

A Resistência a Diuréticos de Alça: Como Abordar no Cenário Atual?

Resistance to Loop Diuretics: How to Address it in the Current Scenario?

Simone L. Savaris,¹ Fernanda Almeida Andrade,² Pedro V. Schwartzmann³

Hospital São Luiz, Rede D'Or,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital da Unimed, Ribeirão Preto-SP e Centro Avançado de Pesquisa – CAPED,³ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Congestão persistente a despeito do uso de diurético de alça é um dos desafios mais importantes no manejo de insuficiência cardíaca (IC) aguda e está associada a pior prognóstico. Um dos principais motivos para essa persistência na congestão é a resistência aos diuréticos de alça (RD), que pode ser definida como uma redução de sensibilidade aos diuréticos, com redução de natriurese e diurese e limitação de alcance da euvolemia – a RD pode atingir até 1/3 dos pacientes admitidos por IC aguda e aumenta independentemente o risco de morte em 1,37 vezes.¹⁻³

Em relação aos mecanismos de RD, há diversos fatores possivelmente implicados, como biodisponibilidade do diurético e entrega no seu sítio de ação, ativação neuro-hormonal, adaptação tubular compensatória e interação com outras drogas (Tabela 1). Vale ressaltar que, em pacientes com congestão sistêmica importante, é possível que a ocorrência de edema de alças intestinais, prejudicando a absorção dos diuréticos, possa ser um dos fatores associados a menor ação da furosemida via oral.⁴ Além disso, a presença de doença renal crônica associada ao quadro de IC leva a uma menor taxa de filtração glomerular e conseqüente menor efeito dos diuréticos no néfron. A hipoalbuminemia também se associa a maior resistência aos RD, haja vista a maior afinidade dos diuréticos às moléculas ligadas à albumina e um menor efeito do diurético no seu sítio de ação, que é o néfron.⁵⁻⁸

A resistência aos diuréticos também pode ocorrer devido à maior absorção de sódio e cloro no túbulo proximal, interferindo no sistema do co-transportador de sódio-potássio-cloro no néfron distal e minimizando o efeito do diurético de alça. A readaptação tubular compensatória é outro mecanismo que explica a menor resposta ao diurético e ocorre quando há um aumento na reabsorção de sódio no túbulo proximal. Ao mesmo tempo, o uso crônico dos RD - que inibem a captação de sódio na alça de Henle – leva ao aumento da quantidade

de sódio no túbulo distal com hiperplasia e hipertrofia compensatórias.⁸⁻¹⁰

A ativação neuro-hormonal está diretamente ligada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e os RD podem ativar esse sistema através de uma variedade de mecanismos, levando a maior reabsorção de sódio e a retenção de sódio pós uso de diurético, bem como a queda do volume urinário após várias doses de diurético. Por fim, a interação com outros medicamentos também pode prejudicar o efeito do diurético de alça, como por exemplo o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais.^{8,9}

Para vencer a resistência diurética é fundamental compreender os mecanismos de resistência e buscar a causa, que pode ser distinta a depender das particularidades de cada paciente. Aumentar a dose do diurético, optar por infusão contínua, fazer o bloqueio sequencial do néfron ou, ainda, utilizar solução salina hipertônica (SSH) são algumas opções para manejar os casos em que se é identificada resistência ao diurético de alça.¹¹

Tabela 1 – Mecanismos de resistência aos diuréticos de alça^{8,9}

Biodisponibilidade do diurético e menor efeito no néfron	Má-aderência aos diuréticos Doses muito baixas Má-absorção (ex: edema de alças intestinais) Hipoalbuminemia Síndrome nefrótica Cirrose hepática Má-perfusão renal
Ativação neuro-hormonal	Ativação do SRAA Ativação sistema nervoso simpático
Adaptação tubular compensatória	Retenção de sódio compensatória após o efeito do diurético Hipertrofia e hiperplasia das células do túbulo distal Aumento da absorção de sódio no túbulo proximal e distal
Interação com outras drogas	Ex: AINEs
Diagnóstico incorreto	Edema linfático Depleção de volume intravascular e edema de terceiro espaço
Má-aderência as recomendações de restrição de sódio e água	
Insuficiência renal crônica	

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AINEs: anti-inflamatórios não-esteroidais.

Palavras-chave

Diuréticos; Resistência; Refratariedade.

Correspondência: Pedro V. Schwartzmann •

Centro de Pesquisa - CAPED - Av. Cel. Fernando Ferreira Leite, 1540.

CEP 14026-900, Centro Médico Ribeirão Shopping, Jardim Califórnia,

Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

Artigo recebido em 23/11/2023, revisado em 16/12/2023, aceito em 16/12/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230090>

Nos estudos CLOROTIC e ADVOR, a associação de diuréticos de outras classes em conjunto com o diurético de alça, em pacientes com IC aguda se associou a melhor resposta diurética.^{11,12}

O estudo CLOROTIC incluiu pacientes com IC descompensada e congestão persistente, e a associação da hidroclorotiazida via oral com furosemida endovenosa resultou em maior perda de peso, maior débito urinário e descongestão, porém houve piora de função renal com mais frequência nos pacientes que receberam diurético tiazídico, sem diferença em mortalidade ou risco de hiponatremia ou hipocalcemia.^{11,12}

Já o estudo ADVOR avaliou se a associação da acetazolamida, inibidor da anidrase carbônica que reduz a absorção de sódio no túbulo proximal, poderia melhorar a resposta aos RD e levar a maior e mais rápida descongestão nos pacientes com IC aguda e sobrecarga de volume. Nesse estudo, o uso do diurético de alça com o inibidor da anidrase carbônica resultou em maior débito urinário e natriurese, achados consistentes com maior eficácia diurética, sem diferença significativa em piora da função renal, hipocalcemia ou hipotensão.¹³

Outrossim, a quantificação do sódio urinário também pode contribuir na avaliação da resposta ao diurético, como demonstrado no estudo ADVOR e no estudo PUSH-AHF. Neste, os investigadores avaliaram a efetividade da terapia diurética guiada pela natriurese e a quantificação precoce e repetida do sódio urinário associada aos ajustes subsequentes do tratamento diurético levaram a uma melhor resposta diurética nas primeiras 48h de tratamento, sem impacto em mortalidade ou re-hospitalização.^{13,14}

Uma outra alternativa é o uso de SSH associada a furosemida endovenosa em altas doses. Apesar de pouca

evidência para sua utilização, o racional para o seu uso é o efeito osmótico, mobilizando o líquido extravascular e corrigindo a hiponatremia e a hipocloremia que, como descrito nos mecanismos de resistência anteriormente, podem estar ligadas à resistência a diurético.¹⁴

Ademais, os inibidores da SGLT2, apesar de não serem uma classe de diuréticos propriamente dita, dentre outros mecanismos de ação, inibem a reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal resultando em glicosúria. Como mostrado no estudo DICTATE-AHF, essa classe de medicações pode também contribuir para a eficácia diurética aumentando a natriurese e a diurese para a mesma dose de diurético de alça, reduzindo a dose total e duração do uso de RD, bem como o tempo de hospitalização em pacientes com IC agudamente descompensados.^{15,16}

Nos casos de congestão refratária, pode-se lançar mão do manejo com infusão contínua de furosemida na dose de 40 a 150 mg/hora associada ao bloqueio sequencial do néfron com associação de espironolactona e hidroclorotiazida. Nos casos de anasarca ou ascite refratária e hiponatremia severa deve-se realizar paracentese para redução da pressão intra-abdominal; sugere-se ainda a solução hipertônica de cloreto de sódio para aumentar a taxa de enchimento plasmático mobilizando líquido do meio extracelular para o intracelular. Quando houver indicação de terapia substitutiva renal associa-se a esta a ultrafiltração; contudo vale ressaltar que a utilização da ultrafiltração não se mostrou superior aos diuréticos na descongestão e evolução dos pacientes descompensados, além de ter maior potencial de complicações.^{2,6,7}

Uma sugestão de fluxograma contemplando essas novas evidências recentes encontra-se na Figura 1.

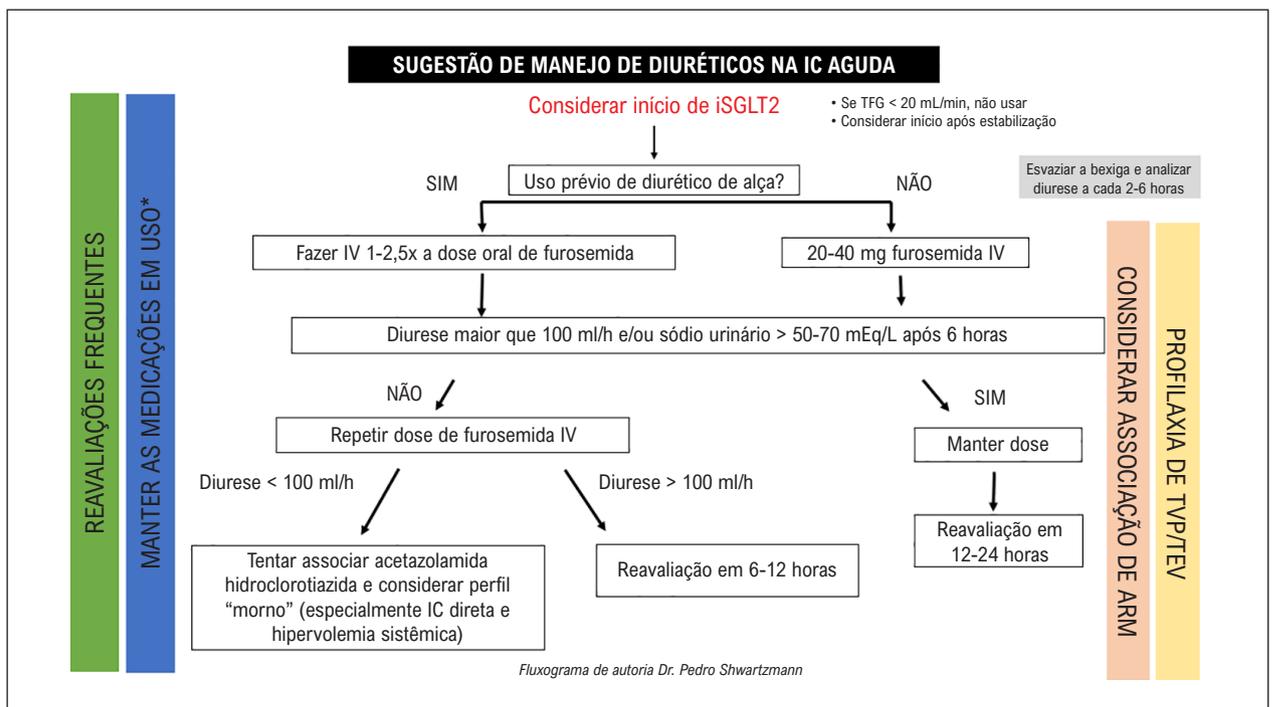


Figura 1 – Manejo de diureticoterapia na insuficiência cardíaca aguda.

Conclusão

A resistência aos diuréticos é uma realidade frequente em muitos pacientes com IC e está associada a pior prognóstico. Diversos estudos recentes endereçaram esse problema para buscar alternativas de tratamento da RD, seja com monitoramento mais frequente ou usando natriurese para auxiliar o momento de associar diuréticos. Sempre importante buscar o tratamento da congestão com doses adequadas de diurético de alça, associação com os inibidores de SGLT2 e, em casos refratários, considerar associação de outras classes de diurético como acetazolamida ou tiazídicos.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Savaris SL, Andrade FA, Schwartzmann PV.

Referências

1. 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.
2. 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.
3. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Čelutkienė J, Chioncel O, Collins SP, et al. Comprehensive In-hospital Monitoring in Acute Heart Failure: Applications for Clinical Practice and Future Directions for Research. A Statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1081-99. doi: 10.1002/ehf.1204.
4. Marcondes-Braga FC, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
5. 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.
6. 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.
7. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, et al. Long-term Safety of Intravenous Cardiovascular Agents in Acute Heart Failure: Results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):332-41. doi: 10.1002/ehf.991.
8. Jardim SI, Santos LR, Araújo I, Marques F, Branco P, Gaspar A, et al. A 2018 Overview of Diuretic Resistance in Heart Failure. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(11):935-45. doi: 10.1016/j.repc.2018.03.014.
9. 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.
10. Hoon EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):136-42. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.027.
11. Seguro LFBC, Xavier JL Jr. Diuréticos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *ABC Heart Fail Cardiomyop* 2022;2(1):86-93. doi: 10.36660/abchf.20220018.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, McRae III AT, Davidson BT, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure: Rationale and Design of the DICTATE-AHF Trial. *Am Heart J.* 2021;232:116-24. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.

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.



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