



TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA: uma revisão sistemática da literatura

Ively Paixão Santos¹

João Pedro Cardoso de Oliveira²

Lee Senhorinha de Almeida Andrade³

Rana Pereira dos Santos Bastos⁴

Thassila Nogueira Pitanga^{5*}

RESUMO

Introdução. A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) se resume no fraco bombeamento do sangue para manter a homeostasia da circulação sistêmica. O seu tratamento consiste em diuréticos, betabloqueadores, digitálicos e etc. **Objetivo.** Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização dos fármacos Tolvaptan e Furosemida no tratamento de pacientes com ICC. **Metodologia.** Trata-se de uma revisão sistemática referente a eficácia de fármacos diuréticos no tratamento da ICC. A base de dados utilizada foi a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED). **Resultados.** Foram incluídos apenas estudos com foco específico em ICC e os fármacos Tolvaptan (TLV) e Furosemida, utilizando a estratégia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com o total de 6 artigos que compuseram o corpus de análise da revisão. Há publicações que relacionam o tratamento do TLV com a hiponatremia, uma doença secundária da ICC, e outros, apenas para a manutenção do sódio. **Considerações finais.** Ambos os fármacos são eficazes para o tratamento da ICC, mesmo que estes ainda não tenham a precisão necessária em seus resultados.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Congestiva. Diurético. Tolvaptan. Furosemida.

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), ively.santos@ucsal.edu.br

² Graduando em Biomedicina, UCSAL, joaopc.oliveira@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina, UCSAL, lee.andrade@ucsal.edu.br

⁴ Graduanda em Biomedicina, UCSAL, rana.bastos@ucsal.edu.br

⁵ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana, thassila.pitanga@pro.ucsal.br

* *Correspondência para:* Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituaçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875.



1. INTRODUÇÃO

O coração é o órgão responsável pela homeostasia por conta da circulação sistêmica. Este é dividido em quatro cavidades, dois átrios e dois ventrículos. O átrio direito recebe o sangue oxigenado dos pulmões através das veias pulmonares e o esquerdo capta o sangue rico em dióxido de carbono (CO²) proveniente da circulação sistêmica. o ventrículo direito leva o sangue rico em CO² para os pulmões e o esquerdo bombeia o sangue oxigenado para a circulação sistêmica (GRAAFF, 2013; MORHMAN, HELLER, 2007).

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) consiste no fraco bombeamento do sangue para o corpo, não satisfazendo as suas necessidades metabólicas necessárias para manter a homeostasia. São diversas as causas que podem levar à ICC, como a função contrátil do ventrículo esquerdo ou até mesmo sua pressão de preenchimento, afetando direta ou indiretamente o coração. De acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), essa patologia afeta 23 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo o Brasil uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental de mortalidade intra-hospitalar, com controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes (doenças negligenciadas). Por ser uma condição crônica e possuir tratamento de controle, o prognóstico da ICC é considerado reservado, sendo necessário o uso dos seguintes fármacos: betabloqueadores, diuréticos, inibidores de enzima conversora de Angiotensina (IECAS), digitálicos, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e outros vasodilatadores (GUSTO; LOPES, 2012).

Diversas doenças podem levar à ICC ou serem causadas por conta dela e é de extrema importância a infusão de solução salina utilizando diuréticos em casos de descontrole de sódio, seja no seu aumento ou na sua redução (GUSSO; LOPES, 2012). Os diuréticos vão diferenciar em seu mecanismo de ação por conta de seu local de atuação no néfron. São eles os tiazídicos, os diuréticos de alça, os poupadores de potássio (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMANN, 2019). No entanto, outros fármacos podem ser usados bloqueando os hormônios responsáveis pelo efeito antidiurético como por exemplo, o Tolvaptan (TLV), considerado um novo



fármaco e auxilia a melhora do quadro de pacientes com ICC e, a Furosemida, um diurético de alça e já comumente utilizado.

Diante desse cenário e devido a ocorrência da doença, o tema tem sido pouco explorado, apesar de o seu controle ser considerado de extrema importância, pois é causadora de outras patologias secundárias, podendo afetar órgãos como os rins. Nesse sentido, no presente artigo objetivou-se a efetividade dos fármacos diuréticos utilizados no tratamento da ICC.

Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando estratégia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O levantamento dos artigos foi realizado na base de pesquisa Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), com os filtros de 5 anos mínimos para a publicação, texto completo grátis e espécie humana. Procedendo o cruzamento das palavras chaves: *Congestive heart failure; Congestive heart failure AND treatment; Congestive heart failure[tj] AND furosemide[tj] NOT case report; Congestive heart failure[tj] AND tolvaptan[tj] NOT case report*. Somente foram utilizados termos em inglês.

Os trabalhos incluídos tem como foco principal o tratamento com fármacos diuréticos relacionado à ICC. Foram incluídos apenas artigos com os temas de Insuficiência Cardíaca Congestiva, Tolvaptan e Furosemida em seus títulos incluídos. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos de relatos de caso e aqueles que não responderam a pergunta norteadora: “Em relação aos fármacos “diuréticos”, qual deles é considerado de maior eficácia para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva associado ao controle de sódio?”.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

O levantamento bibliográfico localizou 89 resultados com o termo “Congestive Heart Failure AND furosemide”, selecionados apenas 4 de acordo com os critérios de exclusão e inclusão, e após a leitura foram selecionados 2 trabalhos. Com a

palavra-chave Congestive Heart Failure AND tolvaptan localizou-se 74 resultados, selecionados apenas 7 de acordo com os critérios, restando 4 após a leitura e eliminação de artigos repetidos. Total de 6 artigos que compuseram o *corpus* de análise de revisão, conforme apresentado na Figura 1. De acordo com a pesquisa, alguns estudos selecionaram pacientes idosos, já que a grande ocorrência da doença é em pessoas de idade avançada.

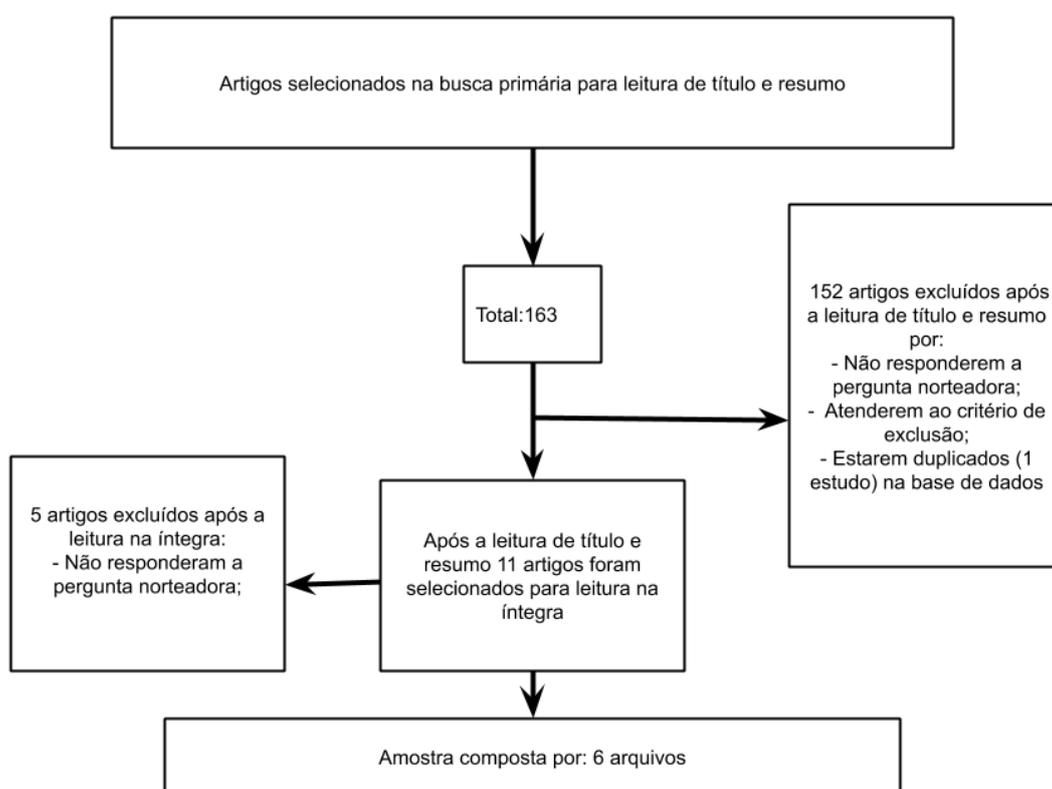


Figura 1. PRISMA fluxograma da seleção dos artigos revisados.

Conforme apresentado na Tabela 1, o estudo de Takasu e colaboradores (2017) obteve como foco pacientes de idade avançada, superior a 80 anos utilizando o TLV. Foi selecionado 14 pacientes consecutivos onde 7 foram tratados com TLV e 7 sem o TLV, que é o grupo controle, examinando a eficácia do tratamento com uma dose baixa de TLV, ou seja, $4,8 \pm 1,8$ mg diários, não havendo aumento na dose durante o estudo. No estudo, houve uma comparação do TLV a



diversos fármacos diuréticos, obtendo como resultado dos outros fármacos uma indução rápida na progressão da hipovolemia, diferente do TLV que não afetou a pressão arterial. Como resultado obtido, o TLV em dose baixa melhorou os sintomas e os níveis de BNP, reduziu peso corporal de maneira benéfica e segura, além de induzir aquaresis sem diminuir o fluxo sanguíneo renal ou aumentar a atividade da renina plasmática e, apenas um paciente com uso de TLV apresentou piora na função renal na alta hospitalar.

O estudo de Park e colaboradores (2017) realizou uma comparação do Tolvaptan entre pacientes com Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH) e ICC, além de associar a hiponatremia, que é um distúrbio hidroeletrólítico que necessita da infusão de solução salina hipertônica com diuréticos. Os resultados demonstraram que o uso do TLV obteve melhor resposta em pacientes com SIADH do que os com Insuficiência Cardíaca Congestiva, pois a alteração média no nível sérico do sódio durante as 24 horas foi significativamente maior em pacientes com SIADH do que os com ICC, onde o volume de urina aumentou imediatamente e a osmolaridade diminuiu, apesar de a duração total do uso do TLV ter sido menor em pacientes com SIADH do que os com ICC.

O estudo de Imamura e Kinugawa (2016) realizou uma análise com duração de 2 anos em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e com um total de 91 pacientes dividindo em 46 que receberam terapia com TLV, enquanto 45 não receberam. Nos pacientes com fração de ejeção preservada, separou-se 29 pacientes, dentre eles, 14 receberam a terapia com TLV enquanto 15 não receberam. Os resultados obtidos depois do período de estudo de 2 anos foi uma melhora significativa na taxa de readmissão dos pacientes que receberam a terapia, não havendo efeitos adversos durante o estudo, incluindo a hipernatremia, que é uma alta concentração de sódio no sangue.

A aquaporina é um canal de água regulado pela vasopressina e um marcador promissor da capacidade de concentração e diluição do rim, e o TLV é considerado o único antagonista da vasopressina tipo 2 disponível (IMAMURA; KINUGAWA, 2016). O estudo de Imamura, Kinugawa (2016) utiliza a aquaporina-2 guiando o Tolvaptan para sua validação.

Tabela 1. Tabela dos estudos encontrados de Tolvaptan e Furosemida.

Título	Ano/Autor	Metodologia
Estudo 1: Successful treatment of congestive heart failure due to severe aortic valve stenosis with low dose of Tolvaptan in elderly patients.	2017 - TAKASU, Kiyoshi et al.	Investigação de 14 pacientes com idade superior a 80 anos internados por insuficiência cardíaca congestiva descompensada com AS grave.
Estudo 2: Comparison of tolvaptan treatment among patients with SIADH and congestive heart failure: a single center trial.	2017 - PARK, Gun Ha et al.	Revisão dos registros médicos de 50 pacientes, sendo 30 de SIADH e 20 de Insuficiência cardíaca congestiva, que foram prescritos tolvaptan entre Julho de 2013 e Outubro de 2015.
Estudo 3: Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction.	2016 - IMAMURA, Teruhiko; KINUGAWA, Koichiro.	Estudo em 60 pacientes hospitalizados em estágio D HF que receberam tolvaptan para tratar congestão sintomática.
Estudo 4: Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure.	2016 - IMAMURA, Teruhiko; KINUGAWA, Koichiro.	Validação do tolvaptan guiado por aquaporina-2 em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.
Estudo 5: Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose-Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure.	2015 - PATERNA, Salvatore et al.	Avaliação da furosemida em diferentes doses com a adição de solução salina hipertônica em um estudo randomizado com 42 pacientes, sendo que todos receberam a droga.
Estudo 6: Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive	2015 - OWEN, Drj; MACALLISTER, R; SOFAT, R	Apresentação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Heart Failure: What Is the Evidence?		comparando a administração oral com a intravenosa da Furosemida.
--------------------------------------	--	--

O estudo de Paterna e colaboradores (2015) teve como objetivo a avaliação da furosemida em diferentes doses e a sua interação com a solução salina hipertônica (HSS). Foi feito um estudo randomizado com 42 pacientes, sendo que todos receberam a droga (1:1:1) com as seguintes doses: 125 mg, 250 mg e 500 mg (tabela 2). Foram administradas as doses a cada 20 minutos durante 24 horas, tendo sua primeira dose a adição de solução salina e sua última dose a soma com HSS.

Tabela 2: Dosagem 1:1:1 do estudo e quantidade de pacientes utilizados. 2 pacientes, um do grupo 2 e um do grupo 3, não suportaram a recorrente cateterização e desistiram.

Classificação	Pacientes (quantidade)	Dosagem
Grupo 1	14	125mg
Grupo 2	13	250mg
Grupo 3	13	500mg

Por conta da reação fisiológica do HSS em reter a água e da ação diurética da furosemida, o estudo demonstrou que houve uma melhora na diurese total, a ação da furosemida, a osmolaridade da urina e a excreção de sódio em todos os grupos. Também mostrou um aumento na excreção de furosemida e na produção de urina em 24 horas.

No estudo de Owen, Macallister e Sofat (2015), evidenciou-se que a ingestão oral mostrou resultados significativos em 2 testes feitos. No primeiro, foi realizado um estudo com 11 pacientes que usaram a furosemida em dois momentos: durante uma internação aguda (aumento volêmico), e quando seu volume sanguíneo se mostrava normal (euvoemia). Os resultados demonstraram que durante a euvoemia a absorção do fármaco se mostrou maior e mais rápida do que o intervalo



de internação, porém não foi significativa. O segundo teste teve uma amostragem maior, tendo 37 pacientes, porém obteve-se o mesmo resultado.

3. DISCUSSÃO

A pesquisa realizada para esta revisão sistemática de literatura evidenciou que o uso de TLV resultou numa melhora do prognóstico, além de ser um diurético de nova geração, apresentando melhora na taxa de sobrevivência. Em relação ao uso da Furosemida, os estudos analisaram a sua associação com HSS e também em relação à administração intravenosa, no entanto, ambos são considerados incertos, mas, o uso da furosemida individualmente é muito utilizado por ser um fármaco potente da classe de diuréticos de alça, mas o seu uso pode levar a efeitos adversos.

O TLV é um antagonista da arginina vasopressina tipo 2 produzida pelo hipotálamo, bloqueando o receptor V2 para inibir a reabsorção de água livre e, a liberação desse hormônio depende da osmolaridade dos líquidos corpóreos, associado ao tratamento da ICC e utilizado para tratar os níveis baixos de sódio. Quando a vasopressina se liga ao receptor há um aumento do AMP cíclico, ativação de Proteína quinase C e de uma cascata de fosforilação translocando aquaporina-2 para a membrana luminal da célula, aumentando a permeabilidade à água (TAKASU, 2017; IMAMURA; KINUGAWA, 2016).

Em diversas pesquisas, o TLV foi considerado um fármaco novo e promissor para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, desempenhando um papel na melhora da congestão sintomática, porém, ainda é necessário mais estudo para sua melhora a longo prazo, onde há uma necessidade de estudos randomizados para avaliação. A maioria dos estudos selecionados obtiveram resposta positiva no seu prognóstico, porém o estudo de Park e colaboradores (2017) não obteve efeitos adversos assim como também não adquiriu resultado positivo quanto à ICC, pois a dose utilizada não foi considerada suficiente em comparação ao SIADH. A



associação do TLV a aquaporina-2 demonstrou grande efetividade, pois o TLV é o único fármaco antagonista da vasopressina disponível no mercado atualmente.

Os estudos relacionados ao TLV associaram a doenças secundárias como a SIADH e a estenose (TAKASU et al, 2017; PARK, et al, 2017). Enquanto os relacionados ao Furosemida, houve uma associação com HSS e uma comparação de administração oral e intravenosa. A escolha terapêutica depende do estado do paciente, principalmente quando relacionado a sua dose. O TLV a depender da dose consegue atingir um índice de sucesso no controle da ICC, pois melhora a congestão sintomática, normaliza a hiponatremia para manter a hemodinâmica e melhora a função renal, reduzindo a dose de diuréticos (IMAMURA; KINUGAWA, 2016).

A Furosemida é um fármaco diurético da classe dos diuréticos de alça. Ele age na alça de Henle em sua porção ascendente, bloqueando o cotransportador $\text{Na}+\text{K}+2\text{Cl}^-$ e impedindo a reabsorção de Sódio. É considerado um diurético potente, pois, na alça, há uma reabsorção de 20 a 25% do Sódio. Na ICC, através dos mecanismos compensatórios para uma baixa PA, haverá um aumento da pré-carga (hipervolemia). Essa mudança na volemia em primeira instância se dá de forma a manter uma homeostasia, porém esse mecanismo fará com que a necessidade da força de contração seja maior para a expulsão desse sangue (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Como o coração encontra-se em estado de insuficiência, o aumento da PA não será favorável, entrando o uso do fármaco diurético.

Por conta de uma menor disponibilidade na pesquisa da Furosemida, ainda há dúvidas quanto a uma melhor efetividade quanto à sua disposição no corpo. O que se sabe é que sua aplicação, geralmente intravenosa, é a mais usada, aceita e recomendada. A sua utilização em conjunto com HSS se torna uma possibilidade dado aos seus efeitos na melhora da ação da furosemida, já que ele apresenta efeitos diuréticos favoráveis que modificam a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco, contudo o estudo não deixa bem definido a forma como agem a furosemida em conjunto com a HSS (OWEN; MACALLISTER; SOFAT, 2015).



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática apresentou em seus resultados uma variação, sendo a maioria com resultados positivos, considerando que, o TLV é um fármaco promissor e recente no comércio com uma longa necessidade de mais estudos, diferente da Furosemida, um fármaco já utilizado na classe de diuréticos e considerado potente na sua ação, mesmo com poucos estudos encontrados. Ambos os fármacos na pesquisa deixaram a duvidar na sua eficácia e melhor efetividade quanto à sua disposição no corpo e a concentração necessária das doses para um melhor prognóstico. Assim, evidencia que são necessários outros estudos para melhora em relação ao TLV. O TLV apresentou resultados positivos em sua associação à ICC, juntamente com a Furosemida, fármaco já utilizado com frequência, mas, os estudos obtidos não foram suficientes para definir a sua precisão. Ademais, a Furosemida continua sendo um fármaco mais eficaz por conta de sua ação e potência, já que o TLV não possui estudos necessários para comprovar sua eficácia.



REFERÊNCIAS

BARNAWI, R. et al. Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptan as a new treatment. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, [s.l.], v. 11, p.53-67, fev. 2018.

BRUNTON, L. L.; DANDAN, R. H.C.; KNOLLMANN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed. p. 1760, 2019.

FIGUEIREDO, S. R. **Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante**. 2013. 58 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

GRAAFF, van de. **Anatomia Humana**. 6. ed. Brasil: Manole, 2003. 900 p.

GUSSO, G.; LOPES, J. M. C. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática**. Brasil: Artmed, p. 2222, 2012.

IMAMURA, T. Aquaporin-2-Guided Tolvaptan Therapy in Patients with Congestive Heart Failure Accompanied by Chronic Kidney Disease. **International Heart Journal**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.482-483, 2014.

IMAMURA, T.; KINUGAWA, K. Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure with Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction. **International Heart Journal**, [s.l.], v. 57, n. 5, p.600-606, 2016.

IMAMURA, T.; KINUGAWA, K. Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v.17, n.1, p.105-345, 2016.

LULLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia: Texto e Atlas**. 7. ed. Brasil: Artmed, p. 2416, 2016.

MOHRMAN, David E.; HELLER, Lois Jane. **Fisiologia Cardiovascular**. 6. ed. Brasil: Mcgraw Hill, 2007. 258 p.

OWEN, D.; MACALLISTER, R; SOFAT, R. Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive Heart Failure: What is the Evidence? **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 98, n. 2, p.119-121, 30 jun. 2015.

PARK, G. H. et al. Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.561-567, 1 maio 2018.

PATERNA, S. et al. Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose–Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure. **Advances in Therapy**, [s.l.], v. 32, n. 10, p.971-982, out. 2015.

ROHDE, Luis Eduardo Paim et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 111, n. 3, p.436-539, 2018.



TAKASU, K. et al. Successful Treatment of Congestive Heart Failure Due to Severe Aortic Valve Stenosis With Low Dose Tolvaptan in Elderly Patients. **International Heart Journal**, [s.l.], v. 58, n. 3, p.378-384, 2017.