

Diuréticos e Manejo Clínico da Congestão em Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão

Diuretics and Clinical Management of Congestion in Heart Failure: A Review

Diogo Silva Piardi,¹ Maurício Butzke,² Luís Beck-da-Silva^{1,2} 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com variadas apresentações, sendo a congestão a forma mais comum em pacientes agudamente descompensados. Nesse cenário, a principal droga para resolução da congestão é o diurético de alça. No entanto, uma parcela dos pacientes apresenta resistência diurética. Nesse contexto, são necessárias terapias diuréticas adjuvantes para o manejo da congestão em pacientes com insuficiência cardíaca. As principais estratégias estudadas até o momento são diuréticos tiazídicos, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antagonistas da vasopressina, nesiritide, sacubitril-valsartana, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, solução salina hipertônica e restrição hidrossalina. O objetivo do presente artigo é fazer uma revisão sobre as alternativas terapêuticas farmacológicas para o manejo da congestão associada ou não à resistência diurética, seus pontos positivos e negativos e o estágio atual do estudo das drogas.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome na qual variadas doenças cardiovasculares ou sistêmicas com acometimento cardiovascular convergem para sinais e sintomas semelhantes. No entanto, mesmo dentro de uma mesma síndrome, o paciente pode ter diferentes apresentações. Como exemplo, os sintomas podem variar desde dispneia em esportes de alta intensidade em um atleta de elite que sofreu um infarto até choque cardiogênico em um paciente pós-infarto ou em um octogenário hipertenso de longa data. Além disso, a apresentação pode ser crônica, aguda ou agudamente descompensada. O tratamento da IC crônica tem passado por avanços muito significativos, de modo que, na prática, vem mudando a história natural da doença, em especial da década de 1980 em diante. A IC agudamente descompensada (ICAD) é o tema central do presente artigo.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diuréticos.

Correspondência: Luís Beck-da-Silva •

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: lbneto@hcpa.edu.br, luisbeckdasilva@gmail.com

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 02/06/2021, aceito em 11/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210009>

A ICAD é a principal causa de internações hospitalares em pacientes com mais de 65 anos,¹ sendo responsável por cerca de 1 milhão de internações anuais nos Estados Unidos, ocasionando impacto tanto em morbidade quanto em mortalidade. Estima-se que um a cada dois pacientes apresente reinternação em 6 meses, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 4 a 12%. Mesmo após a alta hospitalar, estima-se que 35% dos pacientes com ICAD evoluem para óbito no período de 1 ano.^{2,3} Trata-se de uma situação grave tanto do ponto de vista individual, por piora de qualidade de vida e redução de sobrevida, quanto em matéria de saúde pública, em função dos altos custos envolvidos.

Da mesma forma que quadros crônicos, a ICAD é bastante heterogênea, tanto na forma de procura de atendimento do paciente quanto em sua apresentação clínica.³ Uma das mais comuns é o paciente clinicamente congesto.⁴ Em pacientes com quadros exuberantes, a tomada de decisão é simples; no entanto, muitos pacientes apresentam sinais sutis de congestão no exame físico, dificultando o diagnóstico preciso. Além disso, o processo do paciente congesto é dinâmico, já que variações de pressões intracardíacas podem mudar em curto espaço de tempo,⁵ dependendo de uma cascata de eventos, tais como pressão diastólica final ventricular e atrial, pressão capilar pulmonar, pressão arterial pulmonar, pressões em câmaras direitas, variações hemodinâmicas dependentes da forma de ventilação do paciente, entre outros fatores.^{6,7}

Novas ferramentas vêm auxiliando a entender e refinar a definição de congestão; algumas consagradas, outras em processo de consagração. O uso de peptídeos natriuréticos,⁸ além de ecografia pulmonar⁹ e ecocardiografia *point of care*, tem se tornado mais comum para uma melhor análise do perfil hemodinâmico do paciente, com potencial de melhorias nos desfechos.^{10,11} Além disso, o paciente “congesto” frequentemente possui, na verdade, uma má distribuição do volume intravascular, sem aumento, necessariamente, do volume total, o que também pode ter impacto em sua terapêutica.⁵

Diversas terapias têm sido empregadas no perfil de paciente congesto. Em relação à evolução terapêutica da IC crônica nos últimos 30 anos, as principais drogas continuam sendo de uma classe: os diuréticos.

Uso de diuréticos em pacientes congestos

“The clamour for diuretics dates back many centuries to the earliest association of dropsy with impairment of renal function, but until twenty years ago these drugs were chiefly remarkable for the mediocrity of their therapeutic

Artigo de Revisão

achievements". Essa frase, retirada de um artigo do Lancet¹² de 1942, ilustra como o advento dos diuréticos se fez nos últimos 100 anos, embora a dropsia seja um achado conhecido desde épocas antes de Cristo.¹³

Os primeiros diuréticos utilizados no tratamento de IC, eram baseados em diuréticos mercuriais, tendo sido sua forma de uso com eficácia mais sustentada um achado acidental, assim como muitas grandes descobertas da medicina. A hipótese do uso de mercúrio como diurético teve sua base há cerca de 500 anos, mas, durante 4 séculos, apresentou sucessivas respostas iguais, todas frustrantes. No entanto, na transição da década de 1910 para a década de 1920, foram constatadas propriedades diuréticas sustentadas nos compostos mercuriais desenvolvidos originalmente como tratamento de sífilis.¹² A grande limitação do uso foi a toxicidade do mercúrio, o que levou ao desenvolvimento de formas progressivamente menos tóxicas, sendo testadas em formas oral, endovenosa, intramuscular e retal, com respostas diuréticas aceitáveis, principalmente na forma endovenosa.¹² Seu mecanismo de ação possivelmente se relaciona com a excreção de sódio no túbulo contorcido proximal.¹⁴

Posteriormente, outros diuréticos foram desenvolvidos, como os inibidores da anidrase carbônica, em 1937; a sulfanilamida, em 1949;¹⁵ e os tiazídicos. No começo dos anos 1960, deu-se início ao uso clínico de diuréticos de alça, em especial a furosemida e o ácido etacrínico,¹⁶⁻¹⁸ sendo utilizados até hoje no tratamento do paciente com IC.

Diuréticos de alça

Sem dúvida, os diuréticos de alça, atuantes na bomba Na-K-2Cl da porção espessa da alça de Henle, que proporcionam diurese através da espoliação de sódio, representados por furosemida, bumetanida e torsemida (Tabela 1), são a principal ferramenta na descongestão do paciente com ICAD, sendo utilizados em mais de 90% dos pacientes hospitalizados com IC.¹⁹ Os diuréticos de alça são possivelmente a classe mais estudada dentro desse contexto, embora as evidências nesse campo ainda sejam consideravelmente limitadas. Além de efeito diurético, os diuréticos de alça possuem ação vasodilatadora em células musculares lisas das paredes dos vasos. Também há efeito sobre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que possui uma face positiva, como o ajuste do fluxo glomerular no néfron, e uma negativa, como a ativação neuro-humoral, levando à perpetuação de efeitos deletérios no paciente acometido por IC.²⁰ A eficácia dos diuréticos de alça para descongestão depende de diversos fatores, tais como via de administração, uso crônico prévio do paciente, dose, comorbidades (em especial a disfunção renal), ingestão de sal na dieta, entre outros.²⁰

O maior trabalho envolvendo diuréticos em IC foi o estudo DOSE.²² Trezentos e oito pacientes foram randomizados em estudo fatorial 2x2 para receber dose contínua ou intermitente de furosemida endovenosa e para manutenção da dose ambulatorial (dose baixa) ou aumento em 2,5 vezes da dose habitual (dose alta), ambas na forma endovenosa. Não houve diferença na avaliação global de sintomas pelo paciente e na variação de creatinina em 72h, que eram os desfechos primários do estudo. Em análise *post-hoc* ajustada para parâmetros de descongestão, o efeito de alta dose pareceu ter promovido mais resolução de congestão: mais diurético, mais descongestão e mais resposta.²³ Além disso, houve tendência a um maior número de pacientes com piora da função renal no grupo que utilizou doses mais elevadas de furosemida.

Resistência diurética

Em comparação com pacientes hígidos, os pacientes com IC já em uso de diuréticos de alça possuem uma resposta atenuada aos diuréticos.²⁴ Diversos mecanismos são propostos para tal processo, como redução da eficácia diurética, retenção de sal após o uso, efeito rebote e remodelamento do néfron.^{2,20} Tal processo se configura como resistência diurética, na qual os diuréticos não atingem a descongestão desejada, manifestada por baixas concentrações de sódio urinário, apesar do uso das doses máximas recomendadas.²⁰ Alguns tratamentos adjuvantes têm sido propostos para contornar o problema, maximizando a resposta diurética e atingindo a descongestão do paciente com IC.

Diuréticos tiazídicos

Uma estratégia utilizada para "driblar" a resistência diurética se dá por uso de tiazídicos, classe de medicamentos cuja ação se dá no túbulo contorcido distal, sítio diferente dos diuréticos de alça, sugerindo sinergia na ação diurética no néfron e produzindo bloqueio de reabsorção de sódio distalmente.

As medicações mais utilizadas nesse contexto são hidroclorotiazida e metolazona (sendo a metolazona não disponível em nosso meio), além de clorotiazida. Os estudos realizados até o momento são promissores, com aumento de diurese e redução de congestão, porém com metodologia bastante limitada² e marcada heterogeneidade, inclusive sobre os desfechos clínicos.²⁵ As doses e medicações têm sido diversas (no caso da hidroclorotiazida, as doses nos estudos variam de 25 a 200mg; com metolazona, de 1,25 a 10mg).

Em pacientes com resistência diurética, um estudo comparando metolazona, clorotiazida e tolvaptan (um antagonista de vasopressina) identificou aumento de diurese com a adição de qualquer uma das três medicações, sem diferença entre os grupos, em pacientes com dose alta de

Tabela 1 – Equipotência entre diuréticos de alça e via de administração^{20,21}

Medicação	Furosemida	Torsemida	Bumetanida
Dose endovenosa	40mg	20mg	1mg
Conversão endovenosa/oral	1:2	1:1	1:1

diurético.²⁶ Não havia grupo placebo no ensaio. Em um estudo retrospectivo unicêntrico com pacientes recebendo furosemida endovenosa, o uso de clorotiazida endovenosa, em comparação com hidroclorotiazida oral, mostrou maior diurese.²⁷

Retomando a análise do estudo DOSE, no que diz respeito ao uso de tiazídicos, houve tendência a um maior uso de tiazídicos no grupo de baixa dose (23% *versus* 13%, $p = 0,06$), o que pode ter, de alguma forma, contribuído para a neutralidade do estudo.²² Além do maior estudo da história da hipertensão (ALLHAT), que demonstrou redução de incidência de IC com uso de clortalidona,²⁸ não há estudos com o uso adicional de clortalidona aos diuréticos de alça em pacientes congestionados com IC.

Em resumo, os diuréticos tiazídicos são promissores no tratamento de congestão em pacientes com IC. No entanto, há carência de estudos mais robustos para melhor definição da magnitude do efeito. Dois ensaios clínicos estão em andamento no momento [ClinicalTrials NCT01647932²⁹ e ReBEC RBR-5qkn8h³⁰], com possibilidade de publicação dos resultados em um futuro breve.

Antagonistas da vasopressina

O mecanismo de ação dos antagonistas da vasopressina, em especial do mais estudado em IC, o tolvaptan, desenvolvido no Japão na década de 1990, se faz principalmente pela afinidade com receptores V2 localizados no ducto coletor, inibindo a reabsorção de água livre³¹ e produzindo aquarese, sem eliminação de eletrólitos. Com um mecanismo bem definido e inovador e testes em animais com resposta favorável, passou-se à realização de ensaios clínicos randomizados.³² O primeiro estudo multicêntrico sobre o assunto foi o ACTIV in CHF,³³ ensaio clínico randomizado de fase 2 que testou diferentes doses de tolvaptan (30 mg, 60 mg e 90 mg) *versus* placebo em 319 pacientes com fração de ejeção menor que 40% e descompensação da IC. Nos três grupos, houve maior redução de peso em comparação ao placebo, sem piora da função renal ou distúrbios eletrolíticos. Além disso, em análise *post-hoc*, houve maior benefício em pacientes mais congestionados e com pior função renal. Em análise de segurança, houve mais morte súbita no grupo tolvaptan 60 mg em comparação com placebo (6% *versus* 1,3%, $p < 0,01$).

Visto que o tolvaptan passou bem em sua “prova de fogo” inicial, os estudos EVEREST^{34,35} foram publicados 3 anos depois, nos quais 4.133 pacientes, com perfil bastante semelhante ao estudo prévio, fração de ejeção menor que 40%, classe funcional III/IV e descompensação nas últimas 48 horas, foram randomizados para tolvaptan 30 mg ou placebo. Não houve diferença sobre o desfecho primário de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular entre os grupos (tolvaptan 42% *versus* placebo 40,2%, $p = 0,55$).

