

A Associação de Diuréticos Sempre Deve Ser Precoce após ADVOR e CLOROTIC?

Should Combination of Diuretics Always Be Early after the ADVOR and CLOROTIC Trials?

Nara Kobbaz,¹ Luana Monferdini,² Fernanda Almeida Andrade,¹ Aguinaldo F. Freitas Jr.³

Universidade Federal de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

PUC-Campinas Faculdade de Ciências Médicas,² Campinas, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,³ Goiânia, GO – Brasil

O progresso no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) tem sido notável nos últimos anos. Medicamentos como inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina, betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoide e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (ISGLT2) — frequentemente referidos como o “quarteto fantástico” — têm demonstrado reduzir a mortalidade e a hospitalização, bem como melhorar a qualidade de vida dos pacientes.¹

A história natural da doença é marcada por episódios recorrentes de descompensação e internação hospitalar ligados à congestão pulmonar e/ou sistêmica. Embora os diuréticos não mostrem evidências quanto à redução da mortalidade, são universalmente recomendados para alívio dos sintomas congestivos em todos os fenótipos da doença.^{2,3}

Ainda que a euvolemia seja estabelecida como um claro alvo terapêutico e a persistência da congestão se associe a altas taxas de rehospitalização e mortalidade após a alta, pesquisas indicam que aproximadamente 50% dos pacientes internados são desospitalizados com congestão residual.^{3,4} Alcançar a normovolemia pode ser um desafio, especialmente quando a congestão é sutil, em grande parte devido à resistência diurética, a qual é marcada por uma resposta renal diminuída aos diuréticos, resultando em natriurese e diurese reduzidas.^{4,5}

Os mecanismos por trás da resistência diurética na IC aguda são intrincados, centrando-se majoritariamente na adaptação renal com hipertrofia do néfron distal e subsequente retenção de sódio.^{2,6} A primeira abordagem frequentemente adotada para superar tal resistência é intensificar a dose dos diuréticos de alça, com benefícios controversos no que tange às diferentes estratégias de infusão contínua e intermitente. Em teoria, a combinação

de diuréticos distintos poderia também enfrentar os mecanismos subjacentes à resistência. No entanto, estudos são limitados, e questões como a melhor abordagem, o momento ideal de introduzi-la e se essa traduzirá em benefícios clínicos ainda são incertas.²

Para elucidar essas respostas, dois ensaios clínicos foram publicados em 2022, buscando determinar se a combinação de diferentes diuréticos poderia oferecer descongestão mais rápida e potente.

O estudo ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload), prospectivo, multicêntrico e duplo-cego avaliou a associação precoce da acetazolamida endovenosa ao tratamento padrão com diuréticos de alça em pacientes com IC descompensada e sinais evidentes de sobrecarga de volume. Independentemente da fração de ejeção, tal associação diurética atingiu seu desfecho primário definido como adequada descongestão em 3 dias sem necessidade de escalonamento do tratamento e com redução de sinais clínicos de sobrecarga, como edema, derrame pleural e ascite, maior natriurese e aumento do volume urinário. É crucial destacar que não houve aumento significativo em eventos adversos, como acidose metabólica, deterioração da função renal, hipocalemia ou hipotensão.^{7,8}

Por outro lado, o estudo CLOROTIC (Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure) também multicêntrico, randomizado e duplo-cego, avaliou a associação da hidroclorotiazida à terapia padrão com diuréticos de alça em pacientes hospitalizados por IC aguda. Os pacientes deveriam estar em uso, há pelo menos 1 mês, de diurético de alça via oral em dose de 80 a 240 mg, dose esta maior que a utilizada pelos pacientes no estudo ADVOR. O principal achado foi maior perda de peso em 72 horas comparado ao placebo (média –2,3 kg versus –1,5 kg; $p = 0,002$), sem melhora da dispneia relatada pelo paciente.⁹

Através dos estudos citados torna-se evidente que a associação de diferentes classes diuréticas potencializa o efeito diurético propiciando uma descongestão mais efetiva em pacientes internados devido à IC descompensada. É importante ressaltar que em ambos os estudos a randomização ocorreu precocemente dentro das primeiras 24 horas da admissão, mostrando de forma convincente um perfil de segurança aceitável. Este manejo difere da prática comum onde a associação de um segundo diurético é utilizada apenas como terapia de resgate à resposta inadequada ao tratamento inicial.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diuréticos; Uso de Medicamentos

