

Tratamento da Resistência a Diuréticos à Luz das Novas Evidências

Treating Diuretic Resistance in Light of New Evidence

Marcelly Gimenes Bonatto^{1,2}  Andressa de Oliveira Coiradas,¹  Luana Monferdini,³  Ana Karyn Ehrenfried de Freitas⁴ 

Hospital Santa Casa de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital do Rocio,² Campo Largo, PR – Brasil

Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUC Campinas,³ Campinas, SP – Brasil

Hospital de Clínicas do Paraná,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Cerca de 80% dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca (IC) descompensada apresentam hipervolemia com sinais e sintomas de congestão,^{1,2} para os quais a descongestão é pilar fundamental do tratamento. A maioria das diretrizes recomenda o uso de diurético de alça tão logo o paciente seja admitido.³⁻⁵ Apesar disso, uma análise post-hoc dos estudos DOSE-AHF e CARRESS-HF mostrou que somente metade desses pacientes apresentavam-se livres de congestão no momento da alta, sendo esse o grupo com maior mortalidade e reinternamento em 60 dias.²

Para o manejo da congestão, por muito tempo foi preconizado apenas o uso de diurético de alça, havendo poucos trabalhos sobre o benefício do uso de estratégias adicionais. Parte da dificuldade em atingir a euvolemia se deve à resistência aos diuréticos. Nos últimos anos, entretanto, novas drogas foram testadas e demonstraram ser opções interessantes no tratamento da hipervolemia especialmente naqueles pacientes com congestão refratária e resistência a diuréticos. Essa revisão se propõe a sumarizar as estratégias estudadas, os mecanismos envolvidos na resistência a diuréticos e as características clínicas desses pacientes, com o objetivo de auxiliar na escolha mais adequada da abordagem à congestão.⁶

Resistência a diuréticos

Quando falamos em resistência a diuréticos é importante compreender o conceito de eficácia diurética, que representa a relação entre a capacidade de excreção de sódio, alteração de peso e aumento de diurese ajustada pela dose de diurético em uso. Já a resistência a diuréticos refere-se à incapacidade de atingir a descongestão apesar da dose apropriada de diuréticos e à necessidade de uso de altas doses de diurético associada à baixa eficácia diurética.⁷

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Resistência à Diuréticos; Congestão; Hipervolemia; Diuréticoterapia; Decongestão

Correspondência: Marcelly Bonatto •

Hospital Santa Casa de Curitiba – Praça Rui Barbosa, 694. CEP 80010-030, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: marcellybonatto@gmail.com

Artigo recebido em 10/11/2023, revisado em 14/11/2023, aceito em 14/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230083>

A resistência diurética é multifatorial envolvendo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), remodelamento de néfrons, doença renal crônica (DRC) prévia e redução de líquido intravascular.⁶ Não se conhece a prevalência exata, mas um registro recente demonstrou que essa condição pode acometer cerca de 21% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) descompensada.⁶ Em geral, esses indivíduos têm mais comorbidades, incluindo disfunção renal, hiponatremia e hipotensão, e apresentam menores taxas de descongestão efetiva, maior risco de internamento prolongado, re-hospitalização e aumento de cerca de 37% na mortalidade em 1 ano.^{6,8}

Os principais mecanismos envolvidos e as características clínicas desses pacientes estão resumidos da Tabela 1.

Má absorção e aumento da pressão abdominal

Os diuréticos utilizados por via oral (VO) dependem da absorção para garantir sua biodisponibilidade. A furosemida tem uma biodisponibilidade que varia de 10% a 100% (média 50%), enquanto a bumetanida e a torsemida apresentam biodisponibilidade oral maior e mais consistente (> 90%), tornando as doses orais e intravenosas semelhantes.

Em pacientes congestos, o edema intestinal pode reduzir sua absorção de diuréticos orais, reduzindo assim a sua biodisponibilidade.⁹ Pacientes hipervolêmicos e principalmente com disfunção de ventrículo direito (VD), que apresentam edema intestinal e perfusão esplâncnica reduzida, podem apresentar diminuição da eficácia diurética com as medicações VO, apresentando melhor resposta com o uso endovenoso (EV). Logo, essa via deve ser preferencial até que se reestabeleça a capacidade de absorção oral dos medicamentos, quando se faz a transição dos diuréticos para VO e preparo para desospitalização na chamada transição de cuidados.

Outro fenótipo de congestão frequente em pacientes com IC direita é a ascite que, quando volumosa, causa aumento da pressão intra-abdominal. Esse aumento pode causar uma síndrome compartimental abdominal, resultando na piora da função renal e redução da resposta aos diuréticos. Reconhecer esse fenótipo é importante, pois a paracentese de alívio pode ser útil no manejo da resistência diurética, proporcionando melhor resposta às outras medidas estabelecidas.

“Ceiling dose” (limiar diurético) e o deslocamento da curva dose-resposta

O limiar diurético refere-se à dose necessária para atingir o máximo da eficácia diurética e a partir da qual não há aumento

Tabela 1 – Mecanismos de resistências e apresentação C

Mecanismos envolvidos na resistência diurética		
Mecanismo	Características clínicas	Abordagem
Má absorção e aumento da pressão abdominal	Edema importante, principalmente com disfunção de VD, ascite e distensão abdominal.	Uso de diurético de alça endovenoso Paracentese de alívio (dependendo da magnitude da ascite)
Ceiling dose (deslocamento da curva dose-resposta)	Necessidade de doses mais altas de diurético para atingir resposta satisfatória. A dose a partir da qual há resposta estabelece o limiar do indivíduo.	Aumento da dose de diurético de alça
Reabsorção compensatória de Na ⁺ pós-diuréticos	Redução da diurese no intervalo entre as doses	Redução da frequência entre as doses ou infusão contínua
Braking phenomenon Remodelamento do néfron distal com reabsorção Na ⁺ no túbulo contorcido distal	Redução da resposta diurética a cada dose de diurético Uso crônico de diurético com resposta subótima com diurético de alça isolado apesar do incremento da dose.	Adicionar tiazídicos
Ativação neuro-hormonal com reabsorção Na ⁺ no túbulo contorcido proximal (com ou sem alcalose)	Uso crônico de diurético com resposta subótima com diurético de alça isolado apesar do incremento da dose. Aumento da retenção de bicarbonato*	Adicionar acetazolamida ou Inibidores do SGLT-2 * Se alcalose considerar preferencialmente acetazolamida.
Extravasamento intra → extravascular	Hiponatremia e/ou hipoalbuminemia com extravasamento de líquido para o terceiro espaço (derrame pleural, edema MMII, ascite) e piora de função renal com o uso de diurético de alça em dose usual	Solução hipertônica
Redução da perfusão renal	Sinais de aumento da pós carga, baixo débito ou aumento da pressão intra-abdominal. Disfunção renal e/ou hepática, lactato aumentado, queda Svo ₂ , palidez, extremidades frias, redução da pressão de pulso, variações de pressão arterial (hipo ou hipertensão), ascite volumosa e tensa	Considerar vasodilatadores. Inotrópicos e paracentese
Insuficiência renal	Histórico de doença renal prévia, redução do tamanho renal, perda da diferenciação córtico-medular, albuminúria, níveis elevados de escórias e/ou incapacidade de descongestão apesar das estratégias escalonadas	Aumento da dose de diurético de alça Ultrafiltração +/- diálise

significativo da diurese. Em pacientes “virgens de diurético”, a dose usual de furosemida para tal é 80 mg/d. A curva que relaciona a dose de furosemida necessária para a resposta em relação à fração excretada de sódio urinário está deslocada para baixo e para direita em pacientes com IC. A tradução clínica disso é a necessidade de doses maiores de furosemida para promover uma determinada resposta (natriurese). Além disso, nesses pacientes, a resposta máxima obtida com o aumento de dose de furosemida é menor que a obtida em indivíduos saudáveis⁹

Esse fenômeno embasa a recomendação de dobrar a dose de diurético de alça na ausência de resposta satisfatória, buscando, assim, encontrar o limiar diurético individual.⁴

Uma resposta diurética é considerada adequada quando apresenta amostra de sódio urinário com 50-70 mmol após 2 horas e diurese 100-150 ml/h nas primeiras 6 horas.^{10,11} O estudo PUSH TRIAL avaliou uma abordagem de tratamento da descongestão guiada pela natriurese. Embora não tenha havido diferença em desfechos clínicos, o grupo de tratamento guiado teve maior natriurese em relação ao outro grupo.¹²

Reabsorção compensatória de sódio pós-diurético

Após a administração de diurético, o excesso de natriurese e diurese gera uma reabsorção compensatória de sódio de

igual magnitude, resultando em um balanço neutro de sódio. Esse é o mecanismo pelo qual, apesar de uma resposta diurética inicial adequada, o indivíduo não atinge um balanço negativo de água e sódio entre as doses de diurético. Assim, reduzir o tempo entre as dosagens ou administrar o diurético de alça em infusão contínua pode garantir a exposição do néfron a uma concentração mantida de diurético, na qual o mecanismo de reabsorção compensatória não ocorre.⁹

O estudo DOSE testou o uso de diurético de alça em infusão contínua versus bolus. Esse estudo recebeu críticas, pois os pacientes não tinham critérios para resistência diurética, na qual essa estratégia tem maior racional fisiopatológico. Além disso, a infusão contínua foi realizada em doses baixas e sem dose de ataque. Em casos selecionados, como pacientes com resistência diurética com suspeita de reabsorção compensatória de sódio pós-diurético ou com síndrome cardiorenal e/ou disfunção de VD grave, o uso de diuréticos de alça em infusão contínua pode ser uma alternativa útil.¹³

“Braking phenomenon” e o remodelamento do néfron distal com reabsorção compensatória de sódio

O uso crônico de diurético de alça leva a um aumento da avides por sódio no segmento distal dos néfrons. Esse

aumento na capacidade de reabsorção de cloreto de sódio causa um declínio progressivo da natriurese a cada dose de diurético, sendo denominado de “braking phenomenon”.¹³ Esse é um fenômeno protetor, desencadeado por uma perda aguda de sódio e água para evitar a diurese excessiva e depleção volêmica. A ativação do SRAA e do sistema nervoso simpático pode mediar a absorção tubular de sódio.⁹

Com o passar do tempo, esse fenômeno leva a um mecanismo de adaptação envolvendo a hiperplasia e hipertrofia celular do túbulo contorcido distal, túbulos coletores e ductos coletores.¹³ Assim, o sódio não reabsorvido nos segmentos proximais do néfron e na alça de Henle é avidamente reabsorvido no néfron distal, gerando um importante mecanismo de resistência diurética.

Clinicamente, isso se traduz em perda da eficácia diurética com a manutenção das doses (“braking phenomenon”) ou com o uso crônico dos diuréticos de alça (remodelamento do néfron distal). Frequentemente, o paciente percebe que a dose habitual já não gera a mesma diurese e que o incremento isolado do diurético de alça não aumenta a resposta diurética como esperado. Nesses casos, a melhor alternativa é a associação de diuréticos tiazídicos capazes de bloquear a reabsorção de sódio no sítio compensatório e, portanto, anular parcialmente esses mecanismos de resistência.

Reabsorção compensatória de sódio no túbulo contorcido proximal

Estudos prévios já demonstraram que pacientes com IC frequentemente apresentam níveis elevados de bicarbonato. Essa retenção é estimulada pela ativação neuro-hormonal e pelo próprio uso de diuréticos de alça.¹⁴

A anidrase carbônica II catalisa a formação de HCO₃ nas células tubulares proximais, gerando H⁺, que é trocado por Na⁺ no néfron proximal pelo transportador NHE3. Na superfície basolateral ocorre o transporte de Na⁺ através do Na⁺/HCO₃ cotransportador (NBC), reabsorvendo a maior parte do sódio no primeiro segmento dos túbulos proximais.¹⁵ Esses dois transportadores são estimulados pela angiotensina II, o que explica porque indivíduos com IC absorvem proporcionalmente mais sódio filtrado no néfron proximal que indivíduos saudáveis. Portanto, o HCO₃ elevado nos pacientes com IC pode ser visto como um indicador de ativação neuro-hormonal via aumento da captação de sódio e HCO₃ no túbulo proximal.¹⁴

Os diuréticos de alça também contribuem para o aumento do HCO₃. Além de apresentarem efeitos caluréticos (troca de K⁺ por H⁺ no néfron distal), estes inibem a captação de cloreto na mácula densa, bloqueando o receptor NKCC e agravando a ativação neuro-hormonal (intrarrenal), resultando em aumento da retenção de sódio e HCO₃ no néfron proximal. Com isso, a quantidade de sódio e cloreto presente no ramo ascendente espesso de Henle diminui, gerando menos substrato para o receptor NKCC e, portanto, diminuição da eficácia dos diuréticos de alça. Isso é importante, pois essa forma de resistência diurética geralmente causa prescrição de doses mais altas de diuréticos de alça, resultando em um ciclo vicioso de mais ativação

neuro-hormonal e reabsorção compensatória de Na⁺ e HCO₃ no túbulo proximal, agravando o quadro.

Nesses casos, a melhor estratégia é escolher um agente capaz de atuar no túbulo contorcido proximal, como a acetazolamida, em detrimento dos tiazídicos, que atuam no túbulo contorcido distal. Recentemente, a acetazolamida demonstrou ser eficaz na descongestão de modo independente do bicarbonato basal, embora a resposta tenha sido amplificada em pacientes com bicarbonato elevado, representando um grupo de especial valor para o uso da droga.⁵

Apesar de os inibidores de SGLT-2 (iSGLT2) e acetazolamida atuarem no túbulo contorcido proximal, seu modo de ação e potência diferem substancialmente. Estima-se que em torno de 5% da captação proximal de sódio é mediada pelo SGLT2, enquanto 60%, pelo trocador apical Na/H, motivo pelo qual se espera um maior poder natriurético com acetazolamida do que com iSGLT-2.^{11,14}

Extravasamento do intravascular para o extravascular

A hiponatremia é um marcador de mau prognóstico na IC e, pela redução da osmolaridade do meio intravascular, auxilia no extravasamento de volume para o espaço extravascular. A IC é uma doença frequentemente associada à desnutrição e à sarcopenia. Da mesma maneira, a hipoalbuminemia causa redução da pressão coloidosmótica intravascular, extravasamento do líquido para fora do vaso, causando ascite, derrame pleural, edema de membros inferiores. Apesar dos sinais de congestão, após o uso de diurético frequentemente há piora da função renal, pois a diureticoterapia induz uma hipovolemia renal relativa, aumentando o nível de escórias sem uma descongestão efetiva.

Nos casos de hiponatremia, a solução salina hipertônica (SSH) seguida de bolus de furosemida promove aumento da osmolaridade intravascular, mobilizando o líquido para o intravascular, permitindo uma resposta diurética mais efetiva com menor impacto na função renal. A melhora do estado nutricional em indivíduos sarcopênicos e desnutridos também deve ser perseguida como alvo no tratamento da IC.

Redução da perfusão renal

Em pacientes com IC descompensada, a perfusão renal frequentemente está comprometida, seja pelo aumento da pós-carga ou pela redução do débito cardíaco, associados ao aumento da pressão venosa central, na chamada síndrome cardiorrenal. Frequentemente manifesta-se com redução de diurese, aumento de lactato, disfunção renal e/ou hepática, queda da saturação venosa central, redução da pressão de pulso, hipotensão ou hipertensão, além dos sinais de hipervolemia.

Nesse cenário, mesmo a terapia diurética instituída precocemente pode não ser eficaz, uma vez que o rim está sob um estado de hipoperfusão e, portanto, não consegue responder adequadamente às medidas. Logo, devem ser associadas estratégias de compensação hemodinâmica, como vasodilatadores e/ou inotrópicos, além das medidas diuréticas

Insuficiência renal

Em pacientes com DRC, a dose necessária para gerar uma resposta diurética adequada frequentemente é maior e isso se deve a diversos fatores, como: diminuição da disponibilidade da droga no néfron, secreção reduzida no túbulo proximal e uma redução da filtração de sódio pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Na prática, a dose de diuréticos de alça geralmente deve ser aumentada proporcionalmente à redução da TFG.¹⁰

Alguns pacientes, evoluem com piora progressiva de função renal e oligúria/anúria no tratamento da descongestão, sendo a medida mais eficiente a ultrafiltração associada ou não à diálise.

O néfron e os estudos com diuréticos

Diversos estudos testaram diferentes estratégias diuréticas no manejo da IC aguda. Dividimos os principais estudos de acordo com o sítio de ação do néfron abordado (Figura 1 e Tabela 2).

Túbulo contorcido proximal

O túbulo contorcido proximal é o segmento do néfron responsável pela reabsorção de 60-65% do sódio do filtrado em indivíduos normais. Na IC, por meio de mecanismos de resistência, ele pode ser responsável por 75-85% da reabsorção de sódio do néfron.⁹ Devido ao seu potencial de promover natriurese, esse segmento tem sido estudado em estratégias para tratamento de congestão. Nesse cenário, dois alvos terapêuticos podem ser interessantes: a enzima anidrase carbônica e os receptores SGLT-2.

Inibidores da anidrase carbônica

Como dito anteriormente, a inibição da enzima anidrase carbônica reduz a concentração de H⁺ e HCO₃⁻ e conduz

à excreção de Na⁺ e água. A acetazolamida é um diurético capaz de inibir a anidrase carbônica e seu uso para descongestão foi testado em um estudo chamado ADVOR.⁵

O estudo ADVOR foi realizado para avaliar se acetazolamida associada a diurético de alça aumenta a chance de descongestão eficaz nos pacientes hospitalizados por IC. O estudo multicêntrico randomizou 519 pacientes com IC aguda descompensada para receberem acetazolamida endovenosa 500 mg/dia ou placebo, além do diurético de alça. O desfecho primário foi a melhora da congestão avaliada por um escore composto da presença e intensidade de edema periférico, derrame pleural e ascite após 72 horas e foi atingido em 42,2% dos pacientes no grupo da acetazolamida e 30,5% dos pacientes no grupo placebo (p<0,001). O grupo acetazolamida apresentou menor taxa de congestão residual e redução do tempo de internação, sem aumentar significativamente a incidência de eventos adversos e sem impacto em desfechos de morte ou re-hospitalização.⁵ Vale ressaltar que os pacientes em uso de iSGLT-2 foram excluídos e não existem até o momento estudos que contemplem o bloqueio combinado do túbulo contorcido proximal (acetazolamida + iSGLT-2). Com a introdução destes como drogas modificadoras de doença na IC, mais estudos devem ser realizados para avaliar o efeito da associação com outros diuréticos como a acetazolamida.

Inibidores do SGLT-2

O cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT-2 - *sodium glucose linked transporter type 2*) é responsável pela reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal do néfron. Assim, sua inibição pode levar a glicosúria e aumento de diurese e natriurese. Entretanto, o potencial de os iSGLT-2 induzirem esses efeitos está relacionado ao nível de glicemia sérica, motivo pelo qual apresentam baixo risco de hipoglicemia. Os iSGLT-2 também reduzem

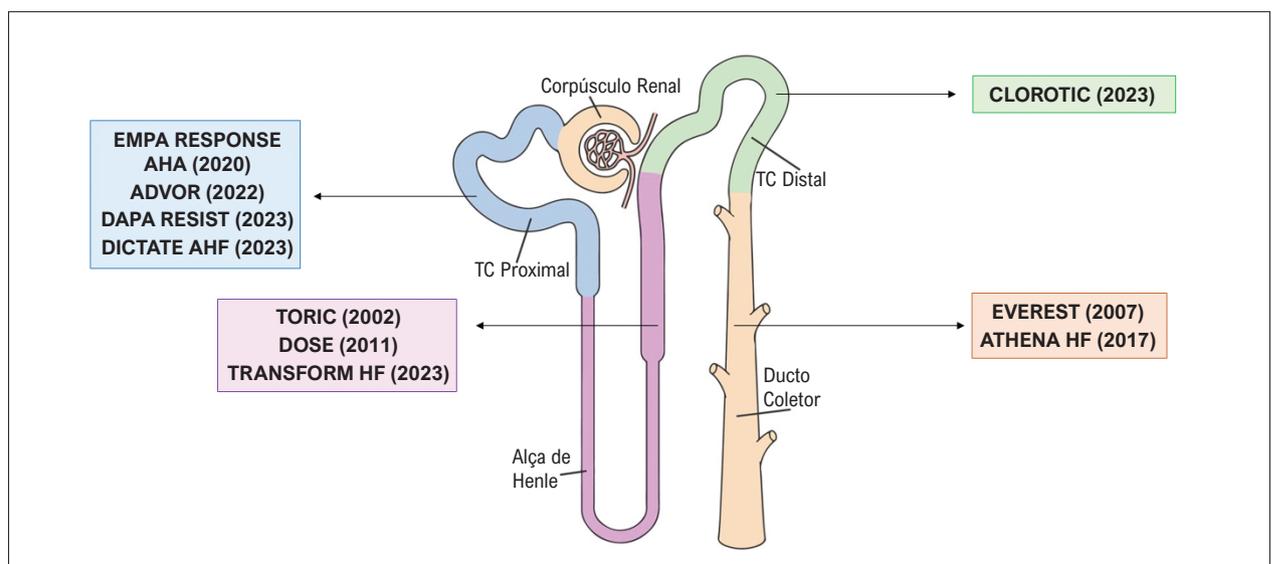


Figura 1 – Estudos clínicos de acordo com drogas testadas em sítios dos diferentes segmentos do néfron.

a reabsorção de sódio pela inibição do cotransportador de sódio-hidrogênio (NHE3) no túbulo contorcido proximal.¹¹

De modo independente desses mecanismos, os iSGLT-2 demonstraram benefícios robustos no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) em relação à redução de hospitalizações e mortalidade em estudos importantes como o DAPA-HF (dapaglifozina) e o EMPEROR-reduced (empaglifozina). No cenário da congestão refratária, estudos iniciais demonstraram um poder limitado dessas drogas em promover diurese e natriurese,¹¹ mas recentemente novos e maiores estudos foram realizados para avaliar seu potencial de melhora da eficácia diurética. Os principais estudos foram: EMPULSE, EMPAG-HF, EMPA RESPONSE-AHF, DAPA RESIST, DICTATE-AHF.

O estudo EMPULSE randomizou 530 pacientes em grupo placebo versus empaglifozina 10 mg/dia em portadores de IC aguda, independentemente da fração de ejeção, após 24 horas da admissão. O desfecho primário foi o benefício clínico definido pelo conjunto de tempo para morte, número de eventos por IC e tempo para sua ocorrência ou variação de 5 pontos no questionário Kansas de qualidade de vida (KCCQ) em 90 dias. O desfecho ocorreu em 53,9% do grupo empaglifozina e 39,7% grupo placebo ($p=0,0054$). Em relação ao tratamento da congestão, houve uma perda de peso mais significativa no grupo da empaglifozina (-1,5 kg) em relação ao placebo ($p=0,014$).¹⁶

O estudo EMPAG-HF randomizou 60 pacientes com IC aguda descompensada nas primeiras 12 horas de internação para receber empaglifozina 25 mg/dia versus placebo, além das terapias padrão com diurético de alça. O desfecho primário foi a diurese cumulativa em cinco dias. A adição da empaglifozina à terapia padrão resultou em um aumento de 25% no débito urinário cumulativo em 5 dias (diferença de grupo 2,2 L; $p=0,003$), sem diferença na mudança de peso. A dose diária e cumulativa do diurético de alça foi menor no grupo da empaglifozina. O iSGLT2 aumentou a eficiência diurética sem alterar os marcadores de função e lesão renal e ainda reduziu o N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e mostrando-se uma estratégia segura e eficaz para auxiliar no tratamento descongestivo convencional.¹⁷

Ainda com empaglifozina, o estudo EMPA RESPONSE AHA randomizou 80 pacientes com IC aguda para receber empaglifozina 10 mg/dia ou placebo por 30 dias. O desfecho primário era composto de alteração da dispneia avaliada pela escala visual analógica, diurese, variação de NT-proBNP ou tempo de internação e não demonstrou diferença entre os grupos. Apesar disso, no grupo da empaglifozina houve aumento do débito urinário e redução do desfecho combinado de piora da IC, re-hospitalização por IC ou óbito em 60 dias, sem aumento de efeitos adversos em relação ao placebo.¹⁸

A dapaglifozina foi testada em um trabalho multicêntrico, chamado DAPA RESIST envolvendo 61 pacientes e objetivou comparar o efeito de descongestão promovida pela dapaglifozina versus metolazona em pacientes com IC aguda descompensada com resistência diurética. Os

pacientes deveriam apresentar descongestão insuficiente (definida por perda <1 kg ou balanço hídrico <1 litro após 24h apesar do tratamento com furosemida ≥ 160 mg/dia ou equivalente) associada a peptídeo natriurético cerebral (BNP) ≥ 100 pg/ml ou NT-proBNP ≥ 400 pg/ml, persistência de congestão (edema periférico, ascite, aumento da pressão venosa central, congestão pulmonar pela radiografia ou ultrassom de tórax) e perspectiva de internamento por mais de 3 dias. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos: dapaglifozina 10 mg/dia e metolazona 5 ou 10 mg/dia por até 3 dias consecutivos. Não houve diferença no desfecho primário (variação do peso) entre os grupos. O grupo da dapaglifozina apresentou menor eficácia diurética (caracterizada pela necessidade de doses maiores de furosemida) e menor incidência de hiponatremia e hipocalemia.¹⁹

Recentemente, o estudo DICTATE-AHF randomizou 240 pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada com sinais de hipervolemia nas primeiras 24h de internação para dapaglifozina 10 mg/dia ou placebo em associação ao diurético de alça. O desfecho primário foi a eficácia diurética (definida como variação de peso sobre dose cumulativa do diurético de alça), não apresentando diferença entre os grupos. Apesar disso, o início precoce da dapaglifozina demonstrou aumento da natriurese e diurese e redução da quantidade necessária de diuréticos de alça e do tempo de internamento em relação ao placebo.²⁰

Alça de Henle

Diuréticos de alça

A alça de Henle é responsável pela reabsorção de aproximadamente 25% do sódio. Já o túbulo contorcido proximal reabsorve cerca de 70% do sódio filtrado, porém os agentes que atuam nesses sítios (acetazolamida e iSGLT-2) não demonstraram uma grande capacidade de promover perda de sódio e água quando utilizados isoladamente, porque grande parte desse filtrado é reabsorvido posteriormente na alça de Henle.⁹

Os diuréticos de alça atuam inibindo a bomba de Na-K-Cl no segmento ascendente da alça de Henle, resultando em maior excreção de sódio, cloro e potássio. São transportados por proteínas como albumina e secretados no túbulo contorcido proximal.⁹

Em 2011 foi realizado um dos estudos mais importantes com diuréticos de alça, a DOSE trial, que testou a eficácia do uso de diuréticos de alça em 308 pacientes com ICFER descompensada em relação à dose (alta x baixa) e ao regime de infusão (bolus x infusão contínua) em randomização 1:1:1:1. Dose baixa foi definida como dose endovenosa equivalente à dose oral do paciente e dose alta como dose endovenosa equivalente a 2,5 vezes a dose oral prévia. Os desfechos primários foram a melhora clínica em uma escala de dispneia e a elevação da creatinina após 72h de tratamento. Comparando o grupo “bolus” com o grupo “infusão contínua”, não houve significância estatística considerando os desfechos de eficácia e segurança. A comparação dos grupos “dose alta” versus “dose baixa” sugeriu que, embora não se tenha demonstrado diferença

entre os grupos, o uso de doses altas de furosemida foi capaz de promover maior alívio dos sintomas, aumento de diurese e maior perda de peso às custas de maior aumento de creatinina em relação ao grupo dose baixa.²¹

A torsemida difere de outros diuréticos de alça, como a furosemida, por apresentar meia vida e tempo de ação mais longos com menor variabilidade de biodisponibilidade oral, sugerindo um maior efeito diurético. Para testar a hipótese de superioridade da torsemida em relação à furosemida, foi publicado em 2002 o estudo TORIC, uma coorte aberta, com 1377 pacientes, com classificação da New York Heart Association (NYHA) II e III, que receberam torsemida 10 mg/dia oral versus furosemida 40 mg/dia ou outros diuréticos orais por 12 meses, além da terapia padrão para IC. Esse estudo evidenciou que a torsemida é segura e, apesar de não ter sido desenhado para avaliar desfecho como mortalidade, sugeriu uma menor incidência em pacientes tratados com torsemida. Os pacientes do grupo torsemida apresentaram uma melhora funcional (NYHA) e menor incidência de hipocalemia.²²

Em 2022, foi publicado o TRANSFORM-HF, com 2859 pacientes, desenhado para determinar se a torsemida resultaria em redução de mortalidade em comparação com a furosemida em pacientes hospitalizados por IC. Apesar de estudos e metanálise anteriores sugerirem vantagens do uso da torsemida sobre a furosemida, esse estudo não demonstrou benefício em relação à mortalidade ou hospitalização por IC.²³ No entanto, alguns questionamentos devem ser considerados como a não adesão dos participantes, *crossover* entre os grupos, descontinuação do uso de diuréticos durante o seguimento e uso de novas terapias como INRA (inibidores do receptor de neprilísina e angiotensina) e iSGLT2 visto que reduzem potencialmente as necessidades diuréticas.

Túbulo contorcido distal

Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos inibem a recaptação de sódio no túbulo contorcido distal, bloqueando o cotransportador de NaCl. Em indivíduos saudáveis, esse segmento é responsável por apenas 5% da reabsorção de sódio. Entretanto, em indivíduos com uso crônico de diuréticos de alça, mecanismos compensatórios podem levar à hipertrofia das células tubulares do néfron distal, gerando um aumento da reabsorção de sódio e um declínio secundário da natriurese.⁹ Os tiazídicos se ligam a proteínas, necessitando de um fluxo renal adequado para que sejam secretados nos túbulos e podem ter seu efeito reduzido na presença de disfunção renal severa. Podem causar hipocalemia significativa visto que, para cada íon de sódio perdido, 2-3 íons de potássio são excretados. Representam essa classe de medicamentos a metolazona, a clortalidona e a hidroclorotiazida. A clortalidona possui absorção gastrointestinal mais lenta, com meia-vida longa (24 a 72 horas) em relação à hidroclorotiazida (6 a 12 horas). A metolazona é mais potente que a hidroclorotiazida e mantém sua ação mesmo quando há redução severa na taxa de filtração glomerular.¹³

Em 2023, foi publicado o ensaio CLOROTIC com o objetivo de avaliar a adição da hidroclorotiazida à furosemida como estratégia para o tratamento da congestão. O estudo randomizou 230 pacientes, em classe funcional (CF) III e IV, com todo espectro de fração de ejeção e níveis elevados de peptídeos natriuréticos. O desfecho primário era mudança de peso e melhora da dispnéia reportada pelo paciente em 72 horas. O grupo tiazídico teve maior perda de peso (-1,5 kg, $p = 0,002$) e aumento da diurese e natriurese em relação ao placebo, sem diferença na percepção do paciente em relação à melhora da dispnéia, taxa de hospitalização ou mortalidade. No desfecho de segurança, houve maior taxa de aumento de creatinina no grupo do tiazídico (46,5% x 17,2%; $p < 0,001$) e não houve diferença em hipocalemia e hiponatremia. Em uma análise post-hoc usando níveis de potássio $\leq 3,5$ e $\leq 3,0$ mmol/L, a hipocalemia foi mais frequente com tiazídicos.²³ A prevalência semelhante de hipotensão entre os grupos tem importância, pois essa é uma preocupação frequente no manejo de pacientes com IC aguda. O CLOROTIC também não evidenciou diferenças no tempo de internação.²⁴

Ducto Coletor

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

A espironolactona, a eplerenona e a finerenona são antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs). Atuam bloqueando a ação da aldosterona, um hormônio que estimula a reabsorção de sódio e a excreção de potássio no néfron distal. Durante muitos anos, acreditava-se que os medicamentos que inibem o SRAA, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), seriam suficientes para suprimir a produção de aldosterona. Sendo assim, não seria necessário associar esses medicamentos a um ARM, o que aumentaria o risco de hipercalemia. No entanto, dados recentes mostraram que a inibição da aldosterona pelos IECA é apenas transitória. Surgiu então o primeiro estudo para testar o efeito da espironolactona, um ARM, quanto a morbidade e mortalidade em pacientes com IC grave. O RALES (1999) randomizou 822 pacientes, NYHA III-IV, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 35\%$, para espironolactona 25 mg/dia versus placebo, com desfecho primário de morte por todas as causas. O estudo foi interrompido precocemente por evidência de superioridade da espironolactona.²⁵ Logo, pela primeira vez um diurético reduziu o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com IC grave, tornando-se classe I de recomendação como agente modificador da doença, muito provavelmente pelos mecanismos cardioprotetores e não diuréticos.

No entanto, com o foco de tratamento da congestão, foi realizado o estudo ATHENA-HF que testou a eficácia incremental de altas doses de ARM, além da terapia diurética de alça padrão, no tratamento da IC aguda. A terapia com 100 mg de espironolactona diária não foi superior a 25 mg na redução do NT-proBNP, no aumento da diurese após 96 horas, na redução de peso e na melhora de sintomas ou escores de congestão. Doses altas de ARM

Artigo de Revisão

foram seguras, não desencadeando hipercalemia ou piora de função renal.²⁶ Além do benefício sobre desfechos clínicos, os ARM são úteis para compensar a hipocalemia decorrente do uso de diuréticos de alça e tiazídicos, mantendo o equilíbrio eletrolítico.

Antagonistas de vasopressina

Os antagonistas dos receptores V2 da vasopressina (aquareticos) atuam bloqueando esses receptores e inibem a absorção de água pelo néfron distal. São eficazes no tratamento da hiponatremia e também podem ser usados para reduzir a sobrecarga de volume em pacientes com IC. Apesar disso, o estudo EVEREST não mostrou redução de morbidade e mortalidade na IC aguda pelo tolvaptan.²⁷ Essa classe de drogas não é utilizada rotineiramente no tratamento de congestão de pacientes com IC.

Outros

Solução salina hipertônica

O uso da SSH na IC aguda parece contraintuitivo, já que esses pacientes apresentam retenção maior de sódio pela ativação do sistema neuro-humoral e que o objetivo fundamental do manejo da congestão é promover a natriurese. Porém, os pacientes com congestão refratária têm, muitas vezes, o extravasamento de sódio e água para o espaço extravascular devido à magnitude da hipervolemia e pela hipoalbuminemia e/ou hiponatremia. Nesse contexto, o uso de diuréticos de alça em altas doses pode levar à piora de função renal devido a um estado de hipovolemia renal relativa. O racional da solução hipertônica é que ela promoveria um aumento da osmolaridade no intravascular, mobilizando o líquido em excesso no extravascular para o intravascular. Em seguida, a associação de diurético de alça em bolus, aumentaria o poder de natriurese e diurese sem grande variação da pressão e, portanto, com menor impacto na hemodinâmica glomerular.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, realizado por Issa avaliou o efeito da SSH na prevenção da disfunção renal em pacientes com IC aguda. Os pacientes foram alocados para receber 100 ml de SSH (NaCl 7,5%) ou placebo, seguido de diurético de alça, duas a três vezes ao dia. O desfecho primário foi a elevação da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl. Os resultados mostraram que a SSH foi eficaz na prevenção da disfunção renal. No grupo SSH, apenas 2 (10%) pacientes apresentaram elevação da creatinina sérica, enquanto no grupo placebo, 6 (50%) apresentaram essa alteração ($p=0,01$).²⁸ Outros estudos também demonstraram o poder dessa solução em promover aumento de diurese/natriurese e perda de peso. Uma metanálise com 5 ensaios clínicos randomizados e 1.032 pacientes tratados com SSH mais furosemida IV versus 1.032 pacientes tratados apenas com furosemida IV comprovou uma redução na mortalidade por todas as causas no grupo da SSH ($p = 0,0003$) além de redução de hospitalizações ($p = 0,001$).²⁹ Houve também evidência de melhor perfil de segurança renal e aumento da perda de peso. Uma análise retrospectiva de uma coorte de 40

pacientes, com uma média de Na 131 mmol/l e FEVE 35%, evidenciou que a SSH com altas doses de furosemida IV gerou aumento da diurese e perda de peso ($p = 0,01$ e $<0,001$, respectivamente), bem como uma melhora de função renal sem ocasionar anormalidades eletrolíticas.³⁰

Ultrafiltração

Com base na hipótese de que a ultrafiltração (UF) oferece benefícios, como maior controle sobre a descongestão e redução da ativação neuroendócrina, estudos avaliaram o real benefício e segurança dessa técnica em pacientes com IC. Os dois maiores estudos, UNLOAD e CARRESS HF, apresentam resultados conflitantes.

O ensaio UNLOAD, em 2006, avaliou 200 pacientes com IC aguda com sinais de congestão. Os pacientes foram randomizados para receber UF ou diuréticos intravenosos. O desfecho primário avaliou a perda de peso e a dispneia após 48 horas da randomização. O ensaio mostrou que a UF foi segura e eficaz na redução do peso e da dispneia após 90 dias e o grupo de UF apresentou menores taxas de reinternação e agravamento da IC.³¹

O estudo CARRESS HF, randomizou 2033 pacientes comparando a UF com remoção fixa de 200 ml/h à terapia farmacológica baseada em metas para descongestão de pacientes com IC congestos e com piora da função renal. O ensaio não demonstrou superioridade da UF em relação ao uso de diuréticos e foi associado a maior taxa de eventos adversos.³² A ultrafiltração não é isenta de riscos e pode apresentar complicações, incluindo infecção, hemorragia, distúrbios eletrolíticos, anemia e trombocitopenia.

Atualmente, a ultrafiltração é utilizada como terapia de resgate para aliviar a congestão em casos refratários ou com piora de função renal significativa durante a descongestão, quando a diálise se faz necessária. O estudo PURE HF deve trazer mais respostas a respeito da UF, pois está avaliando se a ultrafiltração veno-venosa periférica complementar aos diuréticos em baixas doses é eficaz na redução de desfechos como mortalidade e hospitalização por IC em 90 dias após a randomização em comparação a diuréticos intravenosos isolados.

Abordagem prática

Considerando todo exposto anteriormente, sugerimos um fluxograma de abordagem prática no manejo diurético (Figura 2) de acordo com as drogas e doses preconizadas (Tabela 3). Entretanto, ressaltamos que é fundamental individualizar essa abordagem de acordo com a apresentação clínica do paciente e com os mecanismos suspeitos de estarem envolvidos na resistência diurética de cada caso (Tabela 1).

Atualmente, a maioria das controvérsias gira em torno de qual seria a melhor droga a ser associada ao diurético de alça: iSGLT-2, acetazolamida ou tiazídico. As Figuras 3 e 4 trazem algumas considerações a se ponderar nessa escolha.^{11,33,34} Entretanto, vale ressaltar que a) não existem trabalhos com associação simultânea de duas ou três dessas drogas; b) com a entrada dos iSGLT-2 no tratamento de

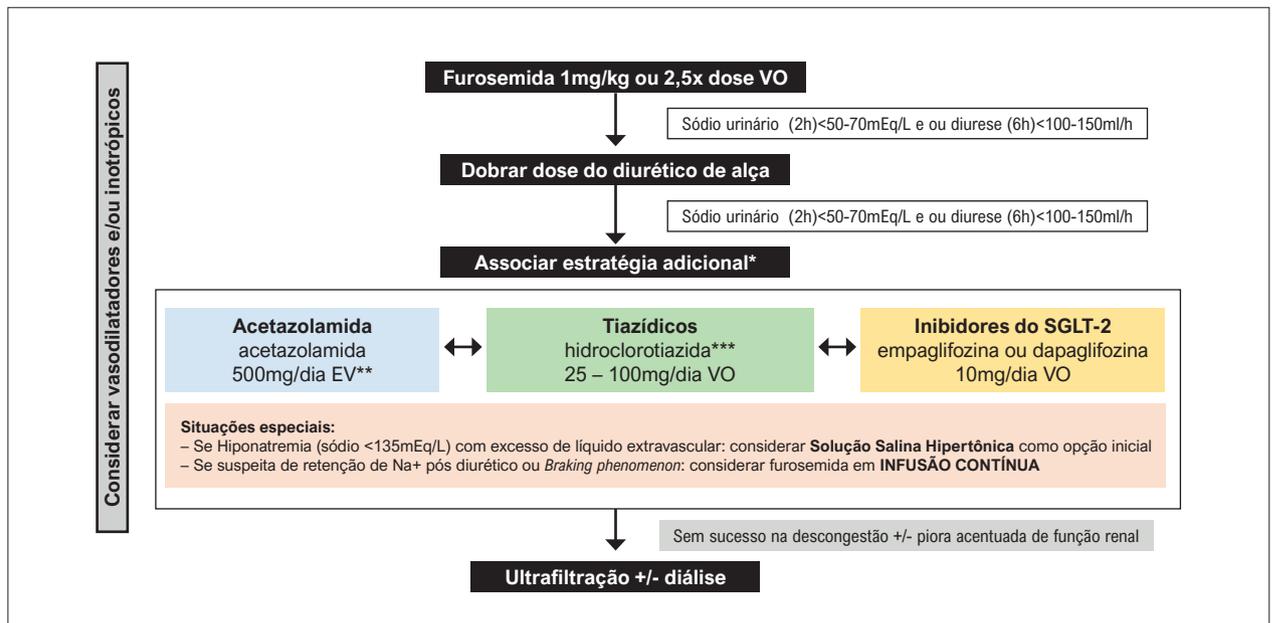


Figura 2 – Estudos clínicos de acordo com drogas testadas em sítios dos diferentes segmentos do néfron. * Não existem estudos de associação dessas estratégias até o momento; ** No Brasil disponível apenas VO; *** TGF > 50ml/min: 25mg, 20-50ml/min: 50mg, < 20ml/min: 100mg.

manutenção da IC crônica, será mais frequente a admissão de pacientes já em uso dessas medicações, logo, diante de resistência a diuréticos, a escolha vai se concentrar na adição de acetazolamida versus tiazídico; c) mais estudos são necessários para testar a segurança e a efetividade dessas combinações.

O manejo da IC aguda e especialmente da congestão refratária é fundamental. Garantir a euvolemia no momento da alta significa, além de melhora sintomática, melhora prognóstica. Entretanto, esse também é um tema desafiador no tratamento da IC. Muitos anos após a descoberta dos diuréticos, ainda não há consenso sobre qual é a melhor estratégia na prática clínica. Felizmente, esse tema ganhou destaque recentemente e muitos estudos têm se dedicado a responder a essas questões em aberto.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bonatto MG; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito

quanto ao conteúdo intelectual importante: Bonatto MG, Coiradas A, Monferdini L, Freitas AKE

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.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Resumo dos principais estudos com diuréticos em IC

