

Solução Salina Hipertônica: Como, Para Que e Para Quem?

Hypertonic Saline Solution: How, Why, and for Whom?

Ciro Mancilha Murad¹ e Fabiana Goulart Marcondes-Braga²

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A administração de solução salina hipertônica (SSH) na insuficiência cardíaca (IC) descompensada parece contraintuitiva pelo conceito de que o sódio é universalmente deletério para estes pacientes. Todavia, cada vez mais, restrições de sódio rigorosas têm sido questionadas pela ausência de benefício comprovado. Por outro lado, sabemos que na IC aguda complicada com resistência a diuréticos ocorre hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) resultando num estado de aumento excessivo da avidéz renal por sódio, dificultando a ação dos diuréticos de alça. Nesse sentido, a SSH teria o potencial de atenuar a hiperativação do SRAA e fornecer um aporte de sódio aos túbulos renais viabilizando a ação dos diuréticos de alça. Diversos estudos já demonstraram de maneira consistente que a associação de SSH aos diuréticos de alça resulta em maior diurese, perda de peso e possivelmente melhora da função renal. Portanto, apesar de ser subutilizada, percebemos que a SSH é uma estratégia eficaz, de baixo custo e ampla disponibilidade, cujo mecanismo de ação aborda um dos pontos centrais da fisiopatologia da resistência a diuréticos.

Introdução

De acordo com o paradigma convencional de manejo da insuficiência cardíaca (IC), o sódio é visto como deletério por estar associado a retenção de fluídos, sintomas de congestão e consequentemente maior risco de hospitalizações.¹ Por esta visão, a administração de solução salina hipertônica (SSH) para pacientes apresentando IC descompensada com sinais de hipervolemia parece contraintuitiva. Todavia, restrições dietéticas rigorosas de sódio vem sendo cada vez mais questionadas, com alguns estudos demonstrando inclusive piora de desfechos.² Recentemente o estudo randomizado SODIUM-HF falhou em demonstrar redução de morte ou hospitalizações cardiovasculares em pacientes portadores de

IC recebendo uma dieta restrita em sódio (<1500mg/dia).³ Por outro lado, sabemos que na IC descompensada pode ocorrer hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resistência a diuréticos, piora progressiva da função renal e hiponatremia, fatores que, como veremos, podem ser atenuados pela SSH.

Descreveremos aqui o mecanismo e o racional do uso da SSH na IC aguda, a evidência clínica que sustenta sua utilização e como prescrevê-la na prática clínica.

Mecanismos de resistência a diurético

O tratamento da congestão na IC, e mesmo de outros estados de hipervolemia, é baseado fundamentalmente no uso de diuréticos de alça, cujo protótipo é a furosemida. Essa classe de medicações atua bloqueando o co-transportador de sódio-potássio-cloreto (NKCC2) na porção ascendente espessa da alça de Henle.⁴ Esse co-transportador é responsável pela reabsorção de até 25% do cloreto de sódio presente nos túbulos renais, explicando o efeito natriurético da furosemida.⁴ Todavia, um subgrupo de pacientes pode desenvolver resistência a diuréticos, caracterizada por baixo volume urinário e baixa concentração de sódio na urina a despeito de doses crescentes de furosemida.⁴ Essa situação é frequentemente associada a disfunção renal progressiva (síndrome cardiorrenal) e apresenta elevada mortalidade.¹ O mecanismo central que explica a resistência a diuréticos é o aumento da capacidade renal de reabsorção de sódio após o uso crônico e de altas doses de diuréticos de alça.⁴ Esse processo ocorre através de uma série de vias complexas de sinalização celular que geram adaptações do néfron. Como exemplo, podemos citar a hipertrofia dos segmentos distais do néfron resultando no aumento de sua capacidade de reabsorção de sódio. Os diuréticos de alça também estimulam a liberação de renina na arteríola aferente, resultando em maior ativação do SRAA, e consequentemente também aumentando a capacidade de reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais.^{4,5} Pela própria fisiopatologia da IC descompensada ocorre forte ativação do SRAA, sendo então potencializada pelo uso de doses crescentes de diuréticos de alça, induzindo um estado de enorme “avidéz” por sódio.^{4,5} Por fim, também ocorre aumento da capacidade de reabsorção de sódio nos túbulos proximais, o que resulta na chegada de menor carga de sódio na Alça de Henle.⁵ Considerando que os diuréticos de alça dependem da presença de sódio nos túbulos renais para exercer seu efeito através do bloqueio do co-transportador NKCC2, isso resulta em menor eficiência diurética.⁵ As alternativas habitualmente usadas para contornar a resistência a diuréticos são: escalonamento da dose de diurético de alça; bloqueio sequencial do néfron, ou seja, uso de múltiplas classes de

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Diuréticos; Injúria Renal Aguda; Hiponatremia.

