

Terapêutica diurética e mecanismos de resistência diurética

Pedro Pereira Campos
S. Nefrologia (Director: Dr. Pedro Correia)

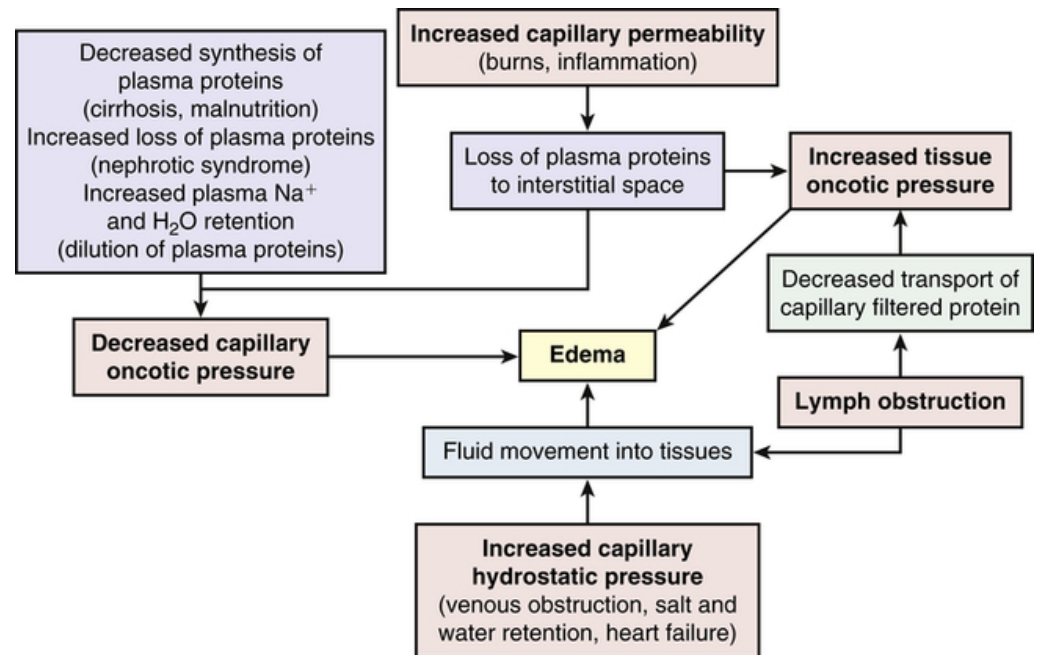
Sumário

- **Sobrecarga de volume**
- Farmacologia dos diuréticos
 - Classes de diuréticos
 - Mecanismos de acção
- S. Clínicos com resistênciã aos diuréticos
- Gestão da resistênciã aos diuréticos
- Futuras direcções

Sobrecarga de volume

S. Clínicos com resistência diurética

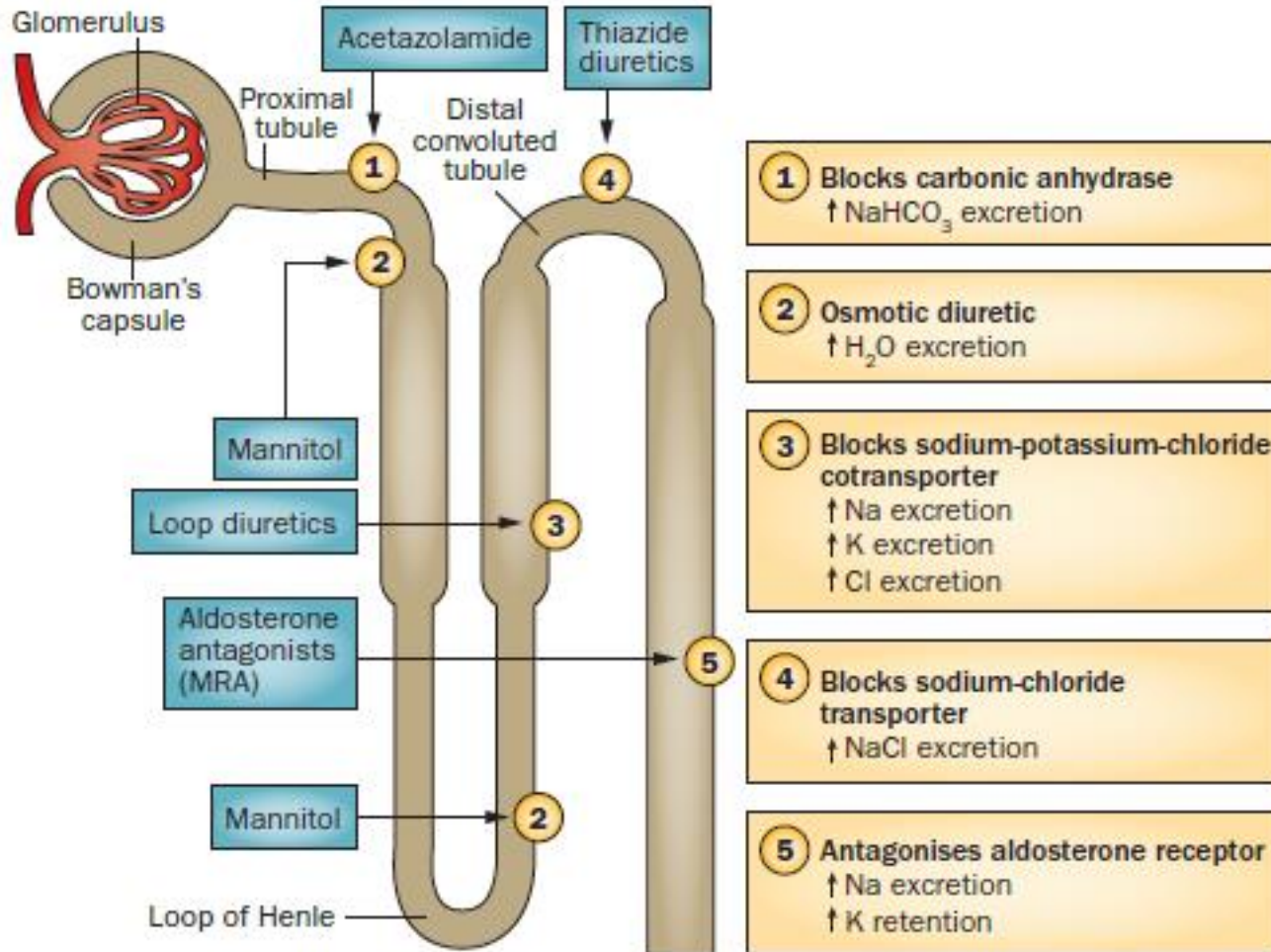
- Insuficiência Cardíaca
- Insuficiência Renal
- Cirrose
- S. Nefrótico