	Tempo de intervenção	Tempo de seguimento	Intervenção	Número de pacientes	Características da população	Dose de diurético de alça prévio (grupo intervenção)	Fevre média (grupo intervenção)	Desfechos primários	Resultados
EMPA RESPONSE AHA (2020)	4 dias	30 dias	Empaglifozina 10mg/dia vs. Placebo	79	ICA independente da FEVE, BNP \geq 350 ou NT-proBNP \geq 1400 em uso de diurético de alça	100mg	36% (48% IC "de novo")	Melhora da dispneia, resposta diurética. Tempo de internação hospitalar e alteração do BNP	Desfecho primário não foi obtido, porém a empaglifozina reduziu desfecho combinado de piora da IC, reinternação por IC ou óbito em 60 dias
EMPAG HF (2022)	5 dias	---	Empaglifozina 25mg/dia vs. Placebo	60	ICA, independente da FEVE, em uso de diurético de alça, BNP $>$ 100 pg/mL ou NT-proBNP $>$ 300 pg/mL randomizado nas primeiras 12h da hospitalização	63% usavam diurético de alça	45% (60% "de novo")	Aumento da diurese	Empaglifozina aumentou 25% a diurese em 5 dias em relação ao placebo (p=0,003). Também menor necessidade de furosemida, maior eficácia diurética e maior queda de NT-proBNP. Sem diferença na perda de peso.
EMPULSE (2022)	90 dias	90 dias	Empaglifozina 10mg/dia vs. Placebo	530	ICA independente da FEVE, furosemida $>$ 40mg EV ou equivalente e sinais de congestão	204 mg	32% (32% IC "de novo")	Mortalidade por todas as causas, número e tempo para eventos por IC e aumento da pontuação do KCCQ	O desfecho primário foi de 53,9% do grupo empaglifozina e 39,7% grupo placebo (p= 0.0054). Houve melhora da resposta diurética e maior queda de NT-proBNP.
ADVOR (2022)	3 dias	90 dias	Acetazolamida 500mg/dia EV vs. Placebo	519	ICA independente da FEVE, furosemida $>$ 40mg, sinais de hipervolemia, NT-proBNP $>$ 1000 ou BNP $>$ 250	259mg	43%	Descongestão avaliada por um escore de congestão	Desfecho primário atingido em 42,2% do grupo acetazolamida e 30,5% do grupo placebo (p<0,001). Menor tempo de internação (-1,1 dia) e maior diurese. Sem diferença em morte ou re-hospitalização.
DAPA RESIST (2023)	3 dias	90 dias	Dapaglifozina 10mg/dia vs. Metolazona 5 ou 10mg/dia	61	ICA independente da FEVE, furosemida $>$ 160mg, NT-proBNP \geq 400 ou BNP \geq 100	260mg (dapaglifozina) 229mg (metazolona)	45%	Efeito diurético, avaliando alteração de peso	Sem diferença no desfecho primário, porém maior necessidade de furosemida e menor eficácia diurética no grupo dapaglifozina.
DICTATE AHF (2023)	5 dias	30 dias	Dapaglifozina 10mg/dia vs. Placebo	240	ICA, independente da FEVE, em uso de diurético de alça	80mg (EV)	48% com FE $<$ 40%	Efeito diurético, avaliando alteração de peso	Sem diferença no desfecho primário. Grupo dapaglifozina: maior diurese, redução do tempo de internação e menor dose de diurético de alça

TUBULO CONTORCIDO PROXIMAL

TORIC (2002)	12 meses	12 meses	Torsemida 10 mg/dia vs. Furosemida 40 mg/dia ou outros diuréticos	2.303	IC crônica, NYHA II-III	---	---	Segurança, tolerabilidade e eficácia da torsemida	Torsemida foi segura e bem tolerada. Sugere redução de mortalidade ($p < 0,05$), embora não desenhado para isto. Houve melhora de CF NYHA ($p = 0,00017$).
ALÇA DE HENLE									
DOSE (2011)	3 dias	60 dias	Furosemida bolus vs. infusão contínua e doses altas vs. Baixas (1:1:1:1)	308	IC crônica independentemente da FEVE	134mg x 127mg 131mg x 131mg	35% x 35% 36% x 33%	Avaliação global de sintomas e variação da creatinina nas primeiras 72 horas	Não houve diferença entre as estratégias. O grupo dose alta: maior alívio dos sintomas, diurese e perda de peso, mas maior aumento de creatinina.
TRANSFORM HF (2023)	12 meses	12 meses para internação e 30 meses para óbito	Torsemida vs. Furosemida (dose a critério do examinador)	2.859	ICA, FEVE independente da FEVE, NYHA II-III, média de NT PRO BNP de 3.013	754 (torsemida) 778 (furosemida)	~70% com FE<40% (~30% "IC de novo")	Mortalidade por todas as causas	O desfecho primário não foi atingido ($p = 0,76$).
TÚBULO CONTORCIDO DISTAL									
CLOROTIC (2023)	5 dias	90 dias	Hidroclorotiazida 25-100 mg/dia vs. placebo	230	IC crônica independentemente da FEVE, internação por ICA, uso de diurético 30 dias antes da internação	80mg	55% (68% FE>50%)	Alteração de peso corporal e dispneia nas primeiras 72 horas	Sem diferença na dispneia entre os grupos ($p = 0,497$). O grupo HCTZ: maior perda de peso ($p < 0,001$), maior diurese, menor necessidade de furosemida e maior tendência a disfunção renal (46.5 vs. 17.2%; $P < 0,001$) e hipocalcemia.
EVEREST (2007)	Período mínimo 60 dias	~9,9 meses	Tolvaptanol 30 mg/dia vs. placebo	4.133	IC crônica, FEVE < 40%, NYHA III-IV	---	27,50%	Mortalidade por todas as causas e composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC	Desfecho primário negativo ($p = 0,55$). Melhora dos desfechos secundários de dispneia, peso corporal e edema. Quando hiponatremia, os níveis de Na aumentaram significativamente.
DUCTO COLETOR									
ATHENA HF (2017)	96 horas	96 horas	Espironolactona 100 mg/dia vs. placebo ou espironolactona 25mg/dia	360	ICA, independente da FEVE, NT proBNP > 1000 ou BNP > 250	122mg	35%	Mudança nos níveis de NT proBNP nas primeiras 96 horas	Sem diferença na alteração de NT-proBNP ($p = 0,57$) e nos desfechos secundários (escore de dispneia, escore de congestão, débito urinário, alteração de peso, necessidade de diurético de alça).

ICA: insuficiência cardíaca aguda; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; EV: endovenoso; Na: sódio; HCTZ: hidroclorotiazida; NYHA: New York Heart Association; CF: Classe funcional; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; BNP: peptideo natriurético atrial; --- Dado não descrito no estudo.

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Diuréticos utilizados no tratamento da IC e seus efeitos colaterais

Fármacos	Doses	Efeitos Colaterais
Acetazolamida	500mg EV* (Sem definição de dose VO)	Alterações da glicemia, hiponatremia, hipocalcemia e acidose metabólica
Dapagliflozina	10mg 1x/dia VO	Infecção geniturinária. Podem causar erupções cutâneas.
Empagliflozina	10mg 1x/dia VO	Infecção geniturinária. Podem causar reações alérgicas cutâneas.
Furosemida	40mg - 240mg/dia VO 20mg - 240mg/dia EV	Hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, alcalose, disfunção renal e ototoxicidade.
Torseמידا*	5 - 200mg/dia VO	Hiponatremia, hipocalcemia, hiperuricemia, alcalose metabólica e ototoxicidade.
Hidroclorotiazida	25-100mg/dia VO	Hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia e alcalose hipoclorêmica.
Metolazona*	2,5 - 5mg VO/dia	Hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia
Espironolactona	25 - 50mg VO/dia	Hipercalemia, ginecomastia dolorosa, disfunção renal

EV: endovenosa; VO: via oral; * Não disponível no Brasil.

ISGLT-2 empagliflozina ou dapagliflozina 10mg/dia VO	ACETAZOLAMIDA acetazolamida 500mg/dia EV**	THIAZIDICO hidroclorotiazida*** 25 – 100mg/dia VO
Resultados controversos quanto a capacidade de promover decongestão (heterogeneidade de resultados entre os trabalhos)	Melhora da decongestão em 72h e na alta hospitalar em pacientes já usuários de furosemida (>40mg/dia)	Capaz de promover perda de peso mesmo em pacientes usuários de furosemida em doses altas (80-240mg)
EMPAG-HF: uso precoce (primeiras 12h) e com doses mais altas (25mg) demonstraram maior capacidade de promover decongestão em comparação com estudos de randomização mais tardia	Reduziu tempo de internação	Eficiente em promover natriurese
EMPULSE e EMPA RESPONSE AHA: 33-47% de pacientes com IC “de novo”, logo, não necessariamente com resistência à diuréticos	Eficiente em promover natriurese, porém sem aumento significativo de diurese em valores absolutos	CLOROTIC: 18% pacientes TFT<30ml/min/1,73m ² e uma FE média 55% (65% pacientes tinham ICPEP), dose de furosemida do estudo baseada no braço “low-dose” do estudo DOSE TRIAL
DAPA RESIST: Em usuários de furosemida >160mg/dia promoveu aumento de débito urinário porém com menor capacidade de promover natriurese em relação à metazolona	Sem redução de mortalidade ou re-hospitalização	Sem redução de mortalidade ou re-hospitalização
Resolução da mortalidade ou re-hospitalização no tratamento da IC crônica	Bom perfil de segurança (função renal, eletrólitos, equilíbrio ácido-base)	Maior incidência de aumento de creatinina e hipocalcemia
Bom perfil de segurança	Potencial de PREVENIR resistência à diuréticos	Potencial de TRATAR resistência à diuréticos
	Pacientes com uso de iSGLT-2 foram excluídos	Em geral não incluiu pacientes em uso de iSGLT-2

Figura 3 – Considerações sobre opções de bloqueio sequencial do néfron.

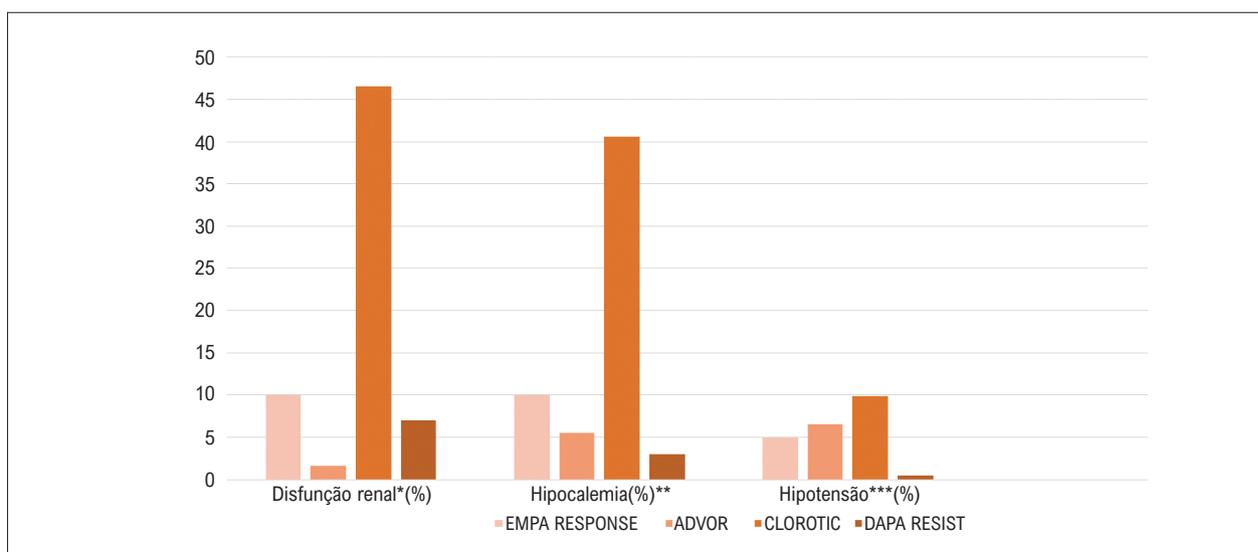


Figura 4 – Incidência dos principais efeitos colaterais em diferentes opções de associação de diuréticos. *Disfunção renal: redução da TFG > 50% – exceto no estudo EMPA RESPONSE que não encontra-se especificado; **Hipocalemia moderada a grave ($K \leq 3\text{mmol/L}$); ***No estudo DAPA RESIST, não houve hipotensão no grupo dapaglifozina.

Referências

- Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, 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):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
- Rubio-Gracia J, Demissei BC, 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.
- Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- 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/ehf.1369.
- 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.
- Kristjánsdóttir I, Thorvaldsen T, Lund LH. Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2020;6:e25. doi: 10.15420/cfr.2019.18.
- Figueiredo JA Neto, Marcondes-Braga FG, Mesquita ET, Moura LAZ, editors. *Insuficiência Cardíaca DEIC-SBC.* São Paulo: Manole; 2021.
- Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank KJM, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin vs. Metolazone in Heart Failure Resistant to Loop Diuretics. *Eur Heart J.* 2023;44(31):2966-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehad341.
- Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure. *Kidney Dial.* 2023;3(1):56-72. doi: 10.3390/kidneydial3010005.
- Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020;76(4):1045-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
- 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.
- Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Postmus D, Coster JE, et al. Natriuresis-Guided Diuretic Therapy in Acute Heart Failure: A Pragmatic Randomized Trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2625-32. doi: 10.1038/s41591-023-02532-z.
- Seguro LFBC, Xavier JL Jr. Diuréticos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *ABC Heart Fail Cardiol.* 2022;2(1):86-93. doi: 10.36660/abchf.20220018.
- 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.
- Maren TH. Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology, and Inhibition. *Physiol Rev.* 1967;47(4):595-781. doi: 10.1152/physrev.1967.47.4.595.
- Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of Empagliflozin on Decongestion in Acute Heart Failure: The EMPULSE Trial. *Eur Heart J.* 2023;44(1):41-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehac530.
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation.* 2022;146(4):289-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Pilot Study on the Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):713-22. doi: 10.1002/ehf.1713.
- Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank KJM, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin vs. Metolazone in Heart Failure Resistant to Loop Diuretics. *Eur Heart J.* 2023;44(31):2966-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehad341.
- Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Ii ATM, Davidson BT, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure: Rationale and

Artigo de Revisão

- Design of the DICTATE-AHF Trial. *Am Heart J.* 2021;232:116-24. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.
21. 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.
22. Cosín J, Díez J; TORIC investigators. 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. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized with Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(3):214-23. doi: 10.1001/jama.2022.23924.
24. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-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.
25. 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.
26. 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. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
27. Konstam MA, Gheorghiade 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.
28. Issa VS, Bacal F, Mangini S, Carneiro RM, Azevedo CH, Chizzola PR, et al. Hypertonic Saline Solution for Renal Failure Prevention in Patients with Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):251-5. doi: 10.1590/s0066-782x2007001600007.
29. Monteiro Pacheco A Jr, Coimbra RSM, Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Hypertonic Volume Therapy: Feasibility in the Prevention and Treatment of Multiple Organ Failure and Sepsis. *Sao Paulo Med J.* 1995;113(6):1053-60. doi: 10.1590/s1516-31801995000600008.
30. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic Saline Plus i.v. Furosemide Improve Renal Safety Profile and Clinical Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure: A Meta-Analysis of the Literature. *Herz.* 2015;40(3):423-35. doi: 10.1007/s00059-013-4041-6.
31. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.073.
32. 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.
33. Martens P, Testani J, Damman K. Prevention and Treatment of Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: When to Use Which Combination of Diuretics? *Eur Heart J.* 2023;44(31):2978-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehad463.
34. 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.



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