

Estratégias de Tratamento da Congestão Refratária

Treatment Strategies for Refractory Congestion

Germana Porto Linhares¹  e João Davi Souza-Neto¹ 

Hospital Carlos Alberto Studart Gomes,¹ Messejana, Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

A piora da congestão é o principal motivo para hospitalização na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA). No entanto, a maioria dos pacientes apresentam congestão residual por ocasião da alta hospitalar, resultando em readmissões precoces que prenunciam desfechos desfavoráveis. Diuréticos são a base do tratamento. Entretanto, estes medicamentos estimulam o eixo renina angiotensina aldosterona (RAA) e o sistema nervoso simpático e deflagram respostas adaptativas no néfron que podem ser contraproducentes e levar a resistência diurética. Insuficiência renal e insuficiência cardíaca aguda são comuns e coexistem em até 40% dos casos. Estratégias usando combinação de diuréticos de diferentes classes são enfatizadas como método para prevenir o desenvolvimento de resistência. Caso a resistência ao diurético se instale, doses mais altas destas medicações, solução salina hipertônica, ultrafiltração mecânica podem ser usadas para sobrepujar as adaptações do néfron e restaurar a eficiência diurética.

Introdução

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) representa 22,8% das internações por causas cardiovasculares no Brasil (Ministério da Saúde – sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde). Não obstante o alto custo dos episódios de descompensação, as taxas de rehospitalização e óbito permanecem altas. A mortalidade intra-hospitalar por ICA no Brasil foi de 12,6%, conforme dados do estudo BREATHE, sendo, portanto, muito superior à de países desenvolvidos.¹

A hipervolemia é um dos pilares fisiopatológicos da ICA, seja por retenção hídrica ou por redistribuição de volume. A congestão foi evidenciada em 90 e 93% dos pacientes nos registros BREATHE e ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry),² respectivamente.

Não obstante o uso quase universal dos diuréticos em pacientes hospitalizados com ICA, muitos pacientes deixam o hospital sem descongestão adequada. No registro ADHERE, por ocasião da alta hospitalar, foi verificado que 33% dos pacientes tinham perdido no máximo 2,5 kg, enquanto 20% tiveram aumento de até 5 kg durante a internação. Até mesmo em

ensaios clínicos, que são situações bem pouco representativas do “mundo real” da prática clínica, isso é uma ocorrência frequente. Por exemplo, 48% dos participantes dos estudos clássicos DOSE-AHF (Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure)³ e CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure),⁴ detalhados adiante, apresentavam congestão residual na alta hospitalar.⁵ O receio de piora da função renal concomitante à restauração da normovolemia não é justificável, pois foi demonstrado que a presença de congestão é melhor preditora de mortalidade que a elevação da creatinina em pacientes que receberam alta hospitalar após descompensação da ICA⁶ (Figura 1). Por outro lado, o aumento de creatinina em vigência de sinais persistentes de congestão denota mau prognóstico, por ser frequentemente associado à resistência diurética.

A resistência diurética é definida como a incapacidade de atingir a descongestão apesar do uso de diuréticos em doses apropriadas.⁷ A falta de critérios específicos e consensuais para caracterizar a resistência diurética faz com que sua real prevalência seja desconhecida. Sabe-se, no entanto, que é uma complicação ominosa da ICA e preditora de mortalidade.⁸

A fisiopatologia da resistência ao diurético é complexa e ainda não totalmente compreendida.⁹ Envolve uma miríade de fatores (Figura 2) que agem de forma sinérgica para criar e perpetuar a resposta insuficiente ao diurético. A reabsorção do sódio no túbulo distal tem emergido como um dos seus principais determinantes,^{10,11} e sabe-se que existe hipertrofia das células tubulares distais mesmo após poucos dias de tratamento com diurético de alça, que resulta em maior reabsorção de sódio.¹² Já é bem conhecido o *braking phenomenon*, termo que designa a redução da resposta após doses repetidas de diurético.⁹ É um mecanismo homeostático que visa evitar a depleção excessiva de volume durante a exposição continuada ao diurético, mas que é exacerbado em pacientes com ICA, contribuindo para a resistência diurética.¹³

O principal preditor de desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com ICA é a pressão venosa central. O aumento das pressões venosas se transmite retrogradamente até a veia renal, diminuindo a pressão de filtração glomerular e a capacidade de natriurese e formando um ciclo vicioso que perpetua a congestão.¹⁵ É fundamental identificar precocemente os pacientes com resistência diurética, de forma que recebam tratamento adequado.

Tratamento da congestão

Diuréticos de alça

Os diuréticos de alça (furosemida, torsemida e bumetanida) são medicamentos essenciais para o manejo de pacientes

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diuréticos; Ultrafiltração.

Correspondência: Germana Porto Linhares •

Rua Frei Cirilo, 3480. CEP 60840-285. Messejana, Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: Germanalinharsbackup@gmail.com

Artigo recebido em 11/04/2022, revisado em 18/04/2022, aceito em 03/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220043>

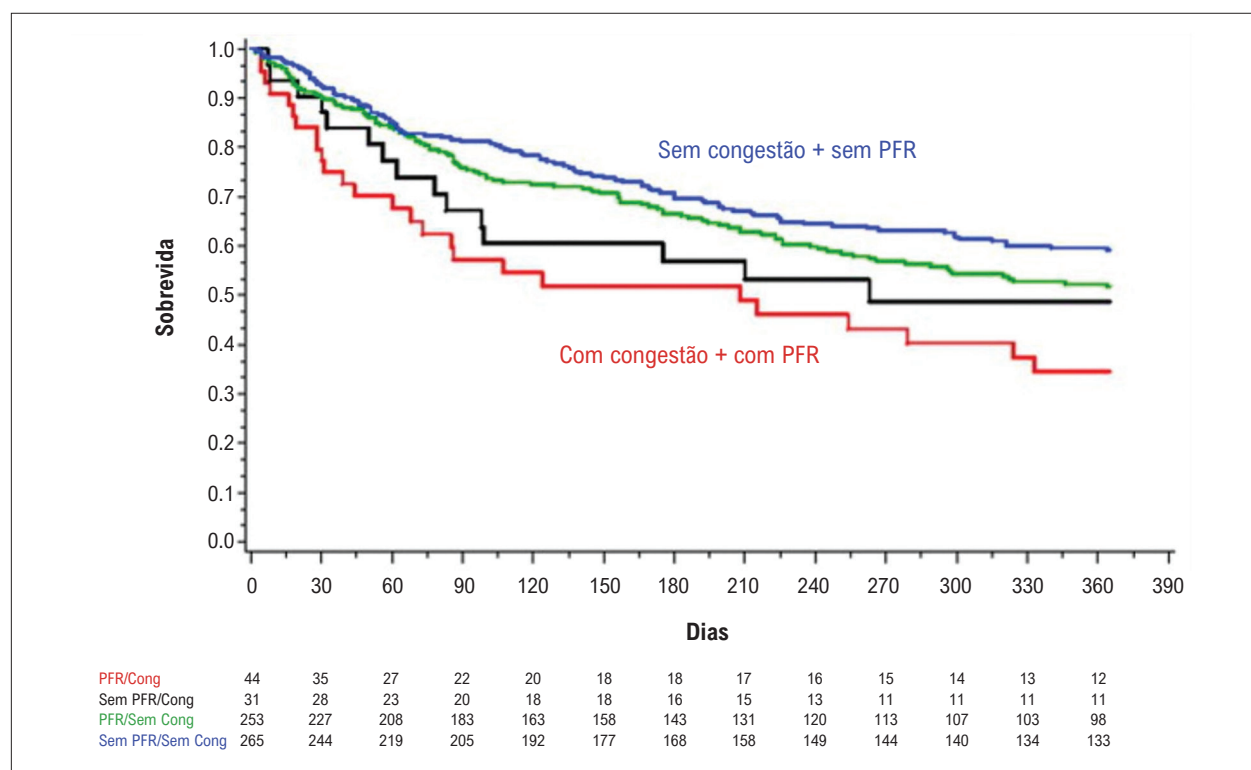


Figura 1 – Curva de sobrevida de acordo com a presença de congestão e piora da função renal em pacientes de alta hospitalar por insuficiência cardíaca aguda. Cong: congestão; PFR: piora de função renal. Modificada de Metra et al.⁶

hipervolêmicos, por terem maior potência natriurética. As diretrizes de tratamento da ICA recomendam enfaticamente o uso de diuréticos para aliviar os sinais e sintomas de sobrecarga hídrica.¹⁶⁻¹⁸

O manejo adequado desses medicamentos requer o conhecimento de suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Ao contrário dos outros representantes dessa classe, a biodisponibilidade da furosemida é variável (10 a 90%) e ainda mais errática no cenário da ICA,¹⁹ que geralmente cursa com edema de alças. Em seguida, a furosemida é translocada no túbulo convoluto proximal mediante o sistema transportador de ácidos orgânicos e atinge a alça de Henle, onde inibe o cotransportador NKCC2 no segmento ascendente espesso. Além disso, inibe o mesmo simporte na membrana apical das células da mácula densa, bloqueando a reabsorção de cloro e estimulando a secreção de renina. Essa ativação neuro-humoral pode contribuir para a perpetuação de efeitos deletérios em pacientes com ICA.⁷

A dose do diurético de alça é empírica e deve ser guiada pelo débito urinário e quadro clínico. O uso excessivo de diuréticos ativa mecanismos neuro-hormonais reflexos e foi relacionado a piores desfechos no estudo ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*).²⁰ Deve ser lembrado que pacientes que fazem uso crônico de diurético provavelmente precisarão de doses mais altas. A curva dose-resposta dos diuréticos tem a forma de S (Figura 3), e tanto a ICA quanto a insuficiência renal deslocam a curva para a direita, pois doses mais altas são requeridas para atingir resposta natriurética máxima. Na insuficiência renal, a furosemida

compete pela secreção tubular com os ácidos orgânicos que se acumulam na uremia, situação análoga à que ocorre quando há administração concomitante de drogas anti-inflamatórias não esteroidais.²¹

Doses de furosemida e estratégias de administração foram comparadas no estudo multicêntrico DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*), o maior ensaio clínico conduzido até o momento com esse objetivo. O estudo incluiu 308 pacientes com ICA e usou um desenho fatorial 2x2, para a administração endovenosa de furosemida em dose 2,5 superior à do uso diário (grupo alta dose) ou na mesma dose ambulatorial (grupo baixa dose), bem como para receber doses intermitentes (duas vezes ao dia) ou em infusão contínua ao longo de 72 horas. Em média, os pacientes receberam 260 mg e 120 mg de furosemida (grupo alta e baixa dose, respectivamente). Não houve diferenças entre os grupos quanto à avaliação global de sintomas (desfecho primário). Entretanto, no grupo alta dose, houve maior alívio da dispnéia, maior diminuição de peso e maior perda de líquido (desfechos secundários). A piora de função renal em 72 horas, outro desfecho primário, tendeu a ocorrer mais frequentemente no grupo alta dose. Os autores também não verificaram diferença entre as estratégias de infusão contínua ou dose intermitente do diurético, um achado possivelmente relacionado à falta de uma dose de ataque no início da infusão contínua.