Correspondência: Aguinaldo F. Freitas Jr •

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – 1ª Avenida, S/N. CEP 74605-020, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: afreitasjr@msn.com

Artigo recebido em 25/09/2023, revisado em 30/09/2023, aceito em 30/09/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230070>

Entende-se, portanto, que o uso de furosemida endovenosa pode não ser suficiente para o tratamento da congestão em um cenário de descompensação de IC e a associação com diferentes classes diuréticas tem efeito benéfico e seguro. No entanto, as questões sobre qual combinação é a mais adequada e se sua administração inicial é ideal para todos os internados por IC aguda permanecem.⁸⁻¹⁰

Em nossa visão, a combinação de diferentes classes de diuréticos precocemente pode trazer benefícios, contudo, é essencial uma análise individual na tomada de decisão. É importante ressaltar que os estudos ADVOR e CLOROTIC não incluíram pacientes que nunca usaram diuréticos ou aqueles com doses diárias inferiores a 40 mg de furosemida por, no mínimo, um mês antes da randomização. Dessa forma, a combinação diurética não deveria ser a primeira escolha para pacientes em doses menores de diurético de alça.^{8,9}

Os benefícios evidenciados no ADVOR não tiveram impacto em desfechos maiores como morte e reinternação por IC a longo prazo, embora o estudo não tenha sido desenhado para esse fim. É importante mencionar que os pacientes não estavam em uso de iSGLT2 e, portanto, seu uso concomitante com a acetazolamida não foi avaliado. No entanto, considerando que os iSGLT2 são responsáveis por apenas 5% da captação de sódio no túbulo contorcido proximal, não havendo aumento significativo na natriurese, não há uma base fisiológica sólida para supor que o efeito da acetazolamida seja afetado pela presença de iSGLT2 ou que exista algum risco associado ao uso simultâneo desses dois agentes. Salientamos que a acetazolamida deve ser considerada como um diurético de uso temporário no tratamento da sobrecarga volêmica, enquanto os iSGLT2 são medicamentos modificadores da doença destinados ao uso crônico, devendo ser iniciados dentro de 3 dias após a admissão por IC descompensada ou mantidos em caso de uso prévio.

Para os internados com IC descompensada já em uso de diuréticos em altas doses ou com evidências de resistência diurética — refletida pela dosagem e tempo do diurético em regime ambulatorial e função renal basal —, é recomendado administrar uma dose inicial de ataque de diurético de alça (pelo menos o dobro da dose ambulatorial). A resposta diurética nesses pacientes deve ser avaliada rapidamente, seja pela concentração de sódio na urina ou pelo volume urinário em 6 horas. Aqueles que não demonstram resposta adequada podem ser candidatos a uma introdução antecipada de combinação diurética ao invés de apenas o escalonamento do diurético de alça.

Uma vez optado pela associação diurética e considerando os benefícios observados tanto com acetazolamida quanto hidroclorotiazida, acreditamos que nova individualização direciona à melhor estratégia. Uma subanálise do estudo ADVOR revelou que, devido ao mecanismo de ação da medicação, pacientes com bicarbonato sérico ≥ 27 mmol/L apresentaram resposta diurética e natriurética mais pronunciada com acetazolamida. Em contrapartida, a hidroclorotiazida foi associada a distúrbios eletrolíticos maiores, como hiponatremia e hipocalcemia, e a uma

propensão maior à hipotensão arterial, não sendo, assim, a primeira escolha para pacientes com esses distúrbios ou hipotensos (Figuras 1 e 2). É relevante notar que os resultados do estudo ADVOR se referem ao uso intravenoso de acetazolamida, uma formulação não disponível no Brasil, havendo, portanto, uma extrapolação dos achados ao uso da acetazolamida via oral.^{8,9}

