

Diuréticos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Diuretics in Treatment of Heart Failure

Luis Fernando Bernal da Costa Seguro¹  e José Leudo Xavier Júnior² 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de internação em pacientes com mais de 65 anos e, na maioria dos casos, os pacientes se apresentam com sinais e sintomas de congestão. Dessa forma, diuréticos ocupam papel de destaque entre os medicamentos mais utilizados na IC. Apesar de serem utilizados há décadas, a falta de grandes estudos controlados na literatura, para embasar mais adequadamente seu uso, e o eventual desenvolvimento de resistência/tolerância, estão entre os fatores que tornam o manejo dos diuréticos desafiador.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) acomete de 1% a 2% da população mundial, afligindo mais de 23 milhões de pessoas, e sua prevalência é crescente conforme a idade. Por exemplo, em indivíduos com mais de 85 anos, ela pode chegar a mais de 17%. É um grave problema de saúde pública, tendo em vista o ascendente impacto financeiro. A IC é a principal causa de internação entre pacientes com mais de 65 anos, e, na imensa maioria dos casos, os pacientes se apresentam com sinais e sintomas resultantes da congestão pulmonar e sistêmica. Nesse contexto, os diuréticos são extremamente úteis, sendo um dos fatores primordiais no manejo da síndrome congestiva.¹ Nas últimas 3 décadas, vários medicamentos despontaram como protagonistas no tratamento da IC, gerando real impacto em termos de sobrevida, demonstrado por vários estudos multicêntricos, controlados e duplo-cegos. Inversamente, faltam dados na literatura, baseados em grandes estudos controlados, para melhor embasar o uso dos diuréticos, apesar de esses já serem usados há mais de meio século em pacientes com IC.²

Além disso, outro desafio é o eventual desenvolvimento de resistência aos diuréticos. No contexto dos pacientes já portadores de IC de longa data, essa ocorrência não é infrequente, apesar dos reais números de incidência serem desconhecidos, tendo vários possíveis fatores causais. Esses

fatores podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. Vão desde dose inadequada, até questões com alimentação, estado nutricional, distúrbios eletrolíticos, edema intestinal e a própria disfunção renal.³ Resistência diurética é fator independente para mortalidade, tanto por falha de bomba, como por morte súbita.⁴

Dessa forma, entendermos como os diuréticos funcionam, suas interações com o organismo e com os demais diuréticos, além dos mecanismos e fatores que levam a resistência diurética, é de suma importância para que possamos usufruir o máximo possível dos benefícios dessa secular classe de fármacos.

Tipos de diuréticos e seu uso na insuficiência cardíaca

Os néfrons são a estrutura básica de funcionamento dos rins. Existem cerca de um milhão de néfrons em cada rim. A cada dia, cerca de 180 litros de sangue passam pelos rins, onde solutos e água são filtrados pelos glomérulos e reabsorvidos ou, eventualmente, eliminados, através da sequência de túbulos que compõem a estrutura do néfron. Um dos principais solutos do organismo é o sódio (Na^+). Normalmente, cerca de 99% do Na^+ que foi filtrado nos glomérulos é reabsorvido nos túbulos, em diferentes pontos e em diferentes proporções, o que, por conseguinte, atrai água de volta ao organismo.⁵

Em sua grande maioria, os diuréticos são drogas que têm como ação o aumento da excreção de solutos pelos néfrons, principalmente sais de Na^+ , como o NaCl , ao que chamamos natriurese. Em resposta à força osmótica desses solutos, há uma redução na reabsorção de água nos túbulos, resultando em aumento da excreção de água, ao que denominamos diurese. Exceção a essa regra são inibidores da vasopressina, que bloqueiam canais de reabsorção de água livre no tubo coletor.⁶ As classes de diuréticos mais conhecidas são: inibidores da anidrase carbônica, diuréticos osmóticos, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, os antagonistas do receptor da aldosterona (também conhecidos como poupadores de potássio) e os antagonistas da vasopressina. Há ainda os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), que originalmente foram desenvolvidos para o tratamento do diabetes, mas também têm efeito diurético. Com exceção da espironolactona, pertencente aos antagonistas da aldosterona, todos os diuréticos precisam ser secretados no lúmen tubular para causarem efeito⁷ (Figura 1).

Inibidores da Anidrase Carbônica

A anidrase carbônica está presente nas membranas basolateral e apical das células do túbulo contorcido proximal do néfron, mas também no processo ciliar do olho, no plexo coróide, no intestino e no pâncreas. Tem como função

Palavras-chave

Diuréticos; Insuficiência cardíaca; Cardiopatias.