Diuréticos

- ❑ Todos os diuréticos (excepto espironolactona) atingem o seu local de acção a partir do lúmen tubular
- ❑ A maioria dos diuréticos tem elevada ligação as proteínas (>95%) o que limita a filtração glomerular
- ❑ Todos os diuréticos são secretados pelo TCP (excepto diuréticos osmóticos e antagonistas aldosterona)
 - ❑ Acetazolamida, tiazidas e d. ansa → OAT
 - ❑ Amiloride e triantereno → OCT

Mecanismos de acção

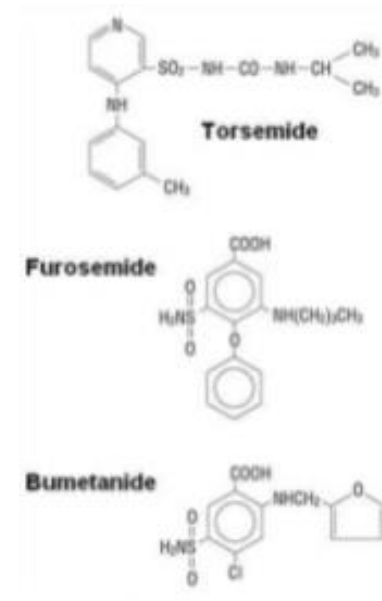


Que Diurético? Que dose?

- ❑ K/DIGO - The mainstay of treatment is diuretics accompanied by **moderate dietary sodium restriction** (1.5–2 g [60–80mmol] sodium per 24 hours). Nephrotic patients are often diuretic-resistant even if GFR is normal.
- ❑ EHF Guidelines - Diuretics are recommended to reduce the signs and symptoms of congestion in patients with HFrEF

Diuréticos Ansa

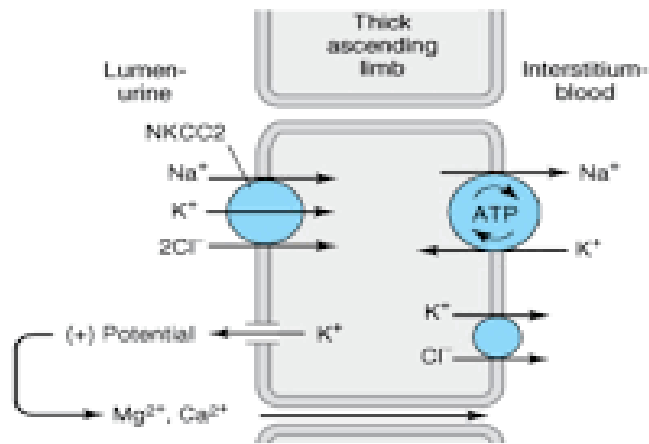
- ❑ Furosemida (1965)
- ❑ Torasemida (1994 e 2011)
- ❑ Bumetamida



Que semelhanças?
Que diferenças?

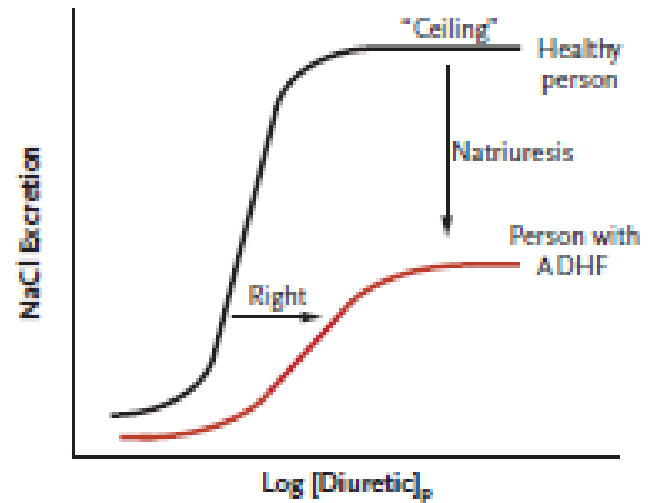
Semelhanças

Mechanism of Action of Loop Diuretic



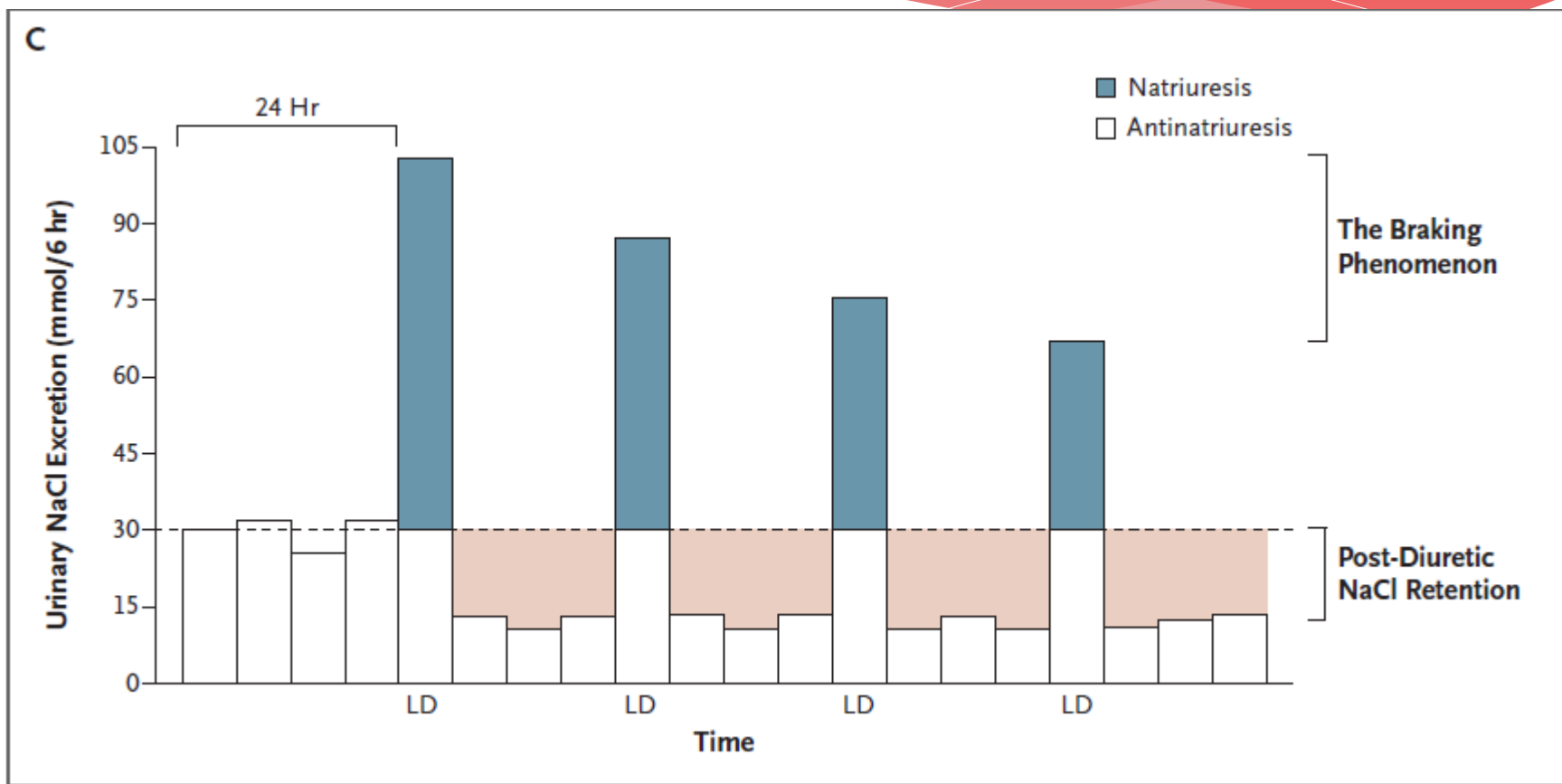
Mecanismo de acção

A



Fármacos de nível

Semelhanças



Diferenças

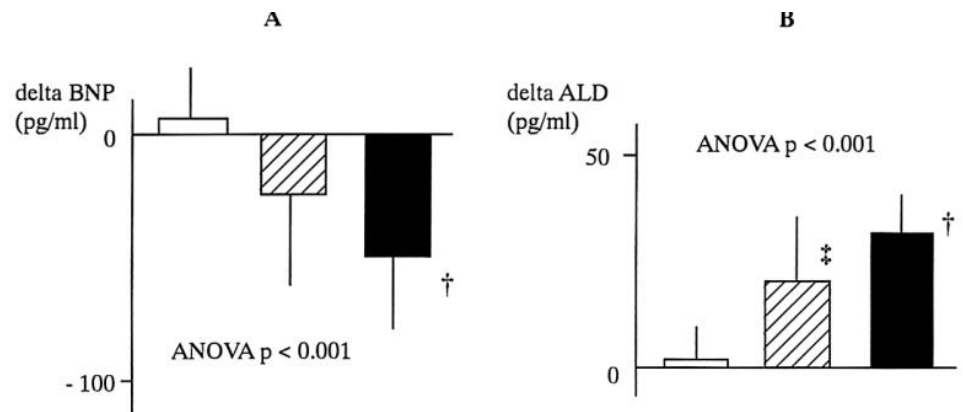
Table I. Pharmacologic properties of loop diuretics

Property	Furosemide	Torsemide	Bumetanide
Relative potency	1x	2x	40x
Bioavailability (%)	10-100	80-100	80-100
Oral/Intravenous dosing	2:1	1:1	1:1
Time to onset (min)	60	60	30-60
Oral peak serum concentration (h)	1	1	1-2
Absorption affected by food	Yes	No	Yes
Average half-life (h)	2	3.5	1-1.5
Duration of effect (h)	6-8	6-16	4-6
Decreased kaliuresis	No	Yes	No

Reprinted with permission from Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, O'Connor CM: A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am J Heart* 169: 323–333, 2015.

Furosemida vs. Torasemida

- ❑ Furosemida → Activa o eixo RAA
 - ❑ Hipertrofia, inflamação e fibrose miocárdica
- ❑ Torasemida → Efeito antagonista da aldosterona
 - ❑ Menor poder cal diurético
 - ❑ Limita *remodeling* VE



Furosemida vs. Torasemida



O que diz a “evidência”?

- ❑ Estudo TORIC (2002), open label, observacional
 - ❑ N = 1377, 12meses
 - ❑ 10mg T (778) vs. 40mg F(527)
 - ❑ Mortalidade T2.2% vs. F 4.5%, $p < 0,05$
 - ❑ Melhoria 1classe de NYHA T45,8 vs. F37,2, $p < 0,001$
 - ❑ Hipocaliémia T12.9% vs. F17.9%, $p = 0,013$
- ❑ Metanálise (Bikdeli,2013) – 5 estudos
 - ❑ N= 1013
 - ❑ RR = 0,63 (0,39-1,18) para mortalidade
 - ❑ RR = 0,93 (0,82-1,06) para melhoria 1 classe NYHA

O que diz a “evidência”?

- ❑ ASCEND-HF (n = 7141)
 - ❑ N = 4177, F3620, T557
 - ❑ Endpoint: Mortalidade 30d ou internamento por ICC
 - ❑ OR = 0.89 (95%CI 0.62-1.29), p=0.55; OR 180d = 0.86 (0.63-1.19), p NS

Populações base distintas.

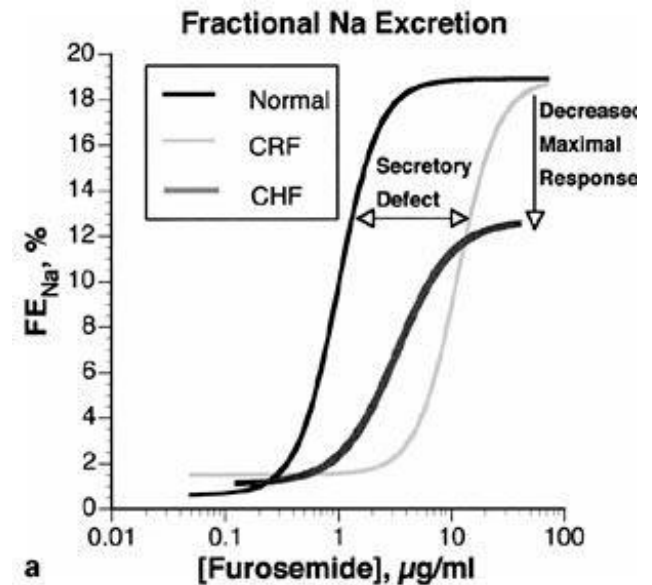
Grupo T – menor F. Ej, menor PA; maior creat e maior NT-proBNP

Sumário

- Sobrecarga de volume
- Farmacologia dos diuréticos
 - Classes de diuréticos
 - Mecanismos de acção
- **S. Clínicos com resistênciã aos diuréticos**
 - Resistência diurética
 - Futuras direcções

Insuficiência Renal

- ❑ Diuréticos de ansa na insuficiência renal
 - ❑ Dose diurética necessária para obter concentração tubular eficaz é maior
 - ❑ Redução da massa renal
 - ❑ Diminuição da secreção tubular



Insuficiência Cardíaca

❑ Diminuição TFG

❑ Redução da Pré-Carga – DC

❑ Sobredosagem de IECA/ARA

❑ AINE's

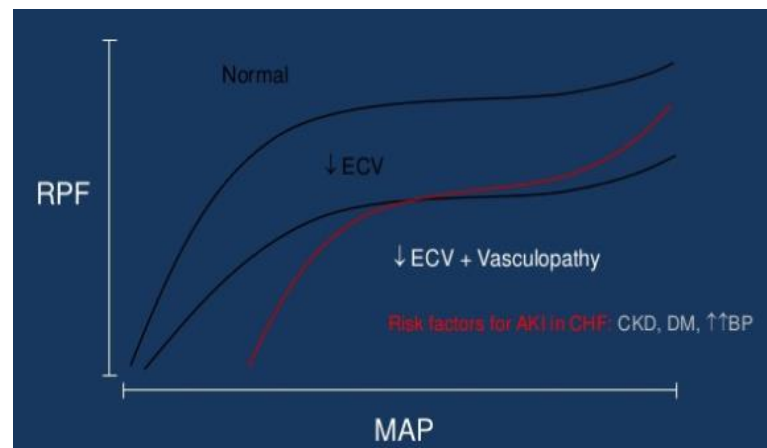
❑ Redução importante da Pós-Carga com limitação da auto-regulação renal

❑ Redução da dose efectiva

❑ Absorção irregular

❑ Redução do débito cardíaco

❑ Aumento da reabsorção proximal de Na



S. Nefrótico

Provados

- Aumento do V. Distribuição pela hipoalbuminemia
- Insuficiência Renal

Prováveis

- Redução da absorção intestinal (edema da parede)
- Redução da disponibilidade no lúmen tubular
- Aumento da reabsorção proximal de Na (se hipoalb. marcada)

Cirrose

- ❑ Redução da dose efectiva
 - ❑ Absorção incerta
 - ❑ Aumento do V. distribuição
 - ❑ Aumento da reabsorção proximal de Na

Sumário

- Sobrecarga de volume
- Farmacologia dos diuréticos
 - Classes de diuréticos
 - Mecanismos de acção
- S. Clínicos com resistênciã aos diuréticos
- **Gestão da resistênciã aos diuréticos**
- Notas Finais

E quando a congestão aparece?

Table 1. Causes of Diuretic Resistance.

Inadequate dose of diuretic

Nonadherence

Not taking drug

High sodium intake

Pharmacokinetic factors

Slow absorption of diuretic because of gut edema

Impaired secretion of diuretic into the tubule lumen

Chronic kidney disease

Aging

Drugs

Nonsteroidal antiinflammatory drugs*

Probenecid

Hypoproteinemia

Hypotension

Nephrotic syndrome

Antinatriuretic drugs

Nonsteroidal antiinflammatory drugs*

Antihypertensive agents

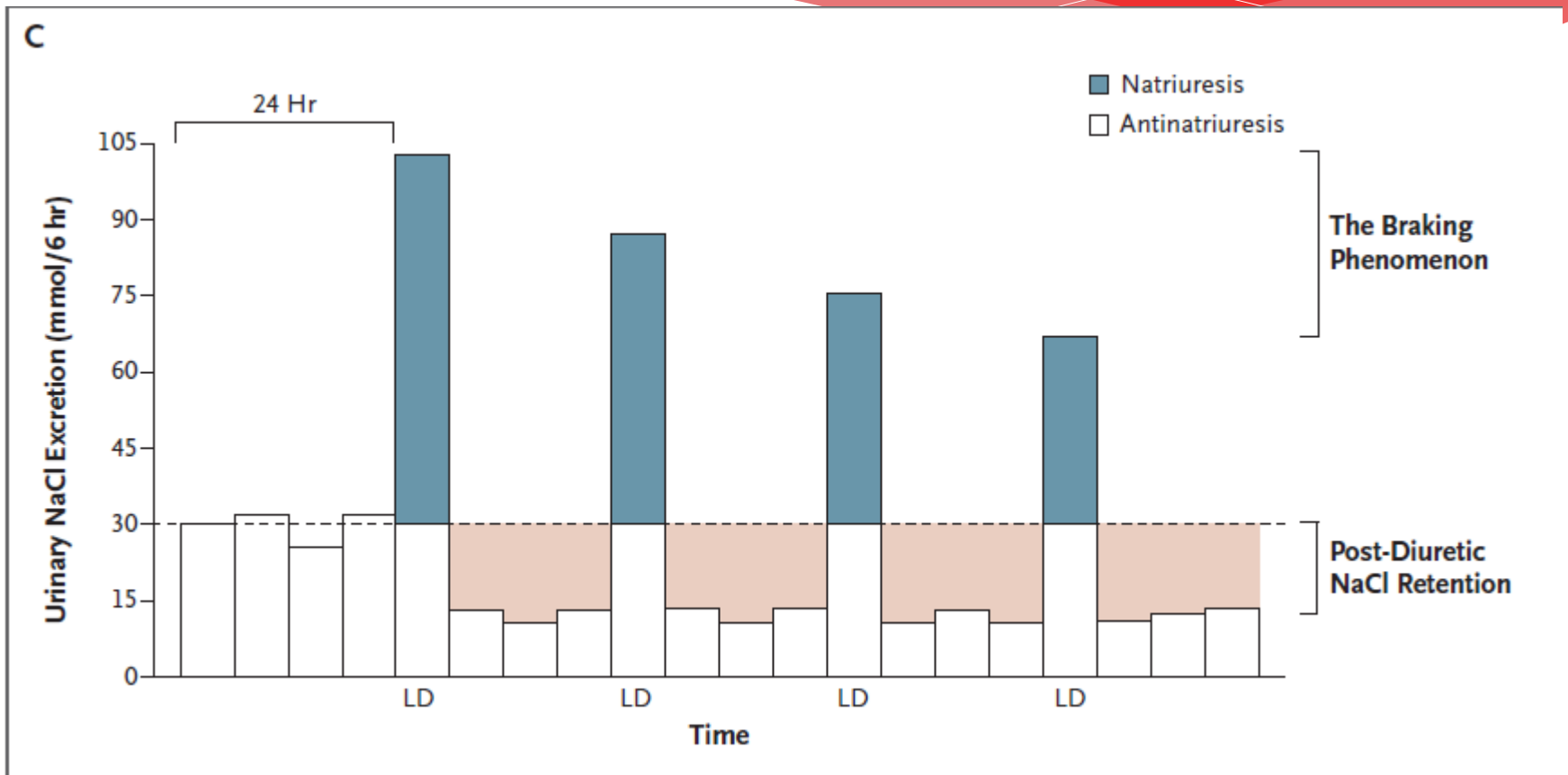
Low renal blood flow

Nephron remodeling

Neurohormonal activation

* These drugs inhibit the efficacy of loop diuretics through several mechanisms.

Prescrição inadequada



Ingesta de Sódio

- ❑ Ingesta de Sódio na dieta
 - ❑ 2gr Na = 87mmol
- ❑ Sinais clínicos
 - ❑ Necessidade de dose elevada de diurético para a TFGe
 - ❑ Necessidade de correcção de potássio
 - ❑ Diagnóstico: Na (U24H)

Remodeling

- ❑ Diuréticos inibem a reabsorção Na^+ (Ansa Henle) e promovem hipertrofia nefrónio distal
- ❑ Sinalização:
 - ❑ Eixo RAA
 - ❑ Aumento fluxo distal
 - ❑ Hipocaliémia
- ❑ 75% da resistência é devida a activação da reabsorção Na

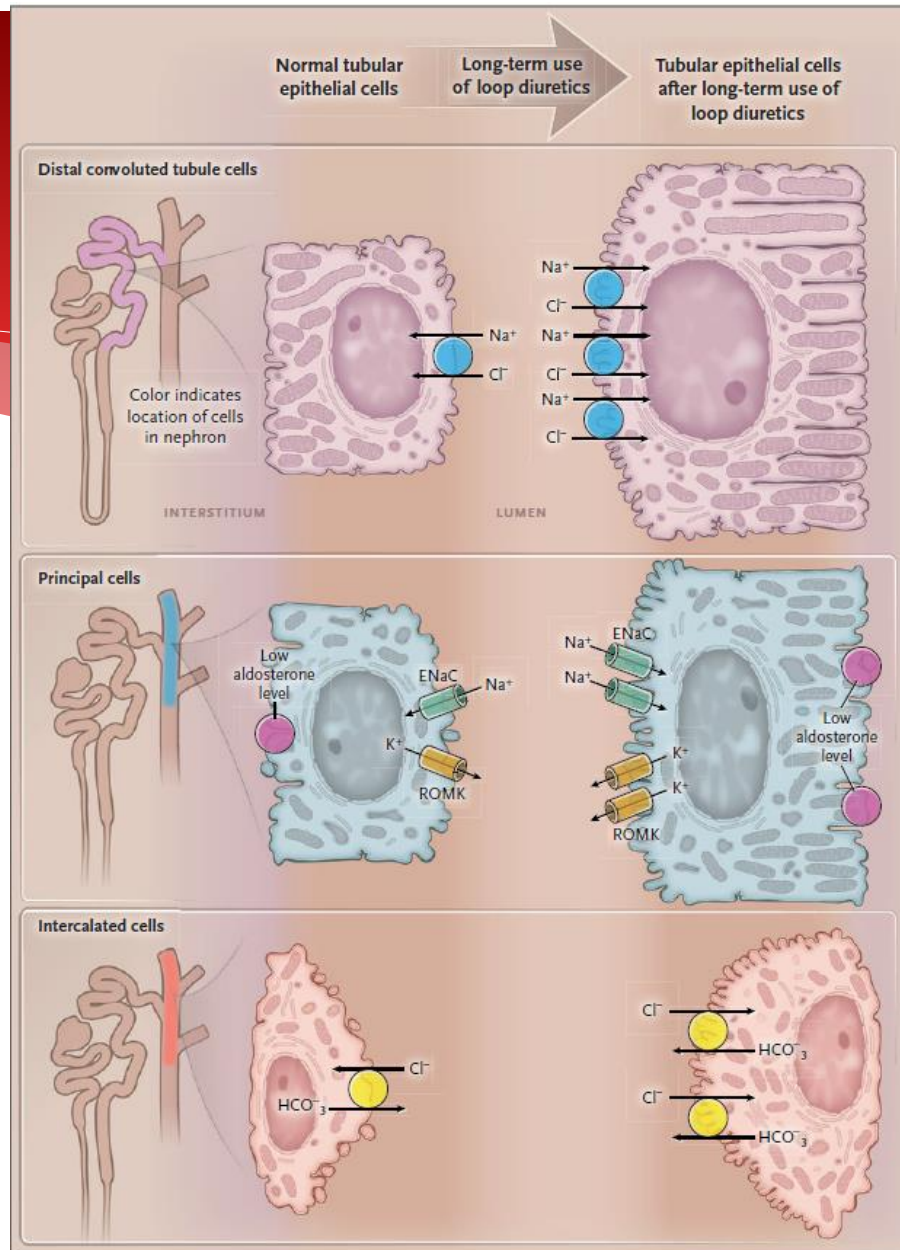


Figure 3. Nephron Remodeling as a Mechanism of Diuretic Resistance.

When high doses of loop diuretics are used on a long-term basis, the distal nephron undergoes remodeling, with hypertrophy and hyperplasia of distal convoluted tubule cells, principal cells, and intercalated cells. This remodeling increases the reabsorptive capacity of the distal nephron by activating the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter, the epithelial sodium channel, and the chloride-bicarbonate exchanger pendrin.

Resistência Diurética

- ❑ Nenhuma definição globalmente aceite
 - ❑ Congestão persistente, apesar de doses crescentes de diurético (furosemida > 80mg/dia)
 - ❑ Fracção excreção Na < 0,2%

Critério Clínico

Mecanismos de resistência

Pathophysiology

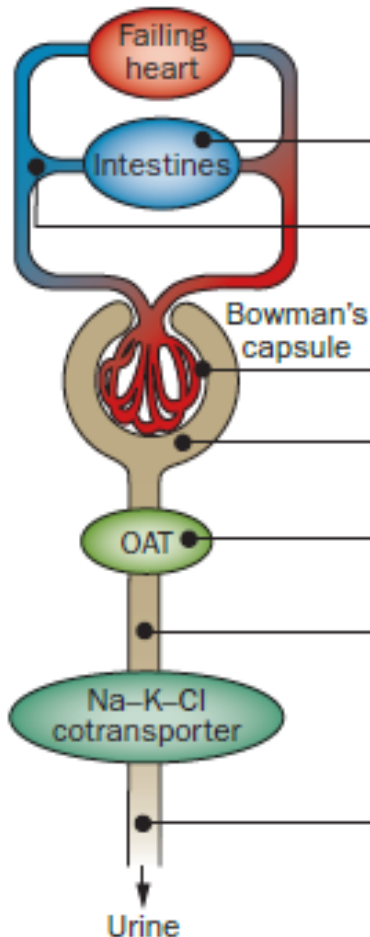
↓ CO
↑ CVP

↓ Plasma albumin

↓ RBF and GFR
↑ RAAS and SNS

Albuminuria

Braking phenomenon
↑ RAAS and SNS



Mechanisms of loop diuretic resistance

Reduced absorption of loop diuretic

Unable to bind to albumin

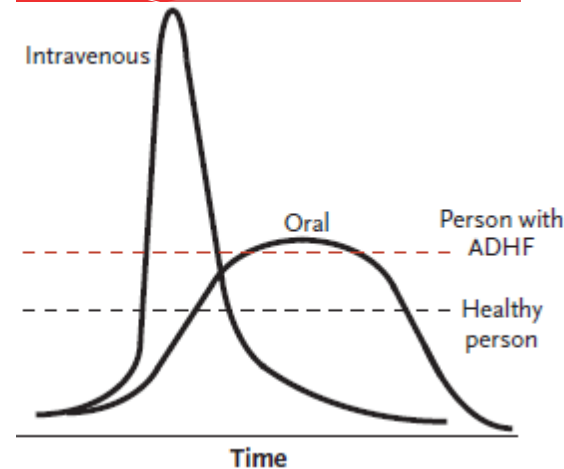
Reduced filtration

Proximal Na reabsorption

Organic acids like blood urea nitrogen competitively bind to OAT, reducing diuretic availability in the tubule

Filtered albumin binds to furosemide, reducing availability at cotransporter

Distal Na reabsorption



Resistência Diurética - Tratamento

Table 2. Stepped-Care Pharmacologic Approach.*

Level	Furosemide			Metolazone†
	Previous Oral Dose‡	Bolus	Infusion Rate	Oral Dose
1	≤80 mg	40 mg	5 mg/hr	NA
2	81–160 mg	80 mg	10 mg/hr	5 mg daily
3	161–240 mg	80 mg	20 mg/hr	5 mg twice daily
4	>240 mg	80 mg	30 mg/hr	5 mg twice daily

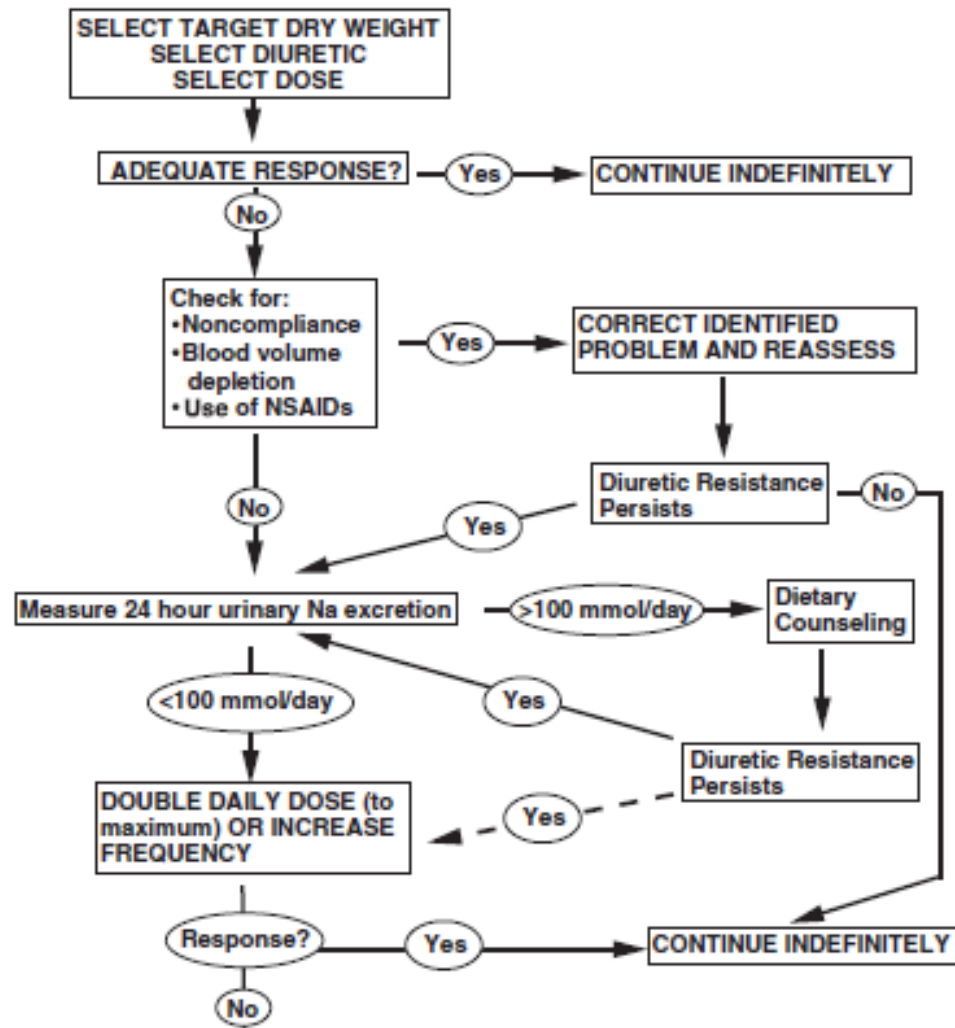
* The goal of treatment is a daily urine volume of 3 to 5 liters until clinical euvolemia is reached. The initial approach may involve the intravenous administration (in two doses) of 2.5 times the patient's previous oral daily dose of furosemide or alternatively the infusion approach described above. The diuretic level can be increased daily to achieve urinary output between 3 and 5 liters per day by moving to the next step if the urinary output remains less than 3 liters. NA denotes not applicable.

† Hydrochlorothiazide (at a dose of 50 mg twice daily) or chlorthalidone (at a dose of 50 mg daily) may be substituted for metolazone. Adapted from Grodin et al.³⁶ and Bart et al.³⁷ The full algorithm includes additional considerations for vasodilator, inotropic, or mechanical therapy in patients who do not have a response within 48 hours.

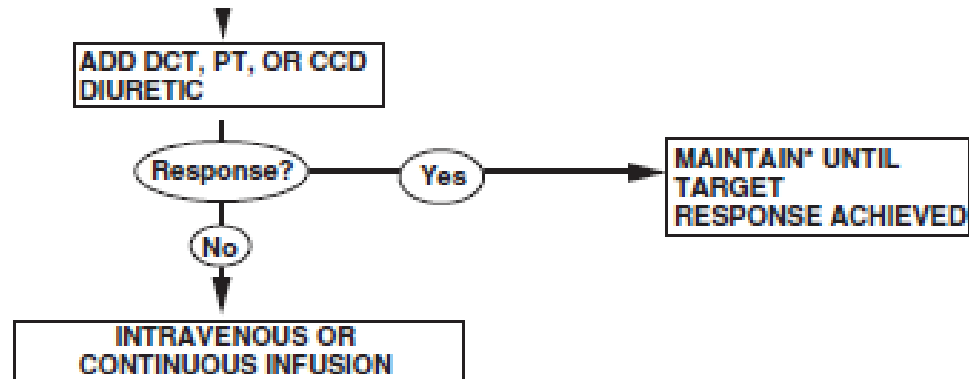
‡ A dose of 40 mg of furosemide is considered to be equivalent to 1 mg of bumetanide or 20 mg of torsemide.

Objetivo:
Diurese 3-5L/dia

Notas Finais

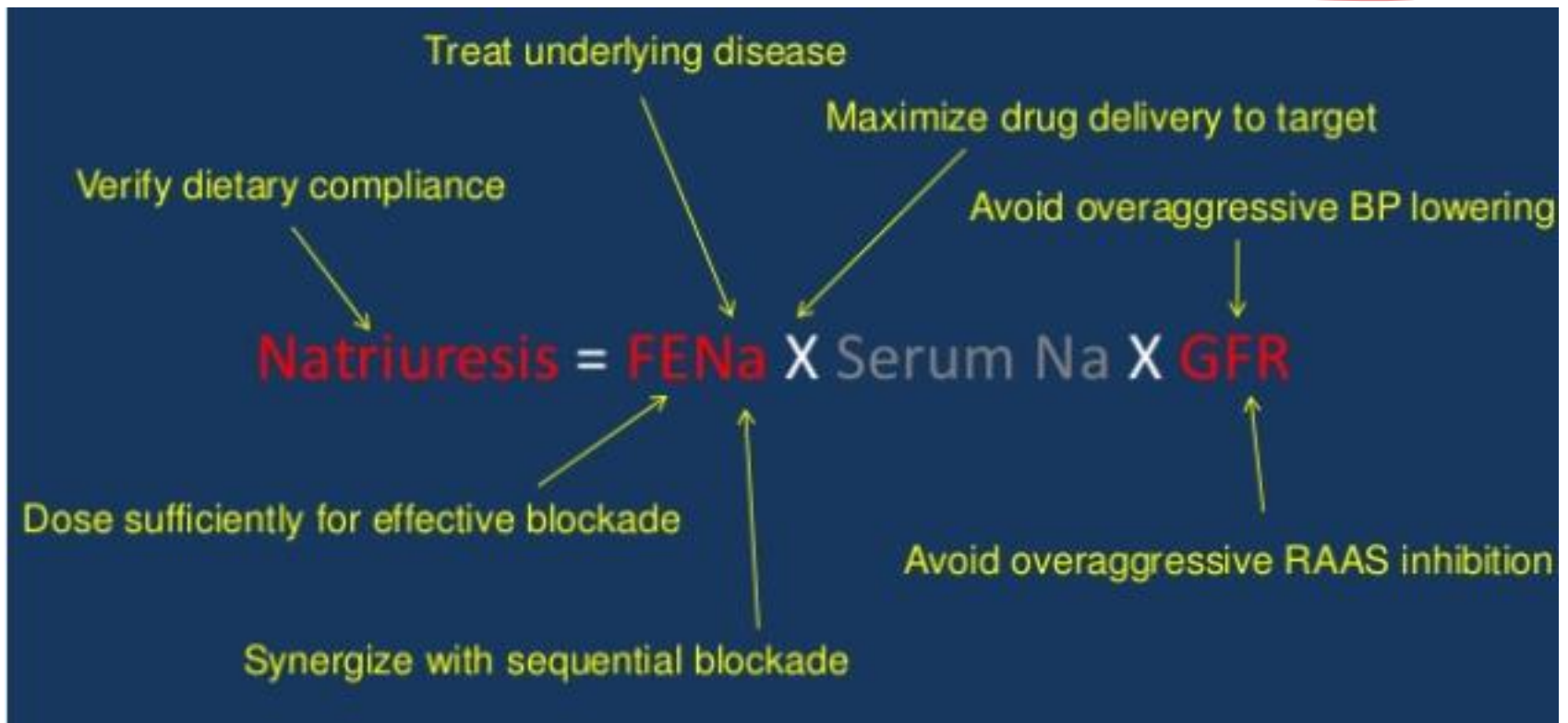


Notas Finais



Após cada alteração um novo steady-state é atingido após 6-8 dias

Notas Finais



Futuro

- ❑ Estudo DIURESIS – CHF concluído em Out17
 - ❑ Acetazolamida + Baixa dose D. Ansa vs. Alta dose D. Ansa
 - ❑ Espironolactona + D. Ansa (eficácia e segurança)

- ❑ Estudo CLOROTIC – conclusão em 2019
 - ❑ D. Ansa + HCTZ vs.. D. Ansa

The Diuretic Water Slide