Em pacientes hospitalizados com IC descompensada apresentando claros sinais de congestão, o foco terapêutico primordial é obter a descongestão de forma rápida e agressiva. Dentro desse contexto, a junção de acetazolamida ou diuréticos tiazídicos aos diuréticos de alça, visando uma ação sequencial sobre o néfron, demonstrou ser tanto efetiva quanto segura. No entanto, é imperativo que pesquisas subsequentes, englobando pacientes em uso de iSGLT2, sejam realizadas para ratificar esses achados e elucidar a melhor abordagem diurética (Figura 3).^{10,11}

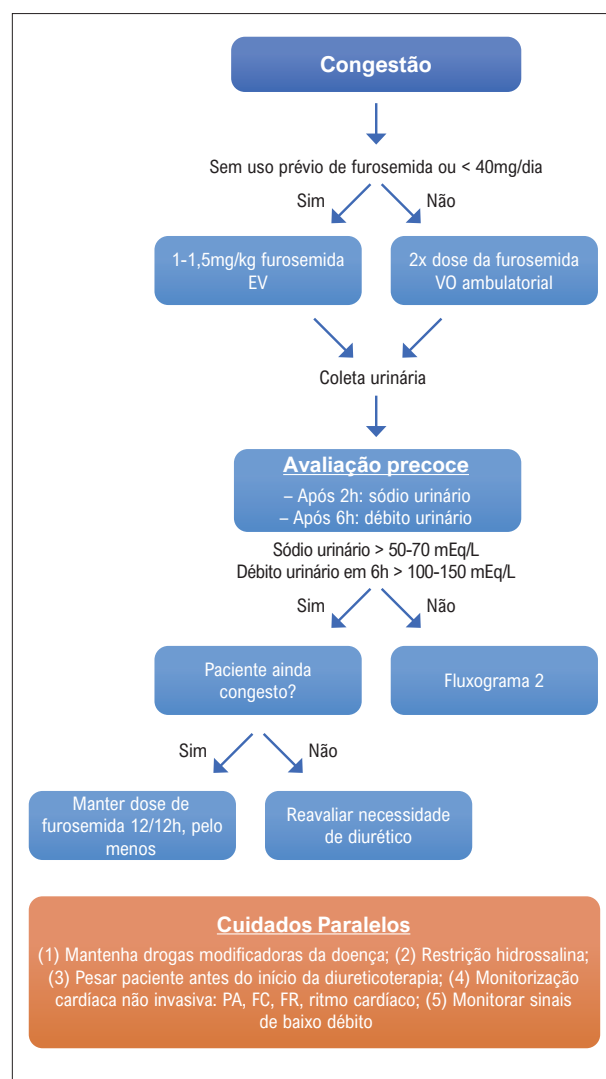


Figura 1 – Fluxograma para tratamento inicial da congestão. EV: endovenosa; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PA: pressão arterial; VO: via oral.