Correspondência: Fabiana Goulart Marcondes-Braga •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fgmarcondes@yahoo.com.br

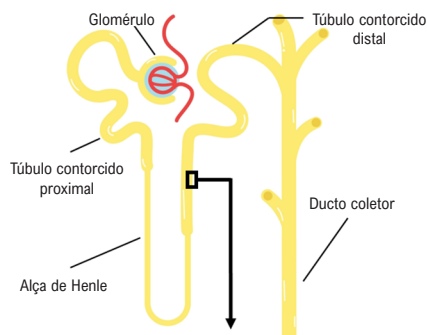
Artigo recebido em 10/11/2023, revisado em 14/11/2023, aceito em 14/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230078>

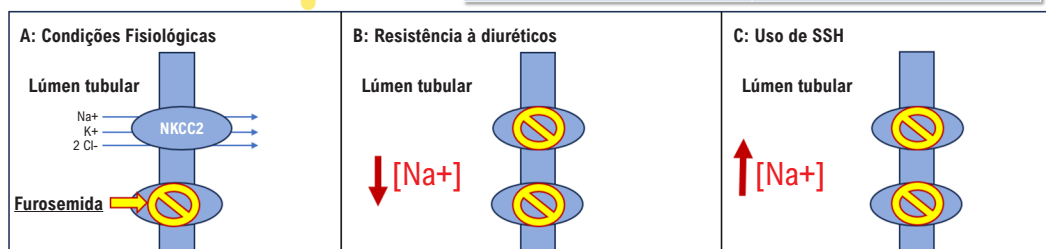
Figura Central: Solução Salina Hipertônica: Como, para que e para quem?



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Mecanismos de resistência a diuréticos	Mecanismos de ação da solução salina hipertônica
Hiperativação SRAA	Atenuação hiperativação do SRAA
Aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal	Maior aporte de sódio na Alça de Henle viabilizando a ação dos diuréticos de alça
Aumento da reabsorção de sódio no túbulo distal	
Redução do volume circulatório efetivo	Redistribuição fluidos do espaço intersticial para o intravascular
Redução da perfusão renal	Efeito inotrópico (?)



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2023; 3(2):e20230078

Representação dos segmentos do néfron, mecanismos de resistência a diuréticos e mecanismos de ação da SSH. O painel abaixo demonstra a membrana apical das células tubulares da porção ascendente espessa da Alça de Henle. A: em condições fisiológicas o co-transportador NKCC2 é responsável pela reabsorção de até 25% do sódio filtrado. Os diuréticos de alça atuam bloqueando este receptor, resultando em efeito natriurético. B: em situações de elevada resistência a diuréticos, ocorre aumento da reabsorção de sódio em diversos segmentos do néfron, resultando em menor concentração deste íon no lúmen tubular na Alça de Henle. Por isso, apesar do uso dos diuréticos de alça, o resultado é uma menor excreção de sódio na urina e consequentemente menor efeito diurético. C: com o uso da SSH ocorre aumento da concentração de sódio no lúmen tubular, o que associado aos diuréticos de alça, resultado em aumento da natriurese, revertendo a resistência a diuréticos de alça. SSH: solução salina hipertônica.

diuréticos associadas ou ultrafiltração. Todavia, nenhuma dessas alternativas é capaz de atenuar o aumento excessivo da avides por sódio que ocorre na IC descompensada complicada com resistência a diuréticos.¹

Mecanismo de ação da solução salina hipertônica

Soluções salinas hipertônicas têm sido estudadas em diversas condições patológicas há mais de 100 anos com diversos mecanismos propostos.⁶ Na IC descompensada, um dos mecanismos mais plausíveis é o maior aporte de sódio nos túbulos renais facilitando a ação farmacológica dos diuréticos de alça.⁷ Esse mecanismo se torna particularmente relevante quando há elevado grau de resistência a diuréticos, que resulta em aumento excessivo da capacidade renal de reabsorção de sódio e hiperativação do SRAA. Ainda nesse sentido, o aporte de sódio teria o potencial teórico de atenuar a hiperativação do SRAA. Além disso, devido a sua elevada osmolaridade, a SSH tem a capacidade de rapidamente mover fluídos do espaço intersticial para o intravascular possibilitando manutenção de um retorno venoso e perfusão renal adequados.^{6,7} Finalmente um possível mecanismo inotrópico positivo induzido pela hipertonidade também já foi proposto.⁶ A figura central relaciona os principais mecanismos de resistência a diuréticos

com potenciais mecanismos da SSH para suplantá-los. Também demonstra de maneira esquemática a ação da SSH nos túbulos renais.

Evidência

Apesar da utilização da SSH ainda ser restrita a poucos centros, uma série de trabalhos já foram realizados avaliando sua eficácia.⁷⁻⁹ Em 2021, Liu et al. publicaram uma metanálise de estudos randomizados avaliando o papel da SSH associada a furosemida na IC descompensada.⁸

Foram incluídos 11 estudos com um total de 2.987 pacientes. Um estudo foi multicêntrico com 1.927 pacientes e os demais unicêntricos com menos de 100 pacientes. No geral o risco de viés foi considerado moderado a alto. Foram utilizadas concentrações de SSH entre 1,4 e 7,5% e não foram observados eventos adversos maiores. O uso de SSH associado a furosemida foi associado a maior diurese, perda de peso, nível sérico de sódio e natriurese. Em relação a desfechos clínicos, a SSH foi relacionada a menor mortalidade, taxas de readmissões hospitalares e tempo de permanência hospitalar.⁸ Uma possível limitação da metanálise é que dos 11 estudos avaliados, 6 deles foram realizados pelo mesmo grupo, levantando a possibilidade de duplicação de dados.

