

Combinações de Diuréticos: Fisiopatologia, Evidência e Prática Clínica

Diuretic Combinations: Pathophysiology, Evidence, and Clinical Practice

Ricardo Mourilhe-Rocha,^{1,2} Pedro Fernandes Ribeiro,¹ Ana Luíza Ferreira Sales,^{1,3} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,¹ Felipe Neves de Albuquerque,¹ Marcelo Imbroinise Bittencourt¹

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

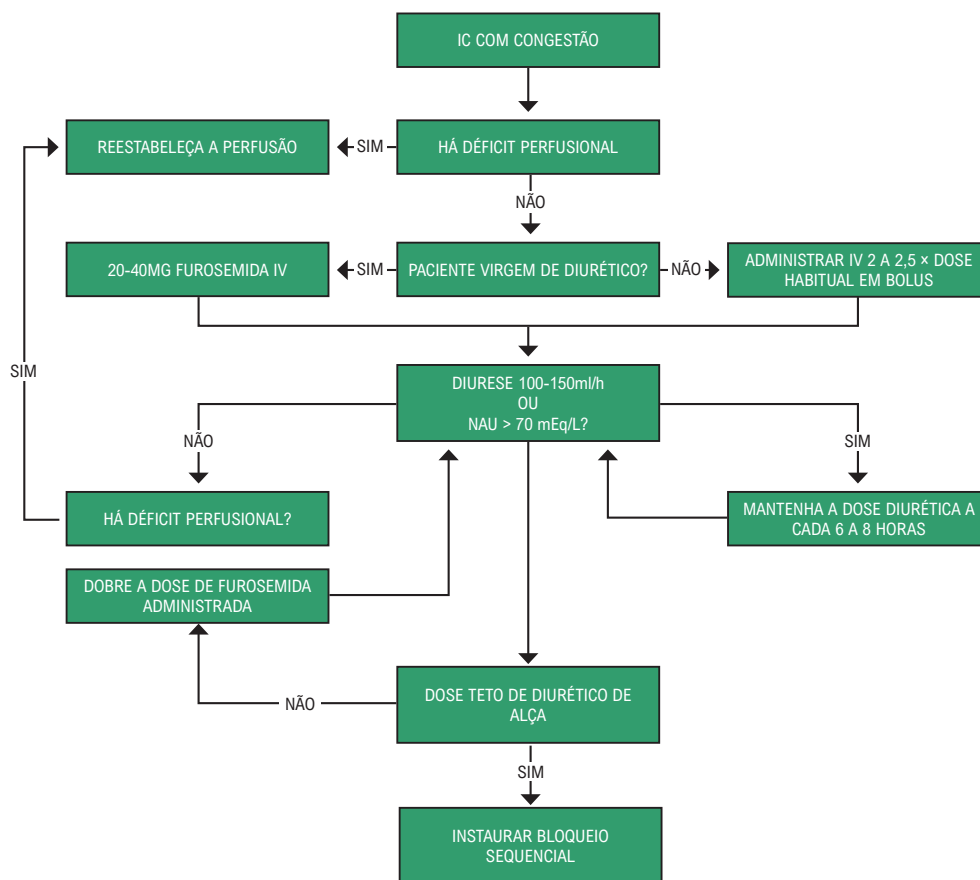
Complexo Hospitalar Américas - Hospitais Vitória e Samaritano Barra,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Figura Central: Combinações de Diuréticos: Fisiopatologia, Evidência e Prática Clínica



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(3):e20240020

Fluxograma com proposta resumida sobre manejo de diuréticos na IC descompensada com congestão. IC: insuficiência cardíaca; IV: intravenosa; NaU: concentração urinária de sódio.

Palavras-chave

Diuréticos; Patologia; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Ricardo Mourilhe-Rocha •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Av. 28 de setembro, 77. CEP

20551-030, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: ricardomourilhe@gmail.com

Artigo recebido em 05/05/2024, revisado em 18/09/2024, aceito em 30/09/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240020>

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma síndrome de alta prevalência em todo o mundo, com impacto financeiro, humano e trabalhista altíssimos. Registros recentes demonstram que boa parte desses pacientes, quando hospitalizados por descompensação da cardiopatia de base, o fazem em perfil congesto, ou seja, com sobrecarga hidrossalina. Nesse cenário, os diuréticos desempenham papel central para descongestão, visando alívio de sintomas e desospitalização

segura para seguimento ambulatorial. Para isso, se fazem necessários o adequado manejo das doses terapêuticas, associações de classes e vigilância constante sobre aspectos de perfusão tecidual, que devem constantemente reger o cuidado com essa população de pacientes.