Mailing Address: Leudo Xavier •

Rua Basílio da Cunha, 507, Apt 172, bloco 2. Postal Code 01544-001, Vila Deodoro, São Paulo, SP – Brazil

E-mail: leudoxavier@gmail.com

Manuscript received January 30, 2022, revised manuscript February 01, 2022, accepted February 22, 2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220018>

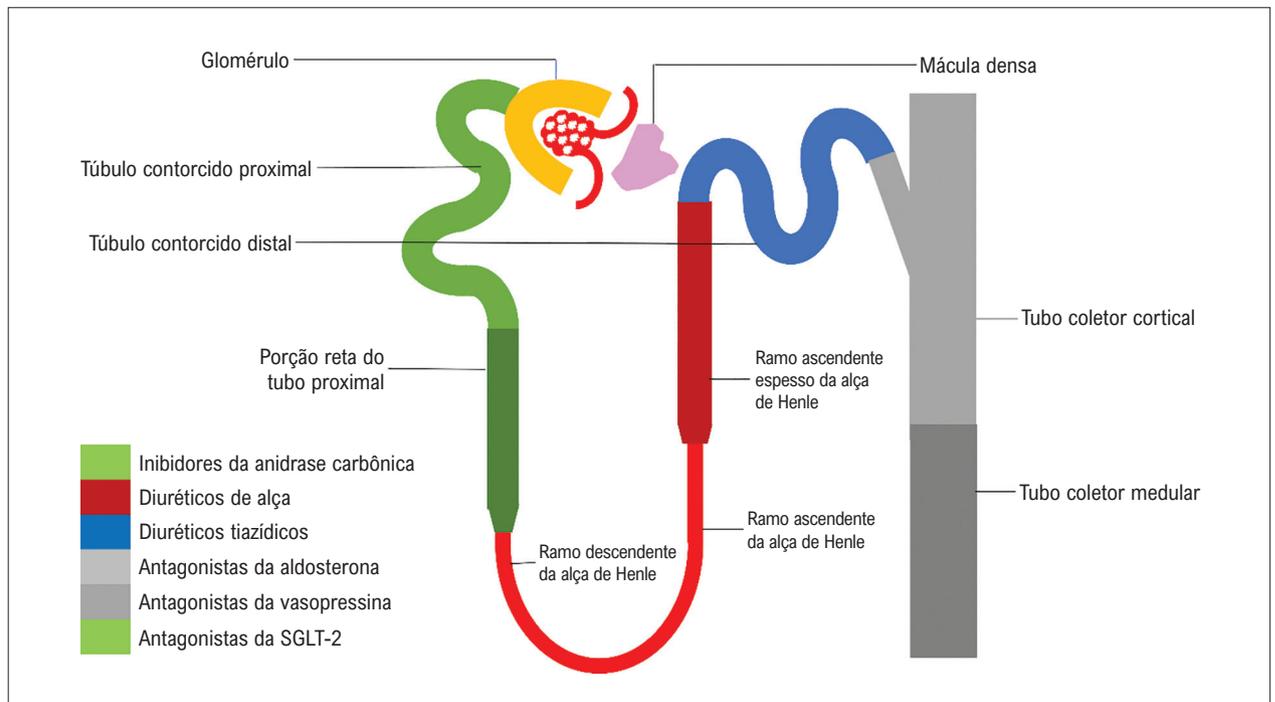


Figura 1 – Representação do néfron e seus componentes (autoria própria).

catalisar a hidratação dos ânions bicarbonato (HCO_3^-). No túbulo contorcido proximal, ocorre a reabsorção de cerca de 2/3 do Na^+ filtrado pelos glomérulos, e praticamente todo o HCO_3^- . A inibição da anidrase carbônica reduz a disponibilidade de íons de hidrogênio (H^+), o que impede que haja a troca com o Na^+ luminal, pelo trocador Na^+/H^+ . Outro efeito é redução da reabsorção de HCO_3^- .⁸ O protótipo dos inibidores da anidrase carbônica é a acetazolamida. Atualmente seu maior uso é no tratamento do glaucoma e da alcalose metabólica, entretanto, antes da década de 50, a acetazolamida chegou a ser bastante utilizada no tratamento da IC, tendo seu uso reduzido com o advento dos diuréticos de alça.⁹ É de se imaginar que, uma vez que a acetazolamida atua no local onde ocorre a maior reabsorção de Na^+ , que o seu efeito diurético fosse o mais intenso. Entretanto, boa parte desse Na^+ não absorvido no tubo proximal é reintegrado ao organismo no ramo espesso da alça de Henle (Figura 1). Logo, o uso combinado com diuréticos de alça pareceria promissor. No entanto, em um pequeno estudo com 34 pacientes com IC agudamente descompensada, DIURESIS-CHF, foi demonstrado que acetazolamida e furosemida foram melhor que furosemida isoladamente em termos de natriurese, porém não houve nenhuma diferença em mortalidade ou readmissão hospitalar. O estudo foi interrompido antes de ser atingindo o N alvo, que era de 80, devido a dificuldades em randomização dos pacientes.¹⁰ Em uma metanálise de 2019, foi mostrado que o uso da acetazolamida em pacientes com IC foi capaz de reduzir o pH, aumentar a natriurese e melhorar a apneia do sono, condição intimamente relacionada a IC.¹¹ Dois estudos em andamento, *Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR)*¹² e *Acetazolamide in Patients with Acute Heart Failure (ACETA)*¹³ têm como

objetivo avaliar o uso da acetazolamida, em combinação com furosemida, em termos de eficiência de melhora da congestão, em pacientes com IC e risco de resistência a diuréticos.

Diuréticos de alça

Indubitavelmente, essa é a classe de diuréticos mais utilizada na IC, fazendo parte da prescrição de mais de 90% dos pacientes.¹⁴ Seus representantes mais conhecidos são furosemida, torsemida e bumetanida. Os diuréticos de alça atuam na porção espessa da alça ascendente de Henle, sobre a bomba Na-K-2Cl , onde ocorre a reabsorção de 25% do Na^+ filtrado. A inibição da bomba gera menor reabsorção do Na^+ e Cl^- , resultando em aumento da diurese.⁶ Eles também têm ação sobre outro cotransportador muito semelhante, Na-K-Cl , presente nos ouvidos, vasos sanguíneos e mácula densa. A inibição desse outro cotransportador nos vasos, associado ao bem conhecido aumento da síntese de prostaglandinas pelos diuréticos de alça, gera vasodilatação, o que pode explicar em parte a redução da pressão capilar pulmonar observada com o uso dessa classe de diuréticos.¹⁵ Entretanto, a ação sobre a mácula densa implica em aumento de renina e, por conseguinte, de angiotensina II, um potente vasoconstrictor. Não há uma relação entre o tipo de diurético, via de administração ou dosagem aplicada influenciando a inibição de um ou outro tipo de cotransportador. Dessa forma, torna-se imponderável a ação resultante sobre os vasos. A eventual ototoxicidade relacionada aos diuréticos de alça é explicada pela inibição da Na-K-Cl nos ouvidos.¹⁶

Os diuréticos de alça são ânions orgânicos, que circulam ligados a proteínas. Logo, ao invés de serem filtrados pelos glomérulos, os diuréticos de alça são secretados no túbulo proximal.¹⁷ Anti-inflamatórios não esteroidais e ânions urêmicos

Tabela 1 – Diuréticos de alça³⁰

	Duração	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos colaterais
Furosemida	6 h	20 a 40 mg, 1x ou 2x/dia	600 mg	Hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, ototoxicidade
Bumetanida	4 a 6 h	0,5 a 1 mg, 1x ou 2x/dia	10 mg	
Torseמידا	12 a 16 h	10 a 20 mg, 1x/dia	200 mg	

competem pelas mesmas estruturas facilitadoras dessa secreção, o que pode contribuir para a resistência a essa classe de diuréticos.¹⁸ Quando administrado por via oral, a furosemida tem uma biodisponibilidade que varia entre 40% e 80%, sendo altamente influenciada pela alimentação, a qual atrasa sua absorção. Além disso, em pacientes com edema esplâncnico, associado à perfusão reduzida nesse território, a absorção, apesar de ocorrer plenamente, é mais lentificada, reduzindo o pico plasmático da droga, o que também contribui para resistência à droga. Em pacientes com função renal normal, a administração pela via endovenosa é cerca de duas vezes mais potente.¹⁹ Já a bumetanida e a torsemida não são influenciados pela alimentação, tendo ambos alta biodisponibilidade (> 90%), o que torna a administração oral e endovenosa similares. Sabe-se que a bumetanida é 40 vezes mais potente que a furosemida, entretanto faltam estudos randomizados comparando os dois.²⁰ O TORIC trial, que randomizou 1.377 pacientes para uso da torsemida versus furosemida ou outros diuréticos, mostrou um maior alívio de sintomas, além de boa tolerabilidade. Apesar de não desenhado para esse objetivo, o estudo também demonstrou tendência a menor mortalidade com a torsemida.²¹ Metanálise de estudos comparativos de torsemida e furosemida demonstrou também tendência à redução de readmissões hospitalares, além da redução de mortalidade por todas as causas.²² Entretanto, estudos desenhados para analisar especificamente a mortalidade seriam convenientes para melhor avaliar a torsemida.²³ O TRANSFORM-HF trial tem como meta randomizar 6.000 pacientes com IC internados e comparar torsemida com furosemida em termos de mortalidade por todas as causas (Tabela 1).²⁴

Na IC, para alcançarmos a melhora da congestão, há a necessidade de produzirmos um balanço hídrico negativo. Sabe-se que, para gerar esse balanço hídrico negativo com diuréticos, a quantidade de Na⁺ que sai tem que ser maior que a que entra. Aumento da dose do diurético e restrição salina na dieta, ajudam a gerar o déficit líquido. Também é sabido que, após passar o efeito da dose do diurético, segue-se uma fase de maior retenção de Na⁺ pelos néfrons, chamada retenção salina pós diurético.²⁵ Logo, reduzir o intervalo de tempo entre as dosagens também contribui para um balanço negativo. Em outras palavras, ao longo das 24 horas, quanto mais tempo o organismo estiver sob o efeito do diurético, maior a probabilidade de se alcançar a euvolemia. Assim, surgiu o racional para o maior estudo sobre diuréticos na literatura: o DOSE Trial, 2011. Randomizado e multicêntrico, tinha como objetivo comparar o uso endovenoso da furosemida em dois cenários: infusão intermitente versus contínua, e baixas versus altas doses. O estudo randomizou cerca de 600 pacientes e mostrou significância nos desfechos secundários (melhora da dispneia, perda de líquido) para altas doses de diuréticos (2,5 vezes a dose habitual usada em domicílio), quando comparado com baixas doses.²⁶ Houve maior tendência de piora da função

renal, porém, em avaliação posterior, essa maior elevação de creatinina não teve impacto clínico.²⁷ Quanto à comparação entre uso contínuo e intermitente, não houve diferença alguma. Entretanto, o estudo recebeu algumas críticas relacionadas ao fato de os pacientes não terem critérios para resistência diurética, quando possivelmente o uso contínuo da furosemida poderia surtir algum efeito, infusão contínua em doses abaixo do recomendado, além de não ter sido feita dose de ataque antes do início da infusão contínua, para se alcançar o estado de equilíbrio plasmático das concentrações do fármaco.²⁸ Dessa forma, as diretrizes atuais recomendam que no caso de IC agudamente descompensada, deve haver um aumento de pelo menos 2,5 vezes a dose habitual domiciliar do diurético, pelo menos duas vezes ao dia, e, em casos selecionados, como resistência diurética, síndrome cardiorenal ou disfunção de ventrículo direito grave, infusão contínua pode ser uma alternativa.²⁹

Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos atuam bloqueando o cotransportador de sódio e cloro no túbulo contorcido distal. Apesar de serem menos potentes que os diuréticos de alça, podem ter efeito sinérgico por levar a um bloqueio sequencial do néfron.³⁰

Os tiazídicos se ligam a proteínas necessitando de um fluxo renal adequado para que sejam secretados nos túbulos.³¹ Dessa forma, podem ter seu efeito reduzido na presença de disfunção renal severa. Por aumentar a chegada de sódio dos ductos coletores, a troca de sódio com potássio é aumentada, levando a depleção de potássio, que é o efeito colateral mais significativo.³⁰

Dentro desta classe, temos a clortalidona que é uma droga de absorção gastrointestinal mais lenta, com maior tempo para iniciar efeito e meia-vida bem longa (24 a 72 horas). Já a hidroclortiazida, tem meia-vida mais curta (6 a 12 horas) e início de ação menor, devendo ser administrada próximo ao diurético de alça para potencializar seu efeito.^{30,31} Apesar de não ser um tiazídico, a metolazona atua de maneira similar. É mais potente que a hidroclortiazida e mantém sua ação mesmo quando há redução severa na taxa de filtração glomerular.³⁰ Seu efeito quando administrado por via oral é semelhante ao efeito do tiazídico endovenoso (Tabela 2).³²

O uso crônico de diurético de alça leva a um aumento da avides por sódio no trecho distal dos néfrons. Este aumento na capacidade do néfron distal de reabsorver cloreto de sódio acaba levando a um declínio da natriurese, sendo denominado de *braking phenomenon*.³³ Este fenômeno está associado a um remodelamento do néfron com hipertrofia do túbulo contorcido distal, túbulos coletores e ductos coletores, o que já foi demonstrado em modelos animais.³⁴ Uma das vias que contribuem para o remodelamento do néfron é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Outro mecanismo é o

aumento de fluido nos segmentos distais do néfron que leva a aumento de fluxo transepitelial e promove a síntese de novas proteínas. Há ainda o efeito dos distúrbios gerados pelo uso do diurético, como alcalose metabólica e hipocalcemia, que ativam fortemente o cotransportador de sódio-cloreto.³³

Neste sentido, a associação de um diurético com ação no néfron distal pode potencialmente auxiliar a reverter este fenômeno. Estudos demonstram que a associação de tiazídicos aumenta a diurese nos pacientes já em uso de diurético de alça, contribuindo para o controle da congestão.^{32,35,36} Dessa forma, apesar de não haverem estudos prospectivos e randomizados que demonstrem melhora em desfechos clínicos mais robustos com o uso de diuréticos tiazídicos no tratamento da IC, seu uso, em associação ao diurético de alça, é recomendado nas diretrizes de tratamento de IC.^{37,38}

Antagonistas de receptor de aldosterona

Os antagonistas de receptor de aldosterona atuam modulando a expressão e ativação de canais de sódio e potássio nos ductos coletores (néfron distal), reduzindo a absorção de sódio e água e aumentando a secreção de potássio.³¹ Como apenas 3% do sódio filtrado é reabsorvido no ducto coletor, o efeito diurético desta classe não é muito intenso.³⁰ No entanto, são frequentemente utilizados para corrigir ou prevenir a deficiência de potássio gerada pelo uso das demais classes de diurético.

A espironolactona é um antagonista de receptor de aldosterona não-seletivo e, portanto, os efeitos colaterais endócrinos são comuns (como ginecomastia), já o eplerenone, que é mais seletivo para receptor mineralocorticoide, provoca menos estes efeitos colaterais.³⁹

Por reduzir o efeito deletério da aldosterona no sistema cardiovascular, o benefício desta classe de diurético no tratamento da IC crônica é amplamente reconhecido.^{40,41} No entanto, seu uso no tratamento da IC descompensada não é bem estabelecido.

Em um estudo randomizado com 360 pacientes hospitalizados com congestão, o uso de dose maior de espironolactona (100 mg por dia) não foi superior a placebo ou dose baixa da droga (12,5 ou 25 mg por dia), que era mantida caso paciente já fizesse uso. Não houve melhora do desfecho primário (variação de NT-proBNP), nem dos desfechos secundários (escore clínico de congestão, dispneia, volume de diurese ou variação de peso). Da mesma forma, não houve diferença nos desfechos de segurança (potássio sérico e taxa de filtração glomerular), mostrando que uso de dose mais elevada de espironolactona neste contexto parece ser segura.⁴²

Em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) hospitalizados por descompensação, o início precoce de dose baixa de antagonista de receptor de aldosterona (espironolactona 25 mg por dia), ou a sua manutenção em pacientes que já fazem uso, pode auxiliar na redução da hipocalcemia induzida pelo tratamento diurético, além de aumentar a chance de o paciente receber alta com a terapia modificadora da doença otimizada, devendo ser estimulado.³¹

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2

Os inibidores do SGLT2 inibem a reabsorção de sódio e glicose no túbulo contorcido proximal, resultando em glicosúria, natriurese e aumento do volume urinário.⁴³

Grandes estudos multicêntricos que investigaram o efeito de longo prazo desta classe de medicação em pacientes com ICFEr demonstraram benefício significativo em redução de morbi-mortalidade.^{44,45}

O estudo DAPA-HF que comparou o efeito da dapaglifozina versus placebo, associado à terapia otimizada, em 4.744 pacientes com ICFEr, demonstrou redução significativa no desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC (26% de redução). Quando os desfechos foram avaliados individualmente, foi observada redução tanto na morte cardiovascular (18% de redução), quanto na piora de IC (30% de redução). Também foi identificada redução de morte por qualquer causa, melhora de sintomas de IC e melhora de qualidade de vida com o uso da medicação.⁴⁴

Da mesma forma, no estudo EMPEROR-Reduced, que avaliou o uso de empaglifozina comparado a placebo em 3.730 pacientes com ICFEr, foi observada uma redução no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (25% de redução) com o uso da droga. Além disso, também foi observada uma redução no declínio da taxa de filtração glomerular no grupo que utilizou a droga, além de um menor risco de desfechos renais sérios (diálise crônica, transplante renal, redução de mais de 40% na taxa de filtração glomerular).⁴⁵

No entanto, este benefício não parece ser decorrente exclusivamente do aumento da diurese e tampouco do melhor controle glicêmico. Os mecanismos mais aceitos são a melhora da tensão parietal do ventrículo esquerdo secundário à diminuição da pré e pós-carga, melhora de metabolismo e bioenergética do cardiomiócito, inibição da bomba sódio-hidrogênio miocárdica (o que leva a maior concentração de cálcio na mitocôndria), redução de necrose e fibrose cardíacas e alterações na produção de citocinas no tecido gorduroso epicárdico.⁴⁶

Tabela 2 – Diuréticos tiazídicos e “tiazídicos-like”³⁰

	Duração	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos colaterais
Hidroclorotiazida	12 h	25 a 50 mg, 1x ou 2x/dia	50 mg	
Clortalidona	24 a 72 h	12,5 a 25 mg, 1x/dia	100 mg	Hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Indapamida	36 h	2,5 mg, 1x/dia	20 mg	
Metolazona	8 a 14 h	2,5 mg, 1x/dia	20 mg	

Artigo de Revisão

Até o momento, o uso da droga para controle da congestão nos pacientes com IC descompensada não está bem estabelecido.

Em uma sub-análise do estudo DAPA-HF, a dose utilizada de diurético não se alterou de forma significativa durante o seguimento nos pacientes randomizados para uso de dapaglifozina, quando comparados aos do grupo placebo.⁴³

Por outro lado, o estudo SOLOIST-WHF que avaliou o efeito da sotaglifozina em pacientes com diabetes tipo 2 que foram recentemente hospitalizados por piora de IC mostrou benefício da droga quando iniciada próximo à descompensação. Neste estudo, os pacientes randomizados iniciaram a medicação antes da alta (48,8%) ou logo após (mediana de 2 dias após a alta). Houve redução no desfecho primário de morte cardiovascular e hospitalizações ou consultas urgentes por IC.⁴⁷

Mais estudos são necessários para definir o papel desta classe de medicação (que tem algum efeito diurético) no paciente descompensado com congestão pulmonar e resistência a diurético.

Antagonistas de vasopressina

Apesar da retenção de sódio ser o maior determinante da congestão na IC, a hiponatremia, que indica acúmulo de água, é comum e confere um pior prognóstico.²⁹ A elevação inapropriada de vasopressina na IC tem um papel na retenção de água, contribuindo para sintomas congestivos e distúrbios eletrolíticos.⁴⁸ O bloqueio de receptores de vasopressina presentes nos ductos coletores inibem a ação do hormônio antidiurético e aumentam a excreção de água livre (aquarese).²⁹

No estudo EVEREST, que avaliou o efeito do tolvaptan (antagonista do receptor de vasopressina-2 oral) em pacientes com ICFer hospitalizados por descompensação, não foi observada melhora em mortalidade geral, mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC, embora tenha sido identificada melhora de dispnéia, maior perda de peso e redução de edema nos primeiros dias, além de melhora dos níveis de sódio em pacientes com hiponatremia.⁴⁸

Posteriormente, estudos menores que avaliaram o uso precoce de tolvaptan em pacientes agudamente descompensados com resistência a diurético, disfunção renal ou hiponatremia não mostraram melhora de dispnéia, a despeito de maior perda de peso.^{49,50}

Apesar de haver um racional para o uso de antagonistas de vasopressina em pacientes congestos e com hiponatremia, até o momento, frente aos resultados dos estudos realizados, não há recomendação de seu uso no tratamento da IC.

Abordagem da resistência a diuréticos

A resistência a diuréticos pode ser definida como a falha em reverter um quadro congestivo mediante dose apropriada de diurético e restrição hídrica e salina. É extremamente comum em pacientes com IC, porém sua real prevalência é desconhecida, principalmente devido a não homogeneidade dos estudos clínicos (critérios diagnósticos diversos, populações diferentes, doses de diuréticos variadas, entre outros).³ Entretanto, é sabido que a resistência diurética é fator independente para mortalidade, tanto por falha de bomba, como morte súbita.⁴ Logo, deve ser prontamente reconhecida. É de etiologia multifatorial, porém dose de diurético inadequada está entre as mais frequentes. Sabe-se que na IC, ocorre ao longo do tempo um fenômeno adaptativo de “tolerância” aos diuréticos, de modo que para atingir o mesmo nível de natriurese que em outras pessoas normais, pacientes com IC precisam de doses maiores³. A Tabela 3 elenca alguns fatores que podem estar envolvidos com a resistência diurética. Buscar por possíveis fatores causais é o primeiro passo no seu tratamento.

Bloqueio sequencial do néfron

Até 75% dos casos de resistência diurética em pacientes com IC agudamente descompensada podem ser atribuídos à hiperativação dos cotransportadores Na-Cl ao longo do néfron distal, em consequência do remodelamento adaptativo do néfron.⁵¹ Apesar de não testada apropriadamente em estudos clínicos, uma estratégia plausível nesse cenário é o bloqueio sequencial do néfron, com a introdução de um segundo, ou até um terceiro diurético, que impediriam essa hiper reabsorção adaptativa de Na⁺ nos túbulos contorcidos distais ou tubos coletores, gerando maior diurese.⁵²

Solução salina hipertônica

Outra alternativa para o manejo de pacientes com resistência a diurético é o uso de solução salina hipertônica (SSH) associada a furosemida endovenosa em altas doses. Estudos que avaliaram esta terapia em paciente com IC agudamente descompensada têm demonstrado melhora em desfechos de curto e longo prazo. O racional para o uso da SSH é o seu efeito osmótico que levaria à mobilização do líquido extravascular, mantendo o conteúdo intravascular adequado a despeito do aumento da diurese e natriurese provocados pela dose alta de diurético.⁵³ Além disso, atuaria na correção da hiponatremia e hipocloremia, que podem estar correlacionadas à resistência a diurético e mortalidade.⁵⁴

Tabela 3 – Fatores associados com resistência diurética²⁹

Dose inadequada de diurético	Ativação neuro-humoral
Má adesão à restrição hídrica e salina	Insuficiência renal
Edema visceral	Uso de anti-inflamatórios não esteroidais
Má perfusão esplâncnica	Impedimento à secreção da droga nos túbulos
Má perfusão renal	Desnutrição e hipoproteinemia
Remodelamento do néfron	

Em um estudo com 1.771 pacientes com ICFeR, hospitalizados por descompensação, Paterna e cols. demonstraram que o grupo de pacientes que recebeu SSH associada à dose alta de furosemida, comparado ao grupo que recebeu apenas o diurético, apresentaram aumento de diurese e de nível sérico de sódio, redução em tempo de hospitalização, menor taxa de readmissão e menor mortalidade durante o seguimento.⁵⁵

Em uma metanálise que incluiu 11 estudos randomizados (total de 2.987 pacientes), os autores observaram que o uso da SSH estava associado ao aumento de diurese, perda de peso, aumento da excreção urinária de sódio e correção do sódio sérico, redução de creatinina sérica, redução de tempo de internação, das taxas de readmissão por IC e mortalidade. Os benefícios nos desfechos clínicos identificados, sobretudo na mortalidade, parecem ser desproporcionais ao aumento da diurese e redução de peso. É levantada a hipótese que a carga de sódio poderia reduzir a ativação adrenérgica e do sistema renina-angiotensina e seus efeitos deletérios no sistema cardiovascular.⁵³

Como os estudos no tema têm alguns problemas metodológicos e a maior parte destes inclui pequeno número de pacientes, além de terem sido usadas concentrações e formas de administração distintas de SSH, mais estudos de qualidade são necessários para definirmos as indicações e a melhor maneira de utilizar esta intervenção. No entanto, em pacientes hospitalizados por IC descompensada, com sinais de hipervolemia e resistência a terapia com diurético, o uso de SSH deve ser considerado.³⁷

Ultrafiltração

A ultrafiltração (UF) é semelhante à hemodiálise, entretanto, apenas fluido é removido do organismo.⁵⁶ O primeiro grande estudo sobre essa modalidade aplicada na IC foi o UNLOAD Trial, 2007. Demonstrou maior perda de peso e menos hospitalizações com a UF, quando comparado com terapia diurética padrão, muito embora não tenha havido diferença na creatinina sérica ou no tempo de permanência hospitalar.⁵⁷ Vale ressaltar que o estudo foi fortemente criticado pela dose baixa de diuréticos utilizada e pela falta de clareza quanto ao cálculo do tamanho amostral. Já o estudo CARRESS-HF, 2012, que comparou UF com terapia diurética agressiva em pacientes com IC e piora da função renal, não demonstrou diferença na perda ponderal ou em melhora dos sintomas, com uma piora de creatinina significativa no grupo UF. Além disso, a UF foi associada a maior taxa de eventos adversos.⁵⁸ Esse estudo também recebeu duras críticas: alta taxa de crossover, UF feita em pacientes com débito urinário ainda alto e exclusão de pacientes com doença renal mais grave (que talvez fossem os pacientes que mais se beneficiariam). Dessa forma, atualmente as diretrizes recomendam o uso da UF apenas como terapia de resgate, caso todas as medidas anteriormente citadas falhem⁵⁹ (Figura 2).

Conclusão

Apesar dos grandes avanços nos últimos anos, ainda há muitos “pontos cegos” no conhecimento sobre o manejo da IC, principalmente no que diz respeito ao uso de diuréticos, onde há ainda muito empirismo. O conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dessas drogas ajudam

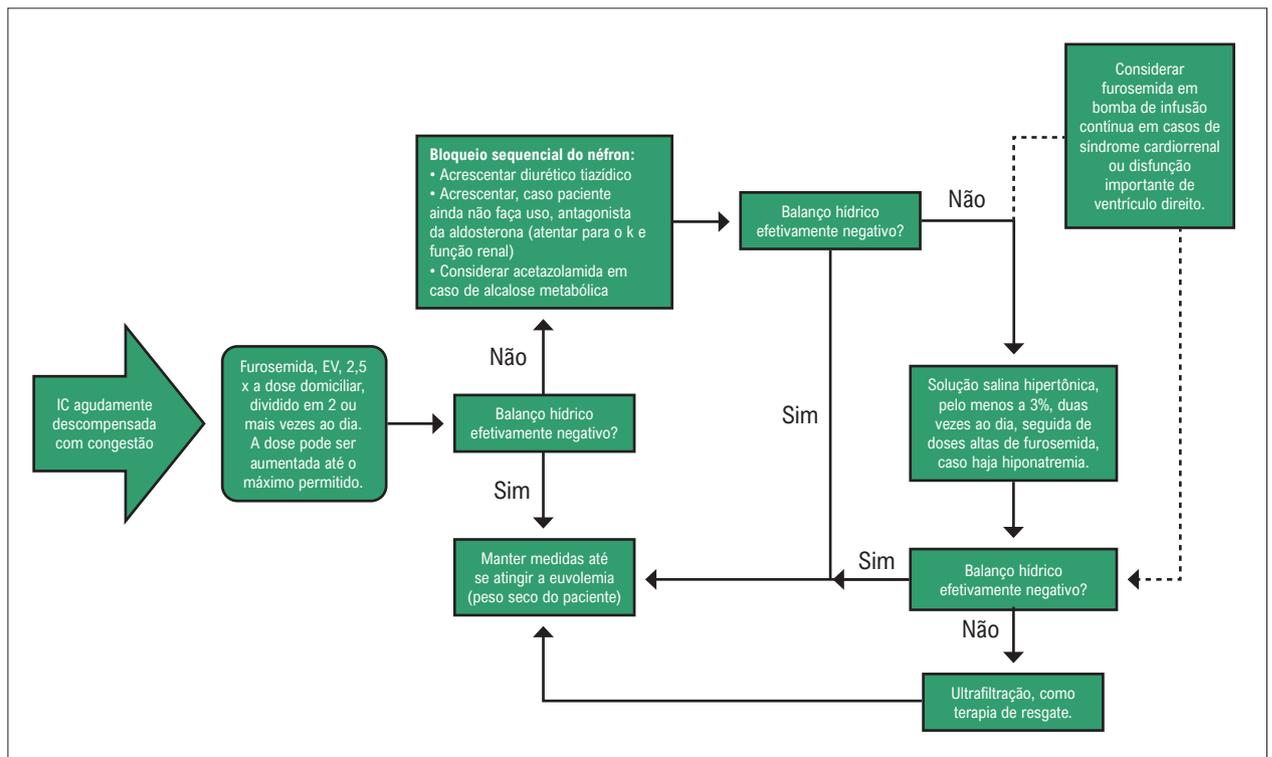


Figura 2 – Fluxograma de abordagem da resistência a diuréticos na IC.²⁹⁻³¹

a aprimorar o manejo da hipervolemia, entretanto maiores e melhores estudos clínicos são necessários.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Seguro LFBC e Xavier Júnior JL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in the United States: Rationale, Design, and Preliminary Observations from the First 100,000 Cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1-90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
3. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43. doi: 10.1159/000047397.
4. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic Resistance Predicts Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8. doi: 10.1067/mhj.2002.123144.
5. Keller F, Hann A. Clinical Pharmacodynamics: Principles of Drug Response and Alterations in Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1413-20. doi: 10.2215/CJN.10960917.
6. Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(6):387-95. doi: 10.1056/NEJM199808063390607.
7. Lant A. Diuretics. *Clinical Pharmacology and Therapeutic Use (Part I)*. *Drugs*. 1985;29(1):57-87. doi: 10.2165/00003495-198529010-00003.
8. Maren TH. Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology, and Inhibition. *Physiol Rev*. 1967;47(4):595-781. doi: 10.1152/physrev.1967.47.4.595.
9. Massumi RA, Evans JM. Studies on the Continuous Use of a Carbonic Anhydrase Inhibitor (Diamox) in Ambulatory Patients. *Am Heart J*. 1955;49(4):626-32. doi: 10.1016/0002-8703(55)90081-8.
10. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Acetazolamide to Increase Natriuresis in Congestive Heart Failure at High Risk for Diuretic Resistance. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1415-22. doi: 10.1002/ejhf.1478.
11. Wongboonsin J, Thongprayoon C, Bathini T, Ungprasert P, Aeddula NR, Mao MA, et al. Acetazolamide Therapy in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(3):349. doi: 10.3390/jcm8030349.
12. Mullens W, Oost-Limburg Z. Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505788*; 2018.
13. University of São Paulo General Hospital. Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure (ACETA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03720288*; 2018.
14. Felker GM. Diuretic Management in Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16 (Suppl 1):68-72. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x.
15. Raftery EB. Haemodynamic Effects of Diuretics in Heart Failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):44-7. doi: 10.1136/hrt.72.2_suppl.s44.
16. Palmer LG, Schnermann J. Integrated Control of Na Transport Along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):676-87. doi: 10.2215/CJN.12391213.
17. Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and Imbalance Associated with Inactivation of the Secretory Na-K-2Cl Co-Transporter. *Nat Genet*. 1999;22(2):192-5. doi: 10.1038/9713.
18. Hasegawa M, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Multidrug Resistance-Associated Protein 4 is Involved in the Urinary Excretion of Hydrochlorothiazide and Furosemide. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):37-45. doi: 10.1681/ASN.2005090966.
19. Eraly SA, Vallon V, Vaughn DA, Gangoiti JA, Richter K, Nagle M, et al. Decreased Renal Organic Anion Secretion and Plasma Accumulation of Endogenous Organic Anions in OAT1 Knock-Out Mice. *J Biol Chem*. 2006;281(8):5072-83. doi: 10.1074/jbc.M508050200.
20. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi: 10.1177/1074248413497257.
21. Nappi JM. A Retrospective Evaluation of the Efficacy of Intravenous Bumetanide and Comparison of Potency with Furosemide. *Pharm Pract (Granada)*. 2013;11(1):44-50. doi: 10.4321/s1886-36552013000100008.
22. Cosín J, Díez J. Torasemide in Chronic Heart Failure: Results of the TORIC Study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):507-13. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
23. DiNicolantonio JJ. Should Torsemide be the Loop Diuretic of Choice in Systolic Heart Failure? *Future Cardiol*. 2012;8(5):707-28. doi: 10.2217/fca.12.54.
24. Duke University. The Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure (TRANSFORM-HF) trial (NCT03296813); 2017.
25. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A High-Sodium Diet is Associated with Acute Decompensated Heart Failure in Ambulatory Heart Failure Patients: A Prospective Follow-up Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):332-7. doi: 10.3945/ajcn.110.000174.
26. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
27. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail*. 2016;22(10):753-60. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
28. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An Exploratory Analysis of the Competing Effects of Aggressive Decongestion

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- and High-Dose Loop Diuretic Therapy in the DOSE Trial. *Int J Cardiol.* 2017;241:277-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.114.
29. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
30. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol.* 2015;10(1):42-7. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.42.
31. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, 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. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55. doi: 10.1002/ejhf.1369.
32. Shulenberger CE, Jiang A, Devabhakthuni S, Ivaturi V, Liu T, Reed BN. Efficacy and Safety of Intravenous Chlorothiazide versus Oral Metolazone in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Loop Diuretic Resistance. *Pharmacotherapy.* 2016;36(8):852-60. doi: 10.1002/phar.1798.
33. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients with Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1178-95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
34. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3414-24. doi: 10.1681/ASN.2016111178.
35. Palazzuoli A, Ruocco G, Severino P, Gennari L, Pirrotta F, Stefanini A, et al. Effects of Metolazone Administration on Congestion, Diuretic Response and Renal Function in Patients with Advanced Heart Failure. *J Clin Med.* 2021;10(18):4207. doi: 10.3390/jcm10184207.
36. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
37. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
39. Struthers A, Krum H, Williams GH. A Comparison of the Aldosterone-Blocking Agents Eplerenone and Spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008;31(4):153-8. doi: 10.1002/clc.20324.
40. 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
41. Zannad F, McMurray JJ, 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;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
42. 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 Sep 1;2(9):950-8. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
43. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142(11):1040-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077.
44. 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;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
45. 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;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
46. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):355-8. doi: 10.36660/abc.20210031.
47. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
48. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
49. 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;69(11):1409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
50. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399-406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
51. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Wilson FP, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal Tubular Resistance is the Primary Driver for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1014-22. doi: 10.1002/ejhf.757.
52. Michaud CJ, Mintus KC. Intravenous Chlorothiazide Versus Enteral Metolazone to Augment Loop Diuretic Therapy in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4):286-92. doi: 10.1177/1060028016683971.
53. Liu C, Peng Z, Gao X, Gajic O, Dong Y, Prokop LJ, et al. Simultaneous Use of Hypertonic Saline and IV Furosemide for Fluid Overload: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(11):1163-75. doi: 10.1097/CCM.0000000000005174.
54. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Wilson FP, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180 e003180. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180.
55. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrono G, et al. Short-Term Effects of hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients with Compensated Heart Failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
56. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, Perego G, Schianni M, Sganzerla P, et al. Sustained Improvement in Functional Capacity After Removal of Body Fluid with Isolated Ultrafiltration in Chronic Cardiac Insufficiency: Failure of Furosemide to Provide the Same Result. *Am J Med.* 1994;96(3):191-9. doi: 10.1016/0002-9343(94)90142-2.
57. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA, et al. Ultrafiltration is Associated with Fewer Rehospitalizations than Continuous Diuretic Infusion in Patients with Decompensated Heart Failure: Results from UNLOAD. *J Card Fail.* 2010;16(4):277-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.009.
58. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357.
59. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(19):2428-45. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.528.