Artigo de Revisão

Todavia, foi realizada análise de sensibilidade removendo estes trabalhos e o resultado foi mantido. Em relação aos desfechos clínicos de mortalidade e readmissões hospitalares, o estudo de maior peso na metanálise foi publicado por Paterna et al.¹⁰ Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receberem 250 mg de furosemida associada à SSH e um restrição de sódio moderada (120 mmol/dia) versus 250 mg de furosemida e uma restrição de sódio rigorosa (80 mmol/dia). Ambos os grupos tiveram restrições de líquido em 1000 mL/dia e após a alta hospitalar os pacientes mantiveram as respectivas restrições de sódio (120 versus 80 mmol/dia). Os desfechos de mortalidade e re-hospitalizações foram avaliados após uma média de 57 meses de seguimento, sendo pouco plausível que sejam atribuídos apenas às intervenções realizadas no período de internação. Portanto, vemos com certa cautela o impacto da SSH nos desfechos de redução de mortalidade e reinternações e acreditamos que mais estudos confirmatórios são necessários.

Em um estudo randomizado brasileiro, 34 pacientes hospitalizados por IC descompensada foram randomizados para receberem 100 mL de SSH 7,5% duas vezes por dia durante três dias versus placebo. A SSH foi associada a menor incidência de disfunção renal (definida como uma elevação da creatinina de pelo menos 0,3 mg/dL), menores níveis de cistatina C e melhora nos marcadores de função tubular. O resultado sugere um potencial da SSH de atenuar ou prevenir a ocorrência de injúria renal durante as descompensações de IC.⁶

Mais recentemente, também foi publicada a experiência de um centro acadêmico estadunidense com uso da SSH em IC aguda descompensada refratária.¹ Foram avaliados retrospectivamente 50 pacientes, apresentando resistência a diuréticos, tendência a hiponatremia e piora da função renal. O uso da SSH 3% associada ao diurético de alça foi relacionado a aumento de volume urinário, perda de peso, melhora da função renal e elevação dos níveis séricos de sódio. Não foram detectados efeitos adversos respiratórios ou neurológicos.

Como prescrever a SSH

Em nossa prática, habitualmente empregamos a SSH em pacientes hospitalizados com IC descompensada, apresentando resistência a diuréticos. O perfil de pacientes que possivelmente apresenta maior potencial de benefício é o de pacientes com hipervolemia refratária a doses elevadas de diuréticos de alça, tendendo a hiponatremia e já com disfunção renal (síndrome cardiorrenal). Uma abordagem prática é a diluição de 20 mL de cloreto de sódio 20%

em 130 mL de cloreto de sódio 0,9%, resultando em uma concentração final de aproximadamente 3,5%. A solução é administrada de forma endovenosa em 30-60 minutos, duas vezes ao dia, seguida de furosemida endovenosa em *bolus*. Não há uma dose pré-definida de furosemida a ser aplicada logo após a SSH; para o cálculo desta dose devemos nos basear nas doses que estavam sendo administradas antes da decisão pela SSH. Função renal, eletrólitos, peso e diurese devem ser monitorizados pelo menos uma vez por dia.

Conclusão

Em suma, a SSH já foi testada em diversos trabalhos demonstrando um perfil de segurança e tolerabilidade adequados, sem efeitos adversos maiores relatados. Além disso, os resultados destes estudos são bastante consistentes em demonstrar que o uso da SSH associada a diuréticos de alça aumenta volume urinário, perda de peso e reduz valores de creatinina, desfecho de grande relevância para pacientes com IC descompensada complicada com resistência a diuréticos e síndrome cardiorrenal. Portanto, apesar de ser subutilizada, a SSH é uma estratégia elegante, de baixo custo e ampla disponibilidade, cujo mecanismo de ação aborda um dos pontos centrais da fisiopatologia da resistência a diuréticos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Murad CM, Marcondes-Braga FG.

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. 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.
2. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-Sodium Diet Compared with Low-Sodium Diet in Compensated Congestive Heart Failure: Is Sodium an Old Enemy or a New Friend?. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(3):221-30. doi: 10.1042/CS20070193.
3. Ezekowitz JA, Ramirez EC, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of Dietary Sodium to Less Than 100 Mmol in Heart Failure (SODIUM-HF): An International, Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet.* 2022;399(10333):1391-400. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00369-5.
4. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMr1703100.

5. 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.
6. Issa VS, Andrade L, Ferreira SMA, 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.
7. 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.
8. Liu C, Peng Z, Gao X, Gajic O, Dong Y, Prokop LJ, et al. Simultaneous use of Hypertonic Saline and IV Furosemide for Fluid Overload: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1163-75. doi: 10.1097/CCM.0000000000005174.
9. 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.
10. 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.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons