



REVISTA ELETRÔNICA

# Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

## O Impacto da resistência a diuréticos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva

The impact of diuretic resistance on the Treatment of congestive heart failure

El impacto de la resistencia a los diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Larissa Maciel Lima<sup>1</sup>, Luíza Figuerêdo de Oliveira Freitas<sup>1</sup>, Júlia Torres Soares<sup>1</sup>, Laís Cristina Pozenato Costa<sup>1</sup>, João de Sousa Pinheiro Barbosa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto do desenvolvimento da resistência à atuação de diuréticos no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva, sua etiologia, como prevê-la e preveni-la. **Métodos:** revisão integrativa, que selecionou 20 publicações a partir de bases de dados internacionais como Scopus e PubMed. Os artigos incluídos foram analisados com base em critérios de relevância e qualidade metodológica. A pesquisa abrangeu estudos publicados até 2024, fornecendo uma visão abrangente sobre o tema investigado. **Resultados:** Os artigos selecionados contemplam estudos realizados por diversos países, todos os quais apontam para possíveis medidas farmacológicas no manejo da resistência diurética, principalmente em pacientes graves. A integração desses estudos colabora para a criação de novos procedimentos, nos quais consideram-se os possíveis benefícios da alteração: nas vias de administração e de interações medicamentosas de certas classes de diuréticos. **Considerações finais:** Os estudos são um excelente auxílio para prática do tratamento diferencial, sendo necessários mais estudos para o melhor conhecimento dos mecanismos que podem corroborar para a resistência, como, possivelmente, a automedicação.

**Palavras-chave:** Diuréticos, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Resistência, Abordagem terapêutica.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of the development of diuretics resistance in their use for the treatment of congestive heart failure, its etiology, how to foresee it and evade it. **Methods:** integrative review, which selected 20 publications from international databases such as Scopus and PubMed. The included articles were analyzed based on relevance and methodological quality criteria. The research covered studies published until 2024, providing a comprehensive overview of the investigated topic. **Results:** The chosen articles contemplate studies from diverse countries, all of which point to the possible pharmacological measures in the management of diuretic resistance, especially and gravely ill patients. The integration of these studies collaborates for the creation of new procedures considering the possible benefits of alterations: in the administration routes and of possible drug interactions of certain classes of diuretics. Final considerations: These studies are an excellent

<sup>1</sup> Centro Universitário de Brasília (UniCeub), Brasília-DF.

assistance for the differential treatment, while still existing the need of further studies to amplify the knowledge about possible mechanisms that could lead to this condition, such as self-medicating.

**Keywords:** Congestive Heart Failure, Diuretics, Resistance, Treatment.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el impacto del desarrollo de resistencia a la acción de los diuréticos en su uso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, su etiología, cómo predecirla y prevenirla. **Métodos:** revisión integradora, que seleccionó 20 publicaciones a partir de bases de datos internacionales como Scopus y PubMed. Los artículos incluidos fueron analizados según criterios de relevancia y calidad metodológica. La investigación abarcó estudios publicados hasta 2024, proporcionando una visión integral sobre el tema investigado. **Resultados:** Los artículos seleccionados abarcan estudios realizados en diversos países, todos los cuales señalan posibles medidas farmacológicas para el manejo de la resistencia diurética, especialmente en pacientes graves. La integración de estos estudios contribuye a la creación de nuevos procedimientos, en los cuales se consideran los posibles beneficios de la alteración: en las vías de administración e interacciones farmacológicas de ciertas clases de diuréticos. **Consideraciones finales:** Los estudios son una excelente ayuda para la práctica del tratamiento diferencial, siendo necesarios más estudios para un mejor conocimiento de los mecanismos que pueden contribuir a la resistencia, como, posiblemente, la automedicación.

**Palabras clave:** Diuréticos, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Resistencia, Tratamiento

---

## INTRODUÇÃO

Entre as abordagens terapêuticas para a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), o médico pode optar por diversos recursos, entre eles a via medicamentosa, como administração de diferentes tipos de diuréticos, Antagonistas de Mineralocorticoides (MRA), inibidores de SGLT2, Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II (BRA), digitálicos, entre outros (SOCERJ, 2024).

Os agentes diuréticos de alça são a base do tratamento da ICC. No entanto, a resistência diurética na monoterapia com diuréticos de alça pode desenvolver-se, atenuando o efeito diurético máximo e, portanto, impedindo a descongestão completa.

Neste contexto, a resistência diurética é um problema frequente no tratamento desta patologia tornando-se imprescindível conhecer as diversas opções terapêuticas, incluindo combinações de grupos diuréticos e/ou associação com outros medicamentos disponíveis na literatura para a melhor abordagem no tratamento da ICC (LAMEIRE N, 2023).

Segundo o Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte do mundo. No Brasil, entre 1997 a 2023, a IC (CID-10 150) foi responsável por um total de 798.245 mortes. (SIM/DATASUS, 2024). No período entre set/2023 a set/2024, foram registrados 220.266 procedimentos de tratamento de IC pelo SUS. (SIH/SUS, 2024). A Furosemida é o principal diurético utilizado no tratamento da congestão causada pela IC (I Consenso Sobre Manuseio Terapêutico da Insuficiência Cardíaca, 2019) e é distribuído pelo SUS (RENAME, 2024).

A resistência ao uso de diuréticos na ICC pode estar associada a dois mecanismos principais os quais estão relacionados à resposta tubular aos diuréticos, tal resposta é diretamente dependente do nível de exposição a esses fármacos, indicando que o uso crônico dos diuréticos inevitavelmente reduzirá sua resposta.

As diferentes intensidades da resistência diurética serão influenciada pelas patologias primárias, secundárias e pelo estado fisiológico de cada paciente. Faz-se necessário também considerar as interações medicamentosas no tratamento da ICC como possível agravante (BIEGUS J, et al., 2023).

Os principais recursos terapêuticos para pacientes com ICC atualmente envolvem o uso de medicamentos para controle de pressão arterial, como tentativa de diminuir a progressão da doença. Além disso, o uso de

medicamentos como diuréticos de alça, antagonistas do sistema renina-angiotensina- aldosterona, ou antagonistas mineralocorticoides segue como o tratamento padrão para esses pacientes. Ademais, em casos avançados é necessário a realização de procedimentos cirúrgicos (IMIELA T, et al., 2021).

Dessa forma, entende-se que cabe ao médico estudar as interações medicamentosas para evitar as resistências medicamentosas e também orientar o paciente sobre as formas de tratamento e como o uso descontrolado e sem prescrição de diuréticos pode prejudicar o tratamento de ICC. Além disso, é preciso que o profissional da saúde monitore os níveis de potássio, cálcio e sódio para controlar a eficácia do medicamento.

Com isso, o objetivo do estudo foi avaliar o impacto do desenvolvimento de resistência à atuação de diuréticos no seu uso para o tratamento de insuficiência cardíaca, os mecanismos de desenvolvimento dessa resistência, como prevê-la e preveni-la e possíveis relações com a automedicação dos pacientes.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica integrativa. A “revisão integrativa” surgiu como alternativa para revisar rigorosamente e combinar estudos com diversas metodologias, por exemplo, delineamento experimental e não experimental, e integrar os resultados. Tem o potencial de promover os estudos de revisão em diversas áreas do conhecimento, mantendo o rigor metodológico das revisões sistemáticas.

O método de revisão integrativa permite a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos, identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análise metodológica dos estudos sobre um determinado tópico. A combinação de pesquisas com diferentes métodos combinados na revisão integrativa amplia as possibilidades de análise da literatura (GIL, 2010).

A revisão terá uma abordagem qualitativa (RODRIGUES, OLIVEIRA, SANTOS, 2021), na qual foi utilizado um corte temporal de cinco anos. O desenho do estudo, uma pesquisa não clínica, conforme descrito por Brun, foi integrado aplicando-se a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) para nortear a coleta de dados. A estratégia PICO é uma mnemônica que auxilia a identificar os tópicos-chave onde o P: Pacientes com resistência diurética; I: Uso de diferentes tipos de diuréticos; C: Uso de nenhum diurético; O: Tratamento efetivo de cardiopatias

Para a fundamentação teórica foi estabelecido a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: Quais são as possíveis alternativas terapêuticas para pacientes com resistência diurética ou com risco de desenvolverem essa resistência?

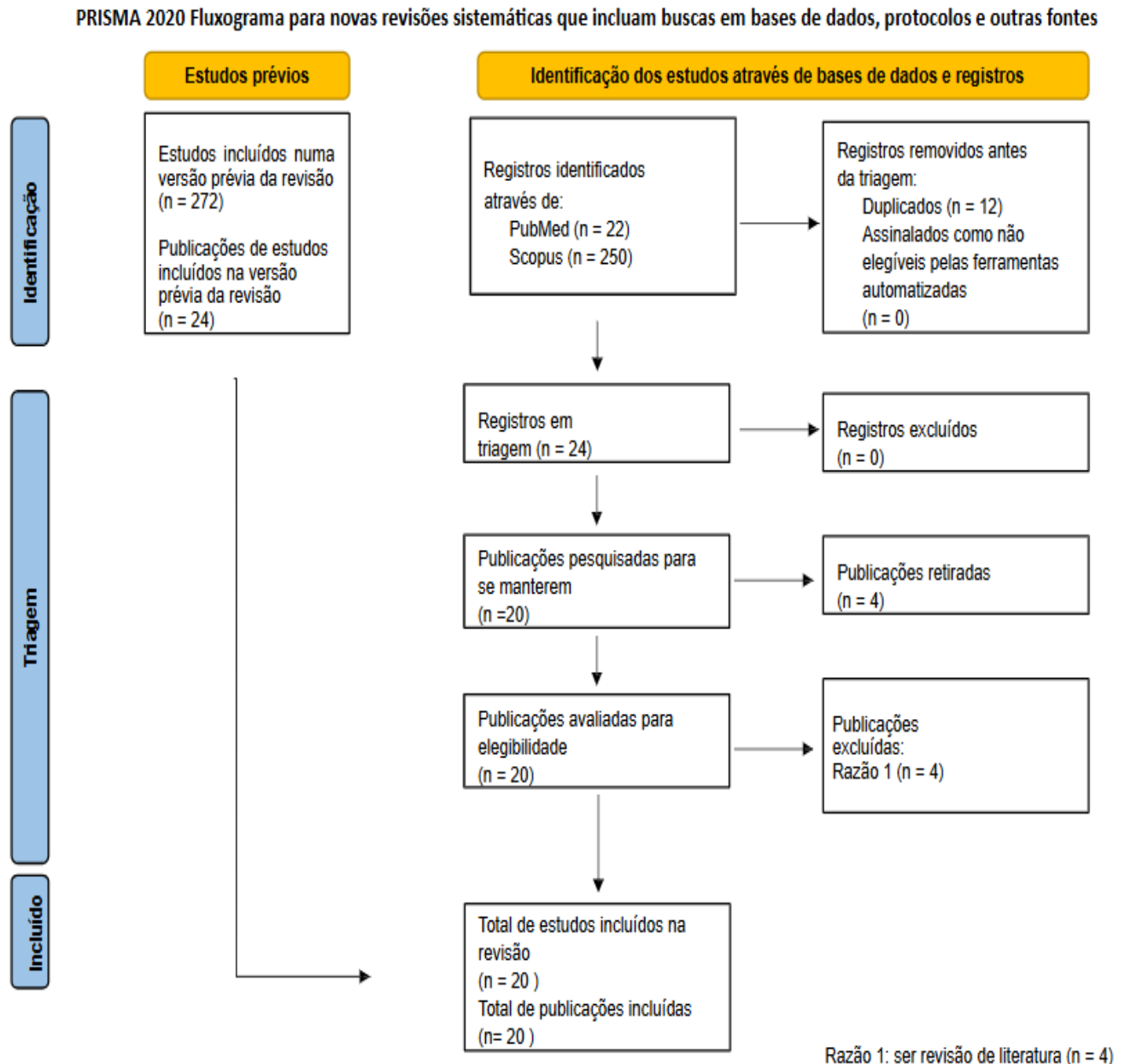
A pesquisa será realizada através Descritores em Saúde (DeCS)/ Medical Subject Headings (MeSH): combinado com o operador booleano AND e OR: das palavras chaves que foram definidas usando os descritores “Acetazolamida”, “Dapagliflozina”, “Espironolactona”, “Furosemida”, “Metolazona”, “Resistência diurética” e “Torsemida”.

Nas bases de dados: PubMed (no total 2) e Scopus (no total 18). Para inclusão os seguintes critérios foram utilizados: artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, artigos em oito idiomas (espanhol, francês, inglês, italiano, japonês, mandarim, neerlandês e polonês), artigos publicados em revista e artigos originais, coortes, ensaios clínicos, análises retrospectivas, método de otimização bayesiana, estudos intervencionistas, estudos observacionais, relatos de casos e estudos randomizados.

Com os critérios para exclusão: artigos de revisão, artigos publicados fora da temporalidade estabelecida, tese de doutorado, dissertação de mestrado, trabalho de conclusão de curso, artigos não originais e que não abordassem o tema de pesquisa.

Para análises dos artigos serão através de leitura dos resumos e títulos foi importante para excluir os estudos que não atendem objetivo do estudo levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão do trabalho. Imagem do fluxograma corrigida, conforme pedido

**Figura 1 – Fluxograma**



Fonte: Lima LM *et al.*, 2024

Para elaboração dos resultados foram avaliadas as seguintes variáveis dos estudos selecionados: Local, Base de dados/Periódico, Autor (es) do artigo/ Ano, objetivo, Nível de Evidência. Para classificação da qualidade metodológica das pesquisas selecionadas foi conforme os seis níveis de categorias da Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

**RESULTADOS**

**Quadro 1** - Síntese dos principais achados sobre a relação resistência ao efeito do grupo dos diuréticos no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	YEOH SE, et al., (2023)	Ensaio clínico multicêntrico, aberto, randomizado e de comparador ativo. Em pacientes com ICC e resistência a diuréticos de alça, a Dapagliflozina não foi eficaz no alívio da congestão em comparação com a Metolazona. Pacientes que receberam uma dose cumulativa maior de Furosemida apresentaram menos perturbações bioquímicas.
2	KAZORY A, et al., (2023)	Ensaio randomizado. O teste de estresse com Furosemida foi realizado em pacientes com ICC, porém o uso da coleta de urina cronometrada fora de um ambiente de terapia intensiva para a previsão da resistência diurética pode ser desafiador.
3	IMIELA T, et al., (2021)	Análise retrospectiva de hospitalizações devido a Insuficiência Cardíaca Aguda. O baixo pH da urina pode ser um marcador útil na identificação de pacientes com alto risco de resistência a diuréticos de alça e resultados hospitalares adversos.
4	COX ZL, et al., (2020)	Coorte prospectiva e observacional. As avaliações do estudo ocorrem em série durante a hospitalização por ICC descompensada e após a alta, seguido por exames de sangue após o uso dos diuréticos de alça. O Estudo dos Mecanismos de Resistência Diurética estabelecerá uma coorte prospectiva de pacientes e um biorrepositório para investigar os mecanismos de resistência diurética e biomarcadores urinários para prever rapidamente a sua resistência.
5	LU X, et al., (2022)	Método de otimização bayesiana. Foram recolhidos dados de pacientes com e sem resistência a diuréticos do hospital geral do exército de libertação popular, então foram utilizadas máquinas para estabelecer algoritmos e métodos de tratamentos. O modelo de previsão de risco de resistência à diurético baseado em uma árvore de decisão de aumento de gradiente criada aqui identifica seus fatores de risco importantes. Fez previsões muito precisas usando indicadores simples e calculou simultaneamente valores de corte para ajudar os médicos a prever a ocorrência de resistência.
6	XIANGLI S, et al., (2021)	Estudo intervencionista. Incluiu pacientes com IC com resistência diurética e baixa fração de ejeção da unidade de tratamento cardíaco do Hospital da Região Autônoma Uigur de Xinjiang de medicina tradicional chinesa. Todos os três resultados medidos apresentaram melhora no grupo de tratamento quando comparado com o grupo de controle.
7	IKEDA Y, et al., (2021)	Estudo observacional, prospectivo e unicêntrico. Em pacientes hospitalizados com ICC, foi identificada uma forte correlação entre a gravidade do edema intestinal, doses dos diuréticos de alça de manutenção e baixa
8	MAGALHÃES BG, et al., (2022)	Estudo prospectivo observacional de centro único de pacientes consecutivos com insuficiência cardíaca aguda e sinais congestivos. O diagnóstico baseado na diurese e natriurese detectou cerca de 29% dos pacientes com resposta diurética insuficiente.
9	COX ZL, et al., (2021)	Estudo de coorte. A reabsorção compensatória de sódio pós-diurético não foi um importante impulsor da resistência diurética na ADHF hipervolêmica.



N	Autores (Ano)	Principais achados
10	GIRERD N, et al., (2021)	Relato de casos. O uso de canrenoato de potássio foi tolerado com terapia de resgate em pacientes hospitalizados por ICC descompensada.
11	CÔTE JM, et al., (2021)	Estudo de coorte. O uso de inibidores de tiazida combinado com anidrase carbônica foram associadas a maior débito urinário e perda de peso em 48 horas, enquanto a albumina foi associada a ganho de fluidos. Além disso, outros resultados variaram entre as estratégias diuréticas.
12	BIEGUS J, et al., (2023)	Estudo observacional, prospectivo e unicêntrico. Os pacientes do grupo placebo apresentaram diurese e natriurese significativamente melhores quando comparados a usuários crônicos.
13	GREENE S, et al., (2019)	Estudo clínico randomizado. O uso de altas doses de espironolactona não teve efeito significativo para a redução da congestão em pacientes com ICC.
14	VERBRUGGE FH, et al., (2019)	Estudo prospectivo e randomizado. O uso de acetazolamida aumentou a resposta natriurética aos diuréticos de alça em comparação com o uso aumentado de diurético de alça em pacientes com ICC com alto risco de resistência diurética.
15	FEOLA M, et al., (2020)	Estudo de casos. Foram utilizadas avaliações por ecocardiografia, seguidas por coletas de sangue, os pacientes foram acompanhados por 6 meses e foram avaliados em termos de morte ou hospitalização recorrente por IC. A fórmula R-para-D provou ser mais precisa na previsão de eventos adversos de 6 meses em grau menos grave de resistência diurética. Apenas R-para-D foi inversamente relacionado à internação hospitalar.
16	SAFDAR Z e CHO E (2021)	Estudo de coorte. O uso de espironolactona no tratamento da hipertensão pulmonar não foi tão promissor quanto no tratamento para insuficiência cardíaca crônica.
17	COX ZL, et al., (2024)	Estudo multicêntrico randomizado. O resultado primário sobre a eficiência diurética, expressa como alteração cumulativa de peso por dose cumulativa de diurético de alça, foi comparado ao longo da atribuição do tratamento usando um modelo de probabilidades proporcionais ajustado para o peso basal. Para eficiência diurética, não houve diferença entre Dapagliflozina e cuidados habituais, porém, a Dapagliflozina foi associada a doses reduzidas de diuréticos de alça, à melhora da natriurese média de 24 horas e da produção de urina.
18	MULLENS W, et al., (2022)	aos medicamentos e a influência na sua IC. A adição de acetazolamida à terapia diurética de alça em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada resultou em maior incidência de descongestão bem-sucedida. A incidência de piora da função renal, hipocalemia, hipotensão e eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.
19	CHARAYA C, et al., (2022)	Estudo randomizado, controlado e de centro único. Os pacientes receberam prescrição de dapagliflozina além da terapia padrão ou estavam recebendo terapia padrão. O resultado pré-especificado foi deterioração da função renal; os desfechos secundários foram o desenvolvimento de resistência aos diuréticos. O uso de dapagliflozina foi associado a perda de peso mais pronunciada e menor necessidade de aumento da terapia diurética sem deterioração significativa da função renal. A Dapagliflozina não melhorou o prognóstico intra-hospitalar e 30 dias após a alta.

N	Autores (Ano)	Principais achados
20	MENTZ RJ, et al., (2023)	Estudo clínico randomizado. Um ensaio randomizado Realizado por diversos hospitais americanos, com pacientes hospitalizados por IC utilizando diuréticos de alça, observando as diferenças registradas entre a Furosemida e a Torsemida. Embora estudos mecanísticos anteriores, análises observacionais e meta-análises sugerissem vantagens com a torsemida, este estudo não demonstrou benefício do tratamento em comparação com a furosemida. Não houve evidências de que a biodisponibilidade favorável da Torsemida ou os supostos efeitos antifibróticos se traduzem em melhores resultados para pacientes recentemente hospitalizados com IC.

## DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser caracterizada, de forma geral, por um início rápido e uma progressiva piora dos sinais e sintomas, muitas vezes levando à hospitalização e exigindo tratamento imediato. As causas mais comumente estudadas da IC podem ser generalizadas como toda e qualquer situação que resulta em sobrecarga do coração, incluindo bloqueios, lesões no tecido cardíaco, e alterações no volume, densidade e viscosidade do sangue, entre outros fatores (KAZORY A, et al., 2023).

A apresentação inicial da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é bastante heterogênea, englobando vários fenótipos distintos. Por essa razão, é comum o uso de escores de classificação, como o

de Framingham, no qual o paciente, para ser diagnosticado com IC, deve apresentar dois sinais mais comumente associados à condição (por exemplo, dispneia paroxística noturna, ortopneia, e estertores pulmonares) ou dois sinais comuns juntamente com um sinal não tão patognomônico (como edema de membros inferiores ou tosse noturna). Outra classificação relevante no manejo clínico é a funcional da New York Heart Association (NYHA), que classifica os pacientes em três classes: 1) sintomas leves, desencadeados por esforços moderados; 2) sintomas moderados, causados por esforços mínimos; e 3) sintomas em repouso, indicativos de agravamento significativo da condição (FEOLA M, et al., 2020).

Sob essa perspectiva, foi analisada a sensibilidade à Espironolactona, um diurético poupador de potássio, para pacientes hospitalizados por Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), com níveis de NT-proBNP (N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide) maiores que ou iguais a 1000 pg/mL e TFG<sub>e</sub> (Taxa de Filtração Glomerular Estimada) maiores ou iguais a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Em pacientes com esses níveis de ICA, doses altas do diurético previamente citado não mostraram vantagem significativa para o tratamento, indicando possível resistência diurética (GREENE S, et al., 2019). Como uma possível consequência dessa resistência, pode-se observar o aumento ou perpetuação do edema, que, por sua vez, poderá resultar na Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), doença de caráter crônico e progressivo que causa aumento da resistência vascular pulmonar e insuficiência do ventrículo direito sendo sua sintomatologia composta por: dispneia ao esforço, fadiga e dor torácica. (SAFDAR Z e CHO E, 2021)

Ademais, foi observado em estudo unicêntrico japonês que, além do aumento da pressão venosa central, pacientes com insuficiência cardíaca direita apresentaram edema intestinal, fator que pode reduzir a biodisponibilidade de diuréticos de alça de manutenção quando administrados por via oral, o que gera resistência diurética. Dessa forma, esses medicamentos foram administrados por via intravenosa e o resultado foi positivo, uma vez que maximizou a eficácia dos diuréticos de alça em pacientes com congestão (IKEDA Y, et al., 2021).

Ao analisar o uso de diuréticos como estratégia definida para o tratamento do edema pulmonar, consequência da ICC, destaca-se o uso da Furosemida, tanto pela sua efetividade, como pela sua disponibilidade, sendo, inclusive, um remédio presente na “Farmácia Popular” do Sistema Único de Saúde. Este diurético de alça possui grande efeito no combate à congestão. Contudo, seu lugar na primeira linha de tratamento nem sempre está garantido, uma vez que estudos demonstram uma significativa queda na

resposta diurética na medida em que seu uso se torna crônico e as razões pelas quais isto acontece podem estar atreladas às próprias adaptações fisiológicas do corpo à IC ou à responsividade tubular reduzida (Portal Saúde, 2024).

Um possível caminho, também analisado para o combate à resistência diurética, é a combinação do diurético Levosimedona com o Peptídeo Natriurético Cerebral. Estudos chineses apresentaram aumento significativo no volume de urina e piora da dispneia, o que indica melhor efeito diurético. Além disso, o uso desses dois medicamentos em conjunto contribuiu para a redução da resistência diurética devido à ação antagonista do SRAA e a inibição da reabsorção de NaCl (XIANGLI S, et al., 2021).

O acúmulo progressivo de fluidos, sintoma muito comum em pacientes de UTI, pode resultar em má cicatrização de feridas, má absorção intestinal, recuperação tardia após Lesão Renal Aguda, delírio e edema pulmonar pode ser revertido com o uso de diuréticos. Portanto, a resistência a essa classe de medicamentos é um grande empecilho para o tratamento adequado. Dessa forma, quatro estratégias são utilizadas para contornar essa condição: dose incremental de furosemida; infusão contínua de diuréticos de alça, combinação com uma segunda classe de diuréticos (Tiazídicos ou Acetazolamida) e administração de albumina intravenosa (CÔTE JM, et al., 2021).

Todas essas estratégias possuem como objetivo final a recuperação do balanço hídrico, sendo que as características específicas de cada estratégia são: aumento da janela terapêutica; muito usada em pacientes tratados com ventilação positiva mecânica ou não mecânica; usada com mais frequência em pacientes com insuficiência cardíaca associada ou como causa principal do distúrbio eletrolítico e complemento da estratégia de infusão contínua, muito usada em pacientes que passaram por terapia de substituição renal. Concomitantemente, essas abordagens visam otimizar a função renal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (CÔTE JM, et al., 2021).

Em relação aos Tiazídicos, estudos sugerem que seu uso, associado aos Inotrópicos é frequentemente a estratégia de tratamento para pacientes diagnosticados com ICA e sem resposta ao aumento das doses basais de Furosemida. Tal medicamento, é muito utilizado no tratamento de congestão por aumentar a diurese, mas, por ser amplamente utilizado, muitos pacientes desenvolvem resistência a essa medicação (MAGALHÃES BG, et al., 2022). Retornando ao tratamento convencional, é importante saber que a resposta diurética à Furosemida é impactada pela dose; pressão arterial sistólica; absorção do trato intestinal (quando administrada por via oral); Taxa de Filtração Glomerular (TFG); ânions urêmicos; atividade neuro-hormonal e grau de sobrecarga de fluidos ( BIEGUS J, et al., 2023).

Nesse contexto, o uso da Dapagliflozina é uma excelente alternativa para permitir o aumento da dosagem de Furosemida, isso porque são diuréticos inibidores de SGLT2 do co-transporte de sódio e glicose, aumentando a quantidade de glicose excretada na urina. Assim, são capazes de aumentar a eficácia de diuréticos de alça quando usados de forma conjunta. Ademais, em estudo randomizado, no qual a administração de Dapagliflozina foi associada à terapia padrão em pacientes com ICA, demonstrou-se uma menor necessidade de aumento da terapia diurética e um menor índice de deterioração da função renal em relação ao grupo controle (CHARAYA C, et al., 2022).

Estudos recentes sugerem que o início precoce da Dapagliflozina em pacientes hospitalizados por ICC apresenta um perfil de segurança adequado, sem incremento de eventos adversos de natureza diabética, renal ou cardiovascular. A administração precoce desta terapia foi associada a um aumento significativo na natriurese em 24 horas e na produção de urina, aspectos que podem favorecer a redução do tempo de internação. Esses achados reforçam o potencial da dapagliflozina como uma intervenção cardiorenal segura, com implicações positivas no manejo e recuperação hospitalar de pacientes com ICA. (COX ZL, et al., 2024).

Ao comparar seu efeito com a Metazolona, não teve grandes diferenças no alívio da congestão nos pacientes. Pacientes utilizando a Dapagliflozina conseguiram utilizar uma dose maior de Furosemida sem efeitos adversos e com menor redução dos níveis de sódio e potássio, quando comparada à Metolazona. Contudo, se houver preferência pela manutenção de diuréticos de alça e o paciente avaliado estiver diagnosticado com IC, existe a possibilidade de substituição da Furosemida pela Torsemida uma vez que



estudos comprovam que essa troca não resultou em diferença significativa dos índices de morbimortalidade (MENTZ RJ, et al., 2023).

Considerando o impacto da resistência no tratamento, existem testes de estresse do fármaco para avaliar as chances de desenvolvimento de resistência a diuréticos em cada paciente. Nesses testes são observados qualquer tipo de alterações tubulares subclínicas na resposta diurética normal do medicamento. Estes cálculos são complementados pelos métodos desenvolvidos em para a análise da incidência e prevalência dessa resistência a diuréticos, sendo portanto, de alta importância no ambiente clínico como um mediador (LU X, et al., 2022).

Para esta última análise, foram analisados prontuários de pacientes e observou-se que se os pacientes que necessitam usar catecolaminas para correção do pH urinário apresentaram maior chance de desenvolver resistência diurética. Assim, o uso de catecolaminas é parâmetro para o cálculo de previsão da resistência a diuréticos em pacientes com distúrbios metabólicos e são avaliados principalmente os níveis de ácido úrico. Ademais, em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca descompensada a resistência pode resultar tanto de problemas na farmacodinâmica quanto na farmacocinética do diurético (IMIELA T, et al., 2021).

Na literatura, são apontados dois mecanismos principais que podem levar à menor responsividade diurética na ICA: a entrega tubular diminuída e responsividade tubular. Quanto ao primeiro mecanismo, é preciso saber que o estímulo à natriurese/diurese feito pela Furosemida depende da concentração que ela consegue atingir no local de ação e, na IC, a Furosemida pode não ser entregue ao lúmen do néfron devido à disfunção do transportador de ânions orgânicos-1 ou 2 (OAT 1 ou 2) Se este for um mecanismo de resistência diurética predominante, a excreção de Furosemida na urina deve ser diminuída por meio de um mecanismo de resistência farmacocinética (BIEGUS J, et al., 2023).