Em resumo, foram mais dois estudos neutros que fizeram parte de uma era em que o tratamento farmacológico da IC parecia estagnado, sem avanços significativos.

Em se tratando de resistência diurética, no entanto, alguns achados foram interessantes para a compensação do paciente: houve maior perda de peso em 1 (-1,76 *versus* -0,97 kg; $p < 0,001$) e 7 dias, menos dispneia, menos edema e, em pacientes hiponatremicos, maior aumento de

sódio no grupo tolvaptan. Em subanálise posterior, houve redução de mortalidade cardiovascular ou hospitalização cardiovascular em pacientes com sódio inferior a 130 mEq/L (HR: 0,6 (0,37-0,98); $p = 0,04$), além de maior perda de peso (0,7 kg no primeiro dia). Em outro estudo, em população com IC em unidade de terapia intensiva, houve menor necessidade de furosemida contínua, maior débito urinário e menor agravamento de injúria renal com o tolvaptan do que com o placebo.³⁶ Além disso, em um ensaio clínico com 217 pacientes com disfunção renal estágios 3 e 4, observou-se que o tolvaptan ocasionou maior débito urinário em 48 h (6464,4 $\pm$ 3173,0 *versus* 4997,2 $\pm$ 2101,4 mL, $p < 0,001$), sem piora de função renal em relação ao placebo, além de maior perda de peso.³⁷

No entanto, mais recentemente, no estudo TACTICS-HF,³⁸ em população com IC descompensada, 257 pacientes foram randomizados para tolvaptan ou placebo. Houve piora da função renal com o tolvaptan (39% *versus* 27%; $p = 0,037$) e não houve maior alívio de dispneia, persistindo os achados de estudos prévios de maior negatização de balanço, esses dois achados semelhantes reproduzidos em estudo posterior,³⁹ mas não demonstrou piora de função renal. Nesse trabalho, foram randomizados pacientes com resistência diurética.

Com relação específica à resistência diurética, os dados são escassos: além do estudo acima citado, com 60 pacientes divididos em três grupos,²⁶ um estudo randomizado aberto com 81 pacientes com IC e disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73 m²) demonstrou maior débito urinário com o tolvaptan (concordante com estudos prévios em outros cenários), sem redução de peso e com menor piora da função renal. Cabe ressaltar que o conceito de resistência diurética foi bastante leniente nesse estudo, sendo definido como sinais de congestão independentemente de dose diária igual ou superior a 40 mg de furosemida.⁴⁰

Resumidamente, antagonistas da vasopressina não mostraram benefício em desfechos clínicos. Há espaço para o seu uso em IC crônica? Definitivamente, não. Há espaço para o seu uso em IC aguda? Talvez, no cenário de pacientes com congestão significativa, hiponatremicos e com perda de função renal e resistência diurética verdadeira.

Nesiritide

Em situações de distensão de miócitos (como em quadros congestivos), uma das respostas é a secreção de peptídeos natriuréticos – em particular, o peptídeo natriurético tipo B (BNP). Como consequência, temos vasodilatação, modulação neuro-humoral e, além de outras respostas, natriurese.⁴¹

Considerando as propriedades vasodilatadoras e diuréticas, foi desenvolvido o nesiritide, um BNP recombinante. A proposta parecia interessante, o que levou a ensaios clínicos. Em comparação com nitroglicerina e placebo, houve resposta hemodinâmica favorável com nesiritide no estudo VMAC, que randomizou pacientes descompensados.⁴² No entanto, em pacientes ambulatoriais com fração de ejeção inferior a 40%, hospitalizações por IC e classe funcional III-IV, não houve diminuição de desfecho combinado de mortalidade geral, hospitalização cardiovascular ou hospitalização por causas renais, abandonando-se a ideia do nesiritide para tal uso.⁴³

Artigo de Revisão

Inicialmente, os resultados com nesiritide pareciam favoráveis. No entanto, surgiram evidências posteriores sugerindo piora da função renal e até aumento da mortalidade, o que levou a um declínio gradual do uso da medicação na metade dos anos 2000.⁴⁴ Como resultado, acabaram sendo realizados, posteriormente, estudos maiores e mais bem delineados sobre o assunto.