Ponto de Vista

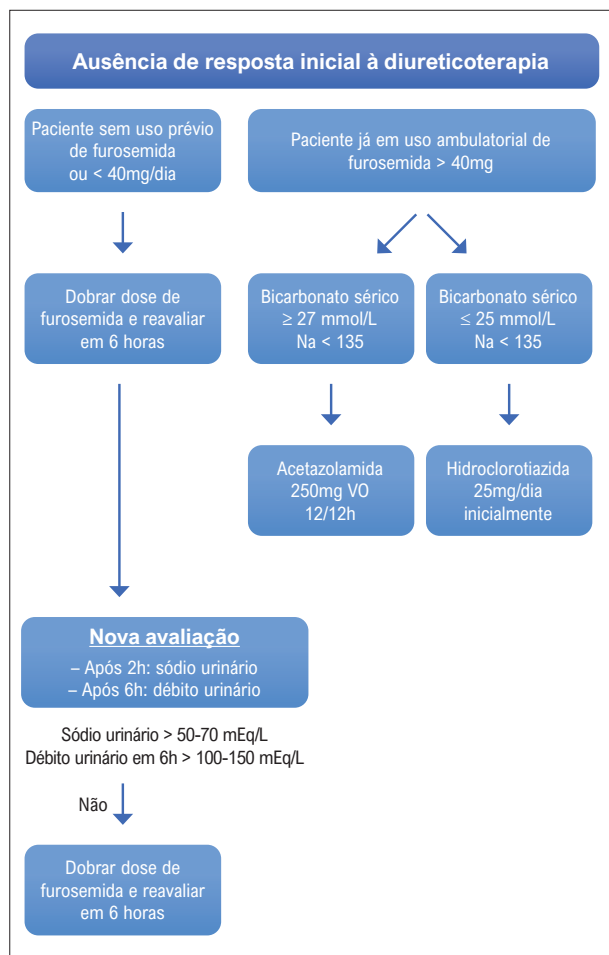


Figura 2 – Fluxograma para tratamento da congestão refratária à diureticoterapia inicial. VO: via oral.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante e Criação das figuras: Kobbaz N, Monferdini L, Andrade FA, Freitas Jr. AF

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

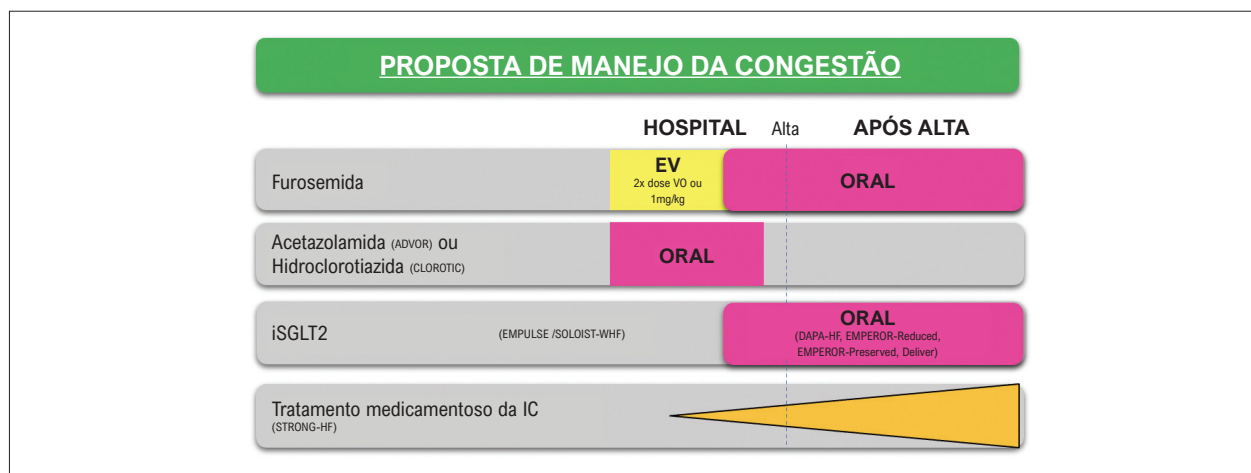


Figura 3 – Proposta de manejo da congestão durante a internação hospitalar e depois da alta, incluindo o tratamento padrão da insuficiência cardíaca. Adaptado de Mullens et al.¹⁰ EV: endovenosa; IC: insuficiência cardíaca; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; VO: via oral.

Referências

1. Mann DL, Barger PM, Burkoff D. Myocardial Recovery and the Failing Heart: Myth, Magic, or Molecular Target? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2465-72. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.062.
2. Zakeri R, Wilson DG, Mohammed SF. Time to Revisit Combination Loop and Thiazide Diuretic Therapy for Patients with Acute Heart Failure. *Eur Heart J*. 2023;44(5):422-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehac784.
3. 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.
4. Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in Heart Failure: A Contemporary Look at Physiology, Diagnosis and Treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(10):641-55. doi: 10.1038/s41569-020-0379-7.
5. 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.
6. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
7. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185-95. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
8. Martens P, Verbrugge FH, Dauw J, Nijst P, Meekers E, Augusto SN, et al. Pre-Treatment Bicarbonate Levels and Decongestion by Acetazolamide: The ADVOR Trial. *Eur Heart J*. 2023;44(22):1995-2005. doi: 10.1093/eurheartj/ehad236.
9. Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Snchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure: The CLOROTIC Trial. *Eur Heart J*. 2023;44(5):411-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689.
10. Mullens W, Schulze PC, Westphal J, Bogoviku J, Bauersachs J. Great Debate: In Patients with Decompensated Heart Failure, Acetazolamide in Addition to Loop Diuretics is the First Choice. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2159-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehad266.
11. 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.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons