

O Uso do Diurético no Paciente com Insuficiência Cardíaca Ambulatorial Estável – Posso Suspendê-los?

Diuretics In Stable Outpatients with Mild Heart Failure – May I Discontinue Them?

Marciane Maria Rover,^{1,2} Aline Coletto Jaccottet,¹ Diether Villegas Calle,¹ Roberto Tofani Sant'Anna^{1,3}

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil

Université de Montreal,³ Quebec – Montreal

Insuficiência cardíaca: congestão e diureticoterapia

A congestão é um componente central da fisiopatogenia da insuficiência cardíaca (IC), sendo causa de parte dos sintomas cardinais da doença como edema, ortopneia e dispnéia aos esforços. O manejo da congestão, portanto, é de extrema importância para o tratamento bem-sucedido da IC. Esse manejo tem por base a prescrição de diuréticos de alça, indicados em pacientes sintomáticos conforme diferentes diretrizes, mesmo na ausência de estudos controlados por placebo que demonstrem impacto na redução da mortalidade e que respaldem sua utilização.^{1,2} Quando administrados isoladamente ou em combinação com outras drogas, os diuréticos melhoram a capacidade funcional dos pacientes e escores de qualidade de vida por provocar redução da pré-carga e redução das pressões de enchimento ventricular e da regurgitação mitral, resultando em aumento no débito cardíaco.³

É fundamental a avaliação da congestão na otimização dos diuréticos. Nesse contexto, devemos considerar a baixa acurácia de sinais clínicos de congestão, especialmente quando utilizados isoladamente.⁴ Por outro lado, a avaliação concomitante de vários fatores – incluindo classe funcional pela New York Heart Association (NYHA), presença de ortopneia ou dispnéia paroxística noturna (DPN), edema, estertores pulmonares, presença de terceira bulha, refluxo hepatojugular e turgência jugular – pode identificar pacientes de maior risco quando agrupados por meio de escores de congestão.⁵ Exames complementares aumentam o valor preditivo e contribuem na tomada de decisão. Os mais utilizados são a dosagem sérica de peptídeos natriuréticos e exames de imagem como radiografia de tórax, ultrassonografia pulmonar e ecocardiograma. Eles podem ser considerados antes da suspensão de diurético e para acompanhamento da volemia, especialmente nos casos duvidosos.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diurético; Furosemida.

Correspondência: Marciane Maria Rover •

Instituto de cardiologia - Equipe IC avançada e transplante cardíaco - Av.

Princesa Isabel, 395, sala 105, CEP 90620-001, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rovermm@gmail.com

Artigo recebido em 01/02/2022, revisado em 09/02/2022, aceito em 24/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220019>

Os diuréticos de alça estão potencialmente associados a distúrbios eletrolíticos, piora da função renal e hipovolemia, causando hipotensão e limitando o ajuste de drogas modificadoras de doença (DMD).⁶ Dessa forma, em IC, a dose otimizada de diurético de alça deve ser a mínima capaz de manter o paciente euvolêmico. Na Tabela 1, encontram-se especificados os mecanismos de ação, as indicações e os efeitos adversos das diferentes drogas com efeitos diuréticos. A discussão aqui é, essencialmente, sobre a suspensão do diurético de alça quando este já cumpriu o seu papel e passa a ser potencialmente nocivo, uma vez que, além dos vários efeitos adversos, poderá também limitar a otimização terapêutica de drogas que de fato terão impacto na história natural da IC e sobrevida dos pacientes.

Dados observacionais sugerem que altas doses de diurético estão associadas a piores desfechos clínicos.⁷ Eshaghian et al., em uma coorte de 1.354 pacientes, demonstraram, mesmo após ajustes de todos os outros fatores de gravidade de doença, associação forte e independente de altas doses de furosemida com piora da sobrevida.⁸ Dini et al., também em uma coorte, identificaram um limiar de dose de 50 mg/dia de furosemida como preditor de mortalidade em 3 anos, independentemente da função renal, do padrão de enchimento do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e do restante do tratamento farmacológico.⁹ Coiro et al.¹⁰ valendo-se da amostra de pacientes incluídos no estudo EMPHASIS-HF, demonstraram que o uso de diurético de alça é fator prognóstico na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), com impacto comparável a marcadores tradicionais, como internação recente e peptídeo natriurético tipo B (BNP). Doses mais altas conferem um risco mais alto.¹⁰

Por outro lado, a prescrição de altas doses de diuréticos está relacionada à IC mais avançada, conforme identificado por Pellicori et al.¹¹ Seria, portanto, a necessidade de diurético que estaria associada ao maior risco, e não os seus potenciais efeitos deletérios. Também devemos considerar que a não prescrição de diurético ou sua prescrição em doses subótimas levaria a congestão residual, especialmente no período que se segue a uma internação por IC aguda, estando associada a piores desfechos.¹² Dessa forma, a única maneira de responder quanto à segurança e ao benefício da suspensão de diurético em pacientes com ICER é através de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo.

Insuficiência cardíaca compensada: segurança na suspensão do diurético – ReBIC-1 (Figura 2)¹³

A furosemida é comumente prescrita para alívio sintomático em pacientes com IC crônica, mesmo que

Tabela 1 – Diuréticos: mecanismo de ação, indicação e potenciais efeitos colaterais

	Mecanismo de ação	Efeito sobre mortalidade	Indicação	Efeitos colaterais
Diurético de alça	Reduz a reabsorção de sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle através da inibição do transportador Na-K-Cl ⁻² .	Não	Manejo da congestão	Reações alérgicas e de hipersensibilidade, como <i>rash</i> , distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, alcalose metabólica), hiperuricemia, nefrite intersticial e ototoxicidade
Diurético tiazídico	Inibe principalmente o transporte de sódio no túbulo contorcido distal.	Não	Manejo da congestão refratária	Hiponatremia, hipocalemia, elevações nas concentrações plasmáticas de glicose e colesterol e depleção de magnésio, hiperuricemia, hipercaliúria e maior risco de cálculo renal
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides	Atuam nas células principais dos túbulos coletores. A reabsorção de sódio catiônico sem um ânion cria um gradiente elétrico negativo para o lúmen, que favorece a secreção de potássio e íons hidrogênio.	Sim	Pacientes com ICFeR (<35%) que persistam sintomáticos a despeito da terapia farmacológica inicial ideal	Hipercalemia e efeitos endócrinos (ginecomastia, dor mamária, irregularidades menstruais, impotência e diminuição da libido)
iSGLT2	Inibem os efeitos do cotransportador sódio-glicose 2, que promove diurese osmótica e natriurese, podendo reduzir a pré-carga e, por meio de efeitos no endotélio, promover vasodilatação e redução da pós-carga, por conseguinte.	Sim	Pacientes com ICFeR, com ou sem DM2, em associação ao tratamento otimizado	Infecções geniturinárias, redução da densidade mineral óssea, ulcerações com risco de amputação e predisposição maior a cetoacidose diabética

DM2: diabetes melito tipo 2; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

