

ASSOCIAÇÃO DE DIURÉTICOS NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – UMA REVISÃO¹

Jessyca Bandeira Corrêa², Juliana Ücker³, Maiara Schenkel⁴, Gabriela Gelatti⁵, Adriane Tormohlen⁶, Marilei Uecker Pletsch⁷.

¹ Trabalho apresentado ao componente curricular Estágio VI: farmácias e drogarias.

² Bolsista PROBIC/FAPERGS, acadêmica do Curso de Farmácia da UNIJUI, je.correa@yahoo.com.br

³ Acadêmica do Curso de Farmácia da UNIJUI, juliana.ucker@yahoo.com.br

⁴ Acadêmica do Curso de Farmácia da UNIJUI, maiara.schenkel@unijui.edu.br

⁵ Bolsista PIBIC/CNPQ, acadêmica do Curso de Farmácia da UNIJUI, gabriela.gelatti@unijui.edu.br

⁶ Acadêmica do Curso de Farmácia da UNIJUI, adrianetz@yahoo.com.br

⁷ Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas, docente do DCVida da UNIJUI, marileiu@unijui.edu.br

Introdução

A IC é uma síndrome comum na fase final das cardiopatias, representa um importante problema de saúde pública e tem se tornado causa frequente de internação hospitalar associada à alta morbimortalidade. O custo socioeconômico da síndrome é elevado, envolvendo dispêndio com medicamentos, internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e, ocasionalmente, transplante cardíaco (BOCCHI et al., 2009; MONTERA et al., 2009; BARRETTO et AL., 2002).

A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg (CHOBANIAN, 2009). Nesse contexto, a necessidade do uso de polimedicação é considerada um entrave para o tratamento de patologias associadas devido à possibilidade de interações medicamentosas.

Interações medicamentosas (IM) resultam da combinação de dois ou mais medicamentos e produzem efeitos diferentes do efeito resultante da administração de medicamentos dados individualmente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos desejados ou causar efeitos adversos. As interações entre medicamentos podem ser classificadas como graves, moderadas e leves (CORREA, 2010).

No tratamento moderno da IC, os diuréticos e os digitálicos têm a função de melhorar os sintomas decorrentes da doença (CARDOSO, 2011). Os diuréticos continuam sendo primordiais para o

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XIX Jornada de Pesquisa

tratamento da IC e o sucesso do uso de intervenções neuro-hormonais depende do uso apropriado desses fármacos (SCHRIER et al., 2000).

Pacientes com IC, com frequência recebem diuréticos para alívio dos sinais ou sintomas do excesso de volume, como dispnéia e edema periférico. Nesse sentido, este trabalho objetiva discutir as aplicações e as interações desses fármacos com digitálicos a fim de se verificar os riscos e vantagens inerentes a essa terapia.

Metodologia

Revisão bibliográfica realizada por meio de livros, web sites e nas bases de dados Nature.com, Medline/Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando como palavras chave: cardiac glycosides and diuretic, spironolactone and heart failure, espironolactona.

Os critérios utilizados para a escolha das publicações foram artigos publicados entre 2002 e 2014, nos idiomas inglês ou português e trabalhos que discutissem a utilização sobre o uso de diuréticos no tratamento da IC e em associação com digitálicos. Foram excluídos estudos que relatavam o emprego da referida classe em outras modalidades de tratamento.

Resultados e Discussão

A possível vantagem do uso de diurético no tratamento da IC está relacionada com a sua capacidade de promover a remoção por ultrafiltração de citocinas que suprimem a contratilidade do miocárdio (SCHRIER et al., 2000). Os diuréticos poupadores de potássio atuam no túbulo coletor inibindo a reabsorção de sódio (Na⁺) e a excreção de potássio (K⁺) (FINKEL et al., 2010) a partir do bloqueio da aldosterona (MONTERA et al., 2009). A espironolactona é um análogo da aldosterona e inibe competitivamente a sua ligação ao receptor prevenindo retenção de sal, a hipertrofia miocárdica e a hipocalemia (LIVRO ELETRÔNICO ANVISA, FINKEL et al., 2010).

Atualmente, o uso de espironolactona é recomendado pela "American Heart Association" para pacientes com disfunção sistólica e insuficiência cardíaca classe funcional III a IV da "New York Heart Association" (NYHA) ou com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio (JESSUP et al., 2009). Os poupadores de potássio têm sido utilizados mais frequentemente em associação com tiazídico com o objetivo de minimizar efeitos adversos e diminuir a perda de potássio. Considerando que o uso de espironolactona reduz a perda de potássio na urina ela tem sido indicada para diminuir a remodelação cardíaca que ocorre na IC (FINKEL et al., 2010).

Reyes (2002) considera que a espironolactona deve ser co-prescrita em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e disfunção sistólica sendo que a dose inicial diária deve ser de 12,5 mg.

Eventualmente, esse valor pode ser duplicado em pacientes que têm função renal normal, que não apresentam hipercalemia, sem hiponatremia e que toleram espironolactona clinicamente.

Um estudo realizado por Santos et al (2012) investigou a influência de espironolactona na remodelação cardíaca induzida pela exposição à fumaça do cigarro. A hipótese levantada era de que o uso da espironolactona poderia atenuar o processo de remodelação cardíaca através, principalmente, da redução do processo inflamatório e da hipertrofia miocárdica. Os resultados obtidos nesse estudo não foram suficientes para demonstrar a participação da aldosterona no processo de remodelação ventricular induzida pela exposição à fumaça do cigarro, uma vez que os valores médios de pressão arterial não foram diferentes entre os grupos: controle (C), grupo com exposição à fumaça do cigarro (TS-C), grupo que recebeu somente espironolactona na dose de 20mg/kg (TS-S) e outro grupo que recebeu espironolactona 20mg/kg + exposição à fumaça do cigarro (S). Não houve relação entre exposição à fumaça do tabaco e espironolactona na análise morfológica e funcional. Foram percebidas alterações nos grupos expostos à fumaça, porém não se verificou nenhuma influência da espironolactona.

Santos, Torriani e Barros (2013) consideram que a digoxina (glicosídeo digitálico), indicada para o tratamento de ICC (insuficiência cardíaca congestiva) associada à fibrilação atrial e à disfunção sistólica mesmo com ritmo sinusal, quando utilizada em concomitante com furosemida (diurético de alça) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico) poderá ter seus níveis séricos aumentados podendo ocasionar um quadro de toxicidade com sintomas de náusea, vômitos, visão turva e arritmias. Os mesmos autores consideram também a possibilidade de interação de espironolactona (diurético poupador de potássio) com digoxina, e alertam que o efeito do digitálico pode ser aumentado desencadeando efeitos tóxicos ao organismo. Clayton e Stock (2010) sustentam ainda que a associação de espironolactona com digitálicos pode aumentar a sensibilidade do miocárdio aos digitálicos em virtude da hipocalemia, com risco de arritmias. No entanto, essa última classe de diurético mencionada é tem sido indicada para o tratamento de ICC (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013; REYES, 2002).

A absorção de muitos fármacos depende da ação da glicoproteína-p (P-gp), transportador transmembrânico, e qualquer alteração causada na sua função pode levar a um aumento ou redução na biodisponibilidade de fármacos. A P-gp atua como bomba de efluxo, dependente de ATP, na transferência de substâncias endógenas e seus metabólitos para fora das células. Em órgãos como fígado, rins e cérebro, secretam substâncias tóxicas, para evitar seu acúmulo no interior das células. A espironolactona inibe o transporte de digoxina mediado pela P-gp e, desta forma, aumenta o nível plasmático e a toxicidade da digoxina. A interferência de um inibidor de P-gp nos túbulos renais constitui um importante mecanismo de interação entre fármacos (STORPIRTIS et al, 2013; TANIGAWARA, 2000).

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XIX Jornada de Pesquisa

Bachmann et al. (2006) mostram as interações de glicosídeos cardíacos (digitoxina, digoxina) com diuréticos de alça (furosemida), diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida) e com diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona) classificando essas interações por índice de risco. O uso concomitante de glicosídeos digitálicos com diuréticos tiazídicos e de alça tem um índice de risco B não necessitando nenhuma alteração. Diuréticos tiazídicos e de alça podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos do digitálico devido à hipocalemia. Nesse caso os autores recomendam a monitoração dos efeitos tóxicos do digitálico e consideram a possibilidade de associação de um diurético poupador de potássio a essa terapia com o objetivo de minimizar a perda de potássio. Esta interação é considerada de gravidade moderada e de confiabilidade regular. Quanto à interação de digitálicos com diuréticos poupadores de potássio o índice de risco é C, havendo a necessidade de se monitorar a terapia, pois esses fármacos podem diminuir o efeito terapêutico do glicosídeo cardíaco principalmente os efeitos relacionados com a força ou resistência das contrações musculares do coração (batimentos cardíacos) o que requer a monitoração da diminuição desses efeitos (BACHMANN et al., 2006).

Conforme Drugs.com, apesar de os diuréticos de alça e tiazídicos serem frequentemente usados em associação com digitálicos no tratamento da IC, a hipocalemia e hipomagnesemia induzida por esses diuréticos pode predispor os doentes em digitalis a arritmias e por isso os níveis de potássio e magnésio devem ser monitorados de perto. O paciente deverá informar seu médico em caso de sinais de possível toxicidade ou distúrbios eletrolíticos, tais como fraqueza, letargia, dores musculares ou câibras, náuseas, anorexia, distúrbios visuais, ou batimentos cardíacos irregulares. Com relação ao nível de importância esta interação é classificada como moderada a grave, sendo ainda recomendado, além de se monitorar os níveis de potássio, adicionar-se ao regime terapêutico um diurético poupador de potássio (Drugs.com, Interações medicamentosas).

Um estudo realizado por Zhou et al. (2010) buscou estabelecer um modelo farmacocinético para a digoxina em pacientes chineses mais velhos. O objetivo foi fornecer uma referência para a prática clínica. Os resultados demonstraram que a administração concomitante de espironolactona afeta marcadamente a taxa de depuração da digoxina inibindo a sua excreção tubular.

Em outro trabalho Lima et al. (2008) investigaram a influência da espironolactona na insuficiência cardíaca descompensada sobre o potássio sérico. Para isso foram acompanhados pacientes hospitalizados por descompensação da insuficiência cardíaca com e sem o uso de espironolactona sendo 56 (grupo E) e 130 pacientes (grupo C), respectivamente. A incidência de hiperpotassemia foi de 10,7% no grupo E e de 5,4% no grupo C ($p=0,862$), portanto, a hiperpotassemia foi duas vezes maior, porém não significativa. A elevação da uréia foi associada à hiperpotassemia. Nesse sentido, nota-se a necessidade de mais estudos randomizados que possam efetivamente esclarecer o assunto.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XIX Jornada de Pesquisa

Kalidindi et al. 2007 realizaram uma revisão de literatura trazendo inúmeros trabalhos relacionados ao uso de fármacos bloqueadores dos receptores da aldosterona no tratamento de doenças cardíacas. Os autores identificaram vários trabalhos que relatavam os benefícios de sobrevivência com o uso de espironolactona e eplerenona em ICC e pós-infarto, demonstrando que o seu uso pode ser de grande valia para o tratamento dessas doenças.

Conclusões

O aumento de publicações sobre a utilização de fármacos diuréticos no tratamento da IC tem esclarecido muitas das suas aplicações. Os diuréticos se apresentam como uma alternativa no tratamento da IC, porém, como todo o fármaco, devem ser utilizados com cautela visto que seu uso em concomitante com outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas que expõe seus usuários a riscos. É importante ressaltar que para o uso dessa classe de medicamento se deve ainda considerar os fatores individuais que podem alterar a farmacocinética dos fármacos.

Palavras-chave: espironolactona; glicosídeos digitálicos; interações de medicamentos.

Referências bibliográficas

- LIVRO ELETRÔNICO ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Fármacos utilizados no sistema cardiovascular. Espironolactona. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/cardiovascular.html#_Toc25054664>. Acesso em: 10 abr. 2014.
- BACHMANN, C. A. et al. Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. 2ª ed. Barueri, SP: Manole, 2006. 887 p.
- BARRETTO, A. C. P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq. Bras. Cardiol, v. 79, p. 1-30, 2002 [Online]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v79s4/a01v79s4.pdf>>. Acesso em: 02 mai. 2014.
- BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol, v. 93 (1 supl.1) p. 1-71, 2009.
- CARDOSO, J. N. Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada. 2011. 105 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- CLAYTON, B. D.; STOCK, Y. N. Farmacologia na prática de enfermagem. 14ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- CORRÊA, J. C. Antibióticos no dia a dia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2010.
- DRUGS. COM. Drug Interactions Checker – for drugs, food and alcohol. Available: http://www.drugs.com/drug_interactions.php. Accessed 01 mai. 2014.
- FINKEL, R. et al. Farmacologia Ilustrada. 4ª.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 568 p.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XIX Jornada de Pesquisa

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS. Sistema web para checar interações medicamentosas. Disponível em: < <http://interacoesmedicamentosas.com.br/interacoes.php> >. Acesso em: 28 abr. 2014.

JESSUP, M. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, v. 119, p. 1977-2016, 2009.

KALIDINDI, S. R. et al. Drug Insight: aldosterone-receptor antagonists in heart failure - the journey continues. *Nature Clinical Practice*, v. 4, n.7, p. 368-378, 2007.

LIMA, M. V. et al. Hiperpotassemia na Vigência de Espironolactona em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol*, v. 91, n. 3, p. 194-199, 2008.

MONTERA, M. W. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol.*, v. 93 (3 supl.3), p. 1-65, 2009.

REYES, A. J. Diuretics in the treatment of patients who present congestive heart failure and hypertension. *Journal of Human Hypertension*, v. 16 (Suppl 1), p. 104-113, 2002.

SANTOS, P. P. et al. Aldosterone is not involved in the ventricular remodeling process induced by tobacco smoke exposure. *Cell Physiol Biochem.*, v. 30, n. 5, p. 1191-1201, 2012.

SANTOS, L. dos; TORRIANI, M. S.; BARROS, E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2013. 1120 p.

SCHRIER, R. W. et al. Therapy of heart failure. *Kidney International*, v. 57, p. 1418-1425, 2000.

STORPIRTIS, S. et al. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 489 p.

TANIGAWARA, Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Ther. Drug Monit.*, New York, v. 22, n. 1, p. 137-301, 2000.

ZHOU, X. D. et al. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 31, p. 753-758, 2010.