. Além disso, o processo do paciente congesto é dinâmico: variações de pressões intracardíacas podem mudar em curto espaço de tempo (5), dependente de uma cascata de eventos, tais como pressão diastólica final ventricular e atrial, pressão capilar pulmonar, pressão arterial pulmonar, pressões em câmaras direitas, variações hemodinâmicas conforme a forma de ventilação do paciente, dentre outros fatores (6,7).

Novas ferramentas vêm auxiliando entender e refinar a definição de congestão. O uso de peptídeos natriuréticos (8), além de ecografia pulmonar (9) e ecocardiografia *point of care* têm se tornado mais comum para uma melhor análise do perfil hemodinâmico do paciente em questão e com potencial de melhorias nos desfechos (10). Além disso, muitas vezes o paciente “congesto” possui, na verdade, uma má distribuição do volume intravascular, sem aumento necessariamente de volume total, o que também pode ter impacto em sua terapêutica (5).

Diversas terapias têm sido tentadas no perfil de paciente congesto. Apesar da evolução terapêutica da insuficiência cardíaca crônica nos últimos 30 anos, a estrela principal continua sendo uma classe: os diuréticos. Muito se evoluiu no estudo dos diuréticos, principalmente nos últimos 50 anos. Diversas lacunas de conhecimento sobre a melhor estratégia do paciente congesto com insuficiência cardíaca estão abertas, especialmente no que diz respeito ao estudo do sacubitril-valsartana, inibidores SGLT2 e diuréticos tiazídicos, sendo o objetivo da presente tese avaliar a eficácia da combinação de furosemida e hidroclorotiazida na redução de congestão em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

## Revisão da Literatura

### Uso de diuréticos em pacientes congestos

*“The clamour for diuretics dates back many centuries to the earliest association of dropsy with impairment of renal function, but until twenty years ago these drugs were chiefly remarkable for the mediocrity of their therapeutic achievements.”* Essa sentença foi retirada de um artigo do Lancet dos anos 1940 (11), nos fazendo entender como o advento dos diuréticos se fez nos últimos 100 anos, embora a dropsia seja um achado conhecido desde épocas antes de Cristo (12).

Os primeiros diuréticos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca, na época conhecido como hidropsia, era baseado em diuréticos mercuriais, tendo sido sua forma de uso com eficácia mais sustentada um achado acidental, assim como muitas grandes descobertas da medicina. A hipótese de uso de mercúrio como diurético teve sua base há cerca de 500 anos, mas durante quatro séculos apresentou sucessivas respostas semelhantes, todas frustrantes. Mas, na transição dos anos 1910 para os anos 1920, foram constatadas propriedades diuréticas sustentadas nos compostos mercuriais desenvolvidos originalmente como tratamento de sífilis (11). A grande limitação do uso foi a toxicidade do mercúrio, o que levou ao desenvolvimento de formas progressivamente menos tóxicas e com uso de pré-medicações, sendo testadas em formas oral, endovenosa, intramuscular e retal, com respostas diuréticas aceitáveis em uma boa proporção das vezes, em particular na forma endovenosa (11). Seu mecanismo de ação possivelmente se relaciona com a excreção de sódio no túbulo contorcido proximal (13).

Posteriormente, outros diuréticos foram sendo desenvolvidos, como inibidores da anidrase carbônica, em 1937, sulfanilamida, em 1949 (14), e tiazídicos, no final dos anos 1950. Nos anos 1960, iniciou o uso clínico de diuréticos de alça - em especial, furosemida e ácido etacrínico (15–17)-, sendo utilizados até hoje no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca.

### *Diuréticos de alça*

Sem dúvida, os diuréticos de alça, furosemida, bumetanida e torsemida, atuantes na bomba Na-K-2Cl da porção espessa da alça de Henle proporcionando diurese através da espoliação de sódio, são os principais representantes da classe e consistem na ferramenta principal na descongestão do paciente com ICAD. Os diuréticos de alça são utilizados em mais de 90% dos pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (18). Diuréticos de alça são possivelmente a classe mais estudada dentro do contexto, embora as evidências nesse campo ainda são consideravelmente limitadas. Além de efeito diurético, possuem ação vasodilatadora em células musculares lisas dos vasos. Também há efeito sobre ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), que possui uma face positiva, como o ajuste do fluxo glomerular no néfron, e uma negativa, como a ativação neuro-humoral levando a perpetuação de efeitos deletérios no paciente acometido por insuficiência cardíaca (19). Sua eficácia para descongestão é dependente de diversos fatores, tais como via de administração, uso crônico prévio do paciente, dose, disfunção renal, ingestão de sal na dieta, entre outros.

Um dos maiores trabalhos sobre o assunto foi o estudo DOSE (20). Trezentos e oito pacientes foram randomizados, em estudo fatorial 2x2, para receber dose contínua ou intermitente (a cada 12 horas) de furosemida endovenosa e também para manutenção da dose ambulatorial *versus* aumento em 2,5 vezes a dose habitual, ambas na forma endovenosa. Não houve diferença de sintomas – desfecho principal do trabalho – entre os grupos, embora pudesse se questionar que houve menos dispneia, peso e mais perda de líquido no grupo alta dose. Em análise pós-hoc ajustado para parâmetros de descongestão, o efeito em alta dose parece ser mais dependente da resolução de congestão (mais diurético, mais descongestão, mais resposta) (21). Além disso, houve tendência a maior número de pacientes com piora de função renal no grupo que utilizou doses mais elevadas de furosemida. No entanto, isso está sob escrutínio na literatura em função de potenciais implicações clínicas conforme resultados associados.

## **Resistência Diurética**

Em comparação com pacientes hígidos, os pacientes com insuficiência cardíaca já em uso de diuréticos de alça possuem uma resposta atenuada aos diuréticos (22). Diversos mecanismos são propostos para tal processo: redução de eficácia diurética, retenção de sal após o uso, efeito rebote, remodelamento do néfron (2,19). Tal processo se configura resistência diurética, onde os diuréticos não atingem descongestão, manifestada por baixas concentrações de sódio urinário apesar do uso de doses máximas recomendadas (19). Diversos tratamentos adjuvantes têm sido propostos para contornar o problema, maximizando a resposta diurética e atingindo a descongestão do paciente com insuficiência cardíaca.

### *Diuréticos tiazídicos*

Uma estratégia utilizada para “driblar” a resistência diurética se dá por uso de diuréticos tiazídicos, classe de medicamentos cuja ação se dá no túbulo contorcido distal - sítio diferente dos diuréticos de alça, sugerindo sinergia na ação diurética no néfron, produzindo bloqueio de reabsorção de sódio distalmente.

As medicações mais utilizadas nesse contexto são hidroclorotiazida e metolazona (esta última não disponível em nosso meio), além de clorotiazida. No entanto, os estudos realizados até o momento são promissores, com aumento de diurese e redução de congestão, porém com metodologia bastante limitada (2) e marcada heterogeneidade em desfechos clínicos (23) e em doses de medicações: hidroclorotiazida variando de 25 a 200 mg; metolazona de 1,25 a 10 mg.

Em pacientes com resistência diurética, em estudo comparando metolazona, clorotiazida e tolvaptan, houve aumento de diurese com a adição de qualquer uma das três medicações, sem diferença entre os grupos, em pacientes com dose alta de diurético (24). Não houve grupo placebo no ensaio. Em outro estudo, unicêntrico e de pequeno porte, em pacientes recebendo furosemida endovenosa, o uso de clorotiazida

endovenosa em comparação com hidroclorotiazida oral demonstrou aumento de diurese (25).

Retomando a análise do estudo DOSE, salienta-se uma tendência a um maior uso de tiazídico no grupo baixa dose (23% *versus* 13%,  $p=0.06$ ), o que pode ter alguma influência sobre a neutralidade do estudo (20). Apesar dos achados do maior estudo da história da hipertensão (ALLHAT), demonstrando redução na incidência de insuficiência cardíaca com uso de clortalidona (26), não há estudos sobre a adição de clortalidona aos diuréticos de alça em pacientes congestos com insuficiência cardíaca.

Em resumo, os diuréticos tiazídicos são promissores no tratamento de congestão em pacientes com insuficiência cardíaca. No entanto, há carência de estudos mais robustos para melhor definição da magnitude do efeito. Dois ensaios clínicos estão em andamento no momento (ClinicalTrials NCT01647932; ReBEC RBR-5qkn8h), com possibilidade de publicação dos resultados em um futuro breve.

#### *Antagonistas da vasopressina*

O mecanismo de ação dos antagonistas da vasopressina, em especial o mais estudado em insuficiência cardíaca, tolvaptan, desenvolvido no Japão na década de 1990, se faz pela afinidade principal a receptores V2 localizados no ducto coletor, inibindo a reabsorção de água livre (27), produzindo aquarese, sem eliminação de eletrólitos. Temos um mecanismo interessante, testado em modelos animais com resposta satisfatória (28), qual o próximo passo?

O primeiro estudo maior sobre o assunto foi o ACTIV in CHF (29), ensaio clínico randomizado fase 2, que testou diferentes doses de tolvaptan (30 mg, 60 mg, 90 mg) *versus* placebo em 319 pacientes com fração de ejeção menor que 40%, com descompensação da insuficiência cardíaca. Nos 3 grupos houve maior redução de peso em comparação com placebo, sem piora de função renal ou distúrbios eletrolíticos; além disso, em análise *post hoc*, houve maior benefício em pacientes mais congestos e com pior função renal. Em análise de segurança, houve mais morte súbita no grupo tolvaptan 60 mg em comparação com placebo (6% *versus* 1,3%,  $p<0,01$ ).

Visto que o tolvaptan demonstrou eficácia em estudo de fase 2, 3 anos depois foram publicados os estudos EVEREST (30,31), no qual 4133 pacientes, com perfil bastante semelhante ao estudo prévio – fração de ejeção menor que 40%, classe funcional III/IV, descompensação nas últimas 48 horas – foram randomizados para tolvaptan 30 mg ou placebo. Não houve diferença sobre o desfecho primário de hospitalização por IC mais mortalidade cardiovascular entre os grupos (tolvaptan 42% *versus* placebo 40,2%,  $p=0,55$ ). Em resumo, mais um estudo que fez parte de uma era em que o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca não apresentou avanços significativos.

Mas, em se tratando de resistência diurética, alguns achados foram interessantes para a compensação do paciente - houve maior perda de peso em 1 (-1,76 *versus* -0,97 kg;  $p<0,001$ ) e 7 dias, menos dispneia, menos edema e, em pacientes hiponatrêmicos, maior aumento de sódio no grupo tolvaptan. Em subanálise posterior, houve redução de mortalidade cardiovascular ou hospitalização cardiovascular em pacientes com sódio inferior a 130 mEq/L (HR: 0,6 (0,37-0,98);  $p=0,04$ ), além de maior perda de peso (0,7 kg no primeiro dia). Em outro estudo, em população com insuficiência cardíaca em unidade de terapia intensiva, houve menor necessidade de furosemida contínua, maior débito urinário e menor agravamento de injúria renal (32). Além disso, em ensaio clínico com 217 pacientes com disfunção renal estágios 3 e 4, foi visto que tolvaptan ocasionou maior débito urinário em 48h ( $6464.4 \pm 3173.0$  *versus*  $4997.2 \pm 2101.4$  ml,  $p < 0.001$ ), sem piora de função renal em relação a placebo, além de maior perda de peso (33).

No entanto, mais recentemente, no estudo TACTICS-HF (34), em população com insuficiência cardíaca descompensada, 257 pacientes foram randomizados para tolvaptan ou placebo. Houve piora de função renal com tolvaptan (39% *versus* 27%;  $p=0,037$ ) e não houve maior alívio de dispneia, persistindo os achados de estudos prévios de maior negativação de balanço. Em estudo posterior, também houve demonstração de maior negativação de balanço hídrico, mas sem impacto em função renal (35).

Com relação específica a resistência diurética especificamente, os dados são escassos: além do estudo acima citado, com 60 pacientes divididos em 3 grupos (24),



estudo randomizado aberto com 81 pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal (taxa de filtração glomerular  $<45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) demonstrou maior débito urinário com tolvaptan (concordante com estudos prévios em outros cenários), sem redução de peso e com menos piora de função renal. Cabe ressaltar que o conceito de resistência diurética foi bastante leniente nesse estudo – sinais de congestão a despeito de dose diária igual ou superior a 40 mg de furosemida (36).

Resumidamente, antagonistas da vasopressina não mostraram benefício em desfechos clínicos. Há espaço para uso em insuficiência cardíaca crônica? Definitivamente, não. Há espaço para uso em insuficiência cardíaca aguda? Talvez, no cenário de pacientes com congestão significativa, hiponatrêmicos e com perda de função renal e resistência diurética verdadeira.

### *Nesiritide*

Em situações de distensão de miócitos (como em quadros congestivos), uma das respostas deste é secreção de peptídeos natriuréticos - em particular, BNP. Como consequência, temos vasodilatação, modulação neuro-humoral e, além de outras respostas, natriurese (37).

Visto as propriedades vasodilatadoras e diuréticas, foi desenvolvido o nesiritide, um BNP recombinante. A proposta parecia interessante, o que levou a ensaios clínicos. Em comparação com nitroglicerina e placebo, houve resposta hemodinâmica favorável com nesiritide no estudo VMAC, que randomizou pacientes descompensados (38). No entanto, em pacientes ambulatoriais, com fração de ejeção inferior a 40%, hospitalizações por insuficiência cardíaca e classe funcional III-IV, não houve diminuição de desfecho combinado de mortalidade geral, hospitalização cardiovascular ou hospitalização por causas renais, sendo a ideia abandonada para tal uso (39).

Com isso, voltamos às origens: pacientes descompensados. Inicialmente, os resultados pareciam favoráveis. No entanto, surgiram evidências posteriores sugerindo piora de função renal e até aumento de mortalidade, o que levou a um declínio gradual do uso da medicação na metade dos anos 2000 (40). Como resultado, acabaram sendo realizados posteriormente estudos mais bem delineados sobre o assunto.

O primeiro ensaio clínico de grande porte sobre a medicação em pacientes agudos foi o ASCEND-HF. 7141 pacientes com insuficiência cardíaca foram randomizados. Resultado: estudo neutro, sem efeito em mortalidade ou nova hospitalização por insuficiência cardíaca; talvez melhor resposta à dispneia (41). Como potencializador de furosemida, mecanismo que poderia ser interessante em caso de pacientes com resistência diurética, a resposta também foi neutra (42).

O próximo estudo sobre o assunto teve enfoque em pacientes com disfunção renal (estágios 3 e 4). Houve comparação entre dopamina em baixa dose, nesiritide e placebo no estudo ROSE-AHF. Não houve diferença de descongestão entre os grupos ou melhora de função renal (43).

Em 2018, a produção de nesiritide foi descontinuada nos Estados Unidos.

#### *Antagonistas de receptores mineralocorticoides*

Espironolactona e eplerenona são os diuréticos mais consagrados em insuficiência cardíaca, com impacto em mortalidade (44–46). Atuam no túbulo contorcido distal, tendo, além de ação neuro-humoral, ação diurética. E, com base nessa última ação, se construiu o racional de uso em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

Os primeiros estudos, menos robustos, foram animadores de uso de espironolactona em dose diurética: menos sinais de congestão, níveis de peptídeos natriuréticos mais baixos (47). No entanto, os achados prévios não se confirmaram no estudo ATHENA-HF, no qual 360 pacientes foram randomizados para espironolactona 100 mg *versus* placebo ou espironolactona 25 mg (tratamento usual) (48). Com isso, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides continuarão a ser grandes medicações no tratamento da insuficiência cardíaca crônica.

### *Sacubitril-valsartana*

O sacubitril-valsartana, que superou o benefício do enalapril no estudo PARADIGM-HF, com redução de mortalidade e hospitalizações, vem sendo progressivamente estudada na insuficiência cardíaca. O mecanismo de ação se dá pelo efeito de atuação em sistema renina-angiotensina-aldosterona em combinação com inibição da neprilisina, ocasionando aumento de peptídeos natriuréticos endógenos, levando aos efeitos acima citados quando discutimos o nesiritide (49).

A partir disso, podemos considerar como mais uma medicação com potencial de agregar conhecimento no estudo dos diuréticos. Em subanálise do estudo PARADIGM-HF, houve redução de dose de furosemida (ou equivalente): cerca de 2% em 6 meses, 4,1% em 12 meses, 6,1% em 24 meses (50). No entanto, é possível que o efeito seja pela melhora de outros parâmetros clínico-hemodinâmicos do paciente com insuficiência cardíaca, ao invés de um efeito diurético direto, conforme constatado em pacientes hipertensos (51).

No estudo PIONEER-HF, foi analisado o início da medicação (versus enalapril) após estabilização hemodinâmica em pacientes descompensados, durante 8 semanas, mostrando maior redução de peptídeos natriuréticos, sendo sugerido redução de 44% no risco relativo de hospitalização por insuficiência cardíaca (52).

Além disso, um achado adicional pode sugerir efeito diurético clinicamente relevante: hipotensão foi mais observada nos pacientes em uso de sacubitril-valsartana em relação aos pacientes que recebem enalapril, podendo essa ser causada por efeito diurético (53). No entanto, ainda carecemos de maiores estudos para uma melhor compreensão de um eventual efeito diurético do *sacubitril-valsartana*.

### *Inibidores SGLT2*

Mais de 150 anos se passaram desde a descoberta dos primeiros inibidores não-seletivos de cotransportadores sódio-glicose até a chegada das medicações atuais. O cotransportador sódio-glicose 2 localiza-se predominantemente no túbulo contorcido proximal e é responsável pela absorção de cerca de 90% da glicose filtrada pelo rim

através de um canal sódio dependente. A natriurese induzida pelo bloqueio do transportador acarreta maior carga de sódio à mácula densa e através de um *feedback* glomerular causa constrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular e a proteinúria. A natriurese osmótica promovida pelos inibidores SGLT2 reduz a pressão arterial e a volemia, levando a uma menor pré e pós-carga com consequente redução das pressões de enchimento ventricular (54,55).

É desconhecido o exato mecanismo responsável pelo efeito benéfico na insuficiência cardíaca, porém vários de seus efeitos podem ter impactos positivos na doença, como redução da pressão arterial, redução volêmica, bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona e perda de peso.

A redução de desfechos cardiovasculares duros (morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral) relacionados à aterosclerose nos ensaios clínicos foi pequena e restrita aos pacientes com doença estabelecida, enquanto a redução de hospitalizações por IC e de progressão da doença renal foi robusta e não limitada aos pacientes com doença aterosclerótica ou história de insuficiência cardíaca (56).

Acredita-se que o benefício dos inibidores do SGLT2 na redução de hospitalização por IC advém, predominantemente, do seu efeito diurético, visto que os pacientes dos ensaios clínicos apresentaram redução de hospitalizações dentro dos primeiros meses após a randomização (57,58), além de subanálise demonstrando redução de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca, sem distinção fenotípica (59). É improvável que o efeito sobre morte, IC e nefroproteção deva-se ao melhor controle glicêmico, visto que a redução da hemoglobina glicada foi discreta quando comparada ao placebo (55). Além disso, possui a vantagem de não-ativação de mecanismos neuro-humorais (60).

No estudo DAPA-HF (61) foram avaliados 4744 pacientes com insuficiência cardíaca classe III-IV com fração de ejeção igual ou menor a 40%, houve redução significativa de piora da insuficiência cardíaca (hospitalização ou necessidade de diurético endovenoso) no grupo dapagliflozina, independente do paciente ser diabético ou não, representando um avanço no estudo de medicações com efeito diurético - primeira clara demonstração de redução de mortalidade em insuficiência cardíaca.

Além da dapagliflozina, foi testada a empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca – com redução de desfecho combinado de hospitalização por insuficiência cardíaca ou mortalidade (*hazard ratio*: 0,75 [0,65-0.86; P<0,001]), às custas de redução de hospitalizações, sem impacto em mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas em pacientes sob risco aumentado de eventos por insuficiência cardíaca, com fração de ejeção inferior a 40% e classe funcional igual ou superior a II (62). Em pequeno estudo, randomizado, com *crossover*, no qual foram inclusos 23 pacientes, a mesma medicação se mostrou capaz de aumentar diurese em pouco mais de 500 ml por dia, em média, com redução de peso associada, durante período de 6 semanas, sendo mais uma demonstração de eficácia da combinação de diuréticos (63).

### *Considerações*

Houve importante evolução no estudo dos diuréticos nos últimos 50 anos. No entanto, diversas lacunas encontram-se abertas com relação ao manejo do paciente congesto e quais os melhores cenários para se utilizarem intervenções específicas, tais como em casos de resistência diurética. Além disso, encontra-se em aberto se combinação de diuréticos é superior a monoterapia com diuréticos de alça e qual o melhor agente a se utilizar em caso de combinação farmacológica.

### Referências bibliográficas da revisão da literatura

1. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010 Jun;16(6):e1–2.
2. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov;56(19):1527–34.
3. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Westlake Canary CA, Collins SP, Colvin-Adams M, et al. Acute Decompensated Heart Failure: Update on New and Emerging Evidence and Directions for Future Research. *J Card Fail.* 2013 Jun;19(6):371–89.
4. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1797–804.
5. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015 Dec;12(6):367–78.
6. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, et al. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep;72(13):1532–53.
7. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure: Decongestion in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014 May;16(5):471–82.
8. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015 Mar 4;350(mar04 22):h910–h910.
9. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside Ultrasound Versus Chest Radiography for Detection of Pulmonary Edema: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med [Internet].* 2018 Oct 2 [cited 2019 Mar 10]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jum.14781>
10. Öhman J, Harjola V-P, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):120–8.
11. MERCURIAL DIURETICS IN HEART FAILURE. *The Lancet.* 1942 Apr;239(6189):448–9.
12. Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl.* 1997 Jun;59:S118-126.
13. Ray CT. Mercurial Diuretics: Their Mechanism of Action and Application. *AMA Arch Intern Med.* 1958 Dec 1;102(6):1016.

14. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012 Sep 1;49(5):419–31.
15. Cannon PJ. Methylenebutyryl Phenoxyacetic Acid: Novel and Potent Natriuretic and Diuretic Agent. *JAMA*. 1963 Sep 14;185(11):854.
16. Hutcheon DE. Diuretic Action of Furosemide. *Arch Intern Med*. 1965 May 1;115(5):542.
17. Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide: A Clinical Evaluation of Its Diuretic Action. *Circulation*. 1966 Nov;34(5):910–20.
18. Michael Felker G. Diuretic Management in Heart Failure: diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010 Jul 23;16:S68–72.
19. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1964–75.
20. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797–805.
21. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An exploratory analysis of the competing effects of aggressive decongestion and high-dose loop diuretic therapy in the DOSE trial. *Int J Cardiol*. 2017 Aug;241:277–82.
22. Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Jun;7(4):379–89.
23. Brisco-Bacik MA, ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Sep 18 [cited 2020 Mar 11];7(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009149>
24. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):157–68.
25. Kissling KT, Pickworth KK. Comparison of the Effects of Combination Diuretic Therapy with Oral Hydrochlorothiazide or Intravenous Chlorothiazide in Patients Receiving Intravenous Furosemide Therapy for the Treatment of Heart Failure. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2014 Aug;34(8):882–7.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA J Am Med Assoc*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
27. Rossi GP. Arginine Vasopressin Receptor Antagonists for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun;49(22):2160–2.

28. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S, Mori T. Tolvaptan, an Orally Active Vasopressin V2-Receptor Antagonist-Pharmacology and Clinical Trials: TOLVAPTAN. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007 Apr 13;25(1):1–13.
29. Gheorghiade M. Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized With Worsening Heart FailureA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1963.
30. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart FailureThe EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1319.
31. Gheorghiade M. Short-term Clinical Effects of Tolvaptan, an Oral Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized for Heart FailureThe EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1332.
32. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, et al. Immediate Administration of Tolvaptan Prevents the Exacerbation of Acute Kidney Injury and Improves the Mid-Term Prognosis of Patients With Severely Decompensated Acute Heart Failure. *Circ J*. 2014;78(4):911–21.
33. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical Effectiveness of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *J Card Fail*. 2016 Jun;22(6):423–32.
34. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(11):1399–406.
35. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar;69(11):1409–19.
36. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment — Results From the K-STAR Study —. *Circ J*. 2018;82(1):159–67.
37. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol*. 2008 Jul;24:15B-18B.
38. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2002 Mar 27 [cited 2020 Mar 9];287(12). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.12.1531>
39. Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, et al. Safety and Efficacy of Outpatient Nesiritide in Patients With Advanced Heart Failure: Results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) Trial. *Circ Heart Fail*. 2008 May;1(1):9–16.



40. Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, Burroughs TE. Use of Nesiritide Before and After Publications Suggesting Drug-Related Risks in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1877.
41. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):32–43.
42. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015 Aug;170(2):313-321.e4.
43. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction: The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. *JAMA*. 2013 Dec 18;310(23):2533.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
45. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.
46. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11–21.
47. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014 Jan;25(1):67–72.
48. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017 01;2(9):950–8.
49. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
50. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):337–41.
51. ter Maaten JM. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar;21(3):342–4.

52. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539–48.
53. Beck-da-Silva L, Rohde LE. The Diuretic Effect of Sacubitril/Valsartan Might Be Clinically Relevant. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 27]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20190080>
54. Verbrugge FH, Martens P, Mullens W. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):331–7.
55. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643–58.
56. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166):31–9.
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
58. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
59. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018 Jul 31;138(5):458–68.
60. Takeuchi T, Dohi K, Omori T, Moriwaki K, Sato Y, Nakamori S, et al. Diuretic effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Dec;201:1–3.
61. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
62. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
63. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination with Loop Diuretics in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation*. 2020 Aug 29;CIRCULATIONAHA.120.048739.



## **Effect of adding hydrochlorothiazide to usual treatment of patients with acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial**

Diogo Silva Piardi MD<sup>1</sup>, Maurício Butzke MD<sup>2</sup>, Ana Carolina Martins Mazzuca MD<sup>2</sup>,  
Bruna Sessim Gomes MD<sup>1</sup>, Sofia Giusti Alves MS<sup>1</sup>, Bruno Jaskulski Kotzian MS<sup>1</sup>, Eduarda  
Chiesa Ghisleni MD<sup>1</sup>, Vanessa Giaretta MD<sup>2</sup>, Priscila Bellaver MD<sup>1,2</sup>, Gabrielle Aguiar  
Varaschin MD<sup>1</sup>, Arthur Pereira Garbin MD<sup>1</sup>, Luís Beck-da-Silva MD ScD FESC<sup>1,2</sup>.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; 2. Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

**Word count:** 3667

Corresponding Author:

**Luís Beck-da-Silva, MD ScD FESC**

Serviço de Cardiologia,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-003,

Porto Alegre, Brazil.

Phone: +55 51 997330870

Alternative phone: +55 51 33465450

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X>

E-mail: [lbneto@hcpa.edu.br](mailto:lbneto@hcpa.edu.br)

Alternative e-mail: [luisbeckdasilva@gmail.com](mailto:luisbeckdasilva@gmail.com)

**Effect of adding hydrochlorothiazide to usual treatment of patients with acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial**

**Abstract**

*Introduction:* Acute decompensated heart failure (ADHF) is the leading cause of hospitalization in patients aged 65 years or older, and most of them present with congestion. The use of hydrochlorothiazide (HCTZ) may increase the response to loop diuretics.

*Objective:* To evaluate the effect of adding HCTZ to furosemide on congestion and symptoms in patients with ADHF.

*Methods:* This randomized clinical trial compared HCTZ 50 mg versus placebo for 3 days in patients with ADHF and signs of congestion. The primary outcome of the study was daily weight reduction. Secondary outcomes were change in creatinine, need for vasoactive drugs, change in natriuretic peptides, congestion score, dyspnea, thirst, and length of stay.

*Results:* Fifty-one patients were randomized — 26 to the HCTZ group and 25 to the placebo group. There was a trend towards additional weight reduction in the HCTZ group (HCTZ:  $-1.78 \pm 1.08$  kg/day vs placebo:  $-1.05 \pm 1.51$  kg/day;  $p=0.062$ ). In post hoc analysis, the HCTZ group demonstrated significant weight reduction for every 40 mg of intravenous furosemide (HCTZ:  $-0.74 \pm 0.47$  kg/40 mg vs placebo:  $-0.33 \pm 0.80$  kg/40 mg;  $p=0.032$ ). There was a significant increase in creatinine in the HCTZ group (HCTZ:  $0.50 \pm 0.37$  vs placebo:  $0.27 \pm 0.40$ ;  $p=0.05$ ) but no significant difference in onset of acute renal

failure (HCTZ: 58% vs placebo: 41%;  $p=0.38$ ). No differences were found in the remaining outcomes.

*Conclusion:* There was a trend towards greater daily weight reduction in the HCTZ group. In analysis adjusted to the dose of intravenous furosemide, adding HCTZ 50 mg to furosemide resulted in a synergistic effect on weight loss.

**Keywords**

Heart failure; furosemide; hydrochlorothiazide.

## **Key messages boxes**

### *Section 1: What is already known on this subject*

Loop diuretics play the leading role in the treatment of acute decompensated heart failure, because of their association with improved signs and symptoms. However, diuretic resistance can occur in long-term use, leading to higher doses of loop diuretics, which may be associated with adverse outcomes. Adding hydrochlorothiazide (HCTZ) to loop diuretics can be an alternative to lower the dose needed and achieve better outcomes.

### *Section 2: What this study adds*

There was a trend towards greater daily weight reduction in the HCTZ group. For every 40 mg of intravenous furosemide prescribed, adding HCTZ 50 mg resulted in a significant and synergistic effect on weight loss.

## Introduction

Acute decompensated heart failure (ADHF) is the leading cause of hospitalization in patients aged 65 years or older (1), accounting for approximately 800,000 admissions in the United States, with a substantial impact on both morbidity and mortality (2). According to estimates, 1 every 2 patients is readmitted within 6 months with in-hospital mortality ranging from 4 to 12%. In Brazil, mortality rates are even higher (3,4). Following hospital discharge, 35% of patients with ADHF are estimated to die within 1 year (5,6).

ADHF may have different presentations, and patients most commonly present with congestion (7). Given its association with poor renal function, congestion may have therapeutic and prognostic implications, especially when sustained (8). This is possibly due to increased systemic and portal venous pressure, ascites, and increased intra-abdominal pressure, leading to cardiorenal syndrome (9,10).

Loop diuretics act on the sodium-potassium-chloride (Na-K-2Cl) cotransporter in the thick ascending limb of the loop of Henle and produce diuresis by blocking sodium reabsorption (11). They play the leading role in the treatment of congestion, being used in more than 90% of patients hospitalized with heart failure (12) because of their association with improved signs and symptoms. In addition to their diuretic effect, loop diuretics produce vasodilation on smooth muscle cells in the vessels. There is also an effect on the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which has a positive side, i.e., adjustment of the glomerular flow in the nephron, and a negative side, i.e., neurohumoral activation leading to the perpetuation of deleterious effects on the patient with heart failure (11).



However, long-term use of diuretics in patients with ADHF is quite common, generating potential mechanisms of diuretic resistance, in which the diuretics do not achieve the desired effect, manifested by low urine sodium concentrations despite the recommended maximum doses. Several mechanisms have been proposed to explain such process, including reduced diuretic efficacy, salt retention, rebound effect, and nephron remodeling (5,11,13). Also, high doses may be associated with adverse outcomes (14). An alternative approach used in clinical practice is sequential nephron blockade, which consists of the combination of diuretic classes, such as loop and thiazide diuretics, acting on the distal convoluted tubule, and aldosterone antagonists, acting on the collecting duct (12).

In the DOSE (Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure) trial (15), there was an absolute increase in the use of thiazide diuretics by 11%, as well as a trend towards a greater use of thiazide diuretics in patients on low-dose loop diuretics. However, less than 400 patients have been included to date in studies, mostly observational, assessing the combination of diuretics in patients with ADHF (5). Thus, the present study aimed to evaluate the effect of hydrochlorothiazide (HCTZ) added to furosemide versus furosemide alone on congestion, measured by weight reduction, in patients with ADHF.

## **Methods**

### *Study design*

A randomized, single-center, parallel, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted.

### *Participants*

Patients admitted to the emergency department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, southern Brazil, with ADHF and systolic dysfunction (ejection fraction [EF]  $\leq$  45%) were included if they met the following criteria: age  $\geq$  18 years, diagnosis of ADHF, emergency department admission  $<$  18 hours, endogenous creatinine clearance  $>$  30 mL/min, serum potassium ranging from 3.5 to 5.1 mEq/L, and signs of congestion. Congestion was based on the presence of at least two of the following: lower limb edema; crackles on lung auscultation or chest radiogram with signs of congestion; jugular vein distention or hepatojugular reflux; weight gain  $>$  4.5 kg compared to usual weight; orthopnea and/or paroxysmal nocturnal dyspnea.

Patients were excluded if they had serum sodium  $>$  145 mEq/L, Bartter or Gitelman syndrome, type IV renal tubular acidosis, history of sulfa allergy, current acute coronary syndrome, previous history of gout, pregnancy or lactation, associated septic shock, liver dysfunction (defined as elevated transaminases three times above the reference value), or inability for enteral intake. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee (number 45773815.7.0000.5327).

### *Intervention and logistics*

Patients were invited to participate if they met the inclusion criteria for the study and had no exclusion criteria. After signing a written informed consent by the patient or

a legally authorized representative, the enrolled patients were randomly allocated to two groups: HCTZ 50 mg or placebo (both oral). Dose of intravenous furosemide and additional therapies were at the discretion of the patient's medical team. The duration of the intervention was 3 days or until hospital discharge if occurring before 3 days of admission.

An external investigator using a web-based software generated randomized sequences, and the resulting spreadsheet was sent to the pharmacist responsible for medications — HCTZ 50 mg and placebo, both stored inside identical numbered vials — and who had no scientific involvement in the study. All investigators and patients were blinded to the treatment assignment.

Patients were monitored as follows:

- Day 0: patient inclusion, randomization, drug administration, assessment of clinical variables, and baseline laboratory tests.
- Days 1 and 2: patient reassessment, order for laboratory tests, review of safety outcomes, drug administration, patient weighing, and reassessment of interventions.
- Day 3: patient reassessment, order for laboratory tests, review of safety outcomes, drug administration, patient weighing, and reassessment of interventions.
- Discharge: review of safety outcomes, length of stay.

The primary outcome of the study was daily weight change for 3 days. The secondary outcomes were change in creatinine, need for vasoactive drugs (sodium nitroprusside, nitroglycerin, dobutamine, milrinone, vasoactive amines), change in

natriuretic peptides, congestion score (16), dyspnea scale (Likert-type), thirst scale, and length of stay. Finally, safety outcomes were in-hospital mortality, hypernatremia (sodium > 145 mEq/L), hypokalemia (potassium < 3.5 mEq/L), hyperkalemia (potassium > 5.5 mEq/L), increase in creatinine > 0.3 mg/dL, and ventricular arrhythmias.

### *Sampling*

Sample size was calculated using WinPepi, version 11.1 ([www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html](http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html)). Based on a study conducted by Dormans et al. (17), the statistical parameters used were an estimated weight loss of 0.5 kg per day for a total of 1.5 kg within 3 days, a power of 80% and a significance level of 0.05, standard deviations of 0.3 kg in the control group and 0.8 kg in the intervention group, and possible loss to follow-up. Thus, the minimum sample required was 50 patients.

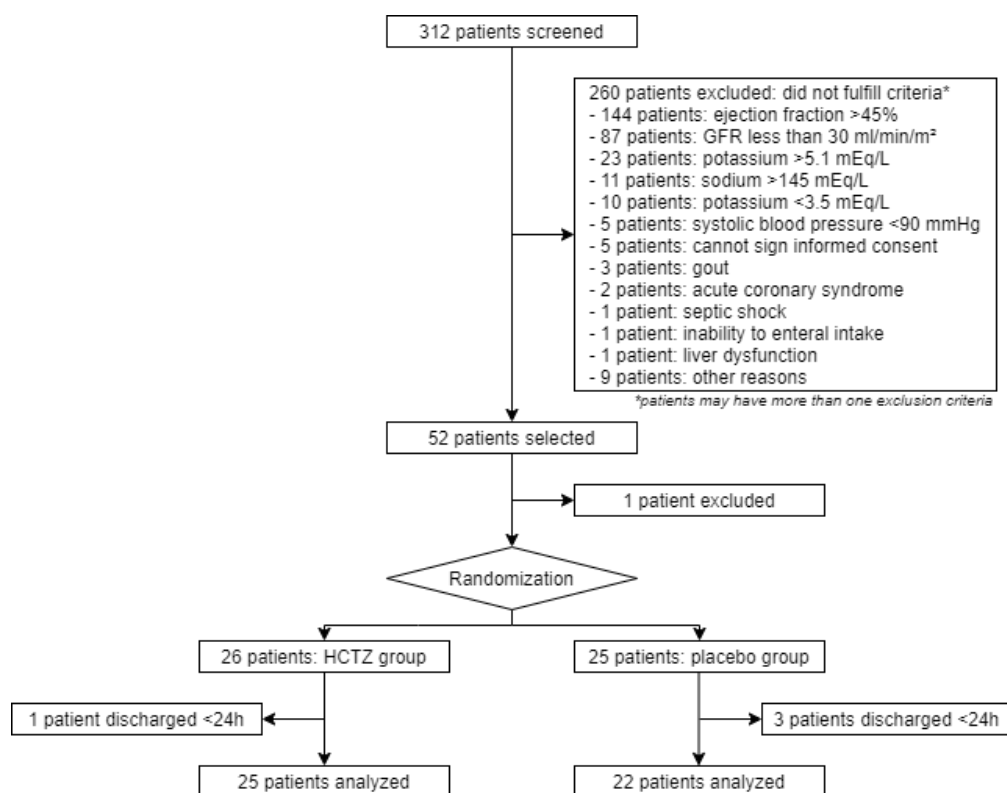
### *Statistical analysis*

Data were reported as mean and standard deviation, except for asymmetric variables, which were described as median and interquartile range. Student's t-test and analysis of variance (ANOVA) were used for parametric variables, as appropriate. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for nonparametric variables. For categorical variables, chi-square and Fisher's exact tests were used as appropriate. All analyses were based on intention-to-treat principles. Analyses were performed using SPSS, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

## Results

In this study, 312 patients were screened from September 2015 to December 2019, and 52 patients met the inclusion criteria. One patient was excluded before randomization because of gastrointestinal bleeding. Fifty-one patients were randomized — 26 to the intervention group and 25 to the control group (Figure 1). Patients were mostly white, and their mean age was 64 years. Most of them had hypertension, moderate ventricular dysfunction, history of smoking, and preserved renal function (Table 1; Table 2).

Figure 1: Study flow diagram



*\*patients may have more than one exclusion criterion*

Table 1: Demographic and clinical characteristics

<i>Characteristic</i>	<i>HCTZ (n = 26)</i>	<i>Placebo (n = 25)</i>	<i>p-value</i>
Age (years)	64 ± 16	64 ± 10	0.94
Male gender (%)	69	48	0.12
White race (%)	92	76	0.14
Baseline NYHA	2.7 ± 0.8	2.3 ± 0.9	0.11
Ischemic etiology (%)	50	44	0.67
Hypertension (%)	73	72	0.93
Diabetes mellitus (%)	27	44	0.20
Ejection fraction (%)	30 ± 8	31 ± 10	0.50
ICD (%)	7.7	12	0.67
CRT (%)	0	4	0.49
Atrial fibrillation (%)	39	44	0.69
Previous stroke (%)	15	20	0.73
Current/past smoking (%)	65	60	0.69
Beta-blocker (%)	85	80	0.73
ACEI/ARB (%)	92	76	0.14

Outpatient furosemide (mg)	58 ± 57	75 ± 73	0.50
Outpatient spironolactone (mg)	8 ± 12	14 ± 15	0.15
Weight (kg)	81 ± 25	78 ± 19	0.65
Systolic blood pressure (mm Hg)	117 ± 17	122 ± 22	0.32
Diastolic blood pressure (mm Hg)	72 ± 14	73 ± 13	0.91
Heart rate (bpm)	85 ± 19	91 ± 21	0.31
Sodium (mEq/L)	140 ± 4	139 ± 3	0.41
Potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.43
Urea (mg/dL)	50 ± 23	54 ± 18	0.55
Creatinine (mg/dL, mean ± SD)	1.23 ± 0.29	1.24 ± 0.34	0.94

---

Plus-minus values are means ± standard deviation.

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker;  
 CRT: cardiac resynchronization therapy; ICD: implantable cardioverter-defibrillator;  
 NYHA: New York Heart Association classification.

Table 2: Therapies during the study

<b>Medication</b>	<b>HCTZ (n = 26)</b>	<b>Placebo (n = 25)</b>	<b>p-value</b>
Endovenous furosemide (total, mg)	259±143	246±141	0.62

Spirolactone (total, mg)	26±31	28±37	0.94
Norepinephrine (%)	3,8	0	1,00
Sodium nitroprusside (%)	7,7	4,0	1,00
Milrinone (%)	3,8	0	1,00
Endovenous nitroglycerin (%)	7,7	8,0	1,00

---

Plus–minus values are means  $\pm$  standard deviation.

Regarding the primary outcome, there was a trend towards greater weight reduction in the HCTZ group compared to the placebo group (HCTZ:  $-1.78 \pm 1.08$  vs placebo:  $-1.05 \pm 1.51$  kg/day;  $p = 0.062$ ) (Table 2, Figure 2). For the ratio between total weight loss and total prescribed dose of intravenous furosemide, a post hoc analysis showed a statistically significant additional reduction for every 40 mg of intravenous furosemide (HCTZ:  $-0.74 \pm 0.47$  kg/40 mg vs placebo:  $0.33 \pm 0.80$  kg/40 mg;  $p = 0.032$ ) (Figure 3).

Table 3: Study outcomes

<i>Outcome</i>	<i>HCTZ</i>	<i>Placebo</i>	<i>p-value</i>
<b>Primary</b>			
Weight change/day	$-1.78 \pm 1.08$	$-1.05 \pm 1.51$	0.062



**Secondary**

Length of stay (days)	9 ± 8	8 ± 9	0.37
Change in creatinine (mg/dL)	0.50 ± 0.37	0.27 ± 0.40	0.05
Need for vasoactive drugs (%)	19.2	12.0	0.70
Congestion score	-5.4 ± 4.6	-4.8 ± 4.6	0.68
Change in dyspnea scale	-4.7 ± 2.7	-3.2 ± 3.6	0.14
Thirst scale	-1.7 ± 4.5	0.5 ± 3.8	0.21
Change in natriuretic peptides (%)	-11.1 ± 100.3	-33.3 ± 50.9	0.83

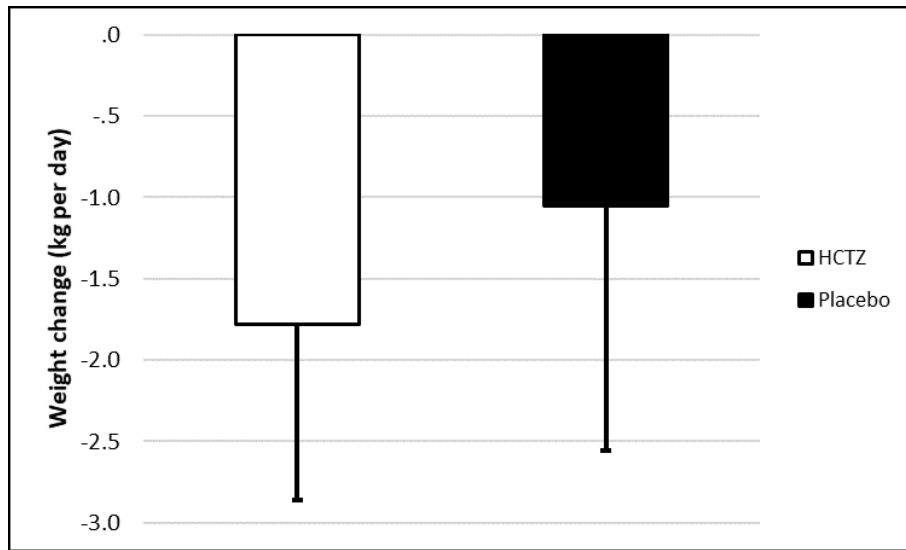
**Safety**

In-hospital mortality (% , [n])	3.8 (1)	0 (0)	1.00
Hypernatremia (%)	0	4.8	0.47
Hypokalemia (%)	3.8	4.5	1
Hyperkalemia (%)	0	0	1
Increase in creatinine > 0.3 mg/dL (%)	58	41	0.38
Ventricular arrhythmias (%)	3.8	4	1.00
Hemodialysis (%)	3.8	0	1.00

---

Plus–minus values are means ± standard deviation.

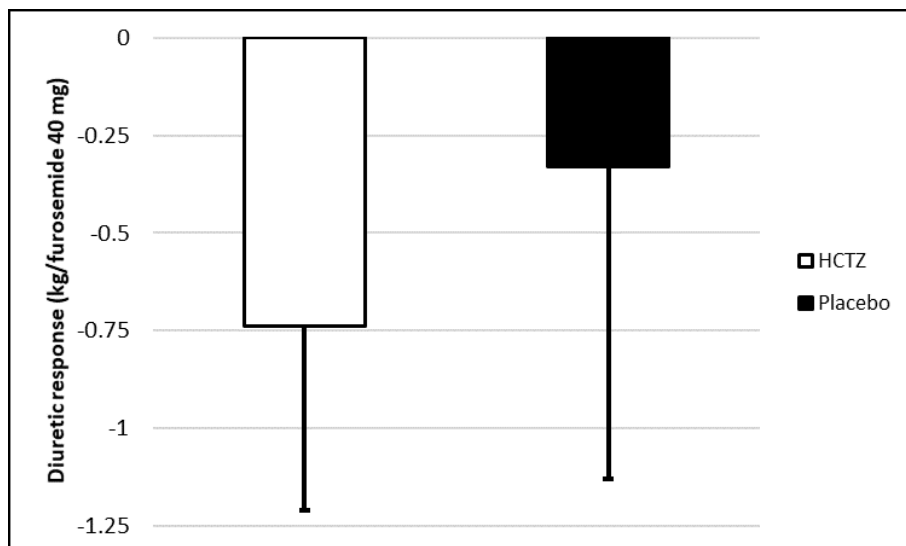
Figure 2: Weight change in the HCTZ and placebo groups.



Values are reported as mean  $\pm$  standard deviation (kg/day).

HCTZ:  $-1.78 \pm 1.08$  kg/day; placebo:  $-1.05 \pm 1.51$  kg/day;  $p = 0.062$ .

Figure 3: Weight change for every 40 mg of furosemide in the HCTZ and placebo groups.



Values are reported as mean  $\pm$  standard deviation (kg/40 mg of furosemide).

HCTZ:  $-0.74 \pm 0.47$  kg/40 mg; placebo:  $-0.33 \pm 0.80$  kg/40 mg;  $p = 0.032$ .

There was no difference in length of stay, in-hospital mortality, congestion score, electrolyte disturbances, need for hemodialysis, ventricular arrhythmias, need for vasoactive drugs, and change in natriuretic peptides. Likewise, no difference was found in dyspnea or thirst between the groups. In absolute values, there was an increase in creatinine with borderline significance (HCTZ:  $0.50 \pm 0.37$  vs placebo:  $0.27 \pm 0.40$ ;  $p = 0.05$ ). However, when comparing an increase in creatinine  $> 0.3$  mg/dL, there was no statistically significant difference between the groups (HCTZ: 58% vs placebo: 41%;  $p = 0.38$ ) (Table 3).

## Discussion

This randomized, placebo-controlled clinical trial evaluated the effect of adding HCTZ to usual treatment in patients with ADHF and demonstrated that the mean daily weight loss within 3 days was higher than 0.6 kg/day. When the ratio between total weight loss and total dose of prescribed intravenous furosemide was compared, there was a statistically significant additional weight loss. For each 40 mg of intravenous furosemide used in the treatment of ADHF, HCTZ provided an additional effect of 0.4 kg. This ratio was associated with reduced mortality in a previous study (18).

Other diuretics have been investigated in the setting of ADHF. Initial data were encouraging for the use of spironolactone in a diuretic dose, suggesting that it could translate into less signs of congestion and lower levels of natriuretic peptides (19). Moreover, spironolactone was found to be a predictor of diuretic response (18). The

ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure) trial was then conducted to assess spironolactone 100 mg added to usual treatment of ADHF, and previous findings were not confirmed. There was no reduction in natriuretic peptides nor was there any additional weight loss in groups using a similar dose of loop diuretics (20).

The use of loop diuretics for the management of ADHF is well established. In the DOSE study, a comparison between high and low diuretic doses showed no differences in the primary outcomes of renal function and symptoms nor in decongestion, which was a secondary outcome in the study. However, a post hoc analysis demonstrated a greater use of thiazide diuretics in patients in the low-dose furosemide group, with a trend towards statistical significance (15). Such finding may be an explanation for neutrality in that study and adds another element to confirm the findings of our study.

Our study has some limitations. It was a single-center study with a relatively small number of patients. Significance was not reached because the standard deviation was larger than that predicted in sample size calculation, based on a previous study (17). Although the primary outcome reached borderline significance, a post hoc analysis adjusted to the dose of intravenous furosemide showed a statistically significant result, which is consistent with the hypothesis of synergy when adding HCTZ to furosemide, with a clinically relevant effect on weight loss.

Regarding safety outcomes, there was a greater change in creatinine levels in patients using HCTZ. However, there was no difference between the groups when analyzing onset of acute renal failure, defined as an increase in creatinine  $> 0.3$  mg/dL. According to previous studies, increased creatinine is not related to poor prognosis

when patients have reduced congestion (18,21), which occurred more consistently in patients using HCTZ. In terms of quality of life during the process of compensation in ADHF, there was no difference in thirst between the groups. In a previous study of patients with ADHF, such symptom was exacerbated during a nondrug intervention targeting decongestion (22).

Other congestion-related data did not differ between the groups; however, congestion is difficult to assess. The development of new technologies for assessing congestion will contribute to the definition of outcomes in future studies. Moreover, there was neither quantification of diuresis nor assessment of fractional excretion of sodium, which are difficult to measure in an emergency room setting, where the study was conducted. Our HCTZ study was designed to assess weight reduction, with no power for hard outcomes. However, the results are promising for ADHF patients.

## **Conclusions**

For the primary outcome of our study, there was a trend towards greater daily weight reduction within 3 days in the HCTZ group compared to the placebo group. In analysis adjusted to the dose of intravenous furosemide, adding HCTZ 50 mg to usual treatment resulted in a synergistic effect on weight loss, with a significant increase in the diuretic effect for every 40 mg of intravenous furosemide used in patients with ADHF.

**Funding sources:** None.

**Conflicts of interest:** None declared.

**Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) number:** RBR-5qkn8h.

## References

1. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1–2.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9). doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
3. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(6):433-442.
4. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):71–7.
5. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527–34.

6. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Westlake Canary CA, Collins SP, Colvin-Adams M, et al. Acute Decompensated Heart Failure: Update on New and Emerging Evidence and Directions for Future Research. *J Card Fail.* 2013;19(6):371–89.
7. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797–804.
8. Beck-da-Silva L, Mielniczuk L, Laberge M, Anselm A, Fraser M, Williams K, et al. Persistent Orthopnea and the Prognosis of Patients in the Heart Failure Clinic. *Congest Heart Fail.* 2004;10(4):177–80.
9. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):485–95.
10. Dandamudi S, Chen HH. Evolving Treatment Strategies for Management of Cardiorenal Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13(6):556–69.
11. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964–75.
12. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(6):367–78.
13. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement

- from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–55.
14. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure: Decongestion in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):471–82.
  15. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797–805.
  16. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004;20(7):697–702.
  17. Dormans TPJ, Gerlag PGG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1996;17(12):1867–74.
  18. Valente MAE, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35(19):1284–93.
  19. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):67–72.



20. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):950–8.
21. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure?: The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54–62.
22. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(12):1058.

## Conclusões e Considerações Finais

A presente tese, na qual foi realizada um estudo clínico randomizado sobre adição de HCTZ a furosemida e comparado a furosemida isolada em ICAD, demonstrou perda adicional de peso com a associação, particularmente quando comparada ao tratamento usual na perda de peso para cada 40 mg de furosemida prescrita para o tratamento de ICAD. Tal achado é particularmente relevante ao analisar os dados, intervenções e delineamentos de estudos prévios.

Não houve diferença com relação a segurança entre os grupos, com exceção de maior aumento de creatinina no grupo HCTZ. Esse achado, quando revisada a literatura, não se associa com pior desfecho dos pacientes, podendo ser apenas um mero marcador de redução de congestão.

A despeito dos resultados, o estudo fruto da presente tese possui limitações, restringido a validade externa do mesmo: unicêntrico, número pequeno de pacientes, desfecho primário com significância estatística limítrofe, por desvio padrão maior que o estimado.

Outros desfechos de congestão não foram diferentes entre os grupos. No entanto, a avaliação de congestão, em particular no cenário em que o estudo foi conduzido, possui maior dificuldade de aferição. Em estudos futuros, a possibilidade de agregar novas ferramentas diagnósticas de congestão poderá adicionar subsídios adicionais.

Em conclusão, houve tendência a maior redução de peso com adição de hidroclorotiazida ao tratamento usual da ICAD. Quando analisada a redução para cada 40 mg de furosemida, houve efeito sinérgico de HCTZ, podendo representar uma perspectiva terapêutica adicional.