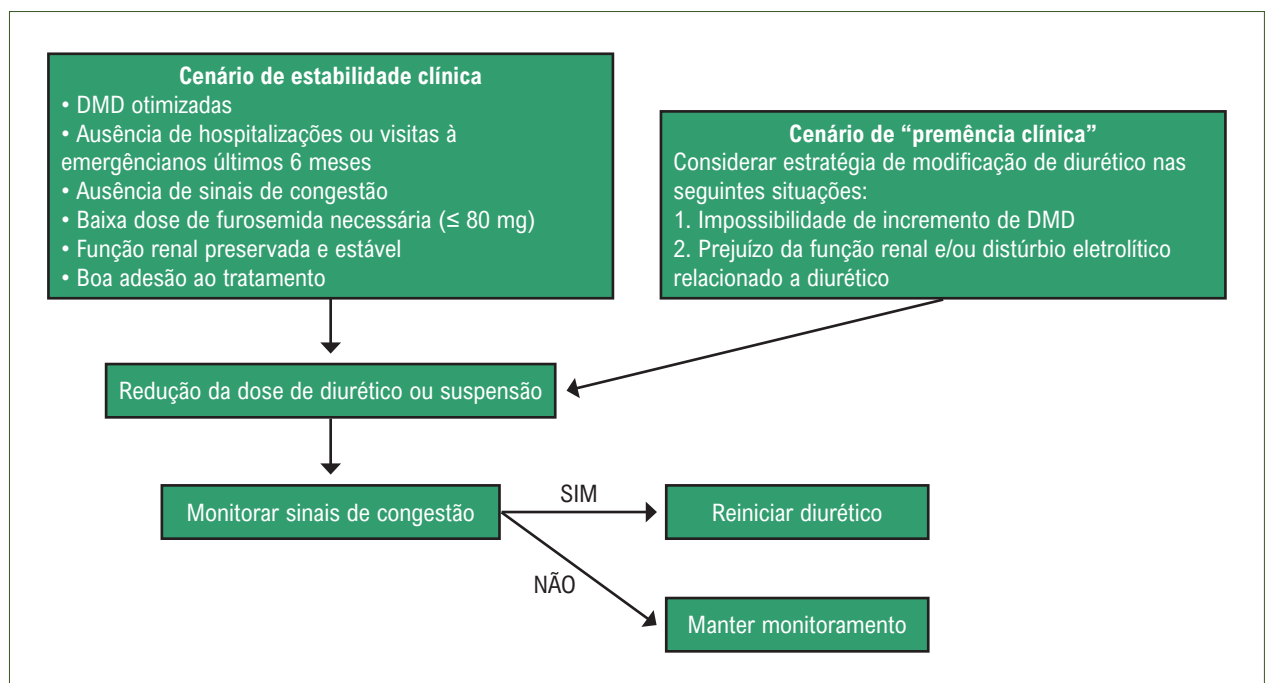


Figura 1 – Fluxograma sugerido para utilização de diurético de alça em pacientes com ICFeR. DMD: drogas modificadoras de doença; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Ponto de Vista

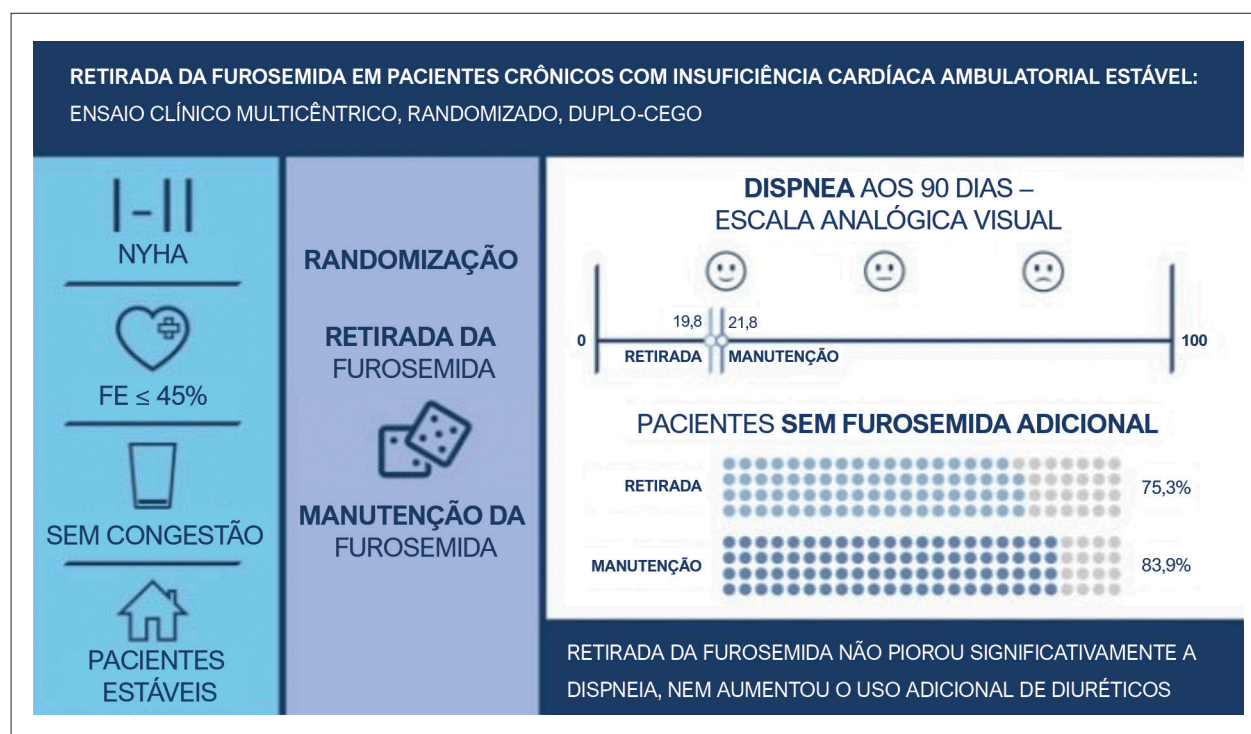


Figura 2 – Pacientes com IC crônica, estáveis e com sintomas leves foram randomizados para continuar ou suspender o uso de furosemida - estudo duplo cego e placebo controlado demonstrou que não houve mudança significativa na auto percepção de dispnéia ou aumento de necessidade de reuso de furosemida quando comparados os grupos.

poucos estudos sustentem dados robustos do benefício do uso de diuréticos em pacientes compensados, com sintomas leves e em estado de euvolemia. Até a publicação do estudo ReBIC-1 em 2019, havia uma enorme preocupação com a segurança e tolerabilidade da retirada da furosemida em pacientes estáveis. Esse estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado incluiu 188 pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45% para suspensão do diurético ou tratamento padrão. Para serem incluídos, eles deveriam estar em uso de baixa dose (40 a 80 mg de furosemida), sem visitas ou internações nos últimos 6 meses, apresentarem-se estáveis, classe I e II da NYHA e tratamento com DMD otimizadas.¹³ Foram excluídos pacientes com congestão clínica, avaliada pelo escore de congestão clínica (CCS) > 5 pontos.⁵ Os desfechos primários foram sintomas medidos por uma escala análoga visual de dispnéia e a proporção de pacientes mantidos sem diurético ao longo do acompanhamento de 90 dias.

Quanto aos resultados, não houve diferença significativa entre os dois grupos de intervenção (manutenção e retirada de furosemida) para o codesfecho primário de avaliação de dispnéia relatada pelo paciente com base em uma escala análoga visual ($p = 0,94$). De forma similar, não foi observada diferença estatisticamente significativa no percentual de pacientes que necessitaram retornar ao uso de diurético de alça ($p = 0,16$). O risco de retorno à utilização de diurético foi 1,69 para o grupo suspensão, com intervalo de confiança amplo, sugerindo incerteza estatística para avaliar esse desfecho. Os pacientes foram acompanhados por um período curto, dentro do qual não houve diferença em termos de desfechos clínicos entre os

grupos. Pode-se dizer que o ReBIC-1, por se tratar de um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo, que avaliou a suspensão de diurético de alça, é um marco na tomada de decisão quanto à segurança em suspender a furosemida em pacientes crônicos estáveis.

O estudo apresenta limitações em termos de tamanho da amostra e tempo de acompanhamento, que não permitem concluir sobre o efeito que a suspensão de diurético eventualmente acarretaria sobre o risco de internação e morte. Ainda, como o estudo foi conduzido entre outubro de 2015 e agosto de 2018, o tratamento com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) não estava estabelecido de forma rotineira. O DAPA-HF foi publicado em 2019 e evidenciou uma redução de 26% no desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC, sendo significativamente menor no grupo dapagliflozina.¹⁴ O EMPEROR-Reduced avaliou a empagliflozina em 3.730 pacientes com ICFer, sendo 50,2% com diabetes melito tipo 2 (DM2). Houve redução de 25% no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em favor da empagliflozina.¹⁵ Esses dados confirmam os resultados do DAPA-HF e reforçam a justificativa para o uso de iSGLT2 em pacientes com ICFer para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida e redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular. A utilização dessa classe pode ser uma forma de manter euvolemia com DMD. Ou seja, torna ainda mais fácil e segura a decisão de reduzir ou suspender diurético de alça em pacientes estáveis e sem congestão, diante de mais um medicamento com efeito diurético e que possui impacto direto na redução de eventos cardiovasculares e hospitalizações por IC.

A otimização da volemia pode facilitar a introdução e o alcance da dose-alvo de DMD.¹⁶ A redução de diurético pode diminuir a hipotensão relacionada ao início de sacubitril-valsartana. Em pacientes com ICFeR, tanto a pressão arterial sistólica quanto a pressão de pulso dependem primariamente do volume ejetado do ventrículo esquerdo, enquanto a pressão arterial e a pressão arterial diastólica variam de acordo com o volume de sangue total e o grau de vasodilatação.¹⁷ Ambos os componentes são afetados pelo tratamento utilizado na ICFeR. A escalada até atingir a dose-alvo de DMD pode ser limitada pela presença de hipotensão. A pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg é um marcador de mau prognóstico estabelecido na IC aguda.¹⁸ Contudo, sua implicação na IC crônica é mais complexa. Ela é um componente de escores prognósticos (por exemplo, modelo de Seattle), mas não necessariamente tem uma relação causal com eventos adversos. Pacientes com pressão arterial mais baixa obtêm benefício similar de tratamento com sacubitril-valsartana e carvedilol quando comparados com pacientes com pressão mais alta.^{19,20}

Conclusão: quando suspender o diurético de alça?

Tendo em vista as principais evidências debatidas e apreciadas acima, o diurético de alça tem seu papel crucial em pacientes com IC descompensada e com sinais de congestão. Cada vez mais, em pacientes crônicos estáveis e compensados, torna-se fundamental reduzi-lo para dar espaço à otimização terapêutica de drogas que possuem impacto na história natural da IC. A hipotensão é comum a esse grupo de pacientes e torna-se um limitador no incremento de doses. Nesse cenário, a primeira etapa deve ser a redução ou suspensão de medicamentos que não são os pilares de tratamento da IC, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e alfa-bloqueadores. Se os sintomas de hipotensão persistirem, o diurético deve ser ajustado e até suspenso em pacientes euvolêmicos.¹⁷ Cabe ressaltar aqui que é necessário manter a vigilância nesses pacientes e atentar para sinais de congestão e necessidade de retomada do diurético.

Outra situação específica são os pacientes com fração de ejeção recuperada, seja através do efeito de DMD, de recuperação natural de uma condição (por exemplo, miocardite) ou do efeito da ressincronização cardíaca.²¹⁻²³ Estima-se que a FEVE possa ser recuperada em

aproximadamente metade dos pacientes.²³ Nesses casos, as DMD devem ser mantidas quando toleradas, e os diuréticos podem ser suspensos, contanto que nenhuma condição associada obrigue a sua manutenção.

No futuro, a realização de estudos randomizados que avaliem a suspensão de diuréticos em pacientes recebendo terapêutica contemporânea para IC, incluindo sacubitril-valsartana e iSGLT2, e que tenham como desfecho redução de eventos clínicos, poderão solidificar as recomendações.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Luis E. Rohde pela mentoria e condução do estudo ReBIC-1, que foi um marco para a segurança na suspensão de furosemida em pacientes estáveis com insuficiência cardíaca compensada. Agradecemos pela parceria e oportunidade de participar do estudo, assim como pelo sempre incondicional apoio à pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rover MM, Jaccottet AC, Sant'Anna RT; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rover MM, Jaccottet AC, Calle DV, Sant'Anna RT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

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.

Referências

1. Rohde LE, 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.
2. 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: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131. doi: 10.1002/ehf.2333.
3. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. Eur Heart J 2001;3(Suppl):1-18.
4. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. JACC Heart Fail. 2018;6(4):273-85. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023.
5. Rohde LE, Silva LB, 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.
6. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart. 8th ed. Amsterdam, Elsevier; 2012.
7. Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi EC, et al. Rational and Design of a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Furosemide Withdrawal in Stable Chronic Outpatients with Heart Failure: The ReBIC-1 Trial. Am Heart J. 2017;194:125-31. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.012.

8. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality in Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072.
9. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L, et al. Effects on Survival of Loop Diuretic Dosing in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure Using a Propensity Score Analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):656-64. doi: 10.1111/ijcp.12144.
10. Coiro S, Girerd N, McMurray JJV, Pitt B, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Diuretic Therapy as Prognostic Enrichment Factor for Clinical Trials in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1308-20. doi: 10.1007/s00392-021-01851-w.
11. Pellicori P, Cleland JG, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, et al. Cardiac Dysfunction, Congestion and Loop Diuretics: Their Relationship to Prognosis in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(6):599-609. doi: 10.1007/s10557-016-6697-7.
12. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, Predictors and Clinical Outcome of Residual Congestion in Acute Decompensated Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2018;258:185-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
13. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-Term Diuretic Withdrawal in Stable Outpatients with Mild Heart Failure and no Fluid Retention Receiving Optimal Therapy: A Double-Blind, Multicentre, Randomized Trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3605-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehz554.
14. 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.
15. 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 8;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
16. Felker GM. Must I keep taking all these medicines? Optimizing diuretics in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3613-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehz679.
17. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, et al. Management of Low Blood Pressure in Ambulatory Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1357-65. doi: 10.1002/ejhf.1835.
18. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Subačius H, Konstam MA, et al. Clinical Profile and Prognostic Value of Low Systolic Blood Pressure in Patients Hospitalized for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial. *Am Heart J*. 2013;165(2):216-25. doi: 10.1016/j.ahj.2012.11.004.
19. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic Blood Pressure, Cardiovascular Outcomes and Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
20. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of Pretreatment Systolic Blood Pressure on the Effect of Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1423-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.037.
21. Nijst P, Martens P, Dauw J, Tang WHW, Bertrand PB, Penders J, et al. Withdrawal of Neurohumoral Blockade After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(12):1426-38. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.040.
22. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019;124(11):1568-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
23. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.