Uma análise *post hoc* do estudo DOSE verificou que o aumento da creatinina concomitante à terapia diurética foi paradoxalmente associado a melhores desfechos.²² Essa associação também foi observada por outros autores^{6,23} e provavelmente reflete alterações

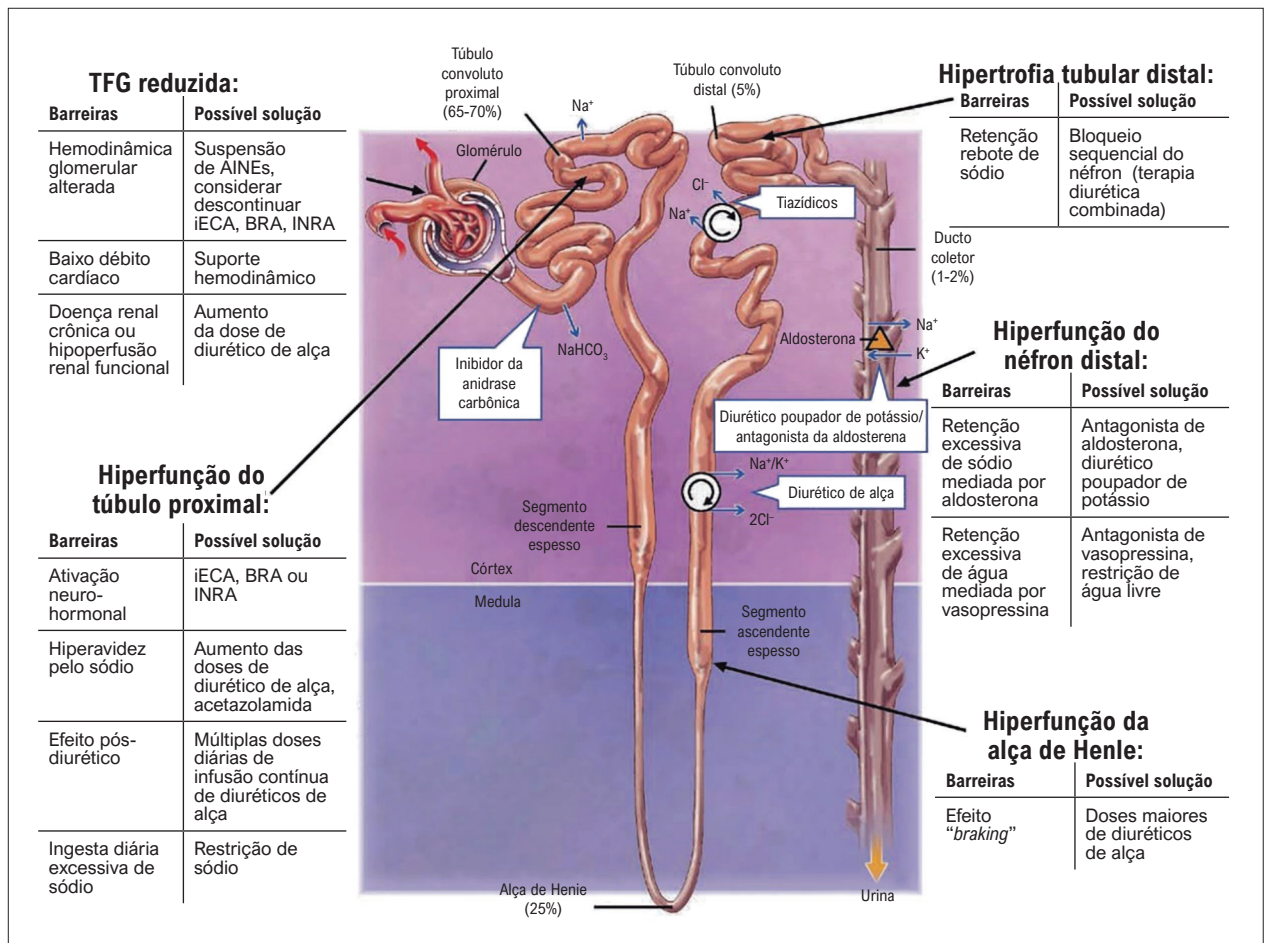


Figura 2 – Mecanismos de resistência diurética e propostas de tratamento. AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; INRA: antagonista do receptor de angiotensina e inibidor da neprilissina; TFG: taxa de filtração glomerular. Adaptado de Jentzer et al.¹⁴

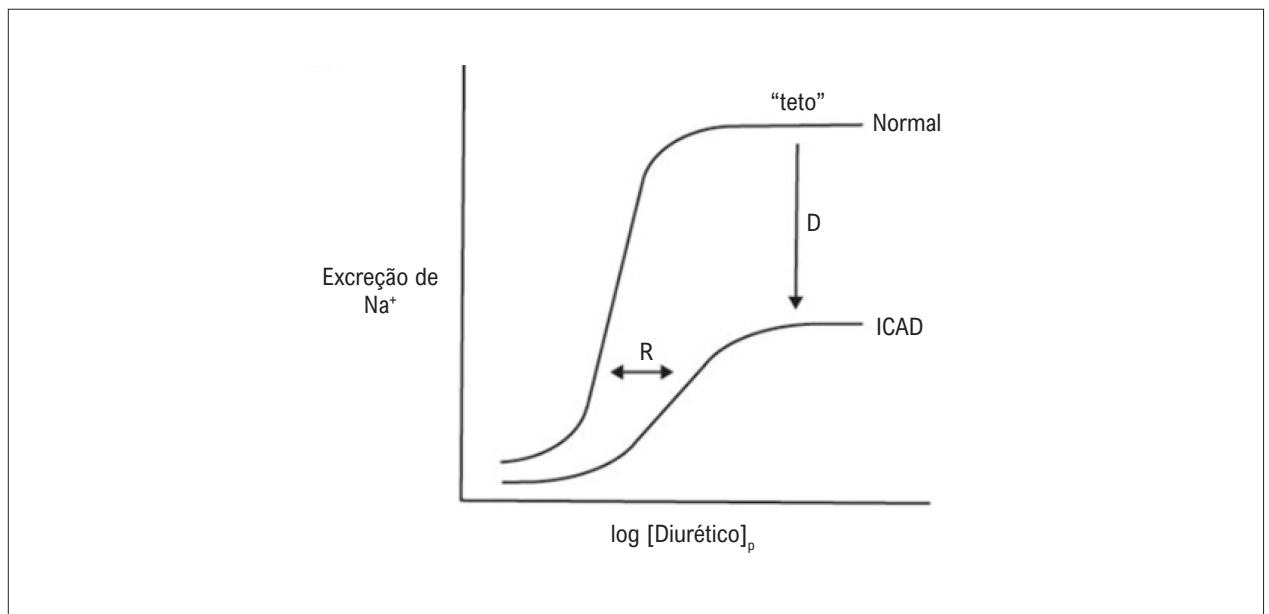


Figura 3 – Relação entre natriurese e escala logarítmica da concentração de diurético de alça. Adaptado de Ellison DH⁷

Artigo de Revisão

hemodinâmicas glomerulares, e não injúria tubular,²⁴ de modo que não está indicada a suspensão ou descalonamento da dose de diurético face à piora da função renal se ainda há sinais de hipervolemia.

Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clorotiazida, entre outros) e similares aos tiazídicos (metolazona, clortalidona) bloqueiam o cotransportador de sódio e potássio no túbulo convoluto distal e podem, pelo menos parcialmente, contrabalançar a reabsorção de sódio aumentada associada ao uso crônico de diuréticos de alça.⁷ Quando usados em monoterapia, têm efeito natriurético equivalente a 30 a 40% dos diuréticos de alça. Os representantes diferem entre si essencialmente por suas características farmacocinéticas. No Brasil, dispomos apenas da hidroclorotiazida e clortalidona.

A combinação de diuréticos tiazídicos e de alça para sobrepujar a resistência diurética é comumente utilizada, embora não haja evidências robustas para tal.¹³ Apesar das mais de 50 publicações sobre esse tópico, apenas 300 pacientes com ICA foram envolvidos em estudos pequenos, muitos deles sem grupo controle e com foco predominante em variáveis fisiológicas, em vez de desfechos clínicos. Estão em andamento dois ensaios clínicos que trarão mais informações sobre a magnitude do efeito dessa combinação (ClinicalTrials NCT0164793229 e ReBEC RBR-5qkn8h30).

Alguns conceitos difundidos na prática clínica, mas que não foram confirmados em estudos clínicos, merecem destaque. O primeiro seria que a metolazona seria mais eficaz para o tratamento combinado com diuréticos de alça, possivelmente por seu efeito inibitório no túbulo proximal,²⁵ porém não houve evidência de superioridade em estudos comparativos.^{26,27} O segundo é de que o tiazídico deva ser administrado 30 minutos antes do diurético de alça, porém isso não foi avaliado em estudos de combinação de diuréticos.²⁸

Os distúrbios hidroeletrólíticos são mais comuns com tiazídicos do que com diuréticos de alça. O potencial de caliurese é maior, pois são perdidos de dois a três íons de potássio a cada íon de sódio excretado. A combinação das duas classes, em especial, aumenta muito a predisposição à hipocalemia, presente em quase dois terços dos pacientes em um ensaio clínico.²⁶ A diretriz norte-americana de ICA recomenda que a associação de tiazídicos seja reservada para casos que não respondem bem a doses moderadas a altas de diuréticos de alça.

Antagonistas de receptor mineralocorticoide (ARM)

A espironolactona é o único antagonista de receptor mineralocorticoide (ARM) disponível no Brasil. Ela tem sido usada como parte da terapia modificadora da doença na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) por seus efeitos pleiotrópicos.²⁹ Quando utilizada em altas doses, tem propriedades diuréticas.

O uso da espironolactona pode ser útil para contrabalançar o hiperaldosteronismo secundário provocado pelos diuréticos de alça.³⁰ Os níveis altos de aldosterona têm efeito deletério sobre o miocárdio, contribuem diretamente para a resistência diurética³¹ e têm sido associados a aumento da mortalidade e das taxas de readmissão por ICA.³²

Esses dados foram o fundamento para o ATHENA-HF (*Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure*),³³ ensaio clínico duplo-cego que comparou a adição de espironolactona em altas doses (100 mg) ou doses usuais (25 mg) ao tratamento padrão de 360 pacientes com ICA. A amostra era composta por pacientes com ICA, sem caracterizar resistência diurética. Embora o tratamento tenha sido bem tolerado, a administração de altas doses do MRA não resultou em diferenças nos desfechos primários (níveis plasmáticos de fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B [NT-proBNP]) ou secundários (alívio dos sintomas congestivos, grau de dispneia, débito urinário e perda de peso). O curto período do protocolo (96 horas), insuficiente para o acúmulo do metabólito ativo canrenoato de potássio, provavelmente contribuiu para os resultados nulos, bem como o fato de o estudo não ter incluído pacientes com perfil muito alto de gravidade.

Apesar dos resultados do ATHENA-HF, o uso de espironolactona em altas doses é uma opção para evitar hipocalemia em pacientes usando grandes quantidades de diuréticos espoliadores de potássio.

Inibidor da anidrase carbônica

De um ponto de vista fisiopatológico, atuar sobre os mecanismos do túbulo proximal pode trazer alguns benefícios no tratamento da congestão. É nesse segmento que a maior quantidade de sódio é reabsorvida, principalmente em situações como a ICA.

A acetazolamida bloqueia a reabsorção de bicarbonato de sódio no túbulo convoluto proximal ao inibir a enzima anidrase carbônica. Desse modo, uma quantidade maior de sódio estará disponível para a troca no nível da alça de Henle, o que aumenta o efeito dos diuréticos de alça, principalmente em estados de má perfusão renal. Além disso, a maior quantidade de cloro disponível na mácula densa pode inibir a secreção de renina (diminuindo a ativação neuro-humoral). Quando administrada em monoterapia, a acetazolamida tem ação natriurética muito discreta; portanto, seu uso está restrito à terapia combinada. Pode ser útil para o tratamento da alcalose metabólica induzida por diuréticos de alça.

Alguns estudos observacionais pequenos demonstraram impacto positivo da acetazolamida na natriurese.^{34,35} Um deles verificou que a acetazolamida aumentou a eficiência diurética em pacientes com ICA, com uma excreção adicional de 100 mmol de sódio por cada equivalente de 40 mg de furosemida administrado. O segundo verificou aumento da resposta diurética à adição de 250 mg de acetazolamida, similar à resposta obtida ao dobrar a dose de furosemida.

O estudo ADVOR (*Acetazolamide in Decompensated Heart Failure With Volume Overload*)³⁶ (NCT03505788) é um ensaio clínico duplo-cego randomizado que está em andamento na Bélgica, com estimativa de término em 2022. O estudo incluiu cerca de 500 pacientes para testar o efeito do acréscimo de 500 mg de acetazolamida endovenosa ou placebo ao esquema de diurético de alça em altas doses.

Tolvaptan

Os antagonistas da arginina vasopressina, ou vaptanos, foram desenvolvidos para bloquear seletivamente o receptor

V2 (tolvaptan) no ducto coletor. Os receptores V2 aumentam a reabsorção de água mediada pela aquaporina. Portanto, o seu bloqueio leva à excreção de água livre, sem efeito sobre a eliminação de eletrólitos.³⁷ Dessa forma, são considerados aquaréticos.

O tolvaptan foi testado nos estudos ACTIV in CHF (*Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure*)³⁸ e EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*).³⁹ Nesses dois estudos, houve benefício na perda de peso, dispneia e edema, além de melhora da hiponatremia, sem impacto sobre mortalidade ou taxa de readmissão por ICA.

Apesar dos resultados neutros sobre a mortalidade ou hospitalização, naqueles pacientes com resistência diurética do estudo EVEREST, o tolvaptan demonstrou alguns efeitos favoráveis, como maior perda de peso, menos dispneia e menos edema. Apesar desse resultado, as evidências para recomendação do tolvaptan para o tratamento da resistência diurética são escassas. Atualmente, ele não é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da ICA, mas, sim, para o tratamento da hiponatremia associada.

Ultrafiltração

A ultrafiltração (UF) é uma alternativa aos diuréticos para tratamento da hipervolemia.⁴⁰ Ela consiste na passagem de sangue através de fibras ocas envoltas por membranas semipermeáveis, submetidas a um gradiente de pressão. O resultado é a remoção mecânica de fluido, chamado de ultrafiltrado. A UF remove o sódio de forma mais eficiente, pois, enquanto o ultrafiltrado é isonatrêmico em relação ao plasma,⁴¹ o diurético produz urina hipotônica, com cerca de 60 a 80 mmol de sódio por litro. Além disso, não deflagra respostas neuro-hormonais nem estimula a mácula densa, ou seja, o processo de descongestão é fisiologicamente diferente.

Até o momento, foram publicados sete ensaios clínicos comparando a UF ao tratamento farmacológico em pacientes com ICA, sendo que cinco examinaram desfechos clínicos. O maior deles incluiu 224 pacientes, ressaltando a dificuldade de inclusão de participantes em estudos avaliando métodos invasivos de tratamento.

O primeiro ensaio clínico foi o RAPID-CHF (*Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure*),⁴² com apenas 40 pacientes randomizados para UF ou terapia farmacológica. Esse estudo verificou que a UF melhorou sintomas e propiciou maior perda de líquido, mas sem diferenças no peso.

Em 2007, foi publicado o primeiro grande estudo que randomizou 188 pacientes para sessão única de UF ou para terapia-padrão com diuréticos em até 24 horas após a admissão por ICA: o UNLOAD (*Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure*).⁴³ Os resultados foram positivos, pois houve redução de 52% de visitas não planejadas após a alta hospitalar, redução de 44% de hospitalização por ICA e redução de 63% de dias de rehospitalização. Algumas limitações do UNLOAD devem ser citadas, como ter sido patrocinado pela indústria sem um comitê independente de eventos.

Em seguida, foi publicado o CARRESS-HF, que incluiu 188 pacientes em um ensaio clínico randomizado, financiado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute. Esse estudo comparou os efeitos de UF a uma velocidade fixa de 200 mL/h com uma terapia farmacológica escalonada baseada em metas (diuréticos de alça, tiazídicos, vasodilatadores e inotrópicos). Não foi verificada diferença significativa nos desfechos entre os grupos, que incluíram perda de peso ($5,7 \pm 3,9$ vs. $5,5 \pm 5,1$ kg, respectivamente, $p = 0,58$), grau de dispneia e escala de bem-estar, acessados por uma escala analógica visual. Não houve diferença de mortalidade, idas ao setor de emergência ou rehospitalizações por insuficiência cardíaca após 60 dias. Além disso, o grupo UF teve maior taxa de complicações (7,2% vs. 5,7%, $p = 0,03$), representadas por sangramento e infecção do cateter de diálise. Curiosamente, enquanto o grupo terapia farmacológica teve diminuição dos níveis de creatinina, o grupo UF teve aumento de creatinina de 0,23 mg/dL.

Alguns detalhes do CARRESS-HF merecem ênfase, pois podem ter contribuído para o resultado nulo. Primeiro, o grupo terapia farmacológica recebeu medicações em doses tituladas a fim de manter o débito urinário diário de 3 a 5 litros, enquanto o outro grupo recebeu taxa fixa de 200 mL/hora de UF, de forma não individualizada. Segundo a duração média da intervenção foi bem maior no grupo terapia farmacológica (92 horas) que no grupo UF (40 horas). Outra importante limitação do estudo foi a alta taxa de *cross-over*, pois 30% dos pacientes do grupo UF receberam diuréticos após cessado o protocolo e 10% dos pacientes alocados para UF não receberam o tratamento por motivos diversos. Portanto, esses resultados devem ser encarados com cautela.

Deve ser destacado ainda que o CARRESS-HF não pode ser considerado um contraponto ao UNLOAD, pois há diferenças significativas nos critérios de inclusão e no protocolo de estudo (Tabela 1).

O estudo CUORE (*Continuous Ultrafiltration for Congestive Heart Failure*)⁴⁴ foi um estudo menor, que avaliou UF e terapia farmacológica em 56 pacientes de dois centros. Como no UNLOAD, os pacientes também foram randomizados em até 24 h após a admissão para estratégias flexíveis de UF (taxa e duração) ou terapia farmacológica convencional, não guiada. Diferente dos demais, o grupo UF recebeu também terapia farmacológica. Não houve diferença no peso na alta hospitalar nos dois grupos, mas o grupo UF teve menores taxas de readmissão e mortalidade (combinados) em 1 ano.

O AVOID-HF (*Aquapheresis versus Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure*)⁴⁵ foi idealizado para comparar estratégias guiadas de UF e de terapia farmacológica. Ele foi desenhado para incluir 810 pacientes com ICA, mas infelizmente foi interrompido pelo patrocinador do estudo de forma precoce, alegando questões orçamentárias e lentidão no recrutamento. Embora não tenha poder estatístico suficiente, a análise dos desfechos dos 224 pacientes incluídos foi favorável à UF, com menor taxa de ocorrência do primeiro evento relacionado à ICA em 90 dias (25% no grupo UF vs. 35% no grupo terapia farmacológica). O desfecho primário do estudo, tempo até o primeiro evento, foi maior no grupo UF (62 dias) que no grupo terapia farmacológica (34 dias), embora sem significância estatística ($p = 0,106$). Após 30 dias da alta hospitalar, menos pacientes do grupo UF foram readmitidos por ICA ($p = 0,034$).

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Comparação dos principais ensaios clínicos avaliando ultrafiltração em pacientes com insuficiência cardíaca aguda

	UNLOAD	CARRESS-HF
Desenho do estudo e protocolo	UF precoce, em até 24 h da admissão em pacientes com ICA	UF como terapia de resgate em pacientes com ICA cursando com piora da função renal
Prescrição da UF	Duração e taxa de UF flexíveis, máxima de 500 mL/h	UF com duração e taxa fixas de 200 mL/h
Terapia farmacológica	Sem algoritmo pré-definido	De acordo com algoritmo de doses escalonadas de diurético

CARRESS-HF: Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure; ICA: insuficiência cardíaca aguda; UF: ultrafiltração; UNLOAD: Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure.

Devido aos resultados não consistentes, a maioria dos centros reserva a UF como estratégia de resgate para pacientes que não conseguem resolução da hipervolemia com a terapia farmacológica. A figura 4 propõe um algoritmo para o tratamento escalonado e guiado por meta de débito urinário. Pode ser considerado o uso das duas modalidades, de forma sinérgica.

As diretrizes para o tratamento da ICA recomendam a UF em casos de hipervolemia refratária, mas divergem quanto ao grau de recomendação e nível de evidência. Para a diretriz brasileira, a indicação é classe I com nível de evidência B, enquanto a diretriz europeia recomenda como classe IIb com nível de evidência C. A recém-publicada diretriz americana não faz recomendação específica para UF em pacientes com ICA.

Solução salina hipertônica

Em um elegante estudo de Issa et al.⁴⁶ foi demonstrada que a infusão de SSH (7,5%), duas vezes ao dia por três dias, atenuou a ocorrência de disfunção renal em 22 pacientes com insuficiência cardíaca aguda, contra 12 pacientes do grupo placebo. Durante a intervenção a elevação da creatinina igual ou superior a 0,3mg/dl ocorreu em 2 pacientes (10%) do grupo SSH e em 6 (50%) do grupo placebo (risco relativo 0,3; intervalo de confiança 0,09 a 0,98; $p=0,01$).

A administração de solução salina hipertônica (SSH) tem sido uma opção terapêutica em casos de resistência ao diurético e hipervolemia refratária há mais de duas décadas. Grande parte do conhecimento a respeito da SSH vem de modelos experimentais de choque hemorrágico e séptico.⁴⁷⁻⁴⁹ A infusão de NaCl hipertônica resulta em aumento súbito da osmolaridade plasmática, mobilização imediata de fluido do interstício para o espaço vascular consequente ao aumento da tonicidade, expansão do volume plasmático e aumento do fluxo renal. Em seguida à infusão da SSH, é administrado diurético de alça em bólus. Em cerca de 20 anos de experiência, a infusão de SSH tem demonstrado ser uma terapia segura e bem tolerada.⁵⁰

Um dos primeiros estudos com a SSH foi observacional, em uma amostra de 30 pacientes que recebeu solução de 150 mL de NaCl (1,4 a 4,6%) administrada duas vezes ao dia, seguida de furosemida (250-2.000 mg) ao longo de 6 a 12 dias.⁵¹ Houve melhora da dispneia, edema e gravidade da doença, de acordo com a classe funcional.

Os mesmos autores conduziram posteriormente um estudo randomizado uniciego que incluiu 60 pacientes, para comparar furosemida (500-1.000 mg) combinada com SSH (1,4 a 4,6% NaCl, de acordo com a natremia) ou placebo.⁵² Nesse estudo, foi verificado que o grupo SSH obteve maior débito urinário, maior natriurese e melhora da creatinina e da classe funcional da New York Heart Association.

Finalmente, um ensaio clínico maior, envolvendo 107 pacientes, testou o efeito da SSH sobre a taxa de readmissão hospitalar e mortalidade.⁵³ O mesmo protocolo acima foi aplicado e resultou em menor taxa de readmissão hospitalar no grupo SSH (25 pacientes de um total de 53) que no grupo placebo (43 pacientes de um total de 54) durante os 31 ± 14 meses de seguimento. Além disso, a mortalidade foi significativamente menor no grupo SSH (24 pacientes vs. 47, $p < 0,001$) em relação ao placebo. Um outro grande ensaio clínico (NCT05298098), duplo-cego e randomizado, está em andamento e irá incluir 600 pacientes para testar o efeito de uma solução ainda mais concentrada (NaCl 10%), com previsão de resultados para 2023.

A diretriz brasileira recomenda a SSH em pacientes com congestão refratária (classe IIa, nível de evidência B). Embora a diretriz europeia mencione a SSH, ela não faz recomendação específica.

Albumina

Os diuréticos de alça são ácidos orgânicos que circulam firmemente ligados à albumina. A albumina aumenta a secreção de furosemida no túbulo proximal, e, portanto, a hipoalbuminemia poderia diminuir a biodisponibilidade da furosemida na alça de Henle. No entanto, não há estudos sobre o uso da albumina na ICA, e o seu papel na gênese da resistência diurética pode ser irrelevante. Há pouca evidência sugerindo que a infusão de albumina aumente a resposta natriurética, desde que a albumina sérica esteja acima de 2 mg/dL.⁵⁴ A evidência do papel da albumina na ICA é muito escassa, restrita a relatos de casos e experiência de centros especializados em ICA.

Conclusão

O manejo adequado da congestão ainda permanece um desafio em pacientes com ICA avançada. Nas últimas duas décadas, diversos ensaios clínicos em ICA foram publicados, infelizmente sem novidades expressivas na terapêutica desses pacientes. O maior entendimento sobre

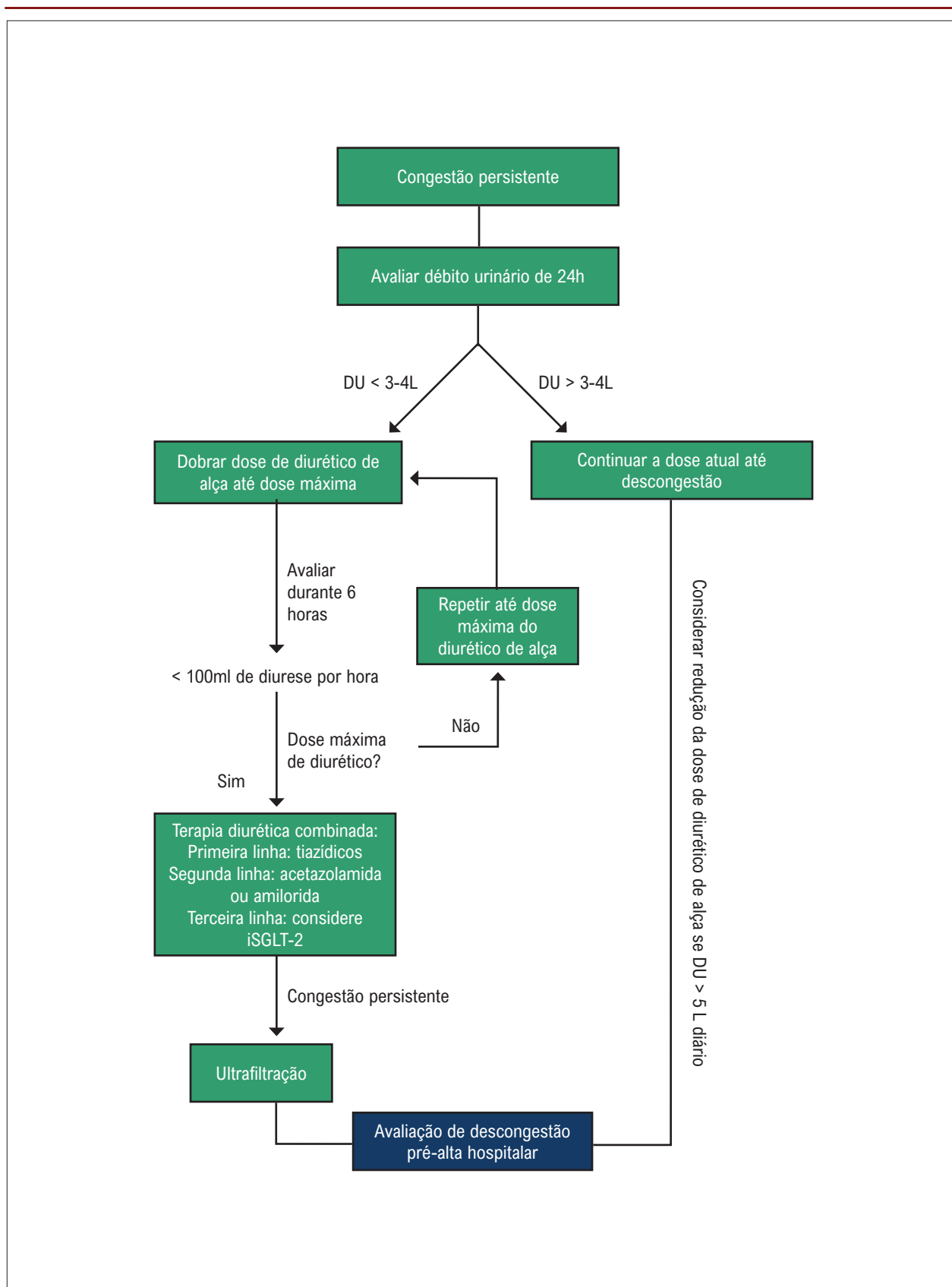


Figura 4 – Fluxograma terapêutico do tratamento da congestão na insuficiência cardíaca aguda. DU: débito urinário; iSGLT-2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2. Modificado de Mullens et al.³⁶

os mecanismos de resistência diurética pode contribuir para o tratamento adequado e melhorar desfechos.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Linhares GP, Souza-Neto JD.

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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
2. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): Opportunities to Improve Care of Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Suppl 7):21-30.
3. 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.
4. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, et al. Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: Rationale and Design of CARESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail.* 2012;18(3):176-82. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.12.009.
5. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8(4):741-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957.
6. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients with Acute Heart Failure? The Role of Congestion and its Interaction with Renal Function. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413.
7. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology.* 2001;96(3-4):132-43. doi: 10.1159/000047397.
8. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic Resistance Predicts Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. *Am Heart J.* 2002;144(1):31-8. doi: 10.1067/mhj.2002.123144.
9. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2020;76(4):1045-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
10. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of Impaired Natriuretic Response to Furosemide During Prolonged Therapy. *Kidney Int.* 1989;36(4):682-9. doi: 10.1038/ki.1989.246.
11. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang WH, et al. The Kidney in Congestive Heart Failure: 'are Natriuresis, Sodium, and Diuretics Really the Good, the Bad and the Ugly?'. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):133-42. doi: 10.1002/ehf.35.
12. Kim GH. Long-term Adaptation of Renal Ion Transporters to Chronic Diuretic Treatment. *Am J Nephrol.* 2004;24(6):595-605. doi: 10.1159/000082314.
13. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic Response in Acute Heart Failure-pathophysiology, Evaluation, and Therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):184-92. doi: 10.1038/nrcardio.2014.215.
14. 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.
15. Burnett JC Jr, Knox FG. Renal Interstitial Pressure and Sodium Excretion During Renal Vein Constriction. *Am J Physiol.* 1980;238(4):F279-82. doi: 10.1152/ajprenal.1980.238.4.F279.
16. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e876-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
19. Vasko MR, Cartwright DB, Knoche JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide Absorption Altered in Decompensated Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med.* 1985;102(3):314-8. doi: 10.7326/0003-4819-102-3-314.
20. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation Between Dose of Loop Diuretics and Outcomes in a Heart Failure Population: Results of the ESCAPE Trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(10):1064-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.07.011.
21. Wilcox CS. New Insights Into Diuretic Use in Patients with Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):798-805. doi: 10.1681/ASN.V133798.
22. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail.* 2016;22(10):753-60. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
23. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *Circulation.* 2010;122(3):265-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
24. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.

25. Sica DA. Metolazone and its Role in Edema Management. *Congest Heart Fail*. 2003;9(2):100-5. doi: 10.1111/j.1527-5299.2003.01907.x.
26. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination Diuretic Treatment in Severe Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Br Heart J*. 1994;71(2):146-50. doi: 10.1136/hrt.71.2.146.
27. Olesen KH, Sigurd B. The Supra-additive Natriuretic Effect Addition of Quinethazone or Bendroflumethiazide During Long-term Treatment with Furosemide and Spironolactone. Permutation Trial Tests in Patients with Congestive Heart Failure. *Acta Med Scand*. 1971;190(3):233-40. doi: 10.1111/j.0954-6820.1971.tb07423.x.
28. Lorenz RA, Elwell RJ. Pre-dosing Metolazone with Loop Diuretic Combination Regimens. *Nephrol Nurs J*. 2006;33(1):78-9.
29. Weber KT. Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689-97. doi: 10.1056/NEJMra000050.
30. Abdallah JC, Schrier RW, Edelstein C, Jennings SD, Wyse B, Ellison DH. Loop Diuretic Infusion Increases Thiazide-sensitive Na(+)/Cl(-)-Cotransporter Abundance: Role of Aldosterone. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7):1335-41. doi: 10.1681/ASN.V1271335.
31. Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW. Sodium Retention in Heart Failure and Cirrhosis: Potential Role of Natriuretic Doses of Mineralocorticoid Antagonist? *Circ Heart Fail*. 2009;2(4):370-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.821199.
32. Girerd N, Pang PS, Swedberg K, Fought A, Kwasny MJ, Subacius H, et al. Serum Aldosterone is Associated with Mortality and Re-hospitalization in Patients with Reduced Ejection Fraction Hospitalized for Acute Heart Failure: Analysis from the EVEREST Trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1228-35. doi: 10.1093/eurjhf/hft100.
33. 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.
34. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and Impact of the Natriuretic Response to Diuretic Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Volume Overload. *Acta Cardiol*. 2015;70(3):265-73. doi: 10.1080/ac.70.3.3080630.
35. Knauf H, Mutschler E. Sequenzielle Nephronblockade. *Pharm Unserer Zeit*. 2006;35(4):334-40. doi: 10.1002/pauz.200600180.
36. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and Design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) Trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1591-600. doi: 10.1002/ehf.1307.
37. Verbalis JG. Vasopressin V2 Receptor Antagonists. *J Mol Endocrinol*. 2002;29(1):1-9. doi: 10.1677/jme.0.0290001.
38. Gheorghiade 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.
39. Konstam MA, Gheorghiade 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.
40. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Dec;12(6):367-78. doi: 10.1007/s11897-015-0273-5.
41. Kazory A. Cardiorenal Syndrome: Ultrafiltration Therapy for Heart Failure—Trials and Tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1816-28. doi: 10.2215/CJN.02910313.
42. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration Versus Usual Care for Hospitalized Patients with Heart Failure: The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2043-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.098.
43. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-83. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.073.
44. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous Ultrafiltration for Congestive Heart Failure: The CUORE Trial. *J Card Fail*. 2014;20(5):378.e1-9.
45. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):95-105. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.005.
46. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, de Bragança AC, Guimarães GV, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 15;167(1):34-40.
47. Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M Jr. Treatment of Refractory Hypovolaemic Shock by 7.5% Sodium Chloride Injections. *Lancet*. 1980;2(8202):1002-4. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92157-1.
48. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous Restoration of Regional Organ Blood Flow After Severe Hemorrhage: Effect of Small-volume Resuscitation with Hypertonic-hyperoncotic Solutions. *J Surg Res*. 1990;49(6):493-503. doi: 10.1016/0022-4804(90)90174-z.
49. 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.
50. 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.
51. Paterna S, Parrinello G, Amato P, Dominguez L, Pinto A, Maniscalchi T, et al. Tolerability and Efficacy of High-dose Furosemide and Small-volume Hypertonic Saline Solution in Refractory Congestive Heart Failure. *Adv Ther*. 1999;16(5):219-28.
52. 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.
53. 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.
54. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of Furosemide with Albumin for Overcoming Diuretic Resistance in Patients with Hypoalbuminemia: A Meta-analysis. *J Crit Care*. 2014;29(2):253-9. doi: 10.1016/j.jccr.2013.10.004.