Nessa revisão, versaremos sobre a fisiopatologia aplicada ao entendimento da congestão, bem como sua abordagem pautada pela evidência mais atual, com conceitos clínicos, farmacológicos e de exames complementares fundamentais para o atendimento do paciente internado com insuficiência cardíaca descompensada com congestão. Tudo isso visando o estabelecimento de estratégias e metas terapêuticas que otimizem tempo de permanência hospitalar, bem como desfechos clínicos dessa população.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome de alta prevalência em todo o mundo, inclusive na América Latina, onde os percentuais de prevalência são estimados em 1,2% a 2,1% da população.¹ No Brasil, essa realidade se replica, com estimativa de que a síndrome afete cerca de 2% da população adulta, incorrendo num arrebatedor impacto financeiro de aproximadamente R\$ 28,1 bilhões apenas no ano de 2015, quando foram aferidos os custos totais à sociedade e ao sistema de saúde.² Não bastasse o amplo impacto econômico, a IC também se apresenta como um dos principais geradores e amplificadores de morbimortalidade, inclusive com assimetrias prognósticas importantes quando comparadas diferentes realidades socioeconômicas na população.³ Outros registros

que envolvem a América Latina foram também capazes de observar que a população acima de 45 anos portadora de IC sintomática chega a arrebatedores 9,3%.⁴

Nessa esteira, diante da inquestionável relevância epidemiológica e econômica da IC, foi realizado o registro nacional BREATHE,^{5,6} publicado em 2015, que pôde avaliar que cerca de 85,3% das descompensações de IC no Brasil ocorrem em perfil volêmico congesto (Figura 1), resultado esse que se mantém similar na extensão do estudo, publicada em 2023.⁶ Nesse tipo de cenário, o uso de diuréticos é um dos pilares centrais do tratamento do paciente, visando correção do estado volêmico e alívio de seus sintomas.⁵ Portanto, dados os números contundentes de prevalência sintomática, bem como o perfil predominante de suas apresentações clínicas, essa revisão é construída para substanciar e sistematizar a abordagem da terapia diurética na IC descompensada.

A fisiopatologia neuroendócrina e circulatória da insuficiência cardíaca descompensada

A síndrome de IC envolve, em sua gênese, o aumento das pressões cavitárias cardíacas, o que desencadeia múltiplas alças neuroendócrinas as quais culminam em retenção hidrossalina, aumento do tônus catecolaminérgico e perda da capacidade de modulação da resistência vascular sistêmica.⁷ Diante do exposto, cabe ainda notar o importante papel que o leito venoso esplâncnico desempenha no processo de redistribuição volêmica e congestão sistêmica. Esse sistema é um leito vascular de alta capacitância, sendo sua função primordial atuar como reservatório de volume não-estressado. Esse volume não-estressado é primordialmente

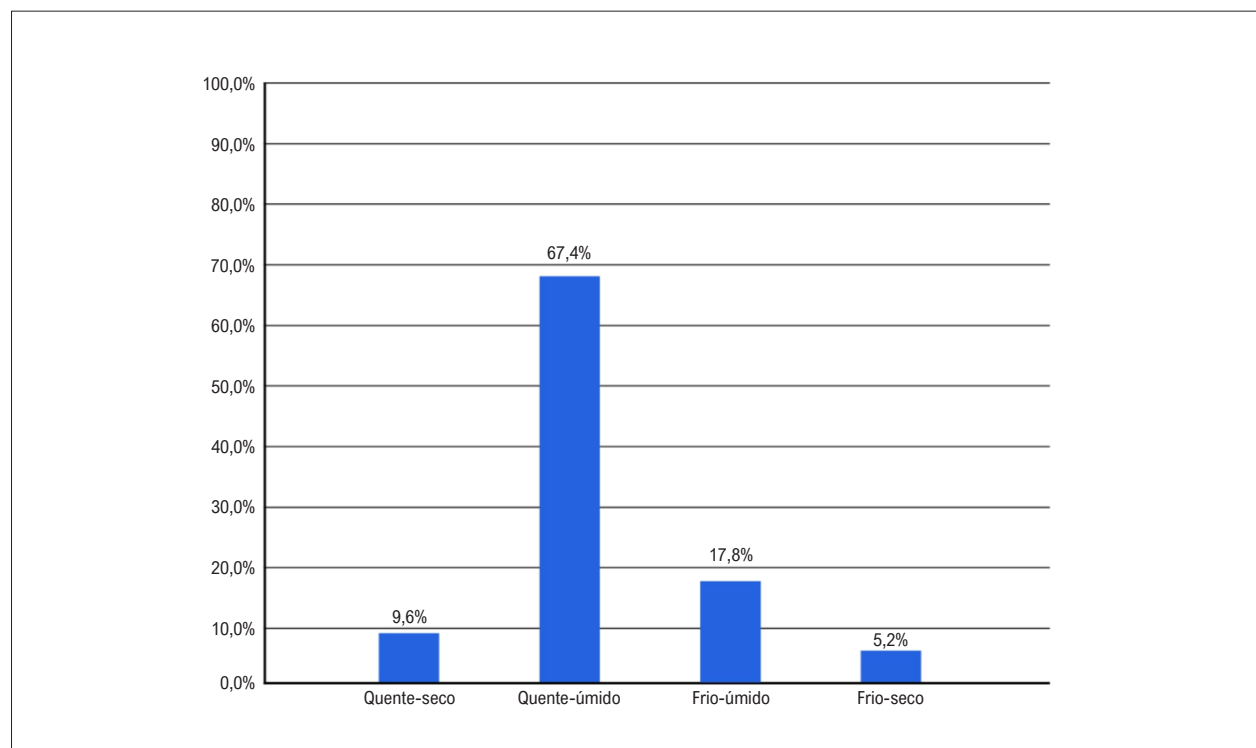


Figura 1 – Perfil hemodinâmico da descompensação da insuficiência cardíaca no registro BREATHE. Adaptado de Albuquerque et al.⁶

Artigo de Revisão

um grande reservatório volêmico, e o seu recrutamento é feito por meio da estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos, abundantes nesse leito.

No portador de IC, a ativação das alças adrenérgicas leva à hiperestimulação desses receptores, redistribuindo o volume que, em condições normais, não seria estressado para a circulação sistêmica, gerando congestão. Desse modo, quando se propõe o uso de vasodilatadores, como nitratos, busca-se o reestabelecimento da capacitância mais próxima da original do leito venoso e o favorecimento do escoamento da congestão sistêmica. Como ilustra a Figura 2, em um modelo de compressão circulatória vasculocêntrica, ao reduzir as pressões venosas centrais, é possível otimizar o retorno venoso, o que permite melhor fluxo da periferia para o coração. Neste esquema, a pressão de enchimento sistêmico médio rege o sistema venoso, de modo que os determinantes para a otimização do fluxo (Q) são a quantidade de volume estressado, bem como a pressão do átrio direito. Portanto, a recuperação da capacitância equivale à redução do ponto de escoamento sistêmico, tornando-o mais eficiente.⁸

Uma vez redistribuídos os volumes compartimentais, é necessário também readequar o conteúdo volêmico ao continente vascular e tecidual, o que é feito por meio de natriurese induzida pelos diuréticos.

Tratamento da congestão

O uso de diuréticos é extremamente comum no tratamento da IC, sendo a classe de fármacos mais utilizada dentre as drogas prescritas para os pacientes que são hospitalizados (Figura 3).

Essa conduta se torna especialmente importante à luz dos alvos terapêuticos do paciente hospitalizado com IC

postulados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁹ que envolvem:

- Diurese de 1,5 a 2,5 ml/kg nas primeiras 6 horas;
- Ausência de ortopneia e esforço respiratório nas primeiras 24 horas;
- Ausência de dispneia aos mínimos esforços em até 72 horas;
- SpO₂ superior a 90% em ar ambiente;
- Frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto;
- Frequência respiratória inferior a 22 incursões por minuto;
- Pressão sistólica inferior a 110 a 130 mmHg.

Classes de diuréticos

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça são a classe mais empregada no processo de descongestão na IC pelo seu grande potencial de induzir natriurese e balanço hídrico negativo. Seu mecanismo de ação (Figura 4), envolve o bloqueio do cotransportador sódio-potássio-cloro (NKCC) na porção ascendente do túbulo de Henle, gerando diluição do gradiente medular e reduzindo a capacidade de reabsorção hidrossalina das unidades funcionais do rim.¹⁰

Os principais representantes da classe dos diuréticos de alça são a furosemida, bumetanida e a torsemida, esta última ainda indisponível no nosso meio. As doses e posologias habitualmente empregadas são exibidas na Figura 5. Importante notar que o espectro de dose dos diuréticos de

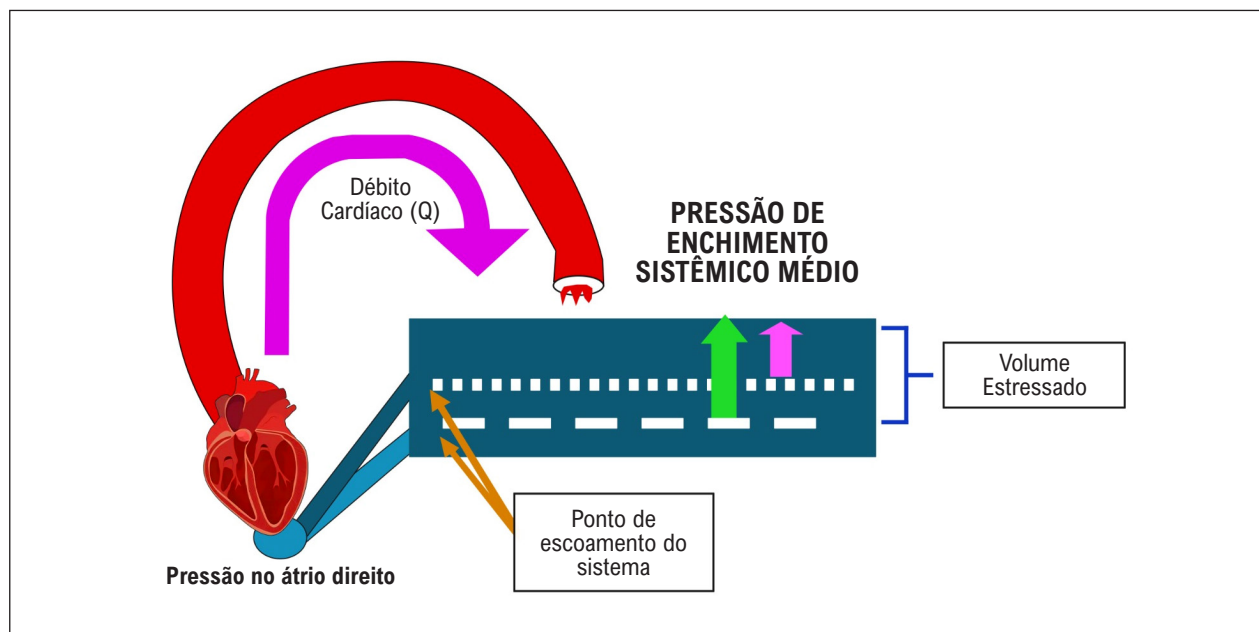


Figura 2 – Exemplificação esquemática demonstrando que o aumento da capacitância do leito venoso incorre em otimização do retorno venoso e, portanto, do escoamento da congestão vascular e tecidual. Adaptado de Magder.⁸