Quanto ao segundo mecanismo, a concentração não é atingida pela diminuição do número de NKCC na alça de Henle, menor eficiência do NKCC ou alterações do túbulo contorcido distal ou ainda por bloqueio nas células justaglomerulares, que provoca a sub detecção de cloreto e ativa ainda mais o sistema renina-angiotensina-aldosterona que promove a avidéz de sódio. Se esses forem um mecanismo predominante de resistência diurética, a excreção urinária de furosemida não deve ser afetada e a diurese é atenuada pelos mecanismos de resistência farmacodinâmica (BIEGUS J, et al., 2023).

Sua dose consegue ser aumentada com o uso de Dapagliflozina (diurético tiazídico), isso porque ele inibe os canais cotransportadores de glicose e sódio tipo II nos néfrons. Esse fármaco também é capaz de manter o aumento da creatinina na urina menor do que com o uso da Furosemida. Seu uso associado a furosemida (diurético de alça) permitiu um aumento da dose de furosemida minimizando a probabilidade do paciente desenvolver resistência a diuréticos e também indicou menor perda de peso nos pacientes, quando comparado com outros medicamentos tiazídicos (YEOH SE, et al., 2023).

Existe ainda a necessidade de considerar a influência da reabsorção compensatória de sódio pós- diurético (CPDSR) induzida pelo rim em resposta ao aumento da natriurese resultante da ação de diuréticos. Esta resposta fisiológica é relevante pois, em populações não euvolêmicas ele pode acabar atuando como um mecanismo de resistência diurética; no entanto, sua importância na insuficiência cardíaca descompensada aguda (ADHF) é desconhecida." (COX ZL, et al., 2021).

Apesar de a combinação com outros diuréticos ser uma das estratégias adotadas no combate à resistência, existem ressalvas a serem feitas. Por exemplo, quando o diurético combinado é a Acetazolamida, ocorre o aumento do débito urinário cumulativo (medida total da quantidade de urina excretada pelo paciente em um determinado período de tempo, usado para avaliação da função renal e equilíbrio hídrico do paciente) pela ativação neuro-humoral e também da natriurese, achados consistentes com melhor eficiência diurética isso sem a incidência de piora da função renal, hipocalemia, hipotensão como eventos adversos (MULLENS W, et al., 2022).

Contudo, essas melhoras significativas só são obtidas em doses altas, por acelerarem a tendência descongestiva, porém esse aumento de dose foi correlacionado por outro estudo randomizados ao risco de aumento da creatina sérica, aumento que indica sobrecarga e renal e pode ser associados a um prognóstico

negativo (VERBRUGGE FH, et al., 2019). Outra linha de tratamento combinada utiliza três casos que comprovam a eficácia do uso dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides intravenosos (MRA) para reduzir o risco de hipocalemia e aumentar a diurese em pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (GIRERD N, et al., 2021).

No primeiro caso, um paciente com IC aguda descompensada, baixa diurese com diuréticos, aí recebeu MRA e teve aumento na diurese e melhora da creatinina. No segundo caso, um hipertenso diabético e com IRC, com MRA teve aumento da diurese, estabilização do potássio e melhora na creatinina. No terceiro caso, paciente com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e doença renal crônica, tomou como último recurso canrenoato (antagonista de aldosterona) e obteve estabilização da função renal e aumento da diurese (GIRERD N, et al., 2021).

Por fim, analisando a ação do diurético anti-hipertensivo: Espironolactona, a qual não a curto prazo consegue reduzir os efeitos da IC, porém, a longo prazo está associada ao aumento da pressão atrial direita basal, resultando possivelmente em novas crises congestivas e agravando o estado do paciente. Assim, seu uso não é benéfico para o tratamento alternativo à resistência diurética (SAFDAR Z, CHO E, 2021).

Apesar de já terem sido desenvolvidos testes de estresse à Furosemida, a medida do PH, e outros testes, ainda é necessário a união de cientistas e pesquisadores para criar uma terceira frente contra a resistência a diuréticos. Isso inclui novas técnicas, experimentos, ideias inovadoras e pesquisas para iniciar um combate mais eficiente contra a resistência. (KAZORY A, et al., 2023).

O estudo dos mecanismos da resistência a diuréticos é importante para estabelecer um plano de ação para funcionários de saúde, sobretudo na emergência. Portanto é necessário realizar novas pesquisas, novas técnicas para padronizar o tratamento a fim de minimizar a ocorrência de resistência a diuréticos (COX ZL, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo da ICC em pacientes com resistência a diuréticos, observando que a eficácia da Furosemida diminui com a aplicação prolongada pode indicar que o uso não terapêutico em um contexto de automedicação está possivelmente relacionado ao desenvolvimento da resistência a esse medicamento pela queda de sua eficácia, contudo, mais estudos necessitam ser realizados para verificar a veracidade desta possível conexão. Para o manejo desta resistência, alternativas como Dapagliflozina e Torsemida mostraram-se eficazes, especialmente quando combinadas a diuréticos como a Acetazolamida, sem comprometer a função renal. Estratégias como administração intravenosa e uso de antagonistas de mineralocorticóides são promissoras em casos específicos de resistência. Por fim, é preciso sempre considerar a importância de abordagens individualizadas para evitar a sobrecarga de fluidos, mas o complexo mecanismo de resistência diurética ainda requer mais estudos. Pesquisas futuras podem melhorar o tratamento e os desfechos clínicos para pacientes com ICC.