O primeiro ensaio clínico de grande porte sobre nesiritide em pacientes agudos foi o ASCEND-HF, no qual 7.141 pacientes com IC foram randomizados.⁴⁵ O resultado foi um estudo neutro, sem efeito em mortalidade ou nova hospitalização por IC, mas talvez com melhor resposta quanto à dispneia. Como potencializador de furosemida, mecanismo que poderia ser interessante em caso de pacientes com resistência diurética, a resposta também foi neutra.⁴⁶

O próximo estudo sobre o assunto teve enfoque em pacientes com disfunção renal estágios 3 e 4. No estudo ROSE-AHF, compararam-se dopamina em baixa dose, nesiritide e placebo.⁴⁷ Não houve diferença de descongestão entre os grupos ou na melhora de função renal. Em 2018, a produção de nesiritide foi descontinuada nos Estados Unidos.

Antagonistas de receptores mineralocorticoides

Espironolactona e eplerenona são os maiores representantes dos antagonistas da aldosterona e da trajetória dos diuréticos em IC, promovendo redução de mortalidade junto a outras terapias consagradas.⁴⁸⁻⁵⁰ Atuam no túbulo contorcido distal, tendo, portanto, além de ação neuro-humoral, ação diurética. Com base nessa última ação, construiu-se o racional de uso em pacientes com ICAD.

Na ICAD, os primeiros dados sobre o uso de espironolactona em dose diurética foram favoráveis: menos sinais de congestão e níveis de peptídeos natriuréticos mais baixos.⁵¹ Posteriormente, foi publicado o estudo ATHENA-HF, com 460 pacientes, em que se utilizou espironolactona 100 mg *versus* placebo.⁵² Os resultados foram neutros, falhando em demonstrar benefício de espironolactona em ICAD.

Com isso, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides continuarão a ter um papel importante no tratamento da IC crônica, sem benefício aparente no contexto de ICAD.

Sacubitril-valsartana

O sacubitril-valsartana, uma associação de um bloqueador da angiotensina com um inibidor da neprilissina, teve seu efeito comparado ao enalapril no maior estudo já realizado em pacientes com IC crônica, o PARADIGM-HF.⁵³ Nesse estudo, o sacubitril-valsartana demonstrou uma redução de 20% no desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (RR 0,80 IC 0,73-0,87; $p = 0,0000002$). Houve também redução de magnitude semelhante e estatisticamente significativa na mortalidade cardiovascular (RR 0,80 IC 0,71-0,89; $p = 0,00004$) e na mortalidade total (RR 0,84 IC 0,76-0,93; $p = 0,0001$). O mecanismo de ação se dá pela inibição da degradação dos BNP, promovida pela neprilissina, associada ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovido pela valsartana. Como resultado, há um aumento do nível sérico de BNP e, respectivamente, dos seus efeitos endógenos de vasodilatação

e natriurese, ambos efeitos desejados no tratamento de pacientes com IC.

A partir disso, podemos considerar o sacubitril-valsartana como mais uma medicação com potencial de agregar conhecimento no estudo dos diuréticos. Em subanálise do estudo PARADIGM-HF, houve redução de uso de furosemida (ou equivalente) no braço com sacubitril-valsartana em relação aos que receberam enalapril: cerca de 2% em 6 meses, 4,1% em 12 meses e 6,1% em 24 meses.⁵⁴ Há controvérsias sobre se a redução da necessidade de diuréticos se deve a uma melhora de parâmetros clínico-hemodinâmicos do paciente com IC ou a um discreto efeito diurético direto.⁵⁵

No contexto de ICAD, a combinação sacubitril-valsartana foi novamente comparada ao enalapril no estudo PIONEER-HF.⁵⁶ Pacientes hospitalizados por ICAD foram seguidos por até 8 semanas. Houve redução estatisticamente significativa no desfecho primário de níveis séricos de NT-ProBNP, um desfecho substituto de melhora clínica nessa população. Adicionalmente, houve redução de 44% no risco relativo de hospitalização por IC.

Além disso, um achado adicional pode sugerir efeito diurético clinicamente relevante: observou-se maior nível de hipotensão nos pacientes em uso de sacubitril-valsartana em relação aos pacientes que receberam enalapril, podendo ser causado por efeito diurético.⁵⁷ No entanto, ainda carecemos de maiores estudos para uma melhor compreensão de um eventual efeito diurético do sacubitril-valsartana.

Inibidores do SGLT2

Mais de 150 anos se passaram desde a descoberta dos primeiros inibidores não seletivos de cotransportadores sódio-glicose até a chegada das medicações atuais. O cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) localiza-se predominantemente no túbulo contorcido proximal e é responsável pela absorção de cerca de 90% da glicose filtrada pelo rim através de um canal sódio-dependente. A natriurese induzida pelo bloqueio do transportador acarreta maior carga de sódio à mácula densa e, através de um *feedback* glomerular, causa constrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular e a proteinúria. A natriurese osmótica promovida pelos inibidores do SGLT2 reduz a pressão arterial e a volemia, levando a menores pré e pós-cargas, com consequente redução das pressões de enchimento ventricular.^{58,59}

É desconhecido o exato mecanismo responsável pelo seu efeito benéfico na IC; porém, vários de seus efeitos podem ter impactos positivos na doença, como redução da pressão arterial, redução volêmica, bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona e perda de peso.

A redução de desfechos cardiovasculares duros (morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral) relacionados à aterosclerose nos ensaios clínicos foi pequena e restrita aos pacientes com doença estabelecida, enquanto a redução de hospitalizações por IC e de progressão da doença renal foi robusta e não limitada aos pacientes com doença aterosclerótica ou histórico de IC.⁶⁰

Acredita-se que o benefício dos inibidores do SGLT2 na redução de hospitalização por IC advém, predominantemente,

do seu efeito diurético, visto que os pacientes dos ensaios clínicos apresentaram redução de hospitalizações dentro dos primeiros meses após a randomização,^{61,62} além de subanálise demonstrando redução de mortalidade e hospitalização por IC em pacientes diabéticos com IC, sem distinção fenotípica.⁶³ É improvável que o efeito sobre morte, IC e nefroproteção seja devido ao melhor controle glicêmico, visto que a redução da hemoglobina glicada foi discreta quando comparada ao placebo.⁵⁹ Além disso, possui a vantagem de não ativação de mecanismos neuro-humorais.⁶⁴

No estudo DAPA-HF⁶⁵ foram avaliados 4.744 pacientes com IC classe III-IV com fração de ejeção igual ou menor a 40%. Houve redução significativa de piora da IC (hospitalização ou necessidade de diurético endovenoso), independentemente do paciente ser diabético ou não. Esses resultados representam um avanço no tratamento da IC, sendo a primeira clara demonstração de redução de mortalidade em IC de uma droga antidiabética.

A empagliflozina foi testada no estudo EMPEROR-Reduced,⁶⁶ no qual foram randomizados 3.730 pacientes com IC classe III-IV com fração de ejeção igual ou menor a 40%. Nesse estudo, houve redução do desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por piora da IC à custa da redução de hospitalizações.

Mais recentemente, foi avaliada a sotagliflozina em pacientes diabéticos com hospitalização recente por piora da IC. No estudo SOLOIST-WHF,⁶⁷ 1.222 pacientes foram avaliados, com cerca de 79% apresentando fração de ejeção inferior a 50% — mediana de 35%. Da mesma forma em que no EMPEROR-Reduced,⁶⁶ o desfecho primário combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalizações por IC foi menor no grupo intervenção por redução de hospitalizações. O estudo foi interrompido precocemente por perda de financiamento do patrocinador. Em resumo, os inibidores do SGLT2 são uma classe promissora no tratamento da IC, com redução de hospitalizações e possivelmente da mortalidade cardiovascular, estando em aberto, até o momento, dados definitivos em pacientes com ICAD.

Solução salina hipertônica

Nos últimos 20 anos, a solução salina hipertônica é estudada com maior interesse no manejo da congestão de pacientes com ICAD. O seu principal racional se baseia no conceito de hipovolemia relativa, relativa à IC, ou absoluta, devido ao uso de diuréticos. Como resposta, o glomérulo causa redução de taxa de filtração glomerular; ao administrar solução salina hipertônica, esse efeito glomerular poderia ser atenuado ou até mesmo abolido, levando a maior diurese quando utilizada em associação com furosemida.⁶⁸

Os primeiros dados a respeito da solução salina hipertônica mostraram aumento da diurese, redução do tempo de hospitalização e do BNP, melhora da função renal e redução da mortalidade, incentivando o seguimento de estudos.⁶⁹⁻⁷³ No entanto, há considerável heterogeneidade entre os estudos^{74,75} e um episódio de duplicação de dados em publicações, motivando retratação de uma das metanálises sobre o assunto.⁷⁶ Além disso, apesar da redução de peso, há dúvidas em relação ao real benefício na resolução de congestão pulmonar.⁷⁷

Por fim, uma revisão sistemática e metanálise sobre solução salina hipertônica, avaliando estudos com solução salina de 2,4 a 4,6% associadas ao uso de furosemida 500mg, EV, duas vezes ao dia, demonstrou mais perda de peso, melhora da função renal, menos hospitalizações por IC, menor tempo de hospitalização e menor mortalidade.⁷⁸

Restrição hidrossalina

A restrição hidrossalina nos pacientes congestos com IC é uma prática bastante antiga, sendo recomendada nas principais diretrizes de IC. No entanto, as evidências para tal recomendação são escassas.⁷⁹ Além disso, há considerável heterogeneidade tanto em intervenções testadas quanto em intervenções recomendadas. Em linhas gerais, os resultados dos melhores trabalhos, até o momento, em pacientes com ICAD, foram neutros e falharam em demonstrar benefício sobre o peso e a estabilidade clínica, além de aumentar a percepção de sede nos pacientes randomizados para restrição hidrossalina.⁸⁰⁻⁸² Dessa forma, não há evidências para a recomendação da restrição hidrossalina de forma rotineira em pacientes congestos hospitalizados com ICAD e recebendo tratamento contemporâneo.

Conclusão

Muito se evoluiu no estudo dos diuréticos, principalmente nos últimos 50 anos. De posse dos conhecimentos atuais, o clínico dispõe de uma vasta gama de opções para o melhor manejo da congestão em pacientes com ICAD. Diversas lacunas de conhecimento sobre a melhor estratégia do paciente congesto com ICAD estão abertas, especialmente no que diz respeito ao estudo dos diuréticos tiazídicos, do sacubitril-valsartana e dos inibidores do SGLT2. Isso pode ser interpretado como uma janela de oportunidade no conhecimento, com a combinação de diuréticos podendo vir a ser, conforme a progressão das evidências, realidade como terapia efetiva no manejo de congestão em ICAD.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Piardi DS, Butzke M, Beck-da-Silva L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Piardi DS, Beck-da-Silva L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Diogo Silva Piardi pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):1-194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
2. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527-34. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.034.
3. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Canary CAW, Collins SP, Colvin-Adams M, et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail.* 2013;19(6):371-89. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.04.002.
4. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7.
5. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(6):367-78. doi: 10.1007/s11897-015-0273-5.
6. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, et al. Positive pressure ventilation in the cardiac intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1532-53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.074.
7. Mentz RJ, Kjeldsen S, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):471-82. doi: 10.1002/ehf.74.
8. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:910. doi: 10.1136/bmj.h910.
9. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside ultrasound versus chest radiography for detection of pulmonary edema: a prospective cohort study. *J Ultrasound Med.* 2019;38(4):967-73. doi: 10.1002/jum.14781.
10. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):120-8. doi: 10.1002/ehf2.12208.
11. Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(5):356-60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835c2b88.
12. Mercurial diuretics in heart failure. *Lancet.* 1942;239(6189):448-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)79612-7.
13. Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:118-26.
14. Ray CT. Mercurial diuretics; their mechanism of action and application. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102(6):1016-23. doi: 10.1001/archinte.1958.00260230162020.
15. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 5):419-31. doi: 10.1258/acb.2011.011281.
16. Cannon PJ, Ames RP, Laragh JH. Methylenebutyryl Phenoxyacetic acid: novel and potent natriuretic and diuretic agent. *JAMA.* 1963;185:854-63. doi: 10.1001/jama.1963.03060110058019.
17. Hutcheon DE, Mehta D, Romano A. Diuretic action of furosemide. *Arch Intern Med.* 1965;115:542-6. doi: 10.1001/archinte.1960.03860170024006.
18. Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation.* 1966;34(5):910-20. doi: 10.1161/01.cir.34.5.910.
19. Michael Felker G. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:68-72. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x.
20. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
21. Catlin JR, Adams CB, Louie DJ, Wilson MD, Louie EN. Aggressive versus conservative initial diuretic dosing in the emergency department for acute decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2018;52(1):26-31. doi: 10.1177/1060028017725763.
22. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
23. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An exploratory analysis of the competing effects of aggressive decongestion and high-dose loop diuretic therapy in the DOSE trial. *Int J Cardiol.* 2017;241:277-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.114.
24. Verbrugge FH. Editor's choice-diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(4):379-89. doi: 10.1177/2048872618768488.
25. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e009149. doi: 10.1161/JAHA.118.009149.
26. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
27. Kissling KT, Pickworth KK. Comparison of the effects of combination diuretic therapy with oral hydrochlorothiazide or intravenous chlorothiazide in patients receiving intravenous furosemide therapy for the treatment of heart failure. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):882-7. doi: 10.1002/phar.1456.
28. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
29. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT01647932, Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC); 2012 July 24 [cited 2021 June 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01647932>.
30. Piardi D, Butzke M, Mazzuca AC, Gomes B, Alves S, Kotzian B, et al. Effect of adding hydrochlorothiazide to usual treatment of patients with acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. 1-14. The Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC), a publically accessible primary register that participates in the World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform; number RBR-5qkn8h. Registered in 23/07/2019 (retrospectively), <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR5qkn8h/>. doi: 10.21203/rs.3.rs-150836/v1.
31. Rossi GP. Arginine vasopressin receptor antagonists for heart failure: a winter climbing to the Everest's tip? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(22):2160-2. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.020.
32. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S, Mori T. Tolvaptan, an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist - pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(1):1-13. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00001.x.
33. Gheorghiadu M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(16):1963-71. doi: 10.1001/jama.291.16.1963.
34. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized

- for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
35. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA*. 2007;297(12):1332-43. doi: 10.1001/jama.297.12.1332.
36. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, et al. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):911-21. doi: 10.1253/circj.cj-13-1255.
37. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *J Card Fail*. 2016;22(6):423-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.007.
38. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1399-1406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
39. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
40. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment - results from the K-STAR study. *Circ J*. 2017;82(1):159-67. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0179.
41. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl B:15-8. doi: 10.1016/s0828-282x(08)71024-9.
42. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1531-40. doi: 10.1001/jama.287.12.1531.
43. Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):9-16. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.767483.
44. Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, Burroughs TE. Use of nesiritide before and after publications suggesting drug-related risks in patients with acute decompensated heart failure. *JAMA*. 2006;296(15):1877-84. doi: 10.1001/jama.296.15.1877.
45. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
46. Ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015;170(2):313-21. doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.003.
47. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533-43. doi: 10.1001/jama.2013.282190.
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
49. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
50. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
51. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):67-72. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.711.
52. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):950-8. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
53. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
54. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):337-41. doi: 10.1002/ehf.1402.
55. Ter Maaten JM. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):342-4. doi: 10.1002/ehf.1410.
56. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
57. Beck-da-Silva L, Rohde LE. The diuretic effect of Sacubitril/Valsartan might be clinically relevant. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):791-2. doi: 10.5935/abc.20190080.
58. Verbrugge FH, Martens P, Mullens W. SGLT-2 inhibitors in heart failure: implications for the kidneys. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):331-7. doi: 10.1007/s11897-017-0345-9.
59. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
60. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
61. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
62. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
63. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
64. Takeuchi T, Dohi K, Omori T, Moriaki K, Sato Y, Nakamori S, et al. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;201:1-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.072.
65. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

Artigo de Revisão

67. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
68. Costanzo MR. Hypertonic saline: the genesis of the exodus of fluid in heart failure? *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):209-11. doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.010.
69. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(3):305-13. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00094-5.
70. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*. 2003;145(3):459-66. doi: 10.1067/mhj.2003.166.
71. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1997-2003. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.059.
72. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
73. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Bragança AC, Guimarães GV, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):34-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.087.
74. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure: a meta-analysis of the literature. *Herz*. 2015;40(3):423-35. doi: 10.1007/s00059-013-4041-6.
75. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):139-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.020.
76. DiNicolantonio JJ, Di Pasquale P, Taylor RS, Hackam DG. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2013;99(11):820. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302337.
77. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):199-208. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
78. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):139-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.020.
79. Beck-da-Silva L, Piardi DS. O papel da restrição de sal e água no tratamento da insuficiência cardíaca. In: Zimmerman LI, Dutra O. PROCARDIOL: Programa de Atualização em Cardiologia - Ciclo 12. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 9-27.
80. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1058-64. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.552.
81. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(5):316-22. doi: 10.1080/14017430802071200.
82. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail*. 2007;13(2):128-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.10.012.