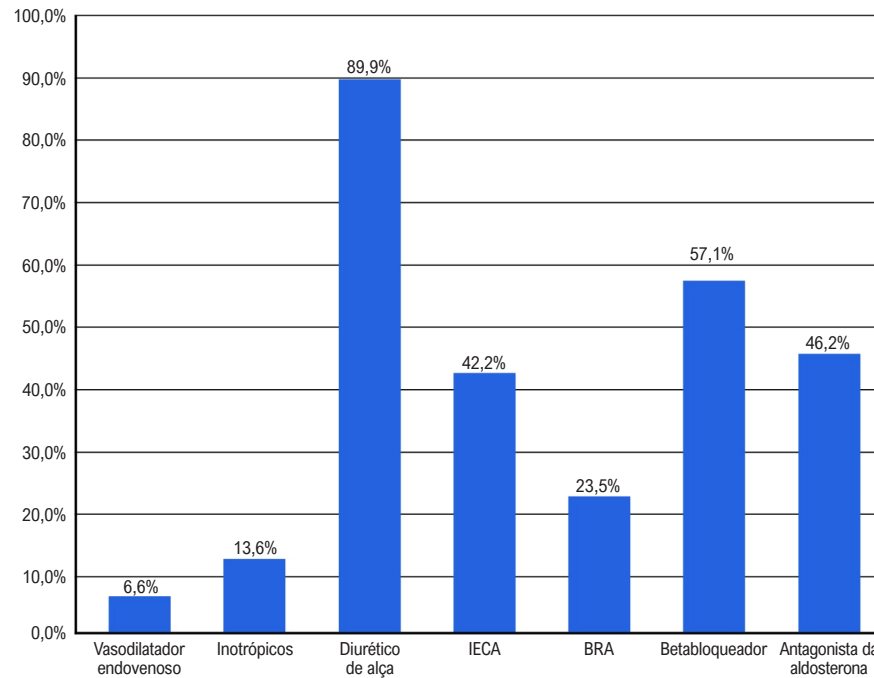


Figura 3 – Medicamentos intra-hospitalares prescritos para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Adaptado de Rohde et al.⁹

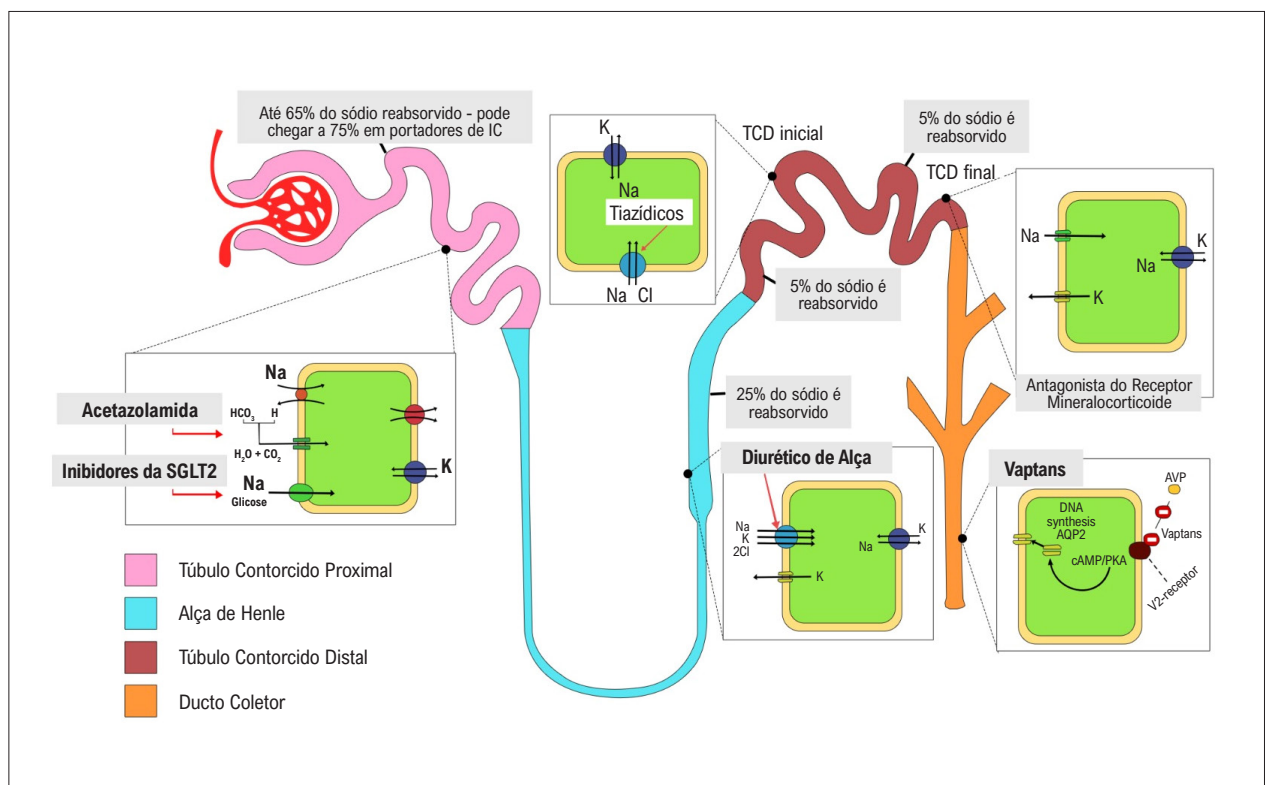


Figura 4 – Mecanismos de ação dos diuréticos empregados no processo de descongestão. Adaptado de Mullens et al.¹¹ IC: insuficiência cardíaca; TCD: túbulo contorcido distal.

