

**Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores
da Vasopressina o futuro do tratamento da
Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca?
Uma Revisão Bibliográfica**

Diogo Duarte Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa

maio de 2020

“Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hipernatremia na Insuficiência Cardíaca?”

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, agradeço toda a cooperação, exigência, orientação e apoio para que pudesse realizar esta dissertação da melhor forma possível.

Agradeço aos meus pais por todo o amor, apoio incondicional e paciência em todos os momentos desde o início desta etapa.

À minha família um muito obrigado pelo apoio, em especial à minha tia Alexandra e ao meu padrinho Paulo.

Aos meus amigos, que me acompanharam nesta etapa, fico grato por todo o apoio e motivação dados em todos os momentos.

Por último, agradeço à minha namorada Inês, pelo apoio, amizade e amor, em qualquer circunstância, ao longo desta etapa.

“Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hiperonatremia na Insuficiência Cardíaca?”

Resumo

Introdução: A Insuficiência Cardíaca é uma patologia crónica que nos últimos anos tem vindo a aumentar o seu impacto nas sociedades a nível global, estando intimamente relacionada com a Hiponatremia, que é considerada um fator preditor de mau prognóstico. Com esta revisão bibliográfica pretende-se perceber qual o impacto dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina na correção da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca, em comparação com as terapêuticas mais convencionais.

Métodos: Pesquisa de artigos no motor de busca Pubmed, em língua inglesa e portuguesa, sem restrição de data de publicação, utilizando os termos: “Heart failure”; “Hyponatremia”; “Selective Vasopressin Receptor Antagonists”; “Tolvaptan”.

Resultados: A interpretação da bibliografia de base demonstrou que ainda existe um certo grau de incapacidade na correção da Hiponatremia, apesar das diversas técnicas já existentes na atualidade. Os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina, nomeadamente o Tolvaptan, demonstraram ser capazes de corrigir a Hiponatremia em situações agudas, tendo demonstrado, em determinados estudos, resultados superiores comparativamente a outras técnicas como soluções salinas hipertónicas e diuréticos. No entanto, ainda não foi estabelecido qual o real impacto destes fármacos a longo prazo na Insuficiência Cardíaca.

Conclusão: Perante os resultados obtidos, os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina podem vir a desempenhar um papel com maior importância no tratamento agudo da Hiponatremia presente na Insuficiência Cardíaca, apesar das diversas terapêuticas convencionais já existentes. No entanto, é essencial promover estudos de maior duração para investigar o impacto a longo prazo destes fármacos no desenvolvimento da Insuficiência Cardíaca.

Palavras-Chave

Insuficiência Cardíaca; Hiponatremia; Tratamento; Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina; Tolvaptan.

Abstract

Introduction: Heart Failure is a chronic disease that has recently increased its impact on societies globally in recent years, being closely related to hyponatremia, which is considered a predictor of poor prognosis. This bibliographic review aims to understand the impact of Selective Vasopressin Receptor Antagonists in the correction of Hyponatremia in Heart Failure, in comparison with more conventional therapies.

Material and methods: Search and analysis of English and Portuguese articles on PubMed search engine, without publication date restriction, using the terms: “Heart failure”; “Hyponatremia”; “Selective Vasopressin receptor antagonists”; “Tolvaptan”.

Results: The interpretation of the basic bibliography demonstrated that there is still a certain degree of inability to correct Hyponatremia, despite the current techniques that already exist. Selective Vasopressin Receptor Antagonists, and in particular Tolvaptan, demonstrated to be able to correct Hyponatremia in acute situations, having demonstrated, in certain studies, superior results when compared to other techniques such as hypertonic saline solutions and diuretics. However, the real impact of these drugs in Heart Failure has not been established yet.

Conclusions: According to the obtained results, Vasopressin Receptor Antagonists may come to play a more important role in the acute treatment of Hyponatremia present in Heart Failure, despite the various conventional therapies that already exist. However, it is essential to promote longer studies to investigate the long-term impact of these drugs on the development of Heart Failure.

Keywords

Heart Failure; Hyponatremia; Treatment; Selective Vasopressin Receptor Antagonists; Tolvaptan

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Palavras-Chave.....	v
Abstract.....	vii
Keywords	vii
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xiii
Listas de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
1.1 Objetivo.....	3
2. Metodologia.....	4
3. Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca?	5
3.1 Definição de Insuficiência Cardíaca	5
3.2 Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca	7
3.3 Etiologia da Insuficiência Cardíaca.....	9
3.4 Papel da Vasopressina na Insuficiência Cardíaca.....	10
3.4.1 – Mecanismos fisiopatológicos na Insuficiência Cardíaca e na Hiponatremia....	11
3.5 Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca	12
3.5.1 Tratamentos Convencionais da Hiponatremia	14
3.6 Antagonistas Seletivos dos Recetores da vasopressina	15
3.6.1 Tolvaptan e o seu efeito na Hiponatremia e na sintomatologia	16
3.6.1.1 Konstam et al. (2007) (36)	17
3.6.1.2 Segurança do Tolvaptan.....	19
3.7 Conivaptan e restantes Antagonistas não Seletivos da Vasopressina.....	20
3.8 Tolvaptan Vs Tratamentos convencionais	21
3.9 Efeito dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina na Economia.....	24
4. Conclusão.....	25
5. Referências Bibliográficas	26

“Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca?”

Lista de figuras

Figura 1- Evolução da estimativa do número total de doentes com IC por classe da NYHA
..... 9

Lista de tabelas

Tabela 1- Classificação funcional da NYHA	6
Tabela 2- Critérios de Framingham	7
Tabela 3- Etiologia de a ICFEr e ICFRp	8
Tabela 4- Causas de Hiponatremia	13
Tabela 5 - Lista de efeitos adversos do Tolvaptan	19

“Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca?”

Listas de Acrónimos

AEM	Agência Europeia do Medicamento
AQP2	Aquaporina 2
ARV	Antagonistas dos Recetores da Vasopressina
DOSEAHF	“The Diuretic Optimization Strategies Evaluation trial”
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EPICA	“Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem”
EVEREST	“Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan”
FDA	Food and Drug Administration
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida
IC	Insuficiência Cardíaca
NYHA	New York Heart Association
SIADH	Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
V1aR	Recetor da Vasopressina 1A
V2R	Recetor da Vasopressina 2

1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca nos últimos anos demonstrou ser uma patologia transversal a nível global, afetando aproximadamente entre 25 a 26 milhões de pessoas em todo o mundo, não sendo exclusiva de países desenvolvidos ou de países em vias de desenvolvimento. (1,2)

Esta é uma doença que se encontra associada a elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade, estando também intimamente ligada a uma grande diminuição da qualidade de vida das pessoas que a manifestam. (2) Apesar do elevado desenvolvimento científico, que abrange tanto medidas terapêuticas farmacológicas, como outras medidas terapêuticas, as taxas de prevalência e de incidência desta síndrome continuam a ser extremamente significativas a nível global, pelo que na atualidade é considerada como sendo um grave problema de saúde pública. (3)

Em Portugal Continental, em 1998 foi realizado um estudo denominado de “*Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem*” (EPICA), abordado por Fonseca et al. (3) em 2018, que foi concebido de modo a que fosse possível obter uma avaliação transversal da prevalência da Insuficiência Cardíaca entre 1998 e 2000 no nosso país. Com os seus resultados foi possível perceber que a prevalência global da Insuficiência Cardíaca crónica na população adulta era aproximadamente de 4,36% (correspondendo a 264000 indivíduos em 1998), atingindo 12,67% na faixa etária dos 70-79 anos e 16,14% na faixa etária acima dos 80 anos. (3) Com base nos dados obtidos através do Censo 2011, promovido pelo Instituto Nacional de Estatística, projetou-se que em 2018 e em 2035 em termos absolutos seriam 397805 e 479921 de indivíduos afetados com Insuficiência Cardíaca, respetivamente, representando isto um aumento de 7% em 2018 e de 30% em 2035, comparativamente aos dados de 2011. (3)

A Hiponatremia é definida como a concentração de sódio (Na) $<135\text{mmol/L}$, sendo um dos distúrbios eletrolíticos mais prevalentes em doentes hospitalizados. (4) Entre 15% a 25% dos casos de descompensação aguda de Insuficiência Cardíaca apresentam Hiponatremia simultaneamente. (5,6) A Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca é considerada como um fator preditivo de mau prognóstico, estando associada a um aumento do risco de morbilidade, de hospitalização e, por último, de mortalidade, com o consequente aumento dos custos sociais e económicos associados. (6,7)

A Insuficiência Cardíaca é responsável por uma queda do débito cardíaco, o que promove uma redução na perfusão renal. Esta redução provoca um estímulo que irá

promover a ativação de barorreceptores e do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona. (8) Com o acionamento destes mecanismos ocorre a libertação de Vasopressina, a qual atua em recetores específicos que se encontram presentes nos ductos coletores renais, os Recetores da Vasopressina 2, promovendo a retenção de água, causando a Hiponatremia. (8,9). Este mecanismo, que tem como principal ator a Vasopressina, é considerado uma das principais causas do surgimento da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca.

Nos dias de hoje existem vários tratamentos para combater a Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca. Os mais usuais são a restrição de fluidos (800mL/d), os Diuréticos da Ansa e a solução salina isotónica ou hipertónica. (10,11) No entanto, existe uma percentagem elevada de doentes em que não ocorre uma correção eficaz deste desequilíbrio quando estas terapêuticas são aplicadas. (11)

Torna-se, por isso, essencial que se aplique a estes doentes um tratamento que seja capaz de corrigir de forma efetiva a Hiponatremia. (11)

Um dos tratamentos com maior potencial para atingir esse objetivo é o bloqueio dos recetores 2 da Vasopressina presentes nos ductos coletores do Rim. Este efeito é alcançado pela classe farmacológica dos Antagonistas Seletivos dos Recetores de Vasopressina, como é o caso do Tolvaptan. (10) Em vários estudos já se mostrou que esta classe farmacológica tem um impacto positivo no aumento da concentração de sódio nestes doentes, bem como em outras patologias em que é comum a Hiponatremia se manifestar, como é o caso da Ascite ou da Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SIADH). (10)

1.1 Objetivo

Com esta dissertação pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre a utilização atual dos Antagonistas Seletivos dos Recetores de Vasopressina como terapêutica específica para a Hiponatremia na IC e tentar perceber se, com base em estudos publicados, realmente serão uma terapêutica de futuro e qual o seu verdadeiro impacto na morbidade e mortalidade, que é tão alta nestes doentes.

2. Metodologia

A presente monografia baseou-se numa pesquisa bibliográfica de artigos científicos relativos a este tema constantes na base de dados “PubMed” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A pesquisa dos artigos foi realizada utilizando as palavras-chave “heart failure”, “hyponatremia”, “selective vasopressin recetor antagonist” e “tolvaptan”. Foram selecionados artigos em português e inglês sem limitações quanto à respetiva data de publicação.

Os artigos foram avaliados quanto à sua importância para o tema tendo sido incluídos ensaios clínicos, observacionais, estudos retrospectivos e meta-análises, completando-se a pesquisa através da observação de documentos de entidades científicas e da consulta das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Os artigos que não se debruçavam sobre este tema foram rejeitados.

A pesquisa bibliográfica na base de dados obteve 237 resultados de estudos. Após leitura dos títulos e resumos, 62 artigos foram considerados potencialmente elegíveis. A avaliação do texto integral desses estudos levou a incluir 38 artigos, cujas principais conclusões se encontram expostas nos capítulos seguintes.

3. Serão os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina o futuro do tratamento da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca?

3.1 Definição de Insuficiência Cardíaca

Segundo a “*American Heart Association*”, a IC é definida como sendo uma complexa Síndrome Clínica originada por modificações tanto ao nível das estruturas anatómicas como das funções. (12) Estas alterações são responsáveis por impedir que uma eficaz contração ventricular aconteça e/ou que se verifique um enchimento ventricular eficiente. (12) Por outras palavras, a IC consiste na incapacidade de o coração bombear, para as diversas partes do corpo, o sangue necessário para satisfazer as exigências metabólicas que os diversos tecidos e órgãos apresentam. (13)

A dispneia, a fadiga, a ortopneia e os edemas periféricos são sintomas que estão frequentemente presentes em doentes que manifestam IC. (13,14)

A IC também se pode manifestar sob a forma de uma exacerbação aguda, denominada de IC descompensada. Estas exacerbações são explicadas por uma mudança inesperada ou insidiosa dos sinais e sintomas da IC, para as quais é essencial por em prática medidas terapêuticas, o mais precocemente possível, de modo a corrigir estas situações. (12) Deste modo, é necessário recorrer, por vezes, ao internamento para resolver a sintomatologia associada à redução da função cardíaca mas também a sintomatologia associada a outros sistemas orgânicos, como é o caso da função renal que é frequentemente afetada durante uma IC descompensada. (12)

A IC encontra-se dividida em duas grandes classes, a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP). De acordo com as guidelines da “*American Heart Association*”, a ICFER é definida como uma fração de ejeção $\leq 40\%$, enquanto a ICFEP é definida como uma fração de ejeção $\geq 50\%$. (15) Os doentes que apresentam valores da fração de ejeção entre os 40% e 50% estão incluídos na classe da ICFEP, sendo considerados um subgrupo borderline. (15)

Os sintomas e a capacidade física dos doentes para desempenhar determinadas atividades da vida diária servem de base para a “*Classificação Funcional da New York Heart Association*” (NYHA), permitindo avaliar a gravidade clínica desta síndrome. (13) Esta classificação é dividida em 4 classes, como está explícito na tabela 1. (16)

Tabela 1- Classificação funcional da NYHA (16)

Classe	Gravidade da sintomatologia e atividade física.
I	Sem limitação da prática de exercício físico; Atividade física normal não causa fadiga, dispneia ou palpitações.
II	Apresentam ligeira limitação da prática de exercício físico; Encontram-se confortáveis em repouso; Atividade física normal causa fadiga, dispneia ou palpitações.
III	Apresentam marcada limitação da prática de exercício físico; Encontram-se confortáveis em repouso; Atividade física inferior à normal causa fadiga, dispneia ou palpitações.
IV	Incapaz de executar qualquer tipo de atividade física sem apresentar desconforto; Sintomatologia presente em repouso e exacerbada com qualquer atividade física.

Um dos utensílios utilizados como base para o diagnóstico da IC são os Critérios de Framingham. (13) Os constituintes destes critérios são a sintomatologia e os sinais clínicos específicos manifestados pelo doente, sendo divididos em critérios Major e Minor. (13) Para que o diagnóstico seja concretizado é necessário que no mínimo 2 critérios major, ou 1 critério major acompanhado de 2 critérios minor estejam presentes. Os critérios major e minor dos Critérios de Framingham encontram-se explícitos na tabela 2. (17)

Tabela 2- Critérios de Framingham (17)

Critérios major:	Critérios minor:
1. Dispneia Paroxística Noturna	1. Edema do tornozelo bilateral
2. Crepitações basais (>10cm acima das bases pulmonares)	2. Dispneia na atividade física diária
3. 3º som cardíaco	3. Taquicardia (>120 bpm)
4. Aumento da pressão venosa central (>12cmH ₂ O na aurícula direita)	4. Tosse noturna
5. Distensão da veia jugular	5. Hepatoesplenomegália
6. Edema pulmonar agudo	6. Efusão pleural
7. Refluxo h�pato-jugular	7. Descida da capacidade vital em aproximadamente um terço do máximo
8. Perda de peso maior a 4,5kg em 5 dias em resposta ao tratamento	

3.2 Epidemiologia da Insuficiência Card cia

Na atualidade, a IC tem-se tornando num grande problema ao nível da Saúde Pública mundial, com cada vez maior preponderância, afetando mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo. (12) Nos países desenvolvidos, aproximadamente 2% da popula o adulta   portadora desta Síndrome, atingindo nas faixas etárias superiores aos 70 anos uma percentagem que ultrapassa os 10%. (3,14) Um quinto da popula o ocidental está em risco de vir a desenvolver esta síndrome. (13)

  expectável que o impacto que a IC tem nas sociedades venha a aumentar nos próximos anos de forma significativa. O desenvolvimento da medicina permitiu um aumento da esperança média de vida da popula o em geral, bem como um aumento da sobrevivência dos doentes com doença card cia. Estes dois fatores, aliados ao envelhecimento da popula o, que se tem constatado nas sociedades ocidentais, fizeram com que o fardo da IC sobre as sociedades seja cada vez mais imponente na atualidade, colocando sobre os sistemas públicos de saúde uma elevada sobrecarga, devido às taxas de morbidade, de mortalidade e de internamento cada vez mais expressivas e com as consequências sociais e econ micas inerentes. (3,13)

Como referido previamente, a IC encontra-se dividida em duas grandes classes, a ICFEr e a ICFEp, sendo que a ICFEr representa aproximadamente 50% dos diagnósticos

efetuados. (13) Do ponto de vista epidemiológico existem algumas variações entre estas duas classes. Por exemplo, mulheres idosas com Fibrilhação Auricular concomitante são mais suscetíveis de desenvolver uma ICFeP. (13) A própria etiologia pode diferir entre estas duas classes, como está demonstrado na tabela 3. (18)

Tabela 3- Etiologia de a ICFeR e ICFeP (18)

ICFeR	ICFeP
Doença arterial coronária	Doença arterial coronária
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
Hipertensão arterial	Hipertensão arterial
Doença Valvular Cardíaca	Doença Valvular Cardíaca
Arritmia	Cardiomiopatia hipertrófica
Doenças inflamatórias	Cardiomiopatia restritiva
Cardiomiopatia peri-parto	Pericardite constritiva
Doença cardíaca congénita	

Aliada a uma elevada taxa de mortalidade anual (aproximadamente 10%), a IC é uma doença crónica com evolução gradual. (13) Relativamente às causas de morte nestes doentes, a Síndrome de Morte Súbita e a constante hipoperfusão dos órgãos e tecidos, são as principais responsáveis por estes valores de mortalidade. (13)

A coexistência de outras patologias, como são os casos da hipercolesterolemia, da insuficiência renal e da hipertensão arterial, encontra-se intimamente relacionada com o mau prognóstico desta Síndrome, que apresenta uma elevada taxa de mortalidade aos 5 anos após ser diagnosticada, apesar de nos últimos anos se ter verificado uma grande evolução das estratégias terapêuticas. (13) Fatores como a regurgitação valvular, arritmias ventriculares, classes elevadas na Classificação Funcional da NYHA, valores elevados do NT-proBNP e a Hiponatremia são outros fatores a ter em conta de modo a estabelecer um prognóstico mais fundamentado para esta Síndrome. (13)

Relativamente a Portugal, em 1998 realizou-se o estudo denominado “EPICA”, que foi concebido para perceber qual a prevalência da IC crónica em Portugal continental, sendo abordado por Fonseca et al. (3) em 2018. Neste estudo chegou-se à conclusão que a prevalência da IC na população portuguesa era de 4,36%, sendo que na altura isto representava aproximadamente 264000 indivíduos com IC crónica. (3)

No estudo Fonseca et al. (3), de 2018, projetou-se que para o ano de 2018 em Portugal existissem 397805 pessoas com esta Síndrome, representando assim um aumento de 7% comparativamente ao ano de 2011, sendo que estes valores terão sempre a tendência de aumentar no futuro, como é perceptível na Figura 1, estando divididos pela sua classe da NYHA. (19)

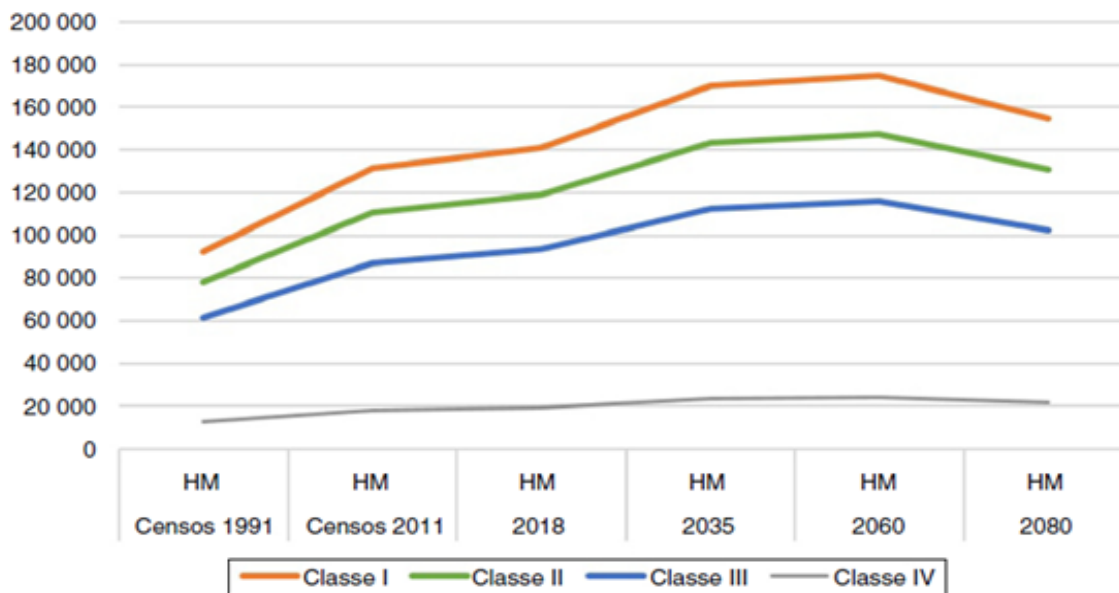


Figura 1- Evolução da estimativa do número total de doentes com IC por classe da NYHA (19)

3.3 Etiologia da Insuficiência Cardíaca

Do ponto de vista etiológico, a IC pode apresentar diversas origens, desde alterações estruturais, genéticas e até mesmo causas sistémicas. (15) É importante estabelecer que, na grande maioria dos casos, o surgimento da IC num doente não é causado exclusivamente por uma única patologia, bem pelo contrário, costuma ocorrer uma atuação sinérgica entre várias de modo a contribuir para o aparecimento desta. (15)

Segundo o “*Global Burden of Disease Study*”, realçado no estudo realizado por Ziaeeian et al. (15) em 2016, existe um grande número de etiologias responsáveis pelo aparecimento da IC, no entanto mais de 66% das causas podem ser divididas em 4 grandes patologias:

- Hipertensão Arterial
- Doença Cardíaca Isquémica
- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)
- Doença Cardíaca Reumática (15)

Apesar destas 4 grandes patologias serem as principais responsáveis por provocar a IC, as etiologias subjacentes podem variar consideravelmente entre países desenvolvidos e países em vias de desenvolvimento, sendo que nos países desenvolvidos a doença Isquémica Cardíaca e a DPOC são as que mais se encontram associadas, enquanto a Hipertensão Arterial, a Doença Cardíaca Reumática, Cardiomiopatias e Miocardite são as principais etiologias verificadas nos países em vias de desenvolvimento. (15)

Outra patologia que, na atualidade, tem vindo a demonstrar uma grande influência no desenvolvimento da IC é a Diabetes Mellitus, sendo considerada um dos principais fatores de risco juntamente com os previamente referidos. (12)

3.4 Papel da Vasopressina na Insuficiência Cardíaca

A Vasopressina é uma hormona neuroendócrina que é produzida no Hipotálamo e armazenado em vesículas na Neuro-hipófise. Esta será posteriormente libertada na corrente sanguínea. (1,8) Esta secreção, em condições fisiológicas normais, ocorre em consequência de diversos fatores, como a elevação da osmolaridade plasmática do sódio, a redução do volume total, estímulos por parte dos barorreceptores (como redução do débito cardíaco, distensão da aurícula esquerda e hipoxia) e a ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). (8,10,20,21) Em suma, existem dois grandes mecanismos reguladores da secreção da vasopressina que são os estímulos osmóticos e os estímulos não-osmóticos.

A ação desempenhada pela vasopressina ocorre a partir de ativação de 3 recetores:

- V1a: encontram-se na vasculatura periférica e miocárdio, causando vasoconstrição e contratilidade cardíaca, respetivamente (8,10)
- V1b: presente na Hipófise Anterior e é responsável pela libertação de ACTH (8,10)
- V2: presente no ducto coletor renal e cuja função se resume à retenção de água. (8,10)

O aumento da síntese de colagénio e de TGF- β , resultante de estimulação desmedida dos V1aR por parte da Vasopressina pode ser responsável pelo surgimento de hipertrofia e fibrose cardíaca. (22) Estas alterações estruturais do coração implicam uma disfunção devido à redução da sua contratilidade cardíaca. (22)

Relativamente aos V2R, que se localizam, principalmente, nos ductos coletores renais, quando estimulados implicam a ativação da Adenilato Ciclase e formação do AMPc. (21,22) Este mecanismo é responsável pela ativação da Proteína Quinase A e pela fosforilação da aquaporina 2 (AQP2). (21,22) A intermediação da sinalização celular promovida pela Vasopressina, com intuito de executar a translocação das AQP2, passando das membranas das vesículas citoplasmáticas para a membrana plasmática apical, incrementando assim o seu número na membrana apical dos ductos coletores, é da responsabilidade da Proteína Quinase A funcional. (21,22) Sem a fosforilação das AQP2, previamente referida, este processo fisiológico não se desenrola. (21,22)

Para além deste processo, o controlo do número de canais de água AQP2 nos ductos coletores renais também é da responsabilidade da Vasopressina, e com a ativação destes canais ocorre uma retenção de água livre de eletrólitos, retificando o volume homeostático e causando uma descida da osmolaridade plasmática. (15,21,22)

3.4.1 – Mecanismos fisiopatológicos na Insuficiência Cardíaca e na Hiponatremia

Complexos sistemas neuro-hormonais são ativados na IC com intuito de fazer face a esta, no entanto estes mecanismos são responsáveis pela deterioração progressiva da função cardíaca a longo prazo. (8)

Um dos mecanismos com maior preponderância nesta deterioração é a regulação não-osmótica da Vasopressina, sobretudo nas fases mais tardias da IC. (8) Perante a diminuição do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão renal, tal como se verifica na IC, com conseqüente ativação dos barorreceptores e do SRAA, ocorre um aumento dos valores de Vasopressina nas pessoas com esta patologia. (8,22) O objetivo deste aumento da secreção da Vasopressina é, através da retenção de água livre a nível renal, salvaguardar o débito cardíaco e o volume circulante. (8,20,22,23) Nestes doentes com a progressão da doença, a secreção da Vasopressina começa a desregular-se, e devido à sua capacidade de se ligar aos V2R, será promovida uma retenção descontrolada de água a nível renal, no entanto, o sódio continuará a ser excretado na urina, causando uma Hiponatremia Hipervolémica (10,20)

3.5 Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca

A Hiponatremia é um dos distúrbios eletrolíticos mais comuns e encontra-se intimamente relacionado com IC em estadios mais avançados, estando presente em cerca de 20% dos doentes com IC. (23,24) A Hiponatremia é definida como os níveis plasmáticos de sódio inferiores a 135mmol/L. (24)

Este desequilíbrio eletrolítico está estabelecido como um fator preditor de mau prognóstico, por isso encontra-se associado a um aumento do risco de mortalidade, morbidade e de internamento hospitalar. (7,25) Nos doentes que no momento do internamento apresentaram valores de sódio inferiores a 135 mmol/L, a duração do mesmo era superior quando comparado com os que apresentaram valores de sódio dentro dos parâmetros normais. (25) O mesmo foi verificado na mortalidade intra-hospitalar, sendo o grupo de doente com valores de sódio inferiores a 135 mmol/L aquele que apresentou maior taxa de mortalidade. (21)

Uma estimulação não controlada do SRAA com conseqüente secreção da vasopressina é um mecanismo que tem um papel preponderante no desenvolvimento da Hiponatremia em doente com IC. (22)

A Hiponatremia é usualmente dividida em três categorias, nomeadamente a Hiponatremia Hipovolémica, a Hiponatremia Euvolémica e a Hiponatremia Hipervolémica, sendo esta última aquela que está mais fortemente associada à IC. (22,26)

A Hiponatremia Hipovolémica consiste na redução do volume total de água no corpo, bem como a quantidade total de sódio, no entanto a descida dos valores do sódio é superior à descida da quantidade total de água. (22,26) Isto pode surgir devido a causas extra-renais, como é o caso de perdas gastrointestinais, e por causas renais devido ao uso de diuréticos e por nefropatia com perda de eletrólitos. (22,26)

Relativamente à Hiponatremia Euvolémica, que se encontra sobretudo associada à SIHAD, apresenta valores de vasopressina elevados, no entanto o volume extracelular encontra-se normal. (22,26)

A Hiponatremia Hipervolémica surge pelo aumento do volume extracelular. (26) Estímulos não-osmóticos sobre o hipotálamo desempenham um papel de grande importância na patogénese desta categoria. (26) A vasopressina, produzida nas células neuroendócrinas do Núcleo Supra-Aórtico e do Núcleo Paraventricular do Hipotálamo, é secretada em casos de aumento da osmolaridade plasmática, como ocorre em situações de desidratação, no entanto, alterações hemodinâmicas também podem ser responsáveis pela

sua secreção. (26) Dentro do grande grupo de alterações hemodinâmicas estão incluídas todas as situações que derivam da diminuição da perfusão arterial crónica, que leva a uma redução do volume circulante efetivo. (26) Esta última situação é responsável pela secreção não-osmótica da vasopressina, e ocorre tradicionalmente na IC e na cirrose hepática. (26) Devido à hipoperfusão arterial detetada pelos barorreceptores presentes no arco aórtico, nas artérias carótídeas e nas arteríolas renais eferentes, é activado o SRAA, pelo SNS, juntamente com o mecanismo não-osmótico da Vasopressina. (26) Na tabela 4 encontram-se algumas etiologias responsáveis pelo surgimento das diversas categorias de Hiponatremia. (27)

Tabela 4- Causas de Hiponatremia (27)

Hiponatremia Hipovolémica	Hiponatremia Euvolémica	Hiponatremia Hipervolémica
<ul style="list-style-type: none"> • Perda para o terceiro espaço • Pancreatite • Peritonite • Obstrução da bexiga • Rabdomiólise • Queimaduras 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos, especialmente os Tiazídicos 	<ul style="list-style-type: none"> • IC
<p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarreia • Vômitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotireoidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose hepática
<p>Perdas renais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diurese osmótica • Diuréticos • Deficiência mineralocorticoide • Nefropatia com perda de eletrólitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência de glicocorticóides 	
	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Polidipsia primária 	

O estado de hemodiluição resultante da ativação destes dois mecanismos, com a atuação da vasopressina nos V2R nos ductos coletores renais impedindo que ocorra a excreção de água livre de eletrólitos, são os grandes responsáveis pelo aparecimento da Hiponatremia. (26)

Perante estes dados é perceptível que a Hiponatremia na IC é um complexo processo para o qual contribui um grande número de alterações neuro-hormonais. (22) No entanto,

outras etiologias podem ser responsáveis pelo surgimento da Hiponatremia na IC, como é o caso dos diuréticos aplicados no tratamento da IC e a restrição dietética. (22,26)

Nos doentes com IC, a Hiponatremia costuma ser uma alteração crónica e gradual. (8,28) Por ser uma alteração que ocorre de forma gradual, na maior parte dos casos, costuma ser assintomática ou apresentar manifestações clínicas muito subtis, no entanto pode estar associada a alterações cognitivas e da marcha quando de forma abrupta. (22,28) Por sua vez, as náuseas são uma manifestação comum, quando a concentração plasmática de sódio desce para valores inferiores a 125 mmol/L. (22,26) Já as dores de cabeça e letargia é comum serem manifestadas pelos doentes, quando estes apresentam valores compreendidos entre 115 e 120 mmol/L. (22,26) A ocorrência de convulsões ou, em último caso, do estado comatoso é possível quando os valores de sódio no plasma são inferiores 115 mmol/L. (22,26) O grau de ativação dos sistemas neuro-hormonais é interpretado pela severidade da Hiponatremia. (8)

3.5.1 Tratamentos Convencionais da Hiponatremia

Como já referido, a Hiponatremia na IC é uma alteração crónica, que se vai desenvolvendo, maioritariamente, de forma gradual. (22) Quando a Hiponatremia ocorre de forma súbita (<48h), o risco de convulsões e de insuficiência respiratória está aumentado, podendo dar aso uma deterioração do estado de consciência. (22)

Quando os diuréticos Tiazídicos, utilizados num doente com IC, são responsáveis pelo aparecimento da Hiponatremia, com valores superiores a 125 mmol/L, e este não manifesta qualquer forma de sintomatologia, costuma ser suficiente a suspensão do fármaco juntamente com a correção do sódio. (26) Em doentes que estejam medicados com diuréticos ou que apresentem hipocaliemia, má nutrição ou cirrose hepática num estado avançado é de extrema importância que a correção não seja efetuada de forma muito rápida, pois existe o risco de causar a Síndrome de Desmielinização Osmótica, sendo que a principal manifestação é a Mielinólise Central da Ponte. (22) Esta complicação pode não se manifestar imediatamente após a correção da Hiponatremia, podendo-se apresentar sob a forma de diplopia, disartria, síndrome do “locked-in” ou parésia.

Na presença de uma Hiponatremia Hipervolémica num doente com IC, a restrição hídrica (500-1000ml/24h) não é o tratamento mais indicado porque, para além de não conseguir corrigir o desequilíbrio eletrolítico num grande número de vezes, também não é

facilmente tolerado pelos doentes, aliado a uma lentidão na produção de resultados clínicos. (26) Nestes casos existe a possibilidade de se aplicar uma solução salina hipertónica a 3%, no entanto é essencial que este procedimento seja altamente controlado de modo a evitar uma correção demasiado rápida do défice de sódio, ao ponto de causar a Síndrome de Desmielinização Osmótica. (26)

Outra hipótese para fazer face a uma Hiponatremia Hipervolémica é promover a excreção de água livre de eletrólitos de modo a restaurar as concentrações plasmáticas de sódio para valores normais. Isto pode ser atingido através de um diurético de ansa, que é um medicamento facilmente acessível e economicamente viável, juntamente com a Acetazolamida (inibidor da anidrase carbónica), que é responsável por uma reabsorção tubular de sódio mínima na mácula densa e aumento do fluxo ao longo de todo o nefrónio distal. (22)

Por último, uma hipótese terapêutica que nos últimos anos tem vindo a ganhar cada vez mais espaço no tratamento da Hiponatremia nos doentes com IC é a utilização dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina. Esta é uma classe de medicamentos conhecida pela sua eficácia e segurança. (26)

3.6 Antagonistas Seletivos dos Recetores da vasopressina

Apesar de a grande maioria dos doentes, que apresentam Hiponatremia na IC, ser alvo dos tratamentos convencionais para fazer face a esta alteração, como é o caso da restrição hídrica e do uso de diuréticos de ansa, nem todos os doentes apresentam os outcomes desejados com estes. (29) As limitações que estas terapêuticas convencionais apresentam levaram a que existisse a necessidade de desenvolver novas táticas para as complementar, de modo a evoluir o tratamento da Hiponatremia na IC. (29)

Na IC verifica-se uma diminuição da perfusão arterial, o que estimula a secreção não-osmótica da vasopressina, causando uma retenção inapropriada de água no ductos coletores renais, resultante da ativação dos recetores V₂ da vasopressina (V₂R). (29) Esta retenção inapropriada de água é a responsável por sintomas de congestão, bem como por distúrbios eletrolíticos, como é o caso da Hiponatremia. (29) Neste contexto, surgiu um grupo de fármacos que foi desenvolvido para bloquear a atuação da vasopressina nos seus vários recetores, um dos quais os V₂R que se encontram nos ductos coletores renais, causando assim um efeito de diurese, sendo denominados de Antagonistas dos Recetores de Vasopressina (ARV). (29)

Os ARV encontram-se divididos em duas categorias consoante os recetores da vasopressina em que atuam. (26) A primeira categoria tem o nome de Antagonistas Seletivos dos Recetores de Vasopressina, por atuarem exclusivamente nos V₂R, que estão presentes nos ductos coletores renais. (26) É nesta categoria que estão inseridos o Tolvaptan (o principal fármaco), o Lixivaptan e o Satavaptan. (26) A outra categoria consiste nos Antagonistas não Seletivos dos Recetores de Vasopressina, já que atuam tanto nos V₁R como nos V₂R, sendo o Conivaptan o fármaco de maior importância dentro desta categoria. (26)

3.6.1 Tolvaptan e o seu efeito na Hiponatremia e na sintomatologia

O Tolvaptan é um Antagonista Seletivo dos Recetores de Vasopressina oral, cuja principal função é impedir a ativação do sistema da aquaporina, que ocorre por ligação da Vasopressina aos V₂R, incapacitando assim o rim de reabsorver água. (30) Este bloqueio da capacidade de reabsorver água por parte do rim faz com que a sua excreção seja livre de eletrólitos, permitindo deste modo que seja possível a correção da Hiponatremia, já que o mecanismo bloqueado pelo fármaco é um dos principais responsáveis pelo surgimento deste desequilíbrio. (30) Sendo o Tolvaptan um agente aquarético, costuma ser eficaz quando aplicado em doentes com IC refratária, que já foram expostos a altas doses de diuréticos, aliviando assim determinada sintomatologia, como é o caso dos edemas e da congestão, que são constatados frequentemente nestes doentes. (31) No entanto ainda não foram esclarecidos os seus efeitos a longo prazo. (22)

Nos Estados Unidos da América, o Tolvaptan encontra-se aprovado pela FDA para o tratamento da Hiponatremia Euvolémica (referente à SIADH) e da Hiponatremia Hipervolémica, causada pela IC. (9,10) Os estudos realizados por Schrier et al. (2006) (32) e Berl et al. (2010) (33) demonstraram que o Tolvaptan é capaz de promover o aumento da concentração de sódio nos doentes com IC. (9,10) Nestes ensaios clínicos, ao comparar-se o efeito do Tolvaptan com o placebo demonstrou-se que a concentração plasmática de sódio aumentou no 4.º e 30.º dia de tratamento nos doentes medicados com o Tolvaptan, no entanto a longo prazo a eficácia deste fármaco permaneceu uma incógnita, muito por culpa do tempo de follow-up ter sido reduzido nestes estudos. (9,10, 32, 33) Em suma, os efeitos desta classe farmacológica nestes doentes têm sido avaliados, na sua grande maioria, em ensaios clínicos de curta duração, como é o caso do Schrier et al. (32) de 2006, o que dificulta a interpretação do impacto destes a longo prazo. (20)

Na Europa encontra-se aprovado pela AEM desde 2009. (34)

Em diversos estudos realizados foi comprovada a capacidade do Tolvaptan para melhorar a sintomatologia típica da IC, como é o caso da dispneia e do edema, mas também para reduzir o número de dias de internamento e a taxa de mortalidade intra-hospitalar, quando aplicado precocemente. (35)

3.6.1.1 Konstam et al. (2007) (36)

Entre Outubro de 2003 e fevereiro de 2006 procedeu-se à realização do estudo concebido por Konstam et al. (36) denominado de “*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*” (*EVEREST*). O “*EVEREST*” é um dos poucos estudos, até hoje realizados, que se debruçou sobre a avaliação dos efeitos dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina, tanto a curto como a longo prazo, em doentes internados por uma descompensação aguda da Insuficiência Cardíaca. (26,36) A avaliação a curto prazo neste estudo consistia na pesquisa de sinais e sintomas no 7º dia de internamento ou quando da alta, caso esta ocorresse antes do 7º dia. (20,36) O acompanhamento a longo prazo foi realizado com o intuito de analisar a morbilidade e a mortalidade, sendo que em média o acompanhamento durou cerca 9,9 meses. (20,36) No estudo *EVEREST* foram incluídos, no total, 4133 doentes randomizados em 359 centros especializados, localizados em 20 países nas datas supracitadas. Dos 4133 doentes, foi atribuído a 2072 doentes o Tolvaptan, aos restantes foi atribuído o placebo. No entanto, apenas 8% dos abrangidos neste estudo apresentaram Hiponatremia. Diuréticos, Beta-Bloqueantes e Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina eram utilizados pela grande maioria dos doentes incluídos neste estudo como terapêuticas convencionais para a IC. (36)

Apesar de a duração do acompanhamento a longo prazo não ter sido, possivelmente, a duração necessária e a mais apropriada para interpretar os reais efeitos do Tolvaptan relativamente à morbilidade e à mortalidade, foi possível, através dos resultados obtidos, perceber-se que esta terapêutica não teve qualquer impacto, quer positivo quer negativo, na mortalidade bem como nas taxas de internamento por descompensação da doença de base. (36) Para além de perceber qual o real impacto do Tolvaptan a longo prazo na IC, o outro grande objetivo do estudo “*EVEREST*” era avaliar tanto a influência do Tolvaptan na resolução ou melhoria da sintomatologia, como o efeito do mesmo na resolução da Hiponatremia. (36) Neste aspeto constatou-se que o Tolvaptan desempenhou um papel positivo na correção da Hiponatremia bem como no alívio da dispneia, dos edemas e na redução do peso corporal, sem que ocorresse uma deterioração

da função renal. (36) Os doentes que apresentaram hiponatremia, quando medicados com o Tolpatan, manifestaram um aumento de 5,49 mEq/L no momento da alta ou ao 7º dia de internamento, comparativamente ao ligeiro aumento de 1,85mEq/L verificado no grupo medicado com o placebo nos mesmos momentos. (36) Com este fármaco foi possível aumentar e até mesmo corrigir a Hiponatremia sem que ocorresse em simultâneo uma hipocaliemia. (36) Nos doentes medicados com o Tolvaptan com IC estável, comparando com os que utilizavam Furosemida, verificou-se que existiu um aumento da excreção urinária sem comprometer a função renal. (36) Uma redução da concentração de ureia plasmática foi conseguida também durante o tratamento com o Tolvaptan, já que ocorreu a preservação da função renal. (36)

Os resultados obtidos neste estudo foram similares a outros estudos que apenas avaliaram os efeitos do Tolvaptan num curto período de tempo. (36) Estes resultados permitiram perceber que os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina podem ser uma terapêutica segura e útil para o alívio da sintomatologia e da correção da Hiponatremia em situações de descompensação aguda da IC. (36)

Apesar dos resultados supracitados, referentes ao acompanhamento a curto prazo, neste estudo não se constatou qualquer benefício na utilização a longo prazo dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina. (36) Esta conclusão foi obtida por não existirem alterações provocadas pelo Tolvaptan tanto ao nível da mortalidade como das taxas de internamento por agudizações da IC, ou seja, não teve qualquer impacto na progressão da doença de base. (36) Apesar de se ter verificado, como já foi afirmado anteriormente, a subida dos valores de sódio no plasma em doentes que apresentavam valores basais inferiores a <134 mEq/L, apenas 8% da população analisada neste ensaio apresentava esta característica, permite-nos perceber que neste segmento populacional a utilização do Tolvaptan pode ser ainda de maior utilidade, quer a longo prazo quer em situações agudas. (36)

Em relação à segurança, 89% dos doentes medicados com o Tolvaptan manifestaram efeitos adversos, um valor ligeiramente superior ao que foi verificado nos doentes medicados com o placebo. Estes efeitos adversos causaram a descontinuação do Tolvaptan em 6,5% dos doentes a que foi atribuído, em comparação aos 5,5% verificados no grupo medicado com o placebo. (36)

Em suma, é fundamental que mais ensaios clínicos sejam realizados, com duração superior a este, de modo a poder existir um acompanhamento mais prolongado dos doentes. Para além disto, é essencial que a população se restringisse apenas a doentes com Hiponatremia de modo a perceber qual o real impacto nesta fração. (36).

3.6.1.2 Segurança do Tolvaptan

O Tolvaptan é um fármaco considerado seguro nos diversos estudos já realizados. Em relação aos efeitos adversos, os mais comuns costumam ser a sede, a xerostomia e o aumento exagerado da concentração plasmática de sódio causando Hipernatremia. (37) É importante que durante o tratamento com Tolvaptan se averigúe as concentrações plasmáticas de sódio regularmente, bem como a capacidade dos doentes sentirem sede. Quando os valores de sódio plasmático se apresentam superiores a 142mEq/L ou quando aplicado na população geriátrica com idade superior a 80 anos, existe um risco superior de se desenvolver Hipernatremia. Portanto, é de extrema importância detetar as populações com fatores de risco de desenvolver Hipernatremia, de modo a implementar o início da terapêutica com doses mais baixas deste fármaco e realizar um controlo exaustivo das concentrações plasmáticas de sódio, mas também de qualquer sintomatologia que possa estar associada a um aumento dos níveis de sódio. (35)

A rápida correção do sódio também pode ocorrer, pelo que é essencial ter um cuidado redobrado de modo a evitar a ocorrência da Síndrome de Desmielinização Osmótica. (34)

Apesar dos efeitos adversos supracitados serem os mais frequentes, existe um variado leque de ocorrências relacionadas com a toma deste fármaco, que se encontram descritas na tabela 5. (26,34)

Tabela 5 - Lista de efeitos adversos do Tolvaptan (26,34)

Sistema afetado:	Frequência e manifestação:
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Comum: Polidipsia, desidratação, hipercaliemia, hiperglicemia, Hipernatremia, hiperuricemia e diminuição do aptite.
Distúrbios do SNC	Comum: Cefaleias e tonturas Incomum: disgeusia.
Distúrbios do Sistema Cardiovascular	Comum: hipotensão ortostática.
Distúrbios Gastrointestinais	Comum: náuseas, obstipação, xerostomia, diarreia, obstipação e Doença do Refluxo Gastroesofágico.
Distúrbios Nefrológicos e Urinários	Comum: poliúria, nictúria e polaquiúria.
Distúrbios sistémicos	Comum: sede, fadiga, astenia e pirexia.

Nos doentes que apresentam alterações ligeiras ou moderadas da função renal e/ou da função hepática não é necessário promover um ajuste da dose do Tolvaptan. (34) No entanto, o Tolvaptan encontra-se associado ao surgimento de lesões hepáticas e aumento das transaminases, apresentando melhoria após a sua suspensão, sendo essencial um acompanhamento rigoroso destes doentes, principalmente quando manifestam sintomas que possam significar uma lesão hepática. (34)

Quando os doentes se encontram medicados com inibidores potentes do CYP3A é necessário proceder a uma utilização cuidadosa do Tolvaptan, já que existe um aumento da sua concentração. (34) Quando é utilizado um indutor desta enzima verifica-se uma redução efetiva da concentração máxima deste fármaco, pelo que se deve impedir a utilização simultânea de medicamentos com estas características, como a Rifampicina, sempre que se utilizar o Tolvaptan. (34)

Como os fármacos em geral, o Tolvaptan apresenta também contra-indicações à sua utilização, nomeadamente Hiponatremia Hipovolémica, hipersensibilidade à substância ativa, depleção de volume, Hipernatremia, doentes que não conseguem ter percepção da sede, anúria, gravidez e aleitamento. Na idade pediátrica, a sua utilização não está indicada. (34)

3.7 Conivaptan e restantes Antagonistas não Seletivos da Vasopressina

O Conivaptan é um agente intravenoso com a capacidade inativar os V1aR e V2R. Esta capacidade de bloquear dois recetores da Vasopressina torna-o num Antagonista Não Seletivo dos Recetores da Vasopressina. (8-10) Foi aprovado pela FDA tanto para o tratamento intra-hospitalar da Hiponatremia Euvolémica como da Hiponatremia Hipervolémica. (8,10) Para os recetores em causa, este fármaco apresenta uma afinidade de ligação de 10:1. (10) Como os V1aR se encontram na vasculatura periférica e no miocárdio, a sua ativação causa vasoconstrição e aumento da contratilidade cardíaca, respetivamente. Com a ação inibidora do Conivaptan nestes recetores, consegue-se implementar uma redução na pré-carga e pós-carga cardíaca. (8-10) O remodelling cardíaco e a hipertrofia cardíaca, que usualmente surgem nos doentes com IC, sofrem efeitos positivos pelo bloqueio destes recetores, conferindo outra vantagem à utilização do Conivaptan. (8-10)

No estudo clínico realizado por Udelson et al. (38), em 2001, que envolveu no total 142 doentes, que apresentavam uma IC sintomática que na Classificação Funcional da NYHA se encontravam entre a classe III e IV, demonstrou que o Conivaptan é capaz de induzir diurese sem que existisse alguma alteração ao nível da Pressão Arterial e do ritmo cardíaco.

Como o Conivaptan também tem a capacidade de inibir os V2R, o efeito causado pelo Tolvaptan nos ductos coletores renais promovendo uma excreção de água livre, também é verificado no Conivaptan. Portanto este fármaco também tem a capacidade de aumentar as concentrações plasmáticas de sódio. (8-10)

No entanto, o bloqueio dos V1aR pode ser responsável por uma descida da pressão arterial e um aumento do risco de hemorragia, portanto é essencial que uma atenção especial seja prestada a doentes que apresentem, habitualmente, valores tensionais baixos. (8-10)

3.8 Tolvaptan Vs Tratamentos convencionais

Quando a Hiponatremia, resultante do excesso de volume, está presente em simultâneo com a IC, torna o seu tratamento um problema difícil de ser superado com sucesso. (39)

Os Tratamentos Convencionais, como são os casos da restrição hídrica e dos Diuréticos de Ansa e Tiazídicos, continuam a ser os mais utilizados na atualidade, para tentar corrigir a Hiponatremia na IC. Estas terapêuticas, normalmente, são capazes de promover uma melhoria na dispneia, bem como uma redução da pressão de enchimento ventricular nos doentes que apresentam agudização da IC. (29) No trabalho realizado por Felker et al. (29) abordou-se o estudo “*The Diuretic Optimization Strategies Evaluation trial*” (“DOSEAHF”) no qual estes feitos estiveram intimamente relacionados com a dose do diurético usado, tendo-se verificado que quanto maior a dose usada melhor foram os resultados alcançados.

Apesar dos resultados do ensaio clínico “DOSEAHF”, os diuréticos de ansa, utilizados com o intuito de controlar o excesso de volume presente nestes doentes, são responsáveis por provocar uma urina isotónica, ou seja, caso não se aplique uma restrição hídrica eficaz, as concentrações plasmáticas sódio podem não ser corrigidas, aliás, podem chegar a diminuir e conseqüentemente agravar a Hiponatremia pré-existente. Outro fator negativo que sobressai na utilização de diuréticos, principalmente nos diuréticos de ansa e

os diuréticos tiazídicos, é a possibilidade de estes fármacos causarem distúrbios eletrolíticos e alteração da função renal, motivando o surgimento de ocorrências que impliquem a necessidade de internamento para a sua resolução e aumentando o risco de morte. (40) Dentro desta classe farmacológica, os Diuréticos Tiazídicos são os que mais intimamente estão ligados ao desenvolvimento de Hiponatremia intra-hospitalar, bem como ao aumento do risco de mortalidade por diversas causas, incluindo por morte cardíaca, tendo estes factos sido verificados no estudo realizado por Yamazoe M et al. (41). Este estudo explica que umas das possíveis razões para o aumento do risco de mortalidade é a Hiponatremia, que é usualmente um efeito adverso que surge com a utilização destes fármacos, e como já foi referido anteriormente, quer a Hiponatremia adquirida no internamento quer a que foi desenvolvida previamente, é um preditor negativo do desenrolar da IC. (41) Uma razão plausível para o desenvolvimento da Hiponatremia é a incapacidade dos diuréticos Tiazídicos interferirem na ação da Vasopressina nos ductos coletores renais, ou seja não têm qualquer capacidade de bloquear a ligação da Vasopressina aos seus recetores, e deste modo não conseguem impedir a retenção de água, já que também apenas atuam no túbulo distal. (41) Também existe a possibilidade da ativação do SRAA, por ação dos diuréticos, ter um papel no aumento do risco de mortalidade nas pessoas com IC, já que este mecanismo estimula a produção de citocinas inflamatórias e o surgimento de fibrose cardíaca, bem como uma ativação neuro-hormonal que acaba por provocar secreção da Vasopressina, desempenhando assim o seu papel na origem da Hiponatremia. (41)

Em comparação, o Tolvaptan é considerado um fármaco seguro, sem repercussões negativas ao nível da evolução da IC, bem pelo contrário, em vários estudos têm vindo a demonstrar que o Tolvaptan e os restantes Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina no geral são capaz de corrigir a Hiponatremia para os valores alvo, redução do número de dias de internamento e da mortalidade intra-hospitalar. Estes objetivos são alcançados pela capacidade de os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina bloquearem a atuação da Vasopressina nos ductos coletores e impossibilitando assim a retenção de água, ou seja, causa excreção de água livre de eletrólitos, normalizando as concentrações plasmáticas de sódio.

No estudo Dunlap ME et al. (11), de 2017, que foi concebido com o intuito de avaliar as atuais práticas médicas na correção da Hiponatremia presente em doentes com agudização da IC, quer esta seja prévia ou tenha ocorrido durante o internamento resultante da agudização. Neste estudo foi avaliado o tratamento de 762 pessoas com IC, destas, 65% foram tratadas em primeira instância com um único tratamento, 23% não foram sujeitas a nenhum tratamento específico para a Hiponatremia e, por último, 12%

recebeu múltiplas terapias logo no início. (11) Constatou-se que o tratamento primário mais frequentemente utilizado foi a restrição hídrica em 44% dos doentes. Outras estratégias terapêuticas utilizadas foram a solução salina isotónica, o Tolvaptan, os diuréticos de ansa, a solução salina hipertónica e salt tablets. (11) Apesar desta grande variedade de medidas terapêuticas disponíveis para o tratamento específico da Hiponatremia, uma grande percentagem da população não foi alvo de qualquer tratamento para a sua correção. (11)

A taxa de correção da concentração plasmática do sódio foi mais baixa nos doentes que tiveram como terapêutica a restrição hídrica ou nenhum tratamento específico comparando com os doentes que tiveram como tratamento a solução salina isotónica, hipertónica e o Tolvaptan. (11) O mesmo se aplica à duração do tratamento, ou seja os doentes com restrição hídrica ou nenhum tratamento específico apresentaram uma duração superior, espelhando assim piores resultados. (11)

É importante salientar que, neste estudo, apenas 19% dos doentes apresentaram valores da concentração plasmática do sódio dentro dos parâmetros normais à data da alta clínica, ou seja, concentrações plasmáticas superiores a 135mEq/L, mostrando a dificuldade existente na correção deste desequilíbrio (11) O Tolvaptan demonstrou ser capaz de promover esta correção, apesar de apenas ter sido aplicado a 4% da população, apresentando uma elevada percentagem de doentes que atingiu os objetivos propostos em comparação com outras terapêuticas. (11) Relativamente à duração do internamento hospitalar, os doentes que receberam o Tolvaptan como tratamento, tiveram em média 4 dias de internamento, apenas ultrapassados pelos 3 dias de internamento que, em média, os doentes tratados com solução salina hipertónica apresentaram. (11)

Perante estes dados, prevê-se que o Tolvaptan seja um fármaco extremamente útil na correção da Hiponatremia, apesar de os seus efeitos a longo prazo ainda não estarem completamente estabelecidos.

3.9 Efeito dos Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina na Economia

A IC é uma Síndrome que representa um grande fardo, do ponto de vista económico, para os Serviços Nacionais de Saúde, incluindo o português. (3)

Nos EUA, pensa-se que o impacto económico desta patologia ultrapasse os 30 mil milhões de dólares por ano, sendo que neste valor estão incluídos os custos associados ao tratamento, dias de ausência no trabalho por doença, entre outros fatores. (42)

Como já foi referido anteriormente, a Hiponatremia quando associada à IC aumenta, de forma geral, a duração dos internamentos após agudização, mas também está ligada à readmissão até 30 dias após internamento. (42) Todos estes fatores implicam elevados custos para os hospitais. Estes doentes representaram um incremento dos custos, comparando com os doentes com valores de sódio normais, em cerca de 3000 dólares. (42)

No estudo realizado por Ramamohan et al. (43) em 2017 constatou-se que ocorreu uma redução no número de admissões e readmissões após 30 dias nas unidades de cuidados intensivos, nas pessoas internadas com IC e Hiponatremia tratadas com Tolvaptan, esperando uma redução de 7,2% nas admissões e de 4,6% nas readmissões nestas unidades, em comparação com a restrição de fluídos utilizada noutros doentes. Apesar do elevado custo que o tratamento com o Tolvaptan representa, aproximadamente 1,431 dólares por doente, é equilibrada pela redução dos gastos na hospitalização destes doentes. De forma mais específica, estimou-se uma poupança de 1,167 dólares em custos de enfermaria, 287 dólares de gastos na UCI, de 133 dólares de gastos em readmissões e por último uma poupança de 156 dólares por doente tratado com o Tolvaptan. (43)

No entanto é importante ter em conta que estudos como estes podem ter sido promovidos pelas farmacêuticas, pelo que na interpretação dos resultados é essencial ter isso em atenção.

4. Conclusão

A Hiponatremia é um distúrbio eletrolítico extremamente comum na IC, e é considerada como sendo um fator preditor de mau prognóstico nesta patologia, estando associada tanto a um aumento da duração dos internamentos como das taxas de readmissão após internamento, mas também está implicada no aumento das taxas de morbidade e da mortalidade.

Apesar de existirem diversos tratamentos convencionais para a correção deste desequilíbrio, como é o caso da restrição hídrica, das soluções salinas hipertónicas ou dos diuréticos, ainda se verifica uma grave ineficácia na correção do mesmo.

Os ARV são uma classe farmacológica que têm vindo a ganhar cada vez mais preponderância no panorama do tratamento da Hiponatremia presente na IC. Estes fármacos, mais especificamente os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina, atuam no bloqueio dos V₂R, impedindo a absorção de água livre, ou seja, provocam a excreção de água livre de eletrólitos permitindo a correção das concentrações plasmáticas de sódio.

Perante os dados descritos, chego à conclusão que a utilização destes fármacos pode vir a ser extremamente útil neste tratamento. Diversos estudos demonstraram eficácia na correção deste distúrbio, mas também se verificou que ajudavam no alívio da sintomatologia característica da IC, como é o caso dos edemas e da dispneia. No entanto, ainda não se estabeleceu qual o verdadeiro efeito desta classe farmacológica a longo prazo nos doentes com IC, apesar de no estudo “EVEREST” se ter verificado a ausência quer de benefícios quer de malefícios no desenrolar da patologia.

Portanto considero que é essencial realizar estudos de maior duração de modo a perceber qual a real consequência deste fármaco a longo prazo na IC. Também é fundamental desenvolver estudos que incluam a população portuguesa, apesar de já estarem aprovados desde 2009 pela AEM, pois existe défice de informação sobre o efeito deste medicamento na nossa população, e é de extrema importância perceber se existe interesse na sua utilização numa população em que a incidência e prevalência da IC tem vindo a aumentar sucessivamente.

Por último, tenho a convicção que os Antagonistas Seletivos dos Recetores da Vasopressina poderão a vir a ser o futuro do tratamento da Hiponatremia na IC em determinadas circunstâncias pelos resultados positivos que se constataram até agora em vários estudos.

5. Referências Bibliográficas

1. Khan H, Greene SJ, Fonarow GC, Kalogeropoulos AP, Ambrosy AP, Maggioni AP, et al. Length of hospital stay and 30-day readmission following heart failure hospitalization: Insights from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(10):1022–1031.
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
3. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2):97-104.
4. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):480-92
5. Ruocco G, Verbrugge FH, Nuti R, Palazzuoli A. Hyponatremia in Acute Heart Failure in Relation to Hematocrit Levels: Clinical Relevance and Prognostic Implication. *Cardiorenal Med*. 2018;8(4):259-270.
6. Omar HR, Charnigo R, Guglin M. Prognostic Significance of Discharge Hyponatremia in Heart Failure Patients With Normal Admission Sodium (from the ESCAPE Trial). *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):607-615.
7. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failure syndromes with preserved ejection fraction: a report from the JASPER registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(7):623-633.
8. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2017;8(3):87-95.
9. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Employment of vasopressin receptor antagonists in management of hyponatraemia and volume overload in some clinical conditions. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):376-85.

10. Lin TE, Adams KF Jr, Patterson JH. Potential roles of vaptans in heart failure: experience from clinical trials and considerations for optimizing therapy in target patients *Heart Fail Clin.* 2014;10(4):607-20.
11. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report From the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).
12. Roger, VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113:646-659.
13. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214.
14. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Oct;14(5):385-392.
15. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-78.
16. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214. Table 1, New York Heart Association (NYHA) Functional Classification; p.188
17. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214. Table 2, Framingham Criteria for Congestive Cardiac Failure; p.188
18. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214. Table 4 Etiology of Heart Failure; p.189
19. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal *Rev Port Cardiol.* 2018;37(2):97-104. Figura 2, Evolução da estimativa do número total de doentes com IC por classe da NYHA; p.101
20. Vishram-Nielsen JK, Gustafsson F. Vasopressin and Vasopressin Antagonists in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:307-328.
21. Ishikawa S. Hyponatremia Associated with Heart Failure: Pathological Role of

- Vasopressin-Dependent Impaired Water Excretion. *J Clin Med.* 2015;4(5):933-47.
22. Tee SL, Sindone A, Roger S, Atherton J, Amerena J, D'Emden M, et al. Hyponatremia in Heart Failure. *Intern Med J.* 2019.
 23. Adrogué HJ. Hyponatremia in Heart Failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(1):40.
 24. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Robles NR, Llácer P, Carrera M, Suárez-Pedreira I, et al. Prognostic Role of Hyponatremia in Heart Failure Patients Depending on Renal Disease: Clinical Evidence. *Cardiology.* 2019;144(1-2):1-8.
 25. Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2014;113(11):1834-8.
 26. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Vasopressin receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Herz.* 2017;42(5):492-497.
 27. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D. Vasopressin receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Herz.* 2017;42(5):492-497. Table 1, Main causes of hyponatremia; p.492
 28. Albabtain M, Brenner MJ, Nicklas JM, Hummel SL, McCormick MP, Pawlowski JL, et al. Hyponatremia, cognitive function, and mobility in an outpatient heart failure population. *Med Sci Monit.* 2016;22:4978-4985.
 29. Felker GM, Mentz RJ, Adams KF, Cole RT, Egnaczyk GF, Patel CB, et al. Advances in Clinical Trials Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure Rationale and Design of the TACTICS and the SECRET of CHF Trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):997-1005.
 30. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(10):802-812.
 31. Nakamura M, Sunagawa O, Kinugawa K. Tolvaptan Improves Prognosis in Responders

- with Acute Decompensated Heart Failure by Reducing the Dose of Loop Diuretics. *Int Heart J.* 2018;59(1):87-93.
32. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006
33. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia (SALTWATER). *J Am Soc Nephrol* 2010;21: 705–12.
34. Samsca: EPAR- Product Information (Internet) 2009 Agosto 18 [updated 2020 Jan 28; cited 2020 Jan 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/samsca-epar-product-information_en.pdf
35. Kiuchi S, Ikeda T. Hemodynamic and Hormonal Effects of Tolvaptan for Heart Failure. *Intern Med.* 2019;58(4):471-475.
36. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31.
37. Alskaf E, Tridente A, Al-Mohammad A. Tolvaptan for Heart Failure, Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016;68(3):196-203.
38. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;104(20):2417-2423
39. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic Det al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with Tolvaptan. *J Card Fail.* 2013;19(6):390-7.
40. Xiong B, Huang Y, Tan J, Yao Y, Wang C, Qian J, et al. The short-term and long-term

effects of tolvaptan in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2015;20(6):633-42.

41. Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, et al. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol.* 2018;71(6):550-556.
42. Amin AN, Ortendahl JD, Harmon AL, Kamat SA, Stellhorn RA, Chase SL, et al. Utilization and budget impact of tolvaptan in the inpatient setting among patients with heart failure and hyponatremia. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(3):559-566.
43. Ramamohan V, Mladi D, Ronquest N, Kamat S, Boklage S. An economic analysis of tolvaptan compared with fluid restriction among hospitalized patients with hyponatremia. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(3):111-117.