## REFERÊNCIAS

1. BIEGUS J, et al. The blunted loop diuretic response in acute heart failure is driven by reduced tubular responsiveness rather than insufficient tubular delivery. *European Journal of Heart Failure*, 2023; 25(8): 1171-1180.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças cardiovasculares: principal causa de morte no mundo pode ser prevenida. Portal Gov.br, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/09/doencas-cardiovasculares-principal-cao-de-morte-no-mundo-pode-ser-prevenida>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
3. BRASIL. Ministério da Saúde Lista de medicamentos do Programa Farmácia Popular. Portal Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/farmacia-popular/codigos-de-barras/lista-de-medicamentos-pfpp>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. RENASES - RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renase>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
5. CHARAYA C, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart

- failure: A pilot study. *Open Heart*, 2022; 9(1): e001936.
6. COX ZL, et al. Compensatory post-diuretic renal sodium reabsorption is not a dominant mechanism of diuretic resistance in acute heart failure. *European Heart Journal*, 2021; 42(33): 3201-3209.
  7. COX ZL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with acute heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2024; 12(3): 383-394.
  8. COX ZL, et al. Mechanisms of diuretic resistance study: Design and rationale. *European Journal of Heart Failure*, 2020; 22(9): 1551-1560.
  9. CÔTE JM, et al. Diuretic strategies in patients with resistance to loop-diuretics in the intensive care unit: A retrospective study from the MIMIC-III database. *Journal of Critical Care*, 2021; 63: 29-35.
  10. FEOLA M, et al. Six-month predictive value of diuretic resistance formulas in discharged heart failure patients after an acute decompensation. *European Heart Journal*, 2020; 41(6): 468-476.
  11. GIRERD N, et al. Intravenous mineralocorticoid receptor antagonist use in acutely decompensated heart failure with diuretic resistance. *Internal Heart Journal*, 2021; 62(1): 50-56.
  12. GIL AC. Anexo C1: como elaborar projeto de pesquisa. 2021. Disponível em: [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/150/o/Anexo\\_C1\\_como\\_elaborar\\_projeto\\_de\\_pesquisa\\_-\\_antonio\\_carlos\\_gil.pdf](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/150/o/Anexo_C1_como_elaborar_projeto_de_pesquisa_-_antonio_carlos_gil.pdf). Acessado em: 6 de novembro de 2024.
  13. GREENE SJ, et al. Spironolactone in acute heart failure patients with renal dysfunction and risk factors for diuretic resistance: From the ATHENA-HF trial. *JACC: Heart Failure*, 2019; 7(9): 765-774.
  14. IKEDA Y, et al. Association between intestinal oedema and oral loop diuretic resistance in hospitalized patients with acute heart failure. *European Heart Journal*, 2021; 42(12): 1111-1120.
  15. IMIELA T, et al. Acidic urine as a novel risk factor for diuretic resistance and worse in-hospital prognosis in patients with acute heart failure. *Polish Archives of Internal Medicine*, 2021; 131(7): 16054.
  16. KAZORY A. The war of attrition on diuretic resistance: We need to open a third front. *Heart Failure Reviews*, 2023; 13(1): 259-262.
  17. LAMEIRE N. Renal mechanisms of diuretic resistance in congestive heart failure. *Kidney and Dialysis*, 2023; 3(1): 56-72.
  18. LU X, et al. Diuretic resistance prediction and risk factor analysis of patients with heart failure during hospitalization. *Global Health Action*, 2022; 17(1): 33.
  19. MAGALHÃES BG, et al. Role of early assessment of diuresis and natriuresis in detecting in-hospital diuretic resistance in acute heart failure. *Frontiers in Physiology*, 2022; 13(1): 887734.
  20. MENTZ RJ, 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): 214-223.
  21. MULLENS W, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *Journal of the American College of Cardiology*, 2022; 387(13): 1185-1195.
  22. RODRIGUES TDF, OLIVEIRA GS de, SANTOS JA dos. As pesquisas qualitativas e quantitativas na educação. *Revista Prisma*, 2021; 2(1): 154-174. Disponível em: <https://revistaprisma.emnuvens.com.br/prisma/article/view/49/41>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
  23. SAFDAR Z e CHO E. Effect of spironolactone use in pulmonary arterial hypertension – analysis from pivotal trial databases. *Heart Failure Reviews*, 2021; 25(6): 1127-1135.
  24. SIH/SUS. Procedimentos realizados pelo SUS em 2024. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
  25. SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (SOCERJ). Diuréticos. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/area-cientifica/diureticos.asp>. Acessado em: 6 de novembro de 2024.
  26. VERBRUGGE FH, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *European Journal of Heart Failure*, 2019; 21(11): 1410-1419.
  27. XIANGLI S, et al. Effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide on diuretic resistance. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2021; 59(9): 694-703.
  28. YEOH SE, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *The Lancet*, 2023; 44(31): 2966-2977.