Posologia e intervalo dos diuréticos

Diuréticos	Via	Dose inicial (mg)	Intervalo (horas)	Dose máxima (mg)
Diuréticos de alça				
Furosemida	IV	20	4-4/6-6	240
Bumetanida	IV	0,5-2,0	6-6	10
Tiazídicos				
Hidroclorotiazida	VO	25	24-24/12-12	100
Clortalidona	VO	12,5	24-24/12-12	50
Indapamida	VO	2,5	24-24	5,0
Poupadores de Potássio				
Espironolactona	VO	25	24-24/12-12	50
Amilorida	VO	2,5	24-24	20
Triantereno	VO	2,5	24-24	100

IV: Intravenosos; VO: via oral;

Figura 5 – Classes, posologias e intervalos de diuréticos habitualmente empregados no processo de descongestão. Adaptado de Rohde et al.⁹

alça é bastante amplo e a decisão sobre as doses aplicadas ao processo de descongestão de cada paciente pode ser melhor elucidada com o entendimento dos conceitos de biodisponibilidade, meia-vida da droga e limiar diurético. A biodisponibilidade da furosemida administrada por via oral é extremamente limitada e variável, tornando a via venosa a preferencial para administração do fármaco durante o processo de descongestão. Não obstante, a meia-vida da droga é de aproximadamente 6 horas, período no qual a concentração plasmática da droga deve ser capaz de exceder o limiar diurético do paciente. Portanto, administrações em intervalos mais curtos (de 4 a 6 horas a cada dose) são preferenciais, desde que as doses administradas em cada horário sejam capazes de induzir um débito urinário compatível com o que se deseja para o processo de descongestão.¹⁰

Especificamente na IC, a ativação dos eixos neuro-humorais que resultam em retenção hidrossalina estão substancialmente amplificados e a indução de natriurese e balanço hídrico negativo podem requerer doses elevadas de furosemida.¹⁰ Para melhor elucidação quanto à abordagem posológica e ao resultado de descongestão, o DOSE Trial¹² avaliou 308 pacientes em um formato fatorial randomizado 2 por 2 placebo-controlado para infusão contínua versus intermitente em grupos de altas doses (definidas como 2 a 2,5 vezes a dose de diurético oral previamente utilizada) versus grupo de baixas doses. Apesar do estudo ter sido negativo quanto ao desfecho primário de melhora subjetiva de sintomas, diversos desfechos secundários pré-especificados, como melhora objetiva da dispneia, perda de peso e balanço hídrico negativo, foram atingidos de forma consistente e estatisticamente relevante no grupo que usou doses mais altas de diuréticos. Ainda importante ressaltar que não houve diferença entre os grupos de infusão contínua e intermitente,

com maior número de efeitos adversos em piora de função renal no grupo de administração contínua. Esses achados tornam razoáveis as propostas de que, durante o processo de descongestão, se apliquem doses altas de diuréticos de alça e que sua administração contínua ou intermitente não é relevante, desde que respeitados os intervalos e limiares diuréticos de cada paciente. A piora de função renal durante o processo de descongestão ocorre em 30% a 50% dos pacientes hospitalizados por IC e essa incidência varia substancialmente a depender da definição de piora de função renal aplicada.¹³

Uma última observação sobre o uso de diuréticos no processo de descongestão é o receio de hipotensão associada ao uso de doses elevadas de diuréticos. Esse tema é avaliado em diversos trabalhos, no próprio DOSE Trial,¹² mas também em trabalhos com modelos de pacientes com uso de doses substanciais de vasopressores e lesão pulmonar associada à sepse,¹⁴ e não se observa maior incidência de hipotensão nos braços de pacientes expostos a doses elevadas de diurético de alça. Nessa esteira, é necessário propor que o uso de diurético de alça, idealmente em doses altas, é a peça central do tratamento da congestão e independe de níveis tensionais absolutos, mas talvez dependa de parâmetros perfusionais, que muitas vezes estão dissociados um do outro no paciente com IC.¹⁰

Mecanismos de resistência aos diuréticos de alça e suas implicações clínicas

Uma parcela significativa de pacientes hospitalizados por IC com congestão não consegue atingir os alvos de descongestão a despeito do emprego de doses elevadas de diuréticos de alça.¹⁵ Isso acontece por diversos mecanismos, como: baixa concentração de cloro à bomba NKCC,

geralmente presente em estágios mais avançados do processo de descongestão; hipoalbuminemia, pois é essa a proteína sérica que leva a furosemida do plasma ao seu sítio efetor; estados de má perfusão em que a correção do déficit perfusional é prioritária, inclusive em relação à descongestão em si e que podem ser resolvidos com uso de inotrópicos.¹⁶

No caso da hipocloremia, é intuitivo concluir que sua ocorrência se dá por rarefação do substrato necessário para o co-transportador NKCC, inibido pelo diurético, resultando numa menor eficácia do fármaco. Nessas situações, é possível considerar aporte de cloreto em concentrações altas, como por meio de solução salina a 3% concomitantemente à diureticoterapia para que se obtenha a natriurese desejada. Além disso, a furosemida é carregada pela albumina no plasma e estados de hipoalbuminemia grave prejudicam a entrega do fármaco ao seu sítio efetor. Dessa forma, a administração de solução de albumina também pode ser capaz de maximizar o débito urinário mediado pelo diurético.^{10,11,15} Cabe ainda o debate se esse aumento da diurese mediado pelo aporte de albumina se dá pela maior disponibilidade do carreador ou se pelo inexorável aporte de cloreto, já que a concentração desse íon na maior parte das soluções de albumina comercialmente disponíveis é alta.¹⁷

Tiazídicos

Ainda diante das medidas de correção citadas, é possível que os pacientes não consigam estabelecer balanços negativos compatíveis com as metas do tratamento, tornando-se necessária a associação de diuréticos, com objetivo de bloquear segmentos sequenciais do néfron, como exige a Figura 4.¹⁵ Isso é porque a atividade de reabsorção distal tubular de sódio parece ser suplantada com o bloqueio de diferentes partes do néfron.¹⁷ Assim, são empregados em conjunto com os diuréticos de alça conforme as posologias explicitadas na Figura 5. É válido ainda ressaltar que o uso de diuréticos tiazídicos em monoterapia não é encorajado, visto que seu potencial natriurético isolado é inferior ao dos diuréticos de alça.¹¹

É necessário considerar que o bloqueio sequencial do néfron com o uso combinado de tiazídicos e diuréticos de alça envolve, necessariamente, um risco maior de distúrbios hidroeletrólíticos graves, como hiponatremia e hipocalemia,¹⁸ o que deve inspirar cuidado e vigilância de suas concentrações visando a correção de suas concentrações plasmáticas.

Antagonistas dos receptores de mineralocorticoide

O uso dos antagonistas de receptores de aldosterona é consagrado no subgrupo de pacientes com IC de fração de ejeção reduzida.¹⁹⁻²¹ No entanto, sua adjuvância diurética no processo de descongestão é pouco estudada, de modo que o maior trabalho que concluiu sua eficácia e segurança para essa finalidade foi o ATHENA-HF Trial.²² Nesse documento, os autores randomizaram pacientes para doses altas (100 mg/dia espironolactona) *versus* doses baixas ou placebo (12,5 a 25 mg/dia de espironolactona) com a avaliação de um desfecho substituto: os níveis NT-proBNP da entrada e de 96 horas após a randomização, concluindo

que não houve diferença quanto ao desfecho primário nem quanto a desfechos intermediários, como débito urinário, velocidade de descongestão, doses de diurético empregadas ou melhora de escores subjetivos de dispneia, entre os grupos que receberam baixas doses ou altas doses de espironolactona. No entanto, o estudo concluiu ampla segurança de doses elevadas de espironolactona quanto à ocorrência de hipercalemia, hipotensão ou piora de função renal, deixando em aberto ainda a possibilidade de estudos futuros avaliarem doses ainda mais altas como 200 a 400 mg de espironolactona por dia, que são habitualmente empregadas nos pacientes com cirrose hepática. De toda forma, diretrizes de abordagem à IC aguda ainda preconizam doses baixas a intermediárias.^{9,23,24}

Inibidores de anidrase carbônica

A acetazolamida é um inibidor de anidrase carbônica que atua no túbulo contorcido proximal, reduzindo a absorção de sódio nesse território do néfron.²⁵ Seu emprego no processo de descongestão foi avaliado no ADVOR Trial,²⁵ um estudo multicêntrico, duplo-cego e placebo controlado, que avaliou a adição de acetazolamida em sua formulação venosa ao regime diurético de pacientes hospitalizados com IC com congestão. Nesse estudo, houve maior sucesso de descongestão (sucesso esse definido como ausência de sinais de sobrecarga volêmica avaliados por um cardiologista treinado) no grupo da acetazolamida, permitindo assim a conclusão do seu papel como adjuvante natriurético nessa população. Interessante ainda ressaltar que, no ADVOR Trial, a posologia de acetazolamida utilizada era a de 250 a 500 mg por dia de sua formulação venosa, indisponível no Brasil.

Os antagonistas de receptores de vasopressina

O regime neuro-humoral vigente na IC atinge o ponto comum de retenção hidrossalina e o consequente balanço hídrico positivo com sintomas de congestão também é mediado pela via da arginina-vasopressina (AVP).²⁶

De posse do conhecimento sobre o sistema AVP, uma nova classe de diuréticos foi criada: os antagonistas dos receptores de vasopressina. São também denominados “vaptans” e atuam ao nível do ducto coletor, inibindo os receptores V2 e promovendo “aquarose” por inibição das aquaporinas, que são canais que promovem a reabsorção de água nesse território do néfron.²⁷ Seu mecanismo de ação confere à classe o específico potencial de agir diretamente sobre uma das maiores vias que resultam em hiponatremia, um marcador prognóstico isolado na IC.²⁸ Existem diversos representantes da classe dos vaptans, mas o tolvaptan é de especial interesse para pacientes hospitalizados com IC, uma vez que o EVEREST Trial²⁹ se prestou a sua comparação *versus* placebo como adjuvante diurético no processo de descongestão. O estudo foi negativo para seu desfecho primário de redução de mortalidade por todas as causas e para o desfecho combinado de redução de mortalidade e hospitalização por IC. No entanto, foi positivo para diversos desfechos intermediários muito pertinentes ao processo de descongestão, como perda de peso, melhora da dispneia, resolução da hiponatremia e do edema. Apesar de exibir

Artigo de Revisão

um excelente perfil hemodinâmico com bons resultados de descongestão, os vaptans têm seu uso limitado pelo alto custo, de modo que atualmente é considerado como tratamento custo-efetivo somente na subpopulação de pacientes com altas doses de furosemida e hiponatremia.³⁰ Além disso, o tolvaptan atualmente não está disponível no Brasil.

Inibidores da SGLT2

Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose do túbulo contorcido proximal têm seu papel consolidado para as populações diabética com alto risco cardiovascular,³¹⁻³³ portadora de IC com fração de ejeção reduzida^{34,35} e portadora de IC de fração de ejeção preservada.^{36,37} Os benefícios exercidos às populações específicas são tão amplos e contundentes que Eugene Braunwald chegou a considerá-las as estatinas do século XXI.³⁸ Apesar de sua merecida notoriedade, os iSGLT2 ainda não parecem ter um papel central como diuréticos no tratamento da IC aguda com congestão, visto que seu efeito natriurético é limitado e de curta duração, e seus benefícios, atribuídos a outras características de modulação do metabolismo energético miocárdico e metabólico sistêmico.³⁹ Ainda assim, são seguros para serem introduzidos nesse cenário⁴⁰ e agregam benefício de médio prazo com sua introdução ainda durante a internação,^{40,41} ou também em regime ambulatorial em pacientes que se apresentam em curva de piora clínica.⁴⁰

Processo de descongestão e função renal

Durante o processo de descongestão, até três quartos dos pacientes podem apresentar piora de função renal, de forma permanente ou não.¹² Nesse contexto, é natural concluir e possível observar que aqueles que apresentam disfunção persistente tendem a ter um prognóstico pior, no entanto, é interessante ressaltar que aqueles que recuperam a função renal após sua internação, têm prognóstico similar àqueles cuja função renal permaneceu inalterada.¹² Ademais, durante o processo de descongestão, alguns componentes séricos tendem a se concentrar, como o hematócrito. No ESCAPE Trial,⁴² os pacientes que apresentaram hemoconcentração foram fortemente associados à piora de função renal, mas também o grupo com a melhor sobrevida após a internação.⁴² Dessa forma, é possível inferir que a descongestão completa é prioritária à proteção da função renal durante o processo de correção volêmica, visto que a alta hospitalar com congestão residual se correlaciona fortemente com reinternação precoce e aumento da mortalidade.⁴³

Além das considerações volêmicas e hidrostáticas que concernem à manutenção da capacidade de filtração e secreção renais, há ainda que se qualificar, rotineiramente, o estado perfusional do paciente internado com IC. Isso porque até 23% das internações acontecem em perfis ditos “frios”^{5,6} e, em vigência de déficit perfusional, a prioridade é a sua correção em detrimento da resolução da intoxicação hídrica, já que outros órgãos nobres, como cérebro e coração podem também estar em risco perfusional. Por fim, a análise

de biomarcadores que indicam lesão tubular dos pacientes submetidos a diureticoterapia agressiva para descongestão em IC no ROSE Trial⁴⁴ permitiu a conclusão que a piora de marcadores séricos de função renal não é acompanhada de indicadores de lesão tubular,⁴⁴ assim reforçando o atual conceito de que as flutuações de ureia e creatinina são achados majoritariamente benignos frutos de um fenômeno de redistribuição hídrica, em detrimento da impressão de lesão renal com complicações de longo prazo.⁴⁴

Atingindo a Euvolemia

A avaliação volêmica na beira do leito é extremamente desafiadora a ponto de que examinadores treinados, quando pautados exclusivamente por achados de exame físico, têm um desempenho de acurácia muito inferior ao que seria desejado.¹⁷ Dessa forma, torna-se necessária a avaliação de múltiplas variáveis de forma seriada para que se obtenha maior acurácia. Para essa finalidade, é possível lançar mão de instrumentos como de aferição do peso corporal diariamente, radiológicos, como radiografia de tórax, ultrassonográficos, com avaliação volêmica do POCUS (*point of care ultrasound*), laboratoriais, como o NT-proBNP da alta em relação ao da admissão e medidas invasivas, como medidas de cateter de artéria pulmonar, ou de termodiluição transpulmonar. Uma abordagem possível ao processo de descongestão é oferecida na Figura Central, onde os pontos giram sempre em torno da garantia de perfusão adequada e da agressividade na eleição da dose de diurético terapia.

Conversão para o regime ambulatorial

Ainda durante a internação, o paciente portador de IC precisa demonstrar estabilidade clínica e volêmica por 24 horas com o regime de drogas por via oral para que a alta seja considerada segura.¹⁷ É possível que seja necessária desospitalização ainda com regime de bloqueio sequencial, especialmente em pacientes que demandam altas doses de furosemida. Além do manejo hidrossalino, é necessário se certificar de que o paciente está em uso da máxima dose tolerada no período hospitalar das quatro classes de medicações capazes de alterar seu prognóstico no curto, médio e longo prazo.^{9,17,23,24} Por fim, ambulatorialmente é importante que esses pacientes sejam acompanhados por um regime de visitas mais frequentes no período pós-alta, por se tratar de um período de maior fragilidade e risco de reinternação, além da titulação agressiva das doses modificadoras de doença.⁴⁵

Mensagens principais

- A enorme maioria dos pacientes com IC descompensada se encontra com sobrecarga volêmica no momento da descompensação;
- A busca agressiva pela euvolemia é prioritária à preservação de escórias nitrogenadas;
- A combinação de mais de uma classe de diurético se mostrou como uma estratégia eficaz para atingir a descongestão;

- O estado perfusional e o débito urinário do paciente devem ser reavaliados a todo momento;
- Resolver a congestão é tão importante quanto instaurar o tratamento, ainda antes da alta, com as drogas que são capazes de impactar no prognóstico de médio e longo prazo dos pacientes com IC.

Conclusão

A IC é um problema mundialmente relevante, com grande impacto econômico e humano. Durante seu tratamento, intra-hospitalar ou não, é muito provável que o uso de diuréticos seja necessário para melhor manejo volêmico e conhecer as particularidades de cada classe é fundamental para que a condução dos casos seja a mais assertiva possível, visando sempre minimizar as chances de hospitalização e ganho de qualidade de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito:

Referências

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi: 10.1002/ehf.1858.
2. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29-36. doi: 10.5935/abc.20180104.
3. Santos SC, Villela PB, Oliveira GMM. Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(5):944-51. doi: 10.36660/abc.20200902.
4. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail.* 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
5. Albuquerque DC, Souza JD Neto, 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.
6. Albuquerque DC, Silva PGMB, Lopes RD, Hoffmann-Filho CR, Nogueira PR, Reis H, et al. In-Hospital Management and Long-term Clinical Outcomes and Adherence in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the First Brazilian Registry of Heart Failure (BREATHE). *J Card Fail.* 2024;30(5):639-50. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.014.
7. Boersma EM, Maaten JMT, 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.
8. Magder S. Volume and its Relationship to Cardiac Output and Venous Return. *Crit Care.* 2016;20(1):271. doi: 10.1186/s13054-016-1438-7.
9. 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.
10. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
11. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, La Rocca HPB, Martens P, et al. The Use of Diuretics in Heart Failure with Congestion - A Position

Mourilhe-Rocha R, Ribeiro PF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Mourilhe-Rocha R, Ribeiro PF, Sales ALF, Spinetti PPM, Albuquerque FN, Bittencourt MI.

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.

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.

12. 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.
13. Aronson D, Burger AJ. The Relationship between Transient and Persistent Worsening Renal Function and Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail.* 2010;16(7):541-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.02.001.
14. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):331-8. doi: 10.1164/rccm.201603-0645OC.
15. 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.
16. 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.
17. Lai AT, Zeller MP, Millen T, Kavsak P, Szczeklik W, Elahie A, et al. Chloride and Other Electrolyte Concentrations in Commonly Available 5% Albumin Products. *Crit Care Med.* 2018;46(4):326-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000002955.
18. Gogikar A, Nanda A, Janga LSN, Sambe HG, Yasir M, Man RK, et al. Combination Diuretic Therapy with Thiazides: A Systematic Review on the Beneficial Approach to Overcome Refractory Fluid Overload in Heart Failure. *Cureus.* 2023;15(9):e44624. doi: 10.7759/cureus.44624.
19. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. THE EPHEUS Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788.

Artigo de Revisão

20. 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.
21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
22. 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.
23. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):876-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
24. 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.
25. Martens P, Dauw J, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Augusto SN Jr, et al. Decongestion with Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction: A Prespecified Analysis from the ADVOR Trial. *Circulation*. 2023;147(3):201-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062486.
26. Rosner MH, Ronco C. Hyponatremia in Heart Failure: The Role of Arginine Vasopressin and its Antagonism. *Congest Heart Fail*. 2010;16(Suppl 1):7-14. doi: 10.1111/j.1751-1733.2010.00156.x.
27. Narayan G, Mandal SN. Vasopressin Receptor Antagonists and Their Role in Clinical Medicine. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):183-91. doi: 10.4103/2230-8210.93734.
28. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(4):252-61. doi: 10.2174/1573403X15666190306111812.
29. 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.
30. Nakao Y, Kawakami H, Saito M, Inoue K, Ikeda S, Yamaguchi O. Cost-effectiveness of Long-term Tolvaptan Administration for Chronic Heart Failure Treatment in Japan. *J Cardiol*. 2022;79(3):408-16. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.10.026.
31. Sarafidis PA, Tzapas A. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1092. doi: 10.1056/NEJMc1600827.
32. Fernández-Balsells MM, Sojo-Vega L, Ricart-Engel W. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2098. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
34. 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.
35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
37. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e010080. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
38. Braunwald E. SGLT2 Inhibitors: The Statins of the 21st Century. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1029-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehab765.
39. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):629. doi: 10.3390/ijms20030629.
40. 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.
41. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1.
42. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness: The ESCAPE Trial. *JAMA*. 2005;294(13):1625-33. doi: 10.1001/jama.294.13.1625.
43. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
44. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients with Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated with Tubular Injury. *Circulation*. 2018;137(19):2016-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.
45. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): A Multinational, Open-label, Randomised, Trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.

