

JULIANO NOVAES CARDOSO

Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência
cardíaca congestiva descompensada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto

São Paulo
2011

JULIANO NOVAES CARDOSO

Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência
cardíaca congestiva descompensada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cardoso, Juliano Novaes

Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva
descompensada / Juliano Novaes Cardoso. -- São Paulo, 2011

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Antonio Carlos Pereira Barretto.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Insuficiência
renal 3.Diuréticos 4.Prognóstico

USP/FM/DBD-010/11

“O verdadeiro conhecimento vem de dentro.”

Sócrates

Dedicatória

A Deus, acima de tudo.

A minha querida Cristina, companheira de todos os momentos, pelo amor.

Ao meu filho Matheus, pelo sorriso sempre presente.

Aos meus pais Rubens e Regina, pelo amor, exemplo de vida e pelos esforços para me proporcionar todas as oportunidades.

Aos meus irmãos Milena e Gustavo, pela presença em todos os momentos.

Aos meus avós Rubens, Rosa, Francisco e Dimas, pela família.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto, pelas oportunidades e exemplo profissional.

Ao Dr. Marcelo Eidi Ochiai pela amizade e incentivo.

Aos Drs. Paulo César Morgado e Robinson Tadeu Munhoz, colegas do Hospital Auxiliar de Cotoxó.

Ao Dr. Múcio Tavares de Oliveira Jr. pelo estímulo.

À Equipe do Hospital Auxiliar de Cotoxó pela ajuda diária.

Ao amigo Airton Scipioni pela colaboração inestimável.

À Enf. Kelly Regina, pela ajuda no acompanhamento dos pacientes.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Listas de Figuras

Listas de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Racional do Estudo	21
1.2 Objetivos	23
2 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
2.1 Desenho do estudo	25
2.2 Desfechos e tamanho da amostra.....	25
2.3 População	26
2.4 Procedimentos	28
2.5 Administração de diurético guiado pela perda ponderal.....	30
2.6 Características basais	33
2.7 Estudo estatístico	34
2.8. Randomização	34
2.9 Ética em pesquisa	35
3 RESULTADOS	36
3.1 Função renal e perda ponderal	37
3.2 Taxa de compensação e coleta de exames	38
3.3 Diuréticos e vasodilatadores utilizados	39

3.4 Hipopotassemia, mortalidade hospitalar e re-hospitalização.....	39
3.5 Variáveis associadas com mortalidade total.....	40
3.6 Evolução na dosagem do cálcio, magnésio e ácido úrico	40
4 DISCUSSÃO.....	56
4.1 Perfil clínico-hemodinâmico.....	57
4.2 Função renal	58
4.3 Taxa de compensação	60
4.4 Diurético	61
4.5 Hipopotassemia.....	62
4.6 Mortalidade.....	62
4.7 Uso dos inibidores da aldosterona	63
4.8 Tamanho da amostra	64
4.9 Limitações do estudo	65
5 CONCLUSÕES.....	66
6 ANEXOS.....	67
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
Apêndice	

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACTIV in CHF....	Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure
ADHERE.....	Acute Decompensated HEart Failure National REgistry
AINH.....	Antiinflamatório não hormonal
BRA.....	Bloqueadores do Receptor da Angiotensina
DAD-HF.....	Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure
DOSE.....	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
EVEREST.....	Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan
IC.....	Insuficiência cardíaca
ICD.....	Insuficiência cardíaca descompensada
IECA.....	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IR.....	Insuficiência renal
NYHA.....	New York Heart Association
SCR.....	Síndrome cardiorrenal
SNS.....	Sistema Nervoso Simpático
SOLVD.....	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SRAA.....	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TCD.....	Túbulo contornado distal
TGF.....	Taxa de filtração glomerular
UNLOAD.....	Ultrafiltration vs IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated

Listas de Figuras

Figura 1.....	Método utilizado para classificar os pacientes no perfil clínico-hemodinâmico.....	3
Figura 2.....	Fluxograma do estudo. Na=sódio; K=potássio; Ur=ureia; Cr=creatinina; PA=pressão arterial; FC=frequência cardíaca....	30
Figura 3.....	Curva de perda ponderal estimada.....	31
Figura 4.....	Perda ponderal observada no dia 2 de observação.....	51
Figura 5.....	Variação do peso no dia 5 de observação.....	52
Figura 6.....	Curva de creatinina sérica. Cr=creatinina; 1=início do acompanhamento; 2= meio; 3=final do acompanhamento.....	53
Figura 7.....	Relação entre a taxa de compensação e os dias de observação...	54
Figura 8.....	Sobrevida segundo a ocorrência de piora da função renal.....	55

Listas de Tabelas

Tabela 1	Ajuste diário da dose de furosemida endovenosa baseado na relação entre a perda ponderal diária (observada/esperada).....	33
Tabela 2	Características clínicas basais da população estudada.....	42
Tabela 3	Características basais de exames complementares da população.....	43
Tabela 4	Características clínicas após randomização.....	44
Tabela 5	Características de exames complementares após randomização....	45
Tabela 6	Evolução dos pacientes.....	46
Tabela 7	Percentagem de pacientes que utilizaram as medicações durante a fase de compensação.....	47
Tabela 8	Dose média diária das medicações utilizadas durante a fase de compensação.....	48
Tabela 9	Variáveis associadas com a mortalidade pela análise multivariada..	49
Tabela 10	Evolução da dosagem sérica de cálcio, magnésio e ácido úrico durante a fase 1.....	50

Resumo

Fundamento: A terapia com diurético é fundamental para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Entretanto, a prescrição desse medicamento é feita de maneira empírica e a piora da função renal é frequente. A perda ponderal é uma maneira objetiva e eficaz para acompanhar a melhora da congestão. **Objetivos:** avaliar os efeitos da terapia com diurético guiado pelo peso na evolução da função renal e na compensação dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada. **Métodos:** em estudo clínico randomizado, selecionamos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, sinais de congestão, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% e alocados aleatoriamente para terapia com diurético guiada pelo peso (G) ou grupo convencional (C). A perda ponderal máxima esperada no seguimento foi: dia (d) 1= - 2,1%; d 2 - 4,2%; d 3 - 6,1%; d 4 -7,9%; d 5 -9,5%; d 6 -11%; d 7 -12,3%; d 8 -13,3%; d 9 -14%; d 10 -14,2%. Na terapia guiada a dose inicial de furosemida endovenosa foi de 120 mg/dia e de hidroclorotiazida foi de 50 mg/dia. O ajuste foi realizado diariamente na dose de furosemida baseado na relação perda observada/perda esperada (O/E) até a melhora da congestão ou por um tempo máximo de 10 dias. Se O/E fosse ≥ 2 a dose de furosemida era reduzida em 33,3%, se a relação fosse $\leq 0,5$ a dose era aumentada em 33,3% e se a relação obtida ficasse entre 0,51 e 1,99 a dose de furosemida era mantida. Os desfechos considerados foram a piora da função renal (aumento creatinina $\geq 0,3$ mg/dl) e tempo para melhora da congestão. A análise entre associação do esquema diurético e a incidência da piora da função renal foi feita pela regressão logística. Foi considerado significativo $P < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 72 pacientes, sendo 34 no grupo G e 38 no grupo C. A idade média foi de 58,1 anos (11,77), a fração de ejeção média do ventrículo esquerdo foi de 23,1% (6,59) e a creatinina inicial média foi de 1,33 mg/dl(0,38). A piora da função renal ocorreu em 26,5% (G) e 26,3% (C) $P=0,988$. No grupo G a perda ponderal no dia 5 foi de $-8,15\% \pm 4,9$ vs $-4,35\% \pm 4,14$ (C) $P < 0,001$, o percentual de compensação foi maior no grupo G 91,2% vs 60,5% (grupo C) $P < 0,001$ e o tempo observação foi de 5,02 dias (2,5) no grupo G vs 8,66 dias (2,8) grupo C $P < 0,001$. A regressão logística revelou como preditores de mortalidade total: etiologia chagásica, BNP, ausência de IECA, sódio sérico inicial e piora da função renal. **Conclusões:** No grupo que utilizou hidroclorotiazida e furosemida guiada pelo peso houve perda ponderal mais intensa e resolução mais rápida da congestão, contudo sem causar piora da função renal. A piora da função renal foi preditora de pior prognóstico.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Insuficiência renal. Diuréticos. Prognóstico

Abstract

Background: Diuretic therapy is an essential element in the treatment of decompensated congestive heart failure. However, since these drugs are generally prescribed in empirical way, worsening renal function is frequent. Weight loss is an objective and efficient way to follow-up the improvement of congestion. **Objectives:** In order to evaluate the effects of a tailored diuretic therapy based on weight-change on the evolution of renal function and on the compensation of patients with decompensated congestive heart failure. **Methods:** Patients with decompensated congestive heart failure, congestion signs, fraction of ejection of the left ventricle < 45% and randomly allocated to a diuretic therapy based on weight-change (G) or control group (C) were selected for a randomized clinical study. The maximum weight expected in the follow-up days was: day (d) 1- 2.1%; day 2 – 4.2%; day 3 – 6.1%; day 4 - 7.9%; day 5 -9.5%; day 6 -11%; day 7 -12.3%; day 8 -13.3%; day 9 -14%; day 10 -14.2%. In the diuretic therapy based on weight-change the initial dose of intravenous furosemide was 120 mg/day and the hydrochlorothiazide dose was 50 mg/day. The daily adjustment of the furosemide dose was based on the ratio between the observed/expected weight losses (O/E) until improvement of congestion or for a maximum period of 10 days. If O/E ratio was ≥ 2.0 , furosemide was reduced by 33.3%. If O/E ratio was ≤ 0.5 , furosemide was increased by 33.3%, and if the O/E ratio obtained was between 0.5 and 1.99, furosemide dose was maintained. The outcomes considered were worsening renal function (serum creatinine increase ≥ 0.3 mg/dl) and the period of improvement of congestion. The analysis of the association of the diuretic treatment and the incidence of worsening renal function was performed by logistic regression. A P value < 0.05 was considered significant. **Results:** 72 patients, 34 in group G and 38 in group C participated in the study. Their mean age was 58.1 years (11.77), the average fraction of ejection of the left ventricle was 23.1(6.59) and the initial serum creatinine level was 1.33 mg/dl(0.38). Worsening renal function occurred in 26.5% (G) and 26.3% (C) P=0.988. In group G weight loss on day 5 was $-8.15\% \pm 4.9$ vs $-4.35\% \pm 4.14$ (C) P < 0.001, the percentage of compensation was higher in group G 91.2% vs 60.5% (group C) P < 0.001 and the observation period was 5.02 days (2.5) in group G vs 8.66 days (2.8) group C P < 0.001. Logistic regression revealed the following variables associated to mortality: etiology of Chagas disease, BNP level, absence of ECA inhibitor, dosage of initial serum sodium and worsening renal function. **Conclusions:** The group that received hydrochlorothiazide plus furosemide based on weight-change was associated to more intense weight loss and faster resolution of congestion without worsening renal function. Worsening renal function was a predictor of poor outcome.

Keywords: Heart failure. Renal failure. Diuretics. Prognosis

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome comum na fase final das cardiopatias, sendo causa frequente de internação hospitalar.^{1,2} No tratamento moderno da IC, vários medicamentos modificam a história natural da doença, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina,³⁻⁵ a espironolactona⁶ e os betabloqueadores,⁷⁻⁹ que melhoram a qualidade de vida dos pacientes e diminuem a mortalidade, enquanto os diuréticos e os digitálicos têm a função de melhorar os sintomas decorrentes da doença. Apesar do avanço na terapêutica, a IC continua sendo prevalente e com prognóstico reservado, principalmente nas fases avançadas.² É uma doença com alta taxa de mortalidade e com pior qualidade de vida comparada a doença pulmonar obstrutiva crônica, a artrite reumatóide e ao diabetes. A má qualidade de vida resulta das manifestações da síndrome como a dispneia, a fadiga e o edema, todas relacionadas à congestão pulmonar e sistêmica, que restringem as atividades dos portadores de IC.^{10,11}

Durante a descompensação da IC, ocorre ativação do sistema neuro-hormonal, com aumento da resistência vascular periférica, aumento da pressão capilar pulmonar e redução do débito cardíaco.² A congestão pulmonar e sistêmica são muito frequentes nesta fase, como demonstrou o registro ADHERE,¹² onde 89% dos pacientes apresentavam dispneia, 67% apresentavam estertores de base e 65% apresentavam edema de membros inferiores, todos estes sinais e sintomas estão relacionados com a

hipervolemia. Esses dados confirmam a frequência e importância da congestão na fase descompensada da doença.

O tratamento da IC descompensada (ICD) deve ser individualizado, efetivo e instituído no momento adequado, visto a alta morbimortalidade desta fase.² Portanto, na admissão deste paciente é importante avaliar o perfil clínico e para esta finalidade podemos utilizar a classificação clínico-hemodinâmica proposta por Stevenson LW,¹³⁻¹⁶ que é baseada em 2 parâmetros clínicos (Figura 1): congestão (estase de jugular, estertores pulmonares, edema sacral, edema de membros inferiores e hepatomegalia) e má perfusão (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg sintomática, má perfusão de extremidades, alteração do nível de consciência e insuficiência renal). Quando o paciente apresenta sinais de congestão denomina-se “padrão congesto” e na sua ausência “padrão seco”. Com relação à perfusão, denominamos “quente” se bem perfundido e “frio” se mal perfundido. Seguindo esses critérios podemos encontrar quatro perfis clínico-hemodinâmicos: perfil A (quente e seco), perfil B (quente e congesto), perfil L (frio e seco) e perfil C (frio e congesto). Os pacientes com perfil clínico C apresentam o pior prognóstico ao longo da evolução, seguido pelos pacientes do perfil B.¹³

Figura 1: Método utilizado para classificar os pacientes no perfil clínico-hemodinâmico

Avaliação do perfil clínico hemodinâmico			
Baixa perfusão em repouso	Não	Congestão em Repouso Não Quente e Seco (A)	Sim Quente e Congesto (B)
	Sim	Frio e Seco (L)	Frio e Congesto (C)
Hipotensão sintomática Extremidades frias Sonolência Insuficiência renal			
		Ortopneia, estase jugular, edema, ascite, estertores	
		Stevenson LW. Eur J Heart Fail. 1999;1:251	

Essa classificação do paciente objetiva a instituição de terapia específica para cada perfil. O paciente que apresenta congestão sem sinais de má perfusão (perfil B) deve ser tratado com diurético e vasodilatadores para corrigir a hipervolemia e reduzir a resistência vascular periférica que está aumentada. Aquele que apresenta congestão associada à má perfusão (Perfil C) necessita além do tratamento da hipervolemia com diuréticos, também de medicamentos que controlem o baixo débito cardíaco como os inotrópicos e os vasodilatadores. Nos pacientes com sinais de má perfusão (perfil L) pode ser necessário o ajuste da volemia e o uso de vasodilatadores e inotrópicos. É importante ressaltar que a evolução do paciente com ICD é dinâmica, podendo o doente apresentar um perfil clínico na admissão e ocorrer mudança para outro perfil em poucas horas, sendo necessária uma avaliação contínua para realização de ajustes na terapia medicamentosa.

Quando avaliamos um paciente com ICD também é essencial verificar a presença de fatores desencadeantes ou agravantes da doença como anemia, arritmia, processo infeccioso, falta de aderência ao tratamento,

embolia pulmonar e insuficiência renal. A correção desses fatores quando presentes é fundamental para o sucesso do tratamento. A identificação e correção de características clínicas e laboratoriais que determinam pior prognósticos possibilitam melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida. Ao longo do tempo, alguns critérios foram identificados e relacionados ao pior prognóstico, dentre eles a classe funcional IV (NYHA), a hiponatremia, a hipotensão arterial, a ativação exacerbada do sistema neuro-hormonal, o BNP elevado e o perfil clínico-hemodinâmico C.^{8,13,17,18} Outro fator de mau prognóstico em pacientes com IC é a insuficiência renal.¹⁹ A disfunção renal é um importante preditor de pior evolução em pacientes com depressão da função miocárdica como já foi demonstrado pelo estudo SOLVD.²⁰ No registro ADHERE,¹² que avaliou mais de 110 mil pacientes com IC, dentre as três variáveis que se destacaram para avaliar o prognóstico (elevação da ureia, redução da pressão arterial sistólica e elevação da creatinina), duas tinham relação com a função renal. Recentemente inúmeros estudos sobre a associação entre as doenças cardíaca e renal têm sido publicados.²¹⁻²⁵

A síndrome cardiorrenal

A insuficiência renal (IR) é uma doença que frequentemente está associada na ICD e sua presença está relacionada com o aumento de mortalidade.²¹⁻²³ A síndrome cardiorrenal (SCR) é o termo empregado para caracterizar a associação entre IC e IR, que pode ser definida como uma

disfunção aguda ou crônica do coração ou do rim causando secundariamente a disfunção aguda ou progressiva do outro órgão. A SCR pode ser classificada em cinco tipos,²⁴ conforme a causa primária do distúrbio. Esta classificação enfatiza e esclarece a natureza bidirecional da síndrome. A SCR tipo 1 é caracterizada pela piora abrupta da função cardíaca (exemplo IC Aguda ou IC crônica descompensada) causando injúria renal aguda; a tipo 2 compreende a disfunção cardíaca crônica causando piora progressiva da função renal; a tipo 3 consiste na piora abrupta da função renal causando alteração cardíaca aguda como IC, arritmias e isquemia; a tipo 4 descreve a doença renal crônica contribuindo para a piora da função cardíaca e a tipo 5 reflete qualquer condição sistêmica que pode causar tanto IC quanto IR.

Os mecanismos que determinam a piora da função renal durante a ICD são múltiplos e complexos. A piora da função renal no paciente com ICD pode ser secundária à baixa perfusão renal, à doença renal intrínseca ou às próprias drogas utilizadas no tratamento da IC. Vários fatores podem contribuir para uma hipoperfusão renal, como a queda do débito cardíaco, redução do fluxo sanguíneo e pressão elevada nas veias renais, causada pela elevação da pressão em átrio direito e regurgitação tricúspide.²⁰ Outros fatores associados com a disfunção renal são vasoconstrição periférica e uso de contraste para obtenção de imagem diagnóstica. O uso de medicamentos necessários para o tratamento da doença, como diuréticos e inibidores da ECA, também podem causar piora da função dos rins. Os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e de Bloqueadores

do receptor da angiotensina (BRA) podem inicialmente causar piora da função renal pela vasodilatação da arteríola eferente, pela redução da pressão intraglomerular e conseqüentemente diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, em longo prazo esse mecanismo preserva a função renal, pois impede a hiperfiltração glomerular.²⁶⁻²⁹ Parker e cols. descreveram como fatores preditores de evolução para insuficiência renal aguda a pressão elevada em átrio direito e a alta dosagem de diurético.³⁰

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), o Sistema Nervoso Simpático (SNS), a endotelina e o peptídeo natriurético contribuem inicialmente para o equilíbrio entre o coração e o rim. Porém a ativação excessiva do SRAA e do SNS aumenta a resistência vascular periférica, resultando em piora progressiva das funções cardíaca e renal.²⁵

Dentre as possíveis explicações para a disfunção renal resultar em piora da evolução dos pacientes com IC estão: distúrbio hidroeletrólítico decorrente da insuficiência renal aguda, alterações no metabolismo das drogas prescritas, redução da resposta a estas medicações e necessidade de suspensão de medicamentos sabidamente benéficos. Krumholz e cols. demonstraram que a deterioração da função renal acarretou aumento da mortalidade em seis meses, com risco relativo de 1,56.³¹ Ochiai ME e cols. realizaram estudo em pacientes com IC sistólica e revelaram que a disfunção renal é preditora independente de pior prognóstico, com risco relativo de 1,04 para redução na depuração de creatinina para cada 1 ml/min durante acompanhamento de 1 ano.¹⁹ A incidência da piora da função renal

varia de acordo com o tipo de paciente estudado e do valor de corte definido para este desfecho. Em estudo publicado por Heywood JT e cols.,³² onde foram estratificados os pacientes de acordo com os níveis de taxa de filtração glomerular, o risco de morte ao longo do acompanhamento foi diretamente proporcional à disfunção renal. A disfunção renal é frequente e piora a evolução dos pacientes com ICD,^{33,34} sendo que uma pequena alteração na creatinina sérica (aumento > 0,3 mg/dl) já é preditora de pior prognóstico.^{35,36}

A congestão venosa desempenha papel importante na piora da função renal em IC avançada. Em um estudo que acompanhou 145 pacientes hospitalizados com ICD, os pesquisadores monitoraram a pressão venosa central (PVC) através do cateterismo da artéria pulmonar e observaram que a piora da função renal foi mais frequente em pacientes que apresentaram PVC elevada tanto na admissão quanto após tratamento. Por outro lado, a piora da função renal foi menos frequente entre os pacientes que apresentaram $PVC \leq 8$ mmHg. Os autores concluíram que a presença de congestão venosa, mais que o baixo débito cardíaco, foi o principal fator responsável por disfunção renal.³⁷

Diuréticos

Historicamente, os diuréticos são usados no tratamento de doenças que cursam com retenção hidrossalina e, portanto fazem parte do arsenal terapêutico da IC desde a década de 60.³⁸ Os diuréticos têm importante

efeito ao reduzir pressões de enchimento cardíaco e melhorar o desempenho do coração, sendo mais efetivo que IECA no alívio de sintomas em curto prazo. Reduzem, também, a regurgitação mitral, frequente na IC avançada, aumentando o volume efetivo ejetado no repouso e no exercício. Por fim, ainda diminuem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, através da redução da pressão de enchimento e do estresse de parede.³⁶ Portanto, dentre os medicamentos empregados na cardiologia, os diuréticos são muitos eficazes no controle e redução das manifestações clínicas da IC.^{39,40}

No tratamento da IC usamos três grupos de diuréticos: diuréticos de alça, tiazídicos e poupadores de potássio.^{1,2}

A principal ação dos diuréticos de alça consiste em inibir a reabsorção de eletrólitos no ramo ascendente espesso da alça de Henle, isto ocorre devido à inibição do co-transporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. A eficácia dessa classe diurética é devido a basicamente dois fatores: 1) 25% da carga filtrada de Na^+ é reabsorvida pelo ramo ascendente espesso e 2) os segmentos do néfron após o ramo ascendente espesso não tem a capacidade de reabsorção para recuperar o fluxo de produtos rejeitados que saem do ramo ascendente espesso. Portanto, os inibidores do co-transporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ atuam primariamente no ramo ascendente espesso e aumentam intensamente a excreção urinária de Na^+ e Cl^- . Os diuréticos dessa classe são a furosemida e a bumetamida. A furosemida é um potente diurético de alça e por via oral o início da ação ocorre em trinta a sessenta minutos, com pico máximo de duas a quatro horas e com biodisponibilidade de 60%⁴¹⁻⁴⁴

Nos pacientes descompensados há uma menor absorção dos medicamentos por via oral, conseqüente ao edema nas alças intestinais e à diminuição da perfusão e da motilidade intestinal, levando a uma menor concentração da droga no sítio de ação. O aumento da dose de furosemida oral neste caso não é adequado, pois não conhecemos a duração exata do atraso da absorção, o que torna a resposta imprevisível. Portanto, na fase descompensada devemos usar diurético endovenoso, até a normalização da volemia. O uso endovenoso da furosemida levará ao início da diurese entre dois a vinte minutos, com pico de ação em uma hora e meia e manutenção do efeito por quatro a seis horas. Tem sido demonstrado que possui também ação venodilatadora que ocorre antes da ação diurética.^{42,45}

O uso de diuréticos de alça na ICD promove aumento na capacitância venosa em poucos minutos, antes mesmo de aumentar o débito urinário, diminuindo a pré-carga e melhorando a congestão pulmonar. Esta rápida melhora hemodinâmica é possível pela liberação de prostaglandinas vasodilatadoras.⁴⁶ Essa classe de medicamentos é amplamente utilizada na fase descompensada, pois melhoram os sinais e sintomas congestivos devido ao aumento da natriurese e da diurese e causam redução do volume intravascular, do volume ventricular, da pré-carga e da congestão visceral. A diminuição do conteúdo de sódio na parede arteriolar resulta em vasodilatação e conseqüente queda da resistência vascular sistêmica e da pós-carga.^{1,44} Embora os diuréticos não tenham efeito inotrópico direto, há relatos de que melhorem o índice cardíaco em repouso e durante o exercício. Há vários mecanismos envolvidos neste efeito, como a redução da

resistência periférica que explica a melhora no índice cardíaco.⁴⁷ O volume ejetado pelos ventrículos pode aumentar apesar da redução da pressão de enchimento, fato que sinaliza que o efeito da redução da resistência periférica é mais preponderante que o da redução da pressão de enchimento dos ventrículos. Com a melhora do desempenho cardíaco pode ocorrer redução nos níveis de catecolaminas circulantes e posterior redução na vasoconstrição, fato que pode gerar uma melhora ainda maior da função cardíaca e da situação clínica dos pacientes.³⁹⁻⁴⁰

Os diuréticos tiazídicos aumentam predominantemente a excreção de NaCl e sua disponibilidade via oral é de cerca de 70% e tem eliminação renal. Estudos mostram que os tiazídicos inibem o transporte de NaCl no túbulo contornado distal (TCD), que expressa locais de ligação dos tiazídicos, sendo considerado o local primário de ação desses diuréticos.⁴⁴ Em pacientes com TFG abaixo de 30 ml/min, apresentam importante redução de sua eficácia,⁴⁸ visto que essa classe de diurético necessita de uma função renal estável para um bom resultado. Sua ação inicia em uma hora, atinge o pico máximo em quatro horas e o seu efeito tem duração de seis a doze horas.⁴⁴

Os poupadores de potássio são pouco efetivos para controlar a volemia. A espironolactona é o principal diurético desse grupo no tratamento da IC e tem o efeito de antagonizar a aldosterona.² As diretrizes de insuficiência cardíaca aguda recomendam uma dose diária de furosemida

endovenosa entre 20 a 240mg, podendo chegar a 500mg, em pacientes com insuficiência renal.¹⁷

Efeitos dos diuréticos na morbidade e mortalidade

A terapia com diurético aumenta o estímulo ao sistema neuro-hormonal, exacerbam os sistemas renina angiotensina aldosterona, arginina vasopressina e simpático, o que promove retenção de sódio e água, podendo causar alteração no balanço hidroeletrolítico e arritmias.^{39,40} Promovem também aumento das prostaciclina, dopamina e peptídeos natriuréticos, que favorecem a excreção de sódio. Dependendo da predominância deste estímulo os pacientes poderão apresentar hipopotassemia, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiponatremia e suas consequências. Quando empregados em pacientes sem retenção hídrica, a contração do volume intravascular e a redução da pressão de enchimento ventricular podem piorar o desempenho cardíaco, ativando o sistema neuro-hormonal e suas consequências.⁴⁰ Sharpe e cols. demonstraram que pacientes pós-infarto agudo do miocárdio e com disfunção ventricular esquerda assintomática tratada com furosemida, apresentaram aumento do volume ventricular esquerdo e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.⁴⁹

O uso de diuréticos de alça pode resultar em ototoxicidade, sobretudo naqueles que recebem altas doses e nos que usam outras drogas com o mesmo efeito colateral, como os aminoglicosídeos, porém este efeito é

geralmente transitório. Bolus único de 160mg de furosemida pode causar tinnitus, mas tal adversidade pode ser minimizada com uma administração mais lenta, durante vinte minutos. O uso desta classe também pode cursar com alcalose metabólica, devido à excreção urinária de hidrogênio e de potássio.⁴⁸

A espironolactona pode causar hiperpotassemia, ginecomastia e diminuir a excreção renal de digoxina. A sua associação a outras drogas que prejudicam a excreção de potássio como os IECA, BRA e o trimetoprim, podem aumentar o risco de hipercalemia. Portanto, na fase descompensada em que encontramos piora da função renal, o uso de IECA ou BRA associado a esse diurético aumenta ainda mais a frequência de hipercalemia.⁵⁰

O controle da hipervolemia na ICD com o uso de diurético é essencial, entretanto o uso deste medicamento pode acarretar disfunção renal. Dados do registro ADHERE⁵¹ que avaliou pacientes que internaram com ICD e que utilizaram furosemida intravenosa (iv) dividiu a população em três grupos, de acordo com a dose de furosemida administrada: <80mg, 81 a 160mg e > 160mg. Os pacientes foram estratificados quanto ao nível de creatinina basal (<1,2; 1,3 a 2,0; 2,1 a 3,0 e > 3,1 mg/dl de creatinina) para análise do desenvolvimento de piora da função renal, definida como um aumento da creatinina em mais que 0,5 mg/dl ou pela necessidade de diálise. A prescrição de mais de 160 mg de furosemida iv foi acompanhada de piora da função renal em 11% daqueles com creatinina <1,2 mg/dl, em 16,6% dos

doentes com creatinina entre 1,3 e 2,0 mg/dl, em 21,5% dos pacientes com creatinina entre 2,1 e 3,0 mg/dl e em 30,8% daqueles com creatinina acima de 3,0 mg/dl. Os dados mostraram que, para cada elevação do valor basal de creatinina, houve uma piora da função renal diretamente relacionada com a dose de diurético empregada.

No estudo RALES,⁶ a espironolactona na dose de 25 mg/dia foi associada à redução de mortalidade em 30% quando comparada ao placebo nos pacientes em classe funcional III e IV (NYHA). O benefício é devido à prevenção do remodelamento cardíaco pelo antagonismo da aldosterona.

Com exceção dos antagonistas da aldosterona, os diuréticos não aumentam a sobrevida e atualmente sua utilização no tratamento moderno da IC está reservada para os pacientes sintomáticos. Alguns estudos demonstraram que a necessidade de altas doses de diuréticos esteve associada a aumento da mortalidade e piora da função renal,^{51,52} Entretanto, uma metanálise em pacientes com IC aguda revelou que o uso de diuréticos em pacientes descompensados reduz a mortalidade.⁵³ Apesar de alguns estudos sugerirem que o uso de diurético possa ser deletério, tais achados devem ser considerados com cuidado, pois foram baseados exclusivamente em análises retrospectivas e a maioria baseada em dados de estudos de tratamento de pacientes com IC crônica. Estas análises vêm mostrando que quanto maior a dose de diurético empregada pior a evolução dos pacientes, achados que podem estar relacionados à gravidade intrínseca da doença de cada paciente.

Os diuréticos promovem melhora significativa na capacidade física e na qualidade de vida.^{39,40} Pacientes que persistem com sinais de congestão têm mais eventos no seguimento (morte ou re-hospitalização por IC), enquanto os que ficam sem sinais de congestão têm melhor evolução.⁵⁴ Estes achados permitem supor que o uso dos diuréticos não seja deletério em pacientes com IC e congestão. Todas as evidências sugerem que o prognóstico é diretamente proporcional a dose de diurético necessária para manter o paciente compensado.

O uso adequado dos diuréticos mantém quase totalidade dos pacientes com IC assintomáticos ou pouco sintomáticos, com exceção daqueles com formas muito avançadas da doença.^{39,40,47} Nos pacientes que internam descompensados, a prescrição da dose ideal de diurético capaz de aliviar a congestão e não causar IR é uma arte, porque fatores como o baixo débito cardíaco e a vasoconstrição intensa interferem neste ajuste.

Pesar todos os dias, medir a circunferência do tornozelo e a circunferência abdominal do paciente são medidas seguras e simples para detectar precocemente a retenção hídrica e poder ajustar a dose de diurético, prevenindo quadros congestivos mais intensos. A melhor evolução dos pacientes em tratamento nas clínicas de IC decorre também do melhor controle da congestão.⁵⁵

Não há uma forma única de prescrever os diuréticos, nem uma regra sobre a dose que deve ser administrada, porém nos pacientes com IC

avançada a IR pré-renal reduz a eficiência dos medicamentos e doses mais elevadas são mandatórias para obtermos o resultado desejado.²

Os pacientes que usam diuréticos, sobretudo em altas doses, devem ser monitorados de perto com o intuito de prevenir depleção de volume, desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal. Diuréticos de alça e tiazídicos causam hiponatremia e também levam à perda de potássio e magnésio pela urina, podendo resultar em perda substancial desses cátions quando usados em associação, além de também causarem reações de pele, nefrite intersticial e hiperuricemia. Diuréticos de alça causam excreção aumentada de cálcio na urina, enquanto os tiazídicos levam a uma retenção deste íon.⁴⁸

Com o avanço científico, drogas foram associadas ao tratamento da IC, com importante impacto na sobrevida dos pacientes.¹ Apesar desta evolução, os diuréticos permanecem como as drogas mais efetivas para controle de volemia em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada e são considerados medicamentos de primeira linha nessa situação.²⁰ Embora faltem dados objetivos sobre o impacto dos diuréticos na mortalidade, eles vêm sendo utilizado em todos os grandes ensaios clínicos de sobrevida em IC e são fundamentais para o controle da congestão central e periférica na IC crônica. Eles constam de todas as diretrizes de tratamento da IC e são recomendados para resolução da hipervolemia e devem ter sua dose ajustada para prevenir a recorrência da retenção hídrica.^{41,42} Ainda estamos em busca de um diurético ideal para o tratamento da IC. Mas, com os medicamentos disponíveis na atualidade podemos fazer um esquema

diurético apropriado e individualizado para cada caso, com uma resposta efetiva e conseqüente menor chance de falência terapêutica.

Resistência a diuréticos na IC congestiva

No tratamento de estágios avançados da IC, o uso de diuréticos pode não ser eficiente no controle da retenção de sódio e água, tal fato está associado de forma independente com mortalidade, morte súbita e morte por falência de bomba. Alguns fatores podem contribuir para esta resistência, como a disfunção renal, devido ao acúmulo dos ânions orgânicos endógenos que competem com os diuréticos, diminuindo a secreção dos diuréticos. Outro fator relacionado é a retenção salina pós-diurética, que ocorre após seis horas quando a concentração do medicamento diminui abaixo do limiar diurético, e causa retenção de sódio compensatória, diminuindo a eficácia do medicamento.⁵⁶

A administração crônica do diurético de alça pode levar a adaptações funcionais e estruturais do néfron que resultam em uma maior reabsorção de sódio, diminuindo assim o efeito natriurético.⁵⁶ A hiponatremia também reduz a eficácia do diurético, devido à liberação diminuída de sódio tubular distal e por hiperaldosteronismo secundário.⁴⁶

Alguns medicamentos interferem no efeito diurético, como os antiinflamatórios não hormonais (AINH), cujo consumo está associado a um aumento no risco de hospitalização nos pacientes com insuficiência

cardíaca. Essas drogas interferem na síntese de prostaglandina pela inibição da cicloxigenase, antagonizando a resposta natriurética.⁵⁶

Aproximadamente 25% do sódio filtrado é reabsorvido na alça de Henle, enquanto 5 a 10% é reabsorvido no túbulo distal, mas a quantidade reabsorvida no túbulo distal pode ser aumentada, quando o sódio aumenta neste segmento, isto ocorre quando utilizamos apenas furosemida. Portanto, nestes casos, a associação de um tiazídico com a furosemida irá reduzir a reabsorção distal e aumentar a diurese de forma eficaz.⁵⁷

O uso de IECA é importante para vencer a resistência a diurético, pois eles melhoram o desempenho cardíaco e causam supressão de fatores mediados pela angiotensina II, como o estímulo da sede, a liberação da vasopressina e a reabsorção de sódio tubular.⁴⁶

Inibidores da vasopressina e ultrafiltração

Recentemente várias pesquisas estão sendo desenvolvidas com objetivo de avaliar outros tipos de medicamentos e equipamentos que controlem a hipervolemia. Dentre elas podemos destacar os estudos com os inibidores da vasopressina e o uso ultrafiltração.

O sistema arginina vasopressina participa de vários processos fisiopatológicos, incluindo a regulação de fluidos do organismo, do tônus vascular e da contratilidade cardíaca. Sua ação se faz pela estimulação dos receptores V_{1a} e V_2 . Os receptores V_{1a} estão localizados tanto nos músculos

lisos dos vasos como nos cardiomiócitos e têm papel na modulação da vasoconstrição e na função miocárdica. Os receptores V_2 estão localizados nas células dos dutos coletores renais e regulam o estado da volemia do organismo através da estimulação da reabsorção de água livre e ureia. A vasopressina é também denominada de hormônio antidiurético. A secreção de arginina vasopressina é estimulada pela redução do volume sanguíneo e pelo aumento da osmolaridade plasmática. Nas formas avançadas da IC há intensa estimulação desse sistema, que passa a ter participação importante no aumento da volemia dos pacientes.⁵⁸⁻⁶⁰

Temos em estudo dois tipos de bloqueadores da vasopressina, aqueles que bloqueiam predominantemente os receptores V_2 e aqueles que bloqueiam ambos os receptores V_{1a} e V_2 . Dentre as drogas deste grupo o tolvaptan tem sido um dos medicamentos mais estudados em pacientes com IC.^{59,60}

O tolvaptan antagoniza o receptor V_2 no rim aumentando significativamente a produção de urina diluída e não causa efeito agonista no receptor V_{1a} . Em um estudo com 254 pacientes em classe funcional I-III, onde foi comparado associado à terapia padrão três doses diferentes de tolvaptan (30, 45 e 60 mg/dia) com placebo, houve perda ponderal, aumento do volume e diminuição da osmolaridade urinária significativos no grupo tolvaptan e também aumento do sódio sérico de maneira significativa no início do tratamento com a droga ativa.⁵⁹ O estudo ACTIV in CHF comparou três doses de tolvaptan (30,60,90 mg/dia) em adição à terapia padrão e demonstrou aumento significativo do volume urinário e diminuição do peso

corporal sendo que esses efeitos não foram dose dependente. Nos pacientes com hiponatremia houve uma rápida e sustentada normalização do sódio sérico.⁶¹

Os efeitos adversos mais comuns observados no tratamento com o tolvaptan foram sede, boca seca e poliúria. Os estudos não demonstraram diferença significativa na pressão arterial, frequência cardíaca, função renal, concentração de potássio quando comparadas ao placebo.^{59,61}

Para testar a hipótese de que o tolvaptan melhora a sobrevida em pacientes com IC congestiva hospitalizados em classe funcional III e IV da NYHA foi desenhado o estudo EVEREST, que revelou não haver diferença na mortalidade geral, mortalidade cardíaca e re-hospitalização entre o grupo que recebeu tolvaptan e o grupo placebo.⁶²

Outra técnica testada para melhorar a hipervolemia é a ultrafiltração, que foi utilizada pela primeira vez em 1947 e empregada na prática clínica desde 1952. Pode ser de utilidade para a retirada do excesso de líquido de percentual expressivo dos pacientes, especialmente nos refratários aos diuréticos. Atualmente há um equipamento aprovado para uso clínico que é de fácil utilização e necessita apenas de acesso venoso periférico (Aquadex).⁶³⁻⁶⁵

O estudo realizado por Sheppard e cols. revelou que com emprego da ultrafiltração foi possível retirar mais de 1 litro de água de 23 dos 25 pacientes em 8 horas de tratamento. Nos pacientes tratados com a

ultrafiltração houve uma redução no tempo de internação de cerca de dois dias.⁶⁵ O estudo UNLOAD procurou verificar se a ultrafiltração seria superior ao tratamento com diuréticos intravenosos na compensação de pacientes congestos. O objetivo primário do estudo foi avaliar a perda de peso e o escore de dispneia em 48 horas após a randomização. O objetivo secundário incluía a análise de inúmeras variáveis de função renal, dados clínicos e taxa de re-hospitalização e mortalidade. A ultrafiltração foi programada para uma filtração de 500 cc por hora. A duração do procedimento era decidida pelo clínico. No grupo da ultrafiltração o uso de diuréticos não foi permitido. Foram estudados 200 pacientes, 100 em cada grupo. A idade média dos pacientes foi de 62 anos, a maioria era do sexo masculino (69%), 74% apresentavam FE <40%, com história de 1,6 hospitalizações no ano anterior à inclusão no estudo. Todos apresentavam sinais de congestão, sendo que 60% apresentavam estertores de base, 68% tinham estase jugular, 80% edema de membros inferiores e 40% terceira bulha. A dose média de furosemida utilizada foi de 120 mg/dia. Com o tratamento houve uma redução média de 5,0 kg no peso com a ultrafiltração e de 3,1 kg com o uso de diuréticos IV ($p < 0,001$). Os dados obtidos indicaram que a ultrafiltração promoveu maior redução de peso e de perda de líquidos que os diuréticos IV, sem aumento significativo de eventos adversos ou de piora da função renal. A ultrafiltração mostrou ser técnica segura, mas é um procedimento dispendioso e não reduz a incidência de piora da função renal.⁶⁶

Inotrópicos

Os inotrópicos são indicados para correção do baixo débito cardíaco nos pacientes com ICD. A presença de baixo débito cardíaco é um preditor de mau prognóstico e deve ser resolvido o mais rápido possível. Os inotrópicos mais utilizados para a compensação da ICD são a dobutamina, o milrinone e a levosimendana.^{2,67} A dobutamina é a droga inotrópica mais utilizada no Brasil para tratar os pacientes com ICD que apresentam baixo débito, pois é a mais antiga, tem menor custo e seu manejo é relativamente fácil. É um inotrópico beta agonista que estimula os receptores beta1 e interfere pouco na resistência vascular periférica e na frequência cardíaca. O milrinone é uma droga inotrópica que atua por inibição da fosfodiesterase e a levosimendana é um sensibilizador dos canais de cálcio.²

1.1 Racional do Estudo

Os diuréticos são os medicamentos mais importantes para controle da volemia em pacientes com ICD e congestão. Na prática diária a prescrição do diurético baseia-se na experiência clínica e na maioria das vezes é feita de forma empírica. Até o presente momento não há um esquema de diurético em que a prescrição tenha uma orientação objetiva e sistematizada. Identificar e tratar os pacientes com IC avançada que apresentam sinais de congestão é primordial e o regime diurético deve ser individualizado para conseguirmos uma diurese efetiva, com melhora do

quadro congestivo sem causar piora da função renal. Prescrever a dose ideal do diurético para aliviar a congestão e não causar IR é uma arte na ICD. Se utilizarmos uma dose de diurético excessiva, podemos provocar piora da função renal. Entretanto se prescrevermos doses baixas dessa medicação poderá haver demora no alívio da congestão e aumento no tempo de internação. O paciente que necessita de uma internação prolongada poderá apresentar diversos problemas como: maior chance de adquirir infecção hospitalar, piora da qualidade de vida e aumento do custo total da internação.

Realizamos uma análise piloto em 20 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada que foram internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó, tratados de maneira convencional com diurético e constatamos que 50% evoluíram com piora da função renal (aumento da creatinina $>0,3$ mg/dl) durante a internação. A perda ponderal média foi de 14,5% do peso da entrada em um período médio de internação de quinze dias, sendo que o tempo médio para melhora da congestão foi de 10 dias.

Perda ponderal e disfunção renal: Baseado na evolução do peso dos pacientes do estudo piloto e com o objetivo de avaliar qual seria uma perda ponderal segura para os pacientes com ICD, construímos uma curva ROC e podemos identificar que a perda ponderal de 14,2% foi o valor de maior sensibilidade e especificidade para predizer a ocorrência de piora da função renal. Por este motivo estabelecemos que no presente estudo o valor

máximo tolerado para a perda ponderal ao longo de 10 dias de observação fosse de 14,2%.

Como a piora da função renal dificulta a compensação, piora o prognóstico e prolonga a internação, expondo o paciente a maiores riscos e aumentando os custos, este estudo pretende definir um esquema objetivo do uso de diuréticos para reduzir a incidência de piora da função renal e reduzir o tempo de compensação.

O presente estudo propõe que o esquema de administração de diuréticos em pacientes admitidos com insuficiência cardíaca congestiva descompensada seja flexível e guiado pela perda ponderal.

1.2 Objetivos

Denominamos de fase 1 o tempo necessário para melhora da congestão, sendo que o período máximo de observação desta fase durou do dia zero até o dia 10. O objetivo do estudo foi avaliar o esquema de diurético guiado pelo peso em pacientes com ICD e verificar os seguintes desfechos na fase 1:

1. Incidência da piora da função renal durante a internação, caracterizada pelo aumento da creatinina sérica acima de 0,3 mg/dl comparado ao valor inicial da internação;
2. Porcentagem de pacientes compensados
3. Tempo necessário para melhora da congestão;

4. Perda ponderal no dia 2 e dia 5 de acompanhamento;
5. Dose de diurético endovenoso e de vasodilatadores;
6. Incidência de hipopotassemia (Potássio < 3,5 mEq/l) ou necessidade de reposição de potássio;

Também avaliamos os seguintes desfechos:

7. Mortalidade hospitalar durante todo o período de internação, re-hospitalização e mortalidade total após a alta hospitalar.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado aberto controlado para comparar a incidência de insuficiência renal aguda entre dois esquemas de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em fase descompensada. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo C (tratamento com diurético de maneira convencional) e Grupo G (tratamento com diurético guiado pela evolução ponderal).

2.2 Desfechos e tamanho da amostra

A piora da função renal foi caracterizada pelo aumento da creatinina inicial acima de 0,3 mg/dl. A hipopotassemia, definida pela dosagem de potássio sanguíneo abaixo de 3,5 mEq/l ou necessidade de utilização de reposição de potássio endovenoso ou via oral. Esses eventos foram avaliados durante a fase 1 e após esta fase os pacientes foram seguidos para avaliação de mortalidade e de re-hospitalização.

O tamanho da amostra foi estimado com base na incidência de insuficiência renal aguda durante a internação em 50% com o tratamento empírico do diurético. Com o esquema proposto esperamos uma redução

para 25%. Dessa forma são necessários 68 pacientes em cada grupo para a amostra ter um poder de 80% de detectar a diferença caso ela exista.

Para avaliação da mortalidade, foi selecionada como desfecho a ocorrência de morte durante a hospitalização ou após a alta durante o seguimento. Para avaliação de re-hospitalização, foi selecionada como desfecho a ocorrência de necessidade de nova internação após a alta.

2.3 População

Os pacientes foram selecionados dentre os internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo devido a descompensação da IC, no período entre julho de 2008 e abril de 2010.

Os critérios de inclusão utilizados foram:

1. classe funcional IV da New York Heart Association;¹⁸
2. história prévia de IC crônica documentada há pelo menos seis meses;
3. pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada;
4. presença de pelo menos 2 sinais de retenção hídrica (edema de membros inferiores e/ou sacral associado a dispneia, estase jugular ou hepatomegalia);
5. aumento de peso acima de 5 Kg em relação ao peso habitual;

6. fração de ejeção menor que 45% determinada pela ecocardiografia transtorácica no último ano pelo método de Teichholz ou de Simpson;⁶⁸
7. Os pacientes foram classificados de acordo com o perfil clínico-hemodinâmico; e foram incluídos apenas os com perfil B (pacientes congestos e com perfusão normal) ou com perfil C (pacientes congestos e mal perfundidos).

Os critérios de exclusão foram:

1. insuficiência renal crônica por nefropatia diabética ou hipertensiva, com níveis de ureia sérica acima de 150 mg/dl ou creatinina sérica acima de 3 mg/dl, ou ambos;
2. diálise peritoneal ou hemodiálise;
3. estenose aórtica acentuada;
4. *diabetes melitus* insulino dependente;
5. ascite detectada no exame clínico;
6. uso concomitante de milrinone ou levosimendana;
7. uso concomitante de vancomicina;
8. peso acima de 140 Kg.

Foi permitido o uso de dobutamina quando houvesse indicação clínica para o tratamento do baixo débito cardíaco, conforme prescrição do médico assistente.

Esses pacientes foram randomizados para dois grupos de tratamento com diurético: grupo guiado pelo peso e grupo convencional.

Para identificação da etiologia da IC utilizamos os seguintes critérios:

1) Isquêmica: área inativa no eletrocardiograma, história de revascularização do miocárdio ou obstrução coronária demonstrada por cineangiocoronariografia;

2) Chagásica: Foi solicitado sorologia pelo método de ELISA e imunofluorescência indireta;

3) Hipertensiva: história de hipertensão arterial sistêmica afastando outras causas para miocardiopatia;

4) Valvopatia: alteração valvar primária precedendo a miocardiopatia e afastando outras causas;

5) Alcoólica: pacientes que relataram ingestão de bebida alcoólica em grande quantidade, por mais de 10 anos e excluindo outras causas;

6) Idiopática: quando foi afastada qualquer outra causa para miocardiopatia.

2.4 Procedimentos

Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames na admissão do protocolo (Dia zero): glicemia, hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, peptídeo natriurético tipo B (BNP), cálcio, magnésio e urina tipo I. Para acompanhamento da função renal e de suas alterações eletrolíticas os níveis de ureia, creatinina, sódio e potássio foram

dosados a cada dois dias. Ao final da fase 1, foi realizada a coleta de sangue para dosagem de sódio, potássio, ureia, creatinina, cálcio, magnésio, hemograma completo e BNP. O eletrocardiograma e o ecocardiograma bidimensional com doppler colorido eram avaliados no início do acompanhamento.

A melhora da congestão foi avaliada diariamente e foi definida pelo desaparecimento dos critérios de congestão: dispneia, edema de membros inferiores, edema sacral, estase jugular e hepatomegalia. A aferição do peso, da frequência cardíaca e da pressão arterial também foi realizada diariamente. Todos esses parâmetros avaliados foram disponibilizados para o médico assistente do paciente.

Após a fase 1 os pacientes foram acompanhados durante a internação para avaliação de mortalidade. Os pacientes que tiveram alta foram acompanhados a cada três meses e a condução clínica era de responsabilidade do médico assistente.

Peso diário: Todos os pacientes eram pesados todos os dias em jejum e usando como vestimenta apenas o pijama padrão fornecido pelo hospital. Foi utilizada para esta avaliação uma balança eletrônica da marca Plenna com precisão de 0,1 kg e capacidade máxima de 150 kg.

O fluxograma do estudo está representado na Figura 2.

O grupo convencional foi tratado da maneira usual pelos clínicos que prescrevem os diuréticos de maneira empírica. No grupo intervenção os pacientes foram submetidos ao tratamento com diurético guiado pelo peso.

Fluxograma

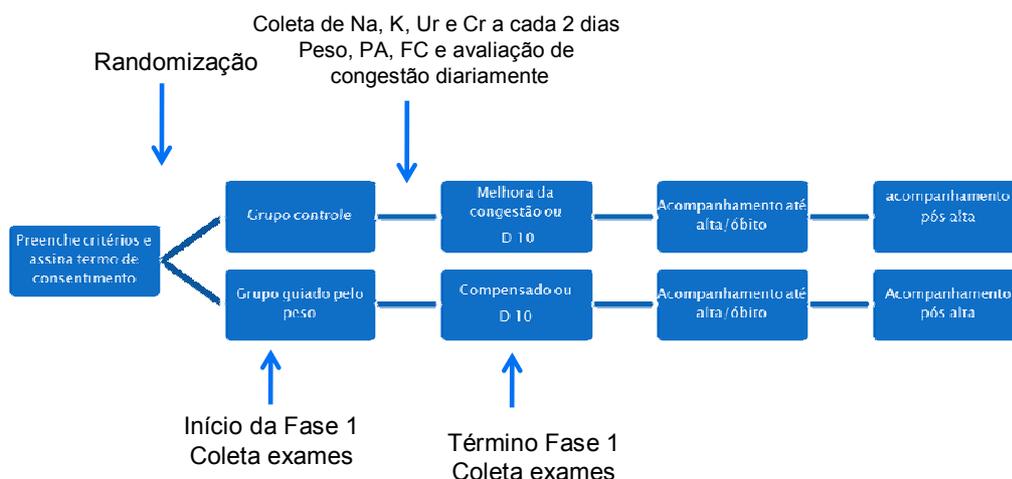


Figura 2: Fluxograma do estudo. Na= sódio; K=potássio; Ur=ureia; Cr=creatinina; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca.

2.5 Administração de diurético guiado pela perda ponderal

A meta do esquema adotado era reduzir o peso do paciente em no máximo 14,2 % em relação ao peso da admissão com dez dias de tratamento. Todos os pacientes foram submetidos a uma restrição hidrossalina (2 gramas de adição de sal ao dia) e foi oferecido diariamente 1200 ml de líquido via oral.

Como sabemos a perda ponderal do paciente congesto não é linear, sendo mais intensa no início e por este motivo foi construída uma curva com função logarítmica para estimar uma perda diária no grupo guiado pelo peso (Figura 3).

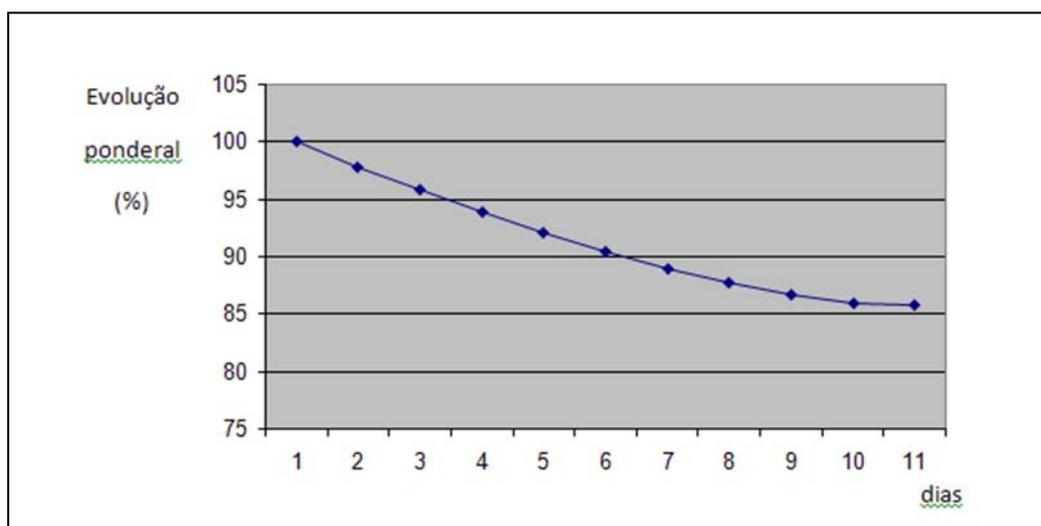


Figura 3: Curva de perda ponderal estimada

O esquema de diurético incluiu a prescrição de hidroclorotiazida por via oral na dose de 50 mg cedo e furosemida endovenosa. A perda ponderal máxima esperada no seguimento foi: dia (d) 1= - 2,1%; d 2 - 4,2%; d 3 - 6,1%; d 4 -7,9%; d 5 -9,5%; d 6 -11%; d 7 -12,3%; d 8 -13,3%; d 9 -14%; d 10 -14,2%. Apenas a dose da furosemida sofreu ajuste diário baseado na perda ponderal.

A furosemida foi inicialmente administrada por via intravenosa intermitente na dosagem de duas ampolas (20 mg/ampola) a cada oito horas (6 ampolas/dia) até a melhora dos sinais congestivos (dispneia, edema de

membros inferiores, edema sacral, estase jugular e hepatomegalia) ou perda ponderal de 14,2% em dez dias. O ajuste da furosemida era realizado diariamente baseado na perda de peso diária (relação observada/esperada). Se a perda ponderal diária fosse maior do que o esperado (o dobro ou maior) a dose da furosemida era ajustada, com redução em um terço da dose. Se a perda ponderal diária ocorrida fosse menor do esperado (metade ou menos), a dose de furosemida era aumentada em um terço da dose anterior. Se a perda ponderal estivesse de acordo com padrão esperado, a dose de furosemida endovenosa era mantida. Se o paciente estivesse em uso de droga inotrópica positiva, o esquema terapêutico era mantido, sendo que após a retirada do inotrópico a dose de furosemida era reduzida em um terço. A Tabela 1 apresenta o modelo utilizado para ajuste da furosemida.

A espironolactona foi retirada do tratamento durante o esquema intervenção, pois como descrito em ensaio clínico randomizado apresenta pequeno efeito diurético, causa hiperpotassemia e seu efeito benéfico na insuficiência cardíaca ocorre apenas com o uso em longo prazo.⁶

Os IECA e os BRA foram mantidos até o valor da creatinina atingir 2,5 mg/dl. Acima desse valor foi utilizado como vasodilatador nesta fase hidralazina e nitrato.⁶⁹⁻⁷¹

Tabela 1: Ajuste diário da dose de furosemida endovenosa baseado na relação entre a perda ponderal diária (observada/esperada)

Ajuste	
Relação O/E	Furosemida
≥ 2	Reduzir 1/3
$\leq 0,5$	aumentar 1/3
0,51 a 1,99	Manter

O= perda ponderal observada; E= perda ponderal esperada

Ajuste após retirada de droga vasoativa = reduzir furosemida em 1/3 da dose anterior.

2.6 Características basais

As características clínicas basais analisadas foram idade, pressão artéria, frequência cardíaca, perfil clínico hemodinâmico, necessidade de droga vasoativa (dobutamina) e o número de critérios de congestão presente no início do estudo.

As características basais dos exames complementares avaliados foram: hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG), BNP, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), diâmetro sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (DSVE e DDVE) e ritmo eletrocardiográfico.

A taxa de filtração glomerular foi estimada pela equação simplificada do MDRD (TFG ml/min/1,73m² = 186 x (creatinina sérica)^{-1,154} x idade^{-0,203} x (0,742 se mulher) x (1,212 se negro).

2.7 Estudo estatístico

As variáveis contínuas foram expressas através da média aritmética e desvio-padrão e comparada pelo teste t de Student. As variáveis categóricas foram expressas por número e proporção e comparadas através do teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fischer.

Para análise da associação entre o esquema diurético e a incidência da insuficiência renal foi utilizado o modelo multivariado pelo método da regressão logística.⁷² Variáveis que podem influenciar na incidência da insuficiência renal (idade, peso inicial, uso de inibidores da ECA e choque cardiogênico) foram avaliadas pelos testes univariados. As variáveis cujo valor de P foi menor ou igual a 0,10 entraram no modelo multivariado juntamente com o esquema de diurético.

As curvas de sobrevivência foram feitas com o modelo de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de Log-Rank. O risco relativo (IC 95%) foi calculado pela regressão de Cox.⁷³

Foi utilizado o programa SPSS 13.0. Consideramos como valor com significância estatística P menor que 0,05.

2.8. Randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos (grupo G ou C), em blocos permutáveis de quatro. A sequência da randomização foi construída

com alocação aleatória dos blocos através de tabelas de números randômicos:

(1=GGCC, 2=GCGC, 3=GCCG, 4=CGCG, 5=CCGG, 6=CGGC, 7 a 0 ignorar).

A randomização foi estratificada pelo uso ou não de inotrópico endovenoso. A sequência foi fechada em envelopes opacos individuais e lacrados.⁷⁴ O processo de montagem dos envelopes e lacração foi realizado por pessoa independente.

2.9 Ética em pesquisa

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projeto de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 140/03, em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde número 196, de 10/10/1996 (apêndice). Os pacientes foram orientados em relação à pesquisa e se de acordo e mediante a assinatura do termo de consentimento (apêndice), foram incluídos no protocolo. Após a admissão, os pacientes foram acompanhados diariamente e foi utilizada uma ficha padrão com dados clínicos e evolução de cada paciente (Anexo).

3 RESULTADOS

No período entre julho de 2008 e abril de 2010, foram internados na enfermaria de cardiologia adulta do Hospital Auxiliar de Cotoxó 1586 pacientes, sendo que 72 pacientes foram incluídos no protocolo. No grupo avaliado 81,9% eram do sexo masculino, a idade média (Desvio Padrão) foi de 58,13 anos (11,77), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo média (DP) foi de 23,15% (6,59), o diâmetro diastólico final médio (DP) foi de 68,37 mm (8,54) e a pressão arterial sistólica média (DP) foi de 104,47 mmHg (15,05). O tempo médio de observação na fase 1 foi de 6,56 dias (3,04).

Os exames de laboratório do início do estudo revelaram que o valor do sódio médio (DP) foi de 137,15 mEq/l (4,01), da creatinina média (DP) de 1,33 mg/dl (0,38), da ureia média (DP) de 58,49 mg/dl (23,68) e valor do BNP médio foi de 1669,7 pg/ml (1290). Dentre as etiologias frequentes o estudo revelou que 27,78% eram isquêmicos (20 pacientes), 25% (18 pacientes) eram chagásicos, 23,6% (17 pacientes) hipertensivos e 18,06% (13) idiopáticos. A avaliação do eletrocardiograma de repouso da entrada revelou que 59,7% dos pacientes apresentavam ritmo sinusal e 36,11% apresentavam ritmo de fibrilação atrial. Na classificação clínico-hemodinâmica foi observado que 50 pacientes (69,4%) apresentavam perfil C e 22 pacientes (30,5%) apresentavam perfil B. As principais características do grupo estudado estão apresentadas na Tabela 2 e 3.

Após a randomização os grupos revelaram as seguintes características: idade média (Desvio padrão) no grupo guiado (G) foi de 59,5 anos (11,2) no grupo convencional (C) foi de 56,9 anos (12,3) e $P=0,360$; a necessidade de droga vasoativa (dobutamina) no grupo guiado foi de 67,6% e no grupo convencional foi de 71 % $P=0,954$. A incidência de diabetes não insulínica foi 20,6% no grupo G de 13,2% vs no grupo C $P=0,597$; hipertensão arterial esteve presente em 35,3% no grupo G vs 47,4% grupo C $P=0,424$. Na Tabela 4 e 5 apresentamos as principais características do grupo guiado pelo peso e do grupo convencional.

3.1 Função renal e perda ponderal

Durante o período de observação (fase 1) a piora da função renal, caracterizada pelo aumento da creatinina inicial acima de 0,3 mg/dl ocorreu em 26,5% do grupo guiado vs 26,3% dos pacientes do grupo convencional e $P= 0,988$. A redução ponderal no grupo intervenção foi significativamente mais rápida no grupo guiado. Dia 2: Grupo G -5,75% (3,44) e grupo C - 2,05% (2,52) $P<0,001$; Dia 5: Grupo G -8,15%(4,9) e grupo C -4,35% $P < 0,001$ (Figuras 4 e 5). Na figura 6 está representada a curva da creatinina sérica.

A avaliação inicial da função renal pelo método MDRD revelou uma taxa de filtração glomerular inicial média de 70,85 ml/min/1,73m² (20,19) no grupo guiado vs 77,33 ml/min/1,73m² (27,05) no grupo convencional $P=0,250$. Durante a fase 1, a média da menor taxa de filtração glomerular

observada no grupo guiado foi de 60,40 ml/min/1,73m² (19,66) vs 64,88 ml/min/1,73m² (26,24) no grupo convencional P=0,412. A redução média percentual da TFG no grupo guiado foi de -14,85 % (16,43) vs - 15,40 % (20,44) no grupo convencional P=0,899.

No início da fase 1 o percentual de pacientes com TFG abaixo de 60 ml/min/1,73m² no grupo guiado foi de 32% (11 pacientes) e no grupo convencional foi 31,6% (12 pacientes) P=0,943. Ao final da fase 1 o percentual de pacientes com TFG abaixo de 60 ml/min/1,73m² no grupo guiado 47% (16 pacientes) e no grupo convencional foi 47% (18 pacientes) P=0,979.

Na análise multivariada foi avaliada a relação entre a piora da função renal com as seguintes variáveis: hemoglobina inicial, idade e etiologia isquêmica. Esta análise revelou dois preditores independentes para piora da função renal: 1) etiologia isquêmica com *odds ratio* 4,620 (IC 95%: 1,422 - 15,008); 2) hemoglobina inicial com *odds ratio* 1,488 (IC 95%: 1,028-2,160).

3.2 Taxa de compensação e coleta de exames

Na avaliação no dia 5 observamos que 76,47% dos pacientes do grupo guiado pelo peso estavam compensados da hipervolemia e 21,05% dos pacientes do grupo convencional estavam livres da congestão P < 0,001 (Tabela 6).

Ao final do acompanhamento o número de pacientes compensados no grupo guiado foi de 91,2% e no grupo convencional foi de 60,5% e $P < 0,001$ e o tempo médio de observação no grupo G foi de 5,02 dias (2,5) e no grupo convencional foi de 8,66 dias (2,8) e no $P < 0,001$ (Figura 7). Na tabela 6 apresentamos a evolução dos pacientes. O poder da amostra para tempo de compensação foi de 99%.

Durante o estudo, o número de dosagens de creatinina colhidas no grupo G foi de 3,09 (1,04) e no grupo C foi de 4,14 (1,29) e $P < 0,001$.

3.3 Diuréticos e vasodilatadores utilizados

A análise da medicação utilizada durante o período de compensação mostrou que a média diária da furosemida endovenosa no grupo guiado foi de 79,2 mg (23,5) e no grupo convencional foi de 39,4 mg (27,4) $P < 0,001$; a Tabela 7 apresenta a porcentagem de pacientes que utilizaram as medicações e a Tabela 8 mostra as respectivas doses médias utilizadas diariamente na fase 1.

3.4 Hipopotassemia, mortalidade hospitalar e re-hospitalização

No grupo guiado pelo peso 18 pacientes (52%) apresentaram dosagem de potássio sérico $< 3,5$ mEq/L ou necessidade de reposição deste íon e no grupo convencional este evento ocorreu em 10 pacientes (26,3%) $P=0,038$ (Tabela 6).

A mortalidade hospitalar no grupo G foi de 14,7% e no grupo C foi de 13,2% $P=0,879$. Os pacientes foram acompanhados após a alta hospitalar sendo o tempo de acompanhamento médio total dos pacientes de 376,5 dias (IC 95%: 324,6 - 428,5). A taxa de re-hospitalização no grupo guiado foi de 27,6% e no grupo convencional foi de 39,4% $P= 0,461$.

3.5 Variáveis associadas com mortalidade total

A mortalidade total ao longo do acompanhamento total foi de 9 pacientes (26,5%) no grupo guiado pelo peso e 7 pacientes (18,4%) no grupo convencional $P=0,392$ (Tabela 6). Os pacientes com piora da função renal apresentaram menor sobrevida ao longo do acompanhamento total (Figura 8). O modelo multivariado indicou as seguintes variáveis associadas à mortalidade: etiologia chagásica, piora da função renal, BNP, ausência de IECA e dosagem do sódio sérico inicial (Tabela 9).

3.6 Evolução na dosagem do cálcio, magnésio e ácido úrico

No grupo guiado o valor do cálcio sérico inicial médio foi de 4,33 mEq/L (0,21) vs 4,39 mEq/L (0,20) ao final da fase 1 $P= 0,263$. No grupo convencional o valor do cálcio sérico inicial médio foi de 4,36 mEq/L (0,27) vs 4,50 mEq/L (0,34) ao final da fase 1 $P=0,071$.

A avaliação do magnésio sérico no grupo guiado revelou que a média foi de 1,71 mEq/L (0,24) no início da fase 1 vs 1,79 mEq/L (0,30) ao final da fase 1

P= 0,281. No grupo convencional o valor do magnésio sérico inicial médio foi de 1,70mEq/L (0,25) vs 1,75mEq/L (0,26) ao final da fase 1 P=0,406.

A variação do ácido úrico inicial e final respectivamente durante a fase 1 foi: grupo guiado 8,78 mg/dl (3,56) vs 8,95 mg/dl (3,29) P=0,84 e no grupo convencional 8,13 mg/dl (3,19) vs 11,13 (18,16) P=0,342.

Na tabela 10 está relacionado a evolução das dosagens de cálcio, magnésio e ácido úrico durante a fase 1.

Tabela 2: Características clínicas basais da população estudada

	n = 72 pacientes
Idade anos (DP)	58,13 (11,77)
PAS inicial mmHg (DP)	104,47 (15,05)
PAD inicial mmHg (DP)	68,10 (10,39)
FC inicial bpm (DP)	77,8 (16,8)
Etiologia n(%)	
Isquêmica	20 (27,78%)
Hipertensiva	17(23,6%)
Chagásica	18 (25%)
Idiopática	13 (18,06%)
Outras	4 (5,56%)
Perfil clínico n (%)	
Perfil C	50 (69,4%)
Perfil B	22 (30,5%)
Necessidade de DVA n (%)	50 (69,4%)
Critérios de congestão (DP)	3,83 (1,01)

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; DVA= droga vasoativa; DP= desvio padrão; valores expressos em médias (desvio padrão)

Tabela 3: Características basais de exames complementares da população

	n = 72 pacientes
Hb inicial (g/dl) (DP)	12,67 (1,69)
Ht inicial (g/dl) (DP)	39,46 (4,7)
Na inicial mEq/l (DP)	137,15 (4,01)
Ureia inicial mg/dl(DP)	58,49 (23,68)
Creatinina inicial mg/dl (DP)	1,33 (0,38)
BNP inicial pg/ml (DP)	1669,7 (1290)
Ritmo n (%)	
Sinusal	43(59,7%)
Fibrilação atrial	26 (36,11%)
Marca-passo	3(4,17%)
FEVE (DP)	23,15 (6,59)
DDVE (DP)	68,37 (8,54)
DSVE (DP)	61,07 (8,87)

Hb= hemoglobina; Ht= hematócrito; Na=sódio; BNP= peptídeo natriurético tipo B; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DP= desvio padrão; valores expressos em médias (desvio padrão)

Tabela 4: Características clínicas após randomização

	Guiado pelo peso n =34	Convencional n = 38	P
Sexo masculino (%)	26 (76,5%)	33 (86,8%)	
Idade média anos (DP)	59,5 (11,2)	56,9 (12,3)	0,360
PAS inicial mmHg (DP)	104,2 (16,8)	104,7 (13,5)	0,900
PAD inicial mmHg (DP)	68,2 (11,3)	68 (9,6)	0,950
FC inicial bpm (DP)	78 (15,8)	77,5 (17,9)	0,900
Etiologia n (%)			
Isquêmica	10 (29,4%)	10 (26,3%)	0,976
Hipertensiva	5 (14,7%)	12 (31,6%)	0,159
Chagásica	12 (35,3 %)	6 (15,8%)	0,101
Idiopática	7 (20,6%)	6 (15,8%)	0,824
Outras	0	4 (11,8%)	0,152
Perfil clínico n (%)			
Perfil C	23 (67,6%)	27 (71%)	0,754
Perfil B	11 (32,4%)	11 (29%)	0,093
Diabetes n (%)	7 (20,6%)	5 (13,2%)	0,597
Hipertensão arterial n (%)	12 (35,3%)	18 (47,4%)	0,424
Necessidade de DVA n (%)	23 (67,6%)	27 (71%)	0,754
Critérios de congestão (DP)	3,9 (1,1)	3,8 (1)	0,700

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; DVA= droga vasoativa; DP= desvio padrão; valores expressos em médias (desvio padrão)

Tabela 5: Características de exames complementares após randomização

	Guiado pelo peso n =34	Convencional n = 38	P
Hb inicial (g/dl) (DP)	12,8 (1,9)	12,6 (1,5)	0,640
HT inicial (g/dl) (DP)	39,8 (5,2)	39,2 (4,2)	0,570
Na inicial mEq/l (DP)	136,5 (3,8)	137,7 (4,1)	0,200
Ureia inicial mg/dl (DP)	58,7 (22,4)	58,3 (25)	0,930
Cr inicial mg/dl (DP)	1,3 (0,3)	1,3 (0,4)	0,950
BNP inicial pg/ml (DP)	1665,3 (1301)	1673,8 (1298)	0,970
Ritmo n (%)			
Sinusal	21(61,8)	22 (57,9%)	0,738
Fibrilação atrial	11 (32,4%)	15 (39,5%)	0,532
Marca-passo	2 (5,9%)	1 (2,6%)	0,490
FEVE (DP)	23,5 (6,4)	22,9 (6,8)	0,700
DDVE (DP)	67,9 (8,5)	68,8 (8,7)	0,600
DSVE (DP)	60,7 (8,4)	61,4 (9,4)	0,720

Hb= hemoglobina; Ht= hematócrito; Na=sódio; Cr= creatinina; BNP= peptídeo natriurético tipo B; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DP= desvio padrão; valores expressos em médias (desvio padrão)

Tabela 6: Evolução dos pacientes

	Guiado pelo peso n =34	Convencional n = 38	P
Pacientes compensados (%)	31 (91,2%)	23 (60,5%)	< 0,001
Dias de observação	5,02 (2,5)	8,66 (2,8)	< 0,001
Piora da função renal	9 (26,5%)	10 (26,3%)	0,988
Pacientes compensados no D5	26 (76,47%)	8 (21,05%)	< 0,001
Perda ponderal no D5	-8,15% (4,9)	-4,35% (4,14)	< 0,001
Dosagens de creatinina	3,06 (1,04)	4,14 (1,29)	< 0,001
Hipopotassemia (%)	18 (52%)	10(26,3%)	0,038
Mortalidade hospitalar (%)	5 (14,7%)	5 (13,2%)	0,879
Re-hospitalização (%)	8 (27,6%)	13 (39,4%)	0,476
Mortalidade total (%)	9 (26,5%)	7 (18,4%)	0,392

DP= desvio padrão; D5= dia 5 de observação; Piora da função renal = aumento da creat > 0,3 mg/dl; valores expressos em médias (desvio padrão);

Tabela 7: Percentagem de pacientes que utilizaram as medicações durante a fase de compensação

Medicação	Grupo guiado pelo peso	Grupo Convencional	P
Furosemida iv	100%	79%	0,004
Furosemida vo	0%	66%	<0,001
Hidroclorotiazida/vo	100%	53%	<0,001
Captopril/vo	62%	61%	0,914
Enalapril vo	12%	21%	0,291
Hidralazina vo	47%	39%	0,519
Nitrato vo	41%	21%	0,064
Carvedilol vo	62%	66%	0,724

iv= medicação intravenosa; vo= medicação via oral;

Tabela 8: Dose média diária das medicações utilizadas durante a fase de compensação.

Medicação	Guiado pelo peso	Grupo	P
	Dose média diária (mg)	Convencional Dose média diária (mg)	
Furosemida ev	79,2 (23,5)	39,4 (27,4)	<0,001
Furosemida vo	0	41,6 (27)	<0,001
Hidroclorotiazida/vo	47 (6,1)	29,9 (15,4)	<0,001
Captopril/vo	74,6 (35,5)	90,2 (43,5)	0,199
Enalapril vo	28,6 (14,4)	23,9 (13,1)	0,603
Hidralazina vo	164,5(103)	141,7(93,1)	0,523
Nitrato vo	83,3 (45,9)	91,2 (45,1)	0,701
Carvedilol vo	17,1 (10,2)	15,4 (12,4)	0,611

mg= miligramas; iv= medicação intravenosa; vo= medicação via oral; valores expressos em médias (desvio padrão);

Tabela 9: Variáveis associadas com a mortalidade pela análise multivariada

	"Hazard ratio"	IC 95%	P
Chagas	3,635	1,047-12,622	0,042
BNP inicial	1,001	1,000-1,001	0,009
Piora da função renal	8,796	2,138-36,179	0,003
Ausência de IECA	4,4	1,05-18,50	0,042
Na inicial	1,20	1,037-1,388	0,014

IC= intervalo de confiança; BNP= peptídeo natriurético tipo B; Na= sódio sérico;
IECA= inibidor da enzima de conversão de angiotensina.

Tabela 10: Evolução da dosagem sérica de cálcio, magnésio e ácido úrico durante a fase 1

	Guiado pelo peso n =34	Convencional n = 38	P
Cálcio inicial mEq/L	4,34 (0,21)	4,36(0,28)	0,673
Cálcio final mEq/L	4,40 (0,21)	4,50(0,34)	0,139
Diferença entre Ca _{inic} e Ca _{final} mEq/L	0,06 (0,21)	0,15 (0,29)	0,167
Magnésio inicial mEq/L	1,72 (0,24)	1,17 (0,26)	0,830
Magnésio final fase 1 mEq/L	1,79 (0,31)	1,76 (0,26)	0,613
Diferença entre Mg _{inic} e Mg _{final} mEq/L	0,08 (0,30)	0,06 (0,27)	0,742
Ac Úrico inicial mEq/L	8,79 (3,56)	8,13 (3,19)	0,425
Ac Úrico final fase 1 mEq/L	8,95 (3,3)	11,13 (17,89)	0,489
Ac Ur _{final} -Ac Úr _{inicial} mEq/L	0,27 (1,89)	- 0,07 (2,69)	0,559

Ca= Cálcio; Mg= Magnésio; Ac Ur= Ácido Úrico; inic=inicial; valores expressos em médias (desvio padrão);

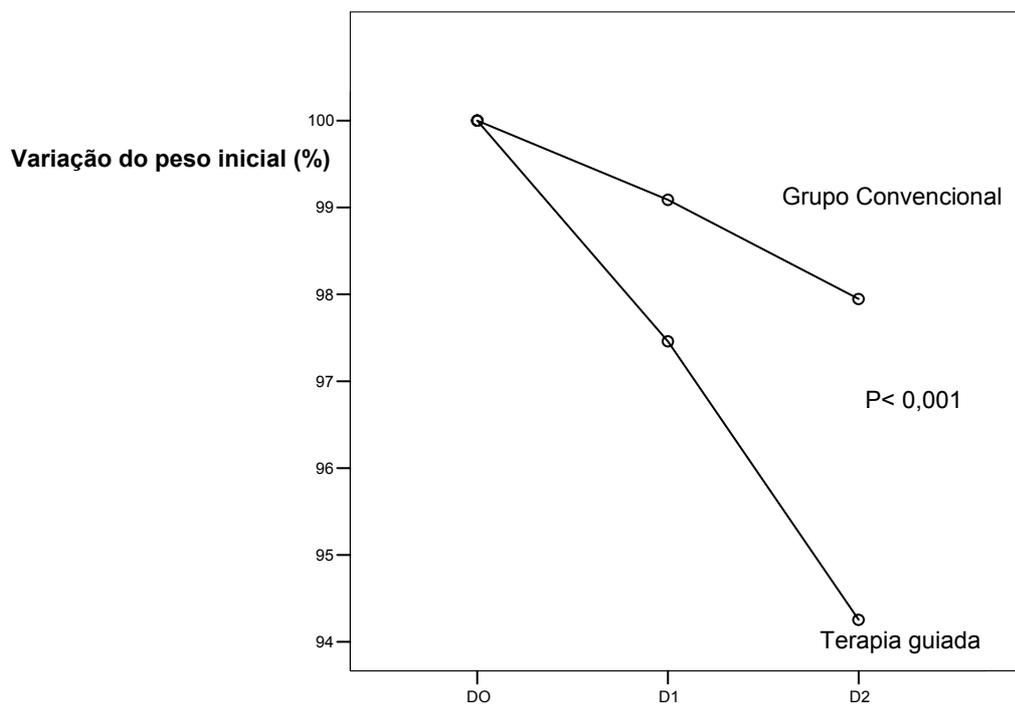


Figura 4: Perda ponderal observada no dia 2 de observação

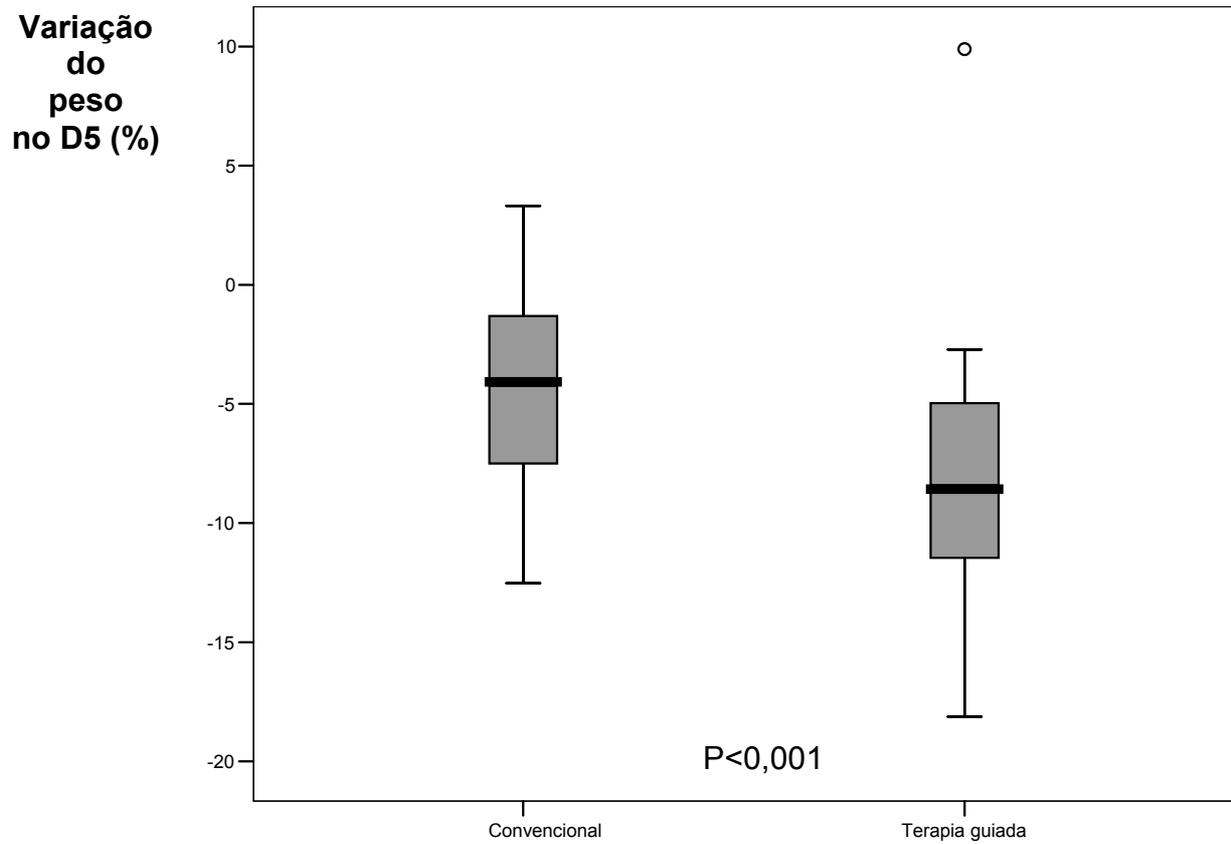


Figura 5: Variação do peso no dia 5 de observação

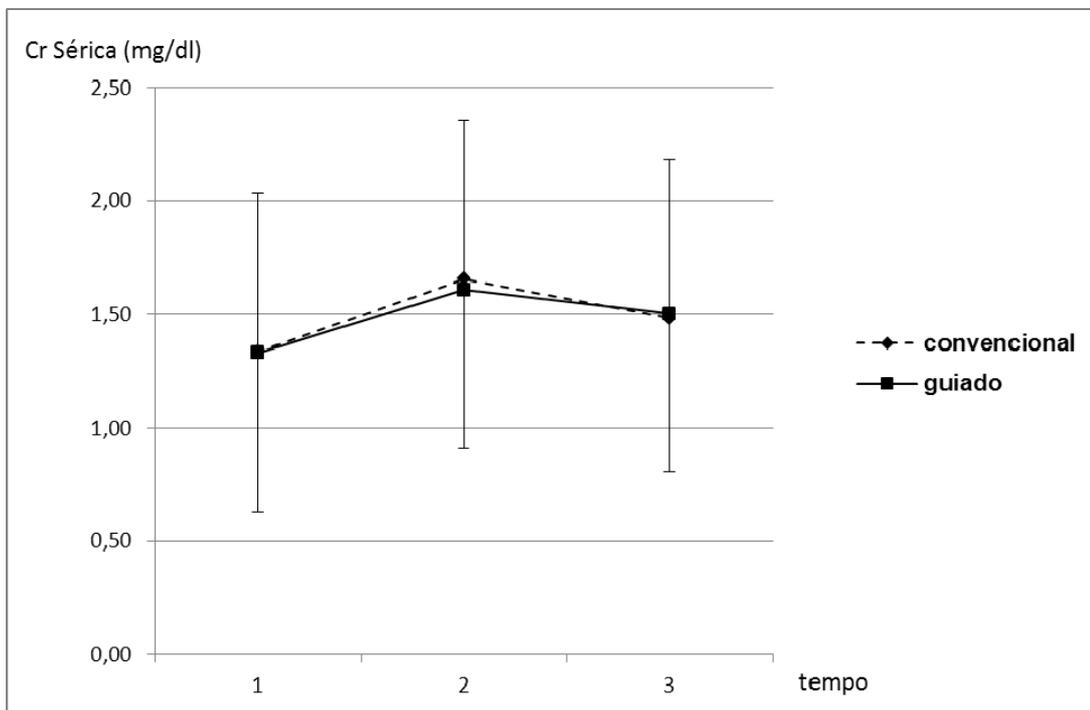


Figura 6: Curva de creatinina sérica. Cr=creatinina; 1=início do acompanhamento; 2= meio; 3=final do acompanhamento.

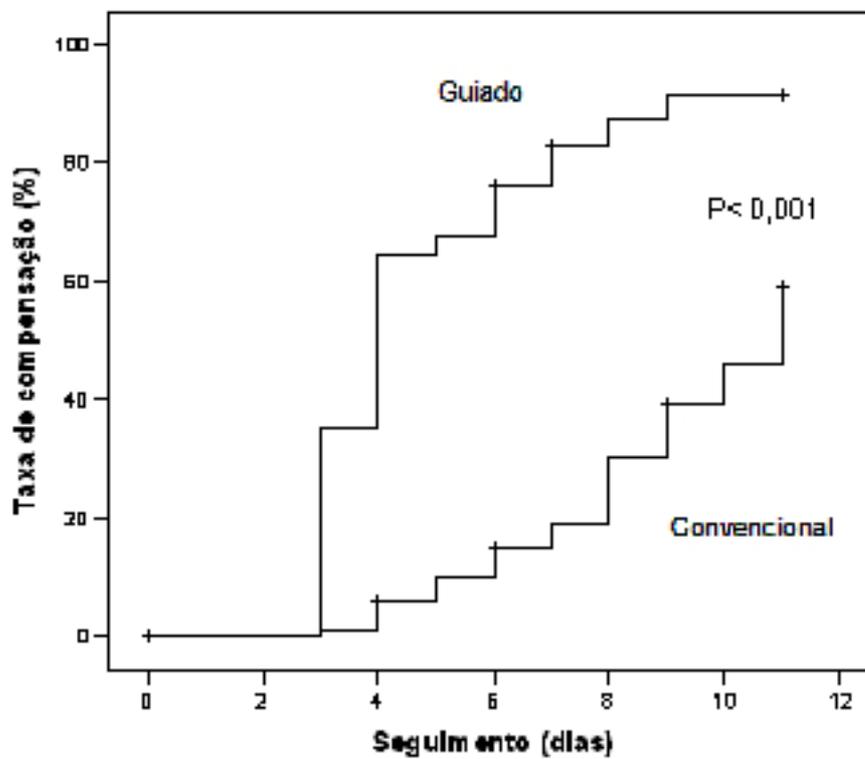


Figura 7: Relação entre a taxa de compensação e os dias de observação

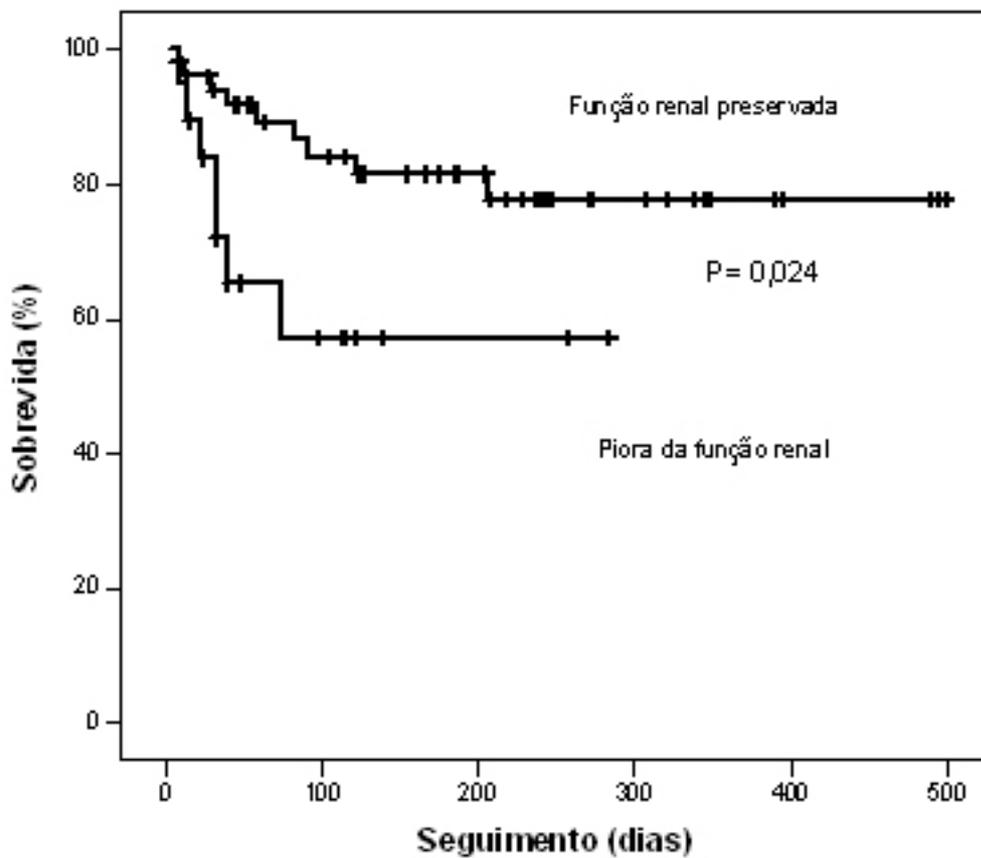


Figura 8: Sobrevida segundo a ocorrência de piora da função renal

4 DISCUSSÃO

De maneira geral a prescrição do diurético na ICD é feito de forma empírica. As diretrizes para tratamento da doença não estabelecem uma forma objetiva para a prescrição desses medicamentos. O presente estudo evidenciou que a perda ponderal diária é um bom parâmetro para ajustar a dose da furosemida. O grupo que utilizou hidroclorotiazida associado a furosemida endovenosa corrigida pelo peso apresentou uma taxa de compensação maior que o grupo convencional, ou seja, um percentual maior de pacientes compensou em menor tempo. Não houve diferença na incidência de piora da função renal entre os dois grupos. Provavelmente estes achados se devem a três motivos: 1) no grupo guiado havia um número objetivo para nortear o tratamento com diurético, e isto padronizou a terapia para controle da congestão, tornando-a mais efetiva; 2) o ajuste diário da furosemida baseado no peso permitiu que não houvesse excesso na espoliação hídrica, prevenindo a piora da função renal; 3) a associação de hidroclorotiazida tornou o esquema diurético mais efetivo.

Os pacientes que foram guiados pelo peso receberam doses mais elevadas de furosemida associado a hidroclorotiazida, isto acarretou maior incidência de hipopotassemia.

4.1 Perfil clínico-hemodinâmico

Uma característica de nosso estudo foi o percentual elevado de pacientes com perfil clínico C (69,4%). Os estudos que empregaram a avaliação deste perfil clínico-hemodinâmico em hospital geral demonstraram que o perfil B (quente e congesto) é o mais comum entre os pacientes que internam com ICD, sendo descrito em cerca de 50% dos pacientes hospitalizados para compensação. O perfil C (frio e congesto) é o segundo em frequência sendo observado em aproximadamente 20% dos pacientes, seguido do perfil L (frio e seco) em 3,5%.¹³ Em nosso serviço, um centro de referência no tratamento da IC, os números são diferentes. O perfil clínico-hemodinâmico C é o mais frequente, sendo que a maioria dos pacientes necessita de droga inotrópica positiva para estabilização do quadro na fase descompensada^{75,76}. Alguns fatores podem estar relacionados a este achado, dentre eles, a maior gravidade dos pacientes de um hospital especializado em IC e a falta de leitos no sistema público brasileiro, ocasionando a seleção de pacientes mais graves. Os pacientes com perfil C apresentam o pior prognóstico ao longo da evolução.¹³ Nosso estudo revelou que 69,4% dos pacientes necessitaram de inotrópico para compensação, fato comum aos pacientes com perfil C.

4.2 Função renal

Nos estudos em IC que avaliam a incidência de piora na função renal, isto depende basicamente de dois fatores: tipo de paciente estudado e o valor de corte definido para este desfecho. Silva R e cols.⁷⁷ em estudo que avaliou pacientes com IC na maioria CF II e III, demonstraram que a incidência de piora da função renal, caracterizada pelo aumento da creatinina acima de 0,3 mg/dl foi de 13% ao longo do acompanhamento de 6 meses e que esta alteração foi preditora de maior mortalidade. Vale ressaltar que neste estudo os pacientes eram ambulatoriais e que apresentavam características com menor gravidade quando comparados aos de nosso estudo.

Os pacientes que internam com ICD apresentam com frequência sinais e sintomas de congestão e os medicamentos mais efetivos para controlar a hipervolemia são os diuréticos. No entanto, alguns estudos associam o uso de diuréticos com a piora da função renal⁷⁸⁻⁸⁰, fato que agravaria o prognóstico do paciente com IC.^{35,51} Na fase descompensada, a incidência de piora da função renal é mais frequente, como demonstrado no estudo de Cowie MR e cols.,⁸¹ onde 29% dos pacientes apresentaram aumento da creatinina basal acima de 0,3 mg/dl. Weinfeld MS e cols.⁸² avaliaram 48 pacientes com ICD e demonstraram que 21% evoluíram com piora da função renal, definida pelo aumento da creatinina acima de 25%.

No estudo DAD-HF⁸⁰, Giamouzis G e cols., avaliaram a utilização de furosemida endovenosa contínua em pacientes com ICD e compararam o uso de altas dose de furosemida (20 mg/h) vs com baixa dose de furosemida (5 mg/h) associada a dopamina 5 mcg/kg/min. A administração dos medicamentos neste estudo foi realizada durante 8 horas e o desfecho primário foi a avaliação da piora na função renal (aumento creatinina sérica acima de 0,3 mg/dl) ao final de 24 horas. No grupo que utilizou altas doses de furosemida a piora da função renal ocorreu em 30% dos pacientes e no grupo de baixa dose associado à dopamina ocorreu em 6,7% dos pacientes $P=0,042$. Este estudo revela que doses maiores de diuréticos causam maior incidência de piora da função renal. Mas, a alta incidência de disfunção renal no grupo no grupo que utilizou furosemida a 20 mg/h pode ser devido ao curto período de tempo em que as altas doses do diurético foram administradas. Além disso, o estudo não demonstrou diferença na taxa de compensação entre os dois grupos, que é um desfecho muito importante no paciente descompensado.

O estudo DOSE⁸¹ comparou a utilização entre dose baixa e dose alta de furosemida endovenosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Para o cálculo da dose de furosemida, o grupo dose alta recebeu 2,5 vezes o valor da dose via oral habitual e o grupo dose baixa recebeu uma vez a dose oral habitual. Neste estudo, a piora da função renal caracterizada pelo aumento da creatinina sérica acima de 0,3 mg/dl ocorreu em 23% no grupo dose alta vs 14% no grupo dose baixa $P=0,041$, durante um período de observação de 72 horas. Nosso estudo revelou que a

piora da função renal ocorreu em 26,3% dos pacientes avaliados. A maior incidência de piora da função renal que observamos em nosso trabalho provavelmente está relacionada ao tempo de observação mais longo (6,56 dias \pm 3,04) comparado com 3 dias de acompanhamento do estudo DOSE. Em nosso estudo não houve diferença na piora da função renal entre o grupo guiado pelo peso e o grupo convencional, apesar do grupo guiado ter utilizado diurético endovenoso em dose mais elevada. Este fato, provavelmente é devido ao ajuste na dose do diurético ter sido feito em um esquema flexível e baseado na perda ponderal, prevenindo a espoliação hídrica em excesso.

4.3 Taxa de compensação

A ICD é responsável por um custo elevado durante a fase de internação.² O DATASUS revela que em 2007 mais de 293 mil pacientes foram hospitalizados com diagnóstico de IC com um custo de aproximadamente R\$ 233 milhões.⁸³

O paciente que tem seu quadro clínico compensado mais rapidamente, fica menos tempo hospitalizado, diminui a chance de intercorrências como infecção hospitalar e reduz os custos durante a internação. No estudo DOSE,⁸¹ a percentagem de pacientes livres de congestão em 72 horas foi de 18% no grupo que recebeu dose alta de diurético vs 11% nos pacientes que receberam doses baixas de diuréticos P=0,091. A diurese no grupo dose alta foi de 4899 ml/72horas vs 3575ml/ 72

horas no grupo dose baixa $P=0,001$. A melhora da dispneia também foi mais significativa no grupo que recebeu dose alta de furosemida. Portanto, doses elevadas de diuréticos promoveram uma compensação mais rápida, com melhora dos sintomas. Em nosso estudo 91,2% dos pacientes que receberam hidroclorotiazida associada a furosemida guiada pelo peso estavam livres da congestão no período de observação médio de 5,02 dias (2,5). A utilização do peso diário para guiar o tratamento diurético possibilitou uma perda ponderal mais rápida sem causar piora da função renal.

4.4 Diurético

O diurético é um medicamento fundamental para controle da volemia. Na fase descompensada devido a menor absorção dos medicamentos por via oral, conseqüente ao edema nas alças intestinais e à diminuição da perfusão e da motilidade intestinal devemos utilizar o diurético intravenoso.¹⁷ Com a associação da hidroclorotiazida ao tratamento, ocorre redução na reabsorção distal de sódio, com sinergismo entre os diuréticos e conseqüente aumento na diurese. Dormans TPJ e cols.,⁵⁷ em estudo que avaliou a associação da hidroclorotiazida ao esquema com furosemida, observaram um volume urinário médio diário antes da associação de 1899 ± 958 ml vs 3065 ± 925 ml após hidroclorotiazida $P < 0,001$. Nosso estudo utilizou esta associação nos pacientes do grupo G e fez o ajuste diário na dose da furosemida.

4.5 Hipopotassemia

A utilização de furosemida com hidroclorotiazida potencializa o efeito diurético, mas também pode causar efeitos colaterais como hipopotassemia como demonstrado do estudo de Dormans TPJ e cols.⁵⁷ Nosso estudo utilizou esta associação no grupo guiado e também apresentou diminuição do nível de potássio sérico com maior frequência. Devemos ficar atento com a associação entre esses dois tipos de diuréticos e realizar a correção no nível de potássio caso seja necessário.

4.6 Mortalidade

A mortalidade encontrada ao longo do acompanhamento de nossos pacientes de 26,5%, comprova que se trata de um grupo com prognóstico reservado. Várias características do grupo apontam neste sentido, como o alto índice de pacientes com perfil clínico C, necessidade de droga vasoativa na maioria dos casos e BNP muito elevado. Nossos dados são compatíveis com a da literatura mundial. Mebazaa e cols.⁸² em estudo que avaliou pacientes com ICD e que também necessitaram de dobutamina, relataram mortalidade de 28% ao longo de 180 dias. Este estudo também mostrou que a taxa de mortalidade foi semelhante entre os pacientes que foram tratados com dobutamina ou levosimendana ao longo de 180 dias. No estudo DOSE⁸¹ a mortalidade nos grupos que recebeu dose alta e dose baixa de furosemida

foram semelhantes, o que demonstra a segurança para a utilização do uso de doses mais elevadas de diurético.

Na última década estamos observando o aumento do número de publicações sobre ICD, com consequente melhor entendimento desta fase mais crítica da doença. A piora da função renal e congestão são fatores que agravam a evolução desses pacientes. Revisando a literatura constatamos que até o momento nenhum estudo apresentou uma forma objetiva de como prescrever diurético para melhorar a congestão e não piorar a função renal.

Os pacientes com ICD merecem um tratamento agressivo e para isto necessitamos de números objetivos para nortear a dose de diurético empregada diariamente, resolvendo a congestão sem causar efeitos colaterais graves.

4.7 Uso dos inibidores da aldosterona

Apesar de a espironolactona apresentar efeito diurético fraco, este medicamento é importante para a melhora do processo de remodelação ventricular e do prognóstico em pacientes portadores de IC.⁶ Mas, devido ao risco de hiperpotassemia durante a descompensação⁵⁰ e ao fato que nenhum estudo demonstrou que a espironolactona deva ser introduzida durante a fase aguda, mantivemos os pacientes sem o bloqueador de aldosterona durante a fase 1. No entanto, o grupo guiado pelo peso, apresentou maior incidência de hipopotassemia, provavelmente pela maior

dose de diurético endovenoso e também pela associação da furosemida com a hidroclorotiazida.

Mais recentemente estudos com o eplerenone, um análogo da espironolactona, feito em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, a maioria em Classe Funcional I e II (NYHA) demonstraram que o uso dessa medicação reduziu o tempo de internação. O início precoce do eplerenone também reduz a mortalidade total e hospitalização de causa cardiológica, quando comparado aos pacientes que iniciam essa medicação mais tardiamente.^{84,85}

Baseado nestes fatos, provavelmente os pacientes com ICD em estágios mais avançados, que irão receber doses maiores de diuréticos ou tratamento com associação diurética e que apresentem função renal estável, devam também iniciar a espironolactona mais precocemente.

4.8 Tamanho da amostra

A estimativa para tamanho da amostra, com poder de 80% foi calculado baseado na estimativa de piora na função renal em 50% pacientes no grupo convencional, com redução para 25% no grupo guiado. Entretanto apesar da amostra não ter atingido o número planejado, a incidência de piora da função renal no grupo guiado de 26,5% e no grupo convencional de 26,3%, provavelmente não é um erro tipo II. O aumento da amostra neste caso dificilmente mostrará diferença.

Para análise dos dias de compensação, seriam necessários 6 pacientes em cada grupo para um poder de 80% e 8 pacientes em cada grupo para um poder de 90%. Nossa amostra, com 72 pacientes tem um poder de 99% para este tipo de análise.

4.9 Limitações do estudo

O presente estudo avaliou uma população muito particular, composta por pacientes internados por descompensação da insuficiência cardíaca, com necessidade de droga vasoativa em 69,4% dos pacientes, assim nossos achados podem não ser aplicados a um grupo com doença menos intensa. Este não é um estudo duplo cego.

5 CONCLUSÕES

Na insuficiência cardíaca congestiva sistólica descompensada a piora da função renal caracterizada pelo aumento da creatinina acima de 0,3 mg/dl durante o período avaliado teve incidência semelhante nos dois grupos. Os pacientes que receberam hidroclorotiazida e furosemida guiada pelo peso foram compensados com maior frequência e em menor tempo que o grupo convencional. A perda ponderal foi significativamente mais rápida no grupo guiado pelo peso.

No grupo guiado pelo peso a dose média diária de furosemida endovenosa utilizada durante a fase de compensação foi significativamente maior do que no grupo convencional e a dose dos vasodilatadores foi semelhante.

A incidência de hipopotassemia foi maior no grupo de pacientes guiados pelo peso. A mortalidade hospitalar, re-hospitalização e mortalidade total foram semelhantes nos dois grupos estudados. A piora da função renal, sódio sérico, etiologia chagásica, BNP e ausência de IECA foram variáveis independentes relacionadas com a mortalidade total.

Anexo C: ficha de admissão e alta (parte I)

NOME:			ETIQUETA	
IDADE:				
SEXO:				
TELEFONES:				
DATA INTERN				
DATA ALTA		CASA ()	TRANSF ()	ÓBITO ()
DIAGNÓSTICOS:				
INFEÇÃO		S () N ()	LOCAL	
IAM	S () N ()	DATA:		
REVASC. MIOCÁRDIO	S () N ()	DATA:		
ATC	S () N ()	DATA:		
ETIOLOGIA:				
DM	S () N ()		NEOPLASIA	S () N ()
HAS	S () N ()		ETILISMO	S () N ()
			TABAGISMO	S () N ()
SOROL CHAGAS	S () N ()	DATA:	POSITIVA ()	NEGATIVA ()
EXAME ENTRADA			EXAME ALTA	
PA			PA	
FC			FC	
EDEMA MMII	S () N ()			
EDEMA SACRO	S () N ()			
ESTERTORES	S () N ()			
HEPATOMEGALIA	S () N ()			
ESTASE JUGULAR	S () N ()			
PESO ATUAL			PESO	
ALTURA				
CF	I () II () III () IV ()		CF	I () II () III () IV ()
			Congestão	
			Ortopneia, Estase jugular, edema Ascite, estertores	
		não		sim
Baixa Perfusão				
Hipotensão sintomática	não	quente e seco		quente e úmido
Insuf. Renal				
Extrem frias	sim	frio e seco		frio e úmido
sonolência				
EXAMES:	Data:			
GLICEMIA				
BNP				
Na				
K				
U				
Cr				
Hb			CALICO	
Ht			MAGNÉSIO	
LEUCÓCITOS			ÁCIDO ÚRICO	
PLAQUETAS				
UI	PTN S N	Infecção S N		

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 supl.1):1-71.
2. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Cardiol. 2009;93(3 supl.3):1-65.
3. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
4. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429-35.

5. Packer M, Poole-Wilson A, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effect of low doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure (ATLAS study). *Circulation*. 1999;100:2312-8.
6. 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. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
7. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
8. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
9. Packer M, Fowler MB, Rouleau J, Tendera M, Castaigne A, Katus H, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
10. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J*. 2002;4(suppl D):50-8.

11. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: Results from medical outcomes study. *JAMA*. 1989;262:907-12.
12. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Adherence to heart failure quality of care indicators in US Hospitals. Analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med*. 2005;165:1469-77.
13. Nohria A, Tsang SW, Fang JC. Clinical Assessment Identifies – hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.
14. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:323-31.
15. Nohria A, Lewis E, Stevenson L. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287(5):628-39.
16. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:251-7.
17. I Diretriz Latino-americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(suppl.III):1-132.

18. Criteria Committee, New York Heart Association, Inc.: Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed. Boston: Little, Brown and Co.; 1964. p. 114.
19. Ochiai ME, Barretto AC, Oliveira MT Jr, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:468-74.
20. Dries DL, Exner DV, Domansky MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
21. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347-56.
22. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, et al. Race and renal impairment in heart failure: Mortality in black versus whites. *Circulation.* 2005;111:1270-7.

23. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, Khan S, Singh H, Singh RP et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *The Am J Cardiol.* 2004;94:957-60.
24. Ronco C, Haapio MD, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
25. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypert.* 2008;17:87-92.
26. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* 1990;supp 14:10-21.
27. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719(CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation.* 2002;105:1348-53.
28. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36:S75-S88.

29. Hewood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE Database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004;9:195-201.
30. Parker M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med.* 1987;106:346-54.
31. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85:1110.
32. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from ADHERE Database. *J Card Fail.* 2007;13:422-30.
33. Cardoso JN, Ochiai ME, Oliveira MT, Moreno IB, Barretto ACP. Incidência da insuficiência renal aguda durante a compensação da ICC. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2005;15(suppl B):44.

34. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Oliveira JR. Impacto da disfunção renal no prognóstico de pacientes com IC avançada. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;17(suppl1):49.
35. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. (May 2006). Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). Eur Heart J. 2006;27:1216-22.
36. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. Am Heart J. 1999;285-90.
37. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):589-96.
38. Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. Eur Heart J. 2005;26:644-9.
39. Brater DC. Loop diuretics-translating pharmacokinetics properties into improved clinical outcomes. Eur Heart J. 2001;3(suppl G):19-24.

40. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – Benefits and hazards. *Eur Heart J.* 2001;3 (suppl G):8-18.
41. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-40.
42. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult – summary article. *Circulation.* 2005;112:1825-52.
43. Cardoso JN. Diuréticos na insuficiência cardíaca descompensada. In: Barretto ACP. *Insuficiência Cardíaca descompensada.* São Paulo: Phoenix; 2007. p. 37-52.
44. Jackson EK. Diuréticos. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman e Gilman – As bases farmacológicas da Terapêutica.* 11^a ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericano do Brasil. 2006;657-86.
45. Kelly RA, Smith TW. Drogas Utilizadas no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. In: Braunwald *Tratado de Medicina Cardiovascular.* 5^a ed. São Paulo: Roca; 1999. p. 500-22.

46. Krämer BK, Schweda Frank, Riegger GAJ. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* 1999;106:90-6.
47. Hess B. Chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic approaches- why is the kidney so important? *Eur Heart J.* 2001;3(suppl G):3-7.
48. Wood JJA, Brater DG. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998;339(6):387-95.
49. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet.* 1988;1:255-9.
50. Lima MV, Ochiai ME, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Pereira-Barretto AC. Hiperpotassemia na vigência de espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):194-9.
51. Costanzo MR, Johannes RS, Gupta V, Saltzberg M, Suri S, Ashraf T et al. The effect of intensity of intravenous diuretic dosing on occurrence of worsening renal failure in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(suppl A):87 A.

52. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Loop diuretics dose is independently associated with increased mortality in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):41 A.
53. Flather FR, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25.
54. Lucas C, Jonson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:840-7.
55. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:725-32.
56. Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79:268-2712003.
57. Dormans TPJ, Gerlag PGG. Combination of high dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17:1867-74.

58. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiade M, et al. Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J*. 2003;146:9-18.
59. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. Results from a double-blind randomized trial. *Circulation*. 2003;107:2690-6.
60. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, et al. Acute hemodynamics effects of conivaptan, a dual V1a and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001;104:2417-23.
61. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of Tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled study. *JAMA*. 2004;291:1963-71.
62. Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC, Demets D, Grinfeld L, Maggioni A, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the

efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail.* 2005;11(4):260-9.

63. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostini P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:963-8.

64. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail.* 2003;9:227-31.

65. Sheppard R, Panyon J, Pohwani AL, Kapoor A, Macgowan G, Mcnamara D, et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail.* 2004;10:380-3.

66. Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83.

67. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196-202.
68. Borow, K. An integrated approach to the noninvasive assessment of left ventricular systolic and diastolic performance. In: Sutton MSJ, Shaw PO. *Textbook of adult and pediatric echocardiography and doppler*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 97-155.
69. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-52.
70. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb Frederick, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
71. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostinho R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;35:2049-57.

72. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: Wiley; 1989.
73. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-81.
74. Friedman LM, Fürberg CD, De Mets DL. Fundamentals of clinical trials 3th edition. Portugal: Springer 1998; p. 61-81.
75. Cardoso JN, Novaes M, Ochiai M, Regina K, Morgado P, Barretto ACP, et al. Cardiomiopatia chagásica: prognóstico no perfil clínico-hemodinâmico C. Arq Bras Cardiol. 2010;95:518-23.
76. Cardoso JN, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T, et al. Anemia nos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Arq Bras Cardiol. 2010;95:524-9.
77. Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. Eur Heart J. 2006;27:569-81.

78. Testani JM, Chen J, MacCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122:265-72.
79. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. *Eur Heart J*. 2001;3 (Supplement G):G8-G18.
80. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisi C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the dopamine in acute decompensated heart failure (DAD-HF). *J Card Fail*. 2010;16(2):922-30.
81. Cleland JGF, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:623-9.
82. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91.

- 83.DATASUS. (Internet). Brasília: Ministério da Saúde (Br). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
- 84.Gheorghiade M, Khan S, Blair JEA, Harinstein ME, Krum H, Mukherjee R, et al. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial infarction Heart Failure Efficacy and Survival (EPHESUS). *Am Heart J.* 2009;158(3):438-43.
- 85.Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, Angioi M, Filippatos G, Vincent J, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1099-105.

APÊNDICES



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL 8091 - SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.03.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 140/03, intitulado: "Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada" apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. ANTONIO CARLOS PEREIRA-BARRETTO**

Pesquisador(a) Executante: **DR. JULIANO NOVAES CARDOSO**

CAPPesq, 27 de Março de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: DOSE DE DIURÉTICOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA DESCOMPENSADA.

2. PESQUISADOR: Juliano Novaes Cardoso

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 95973

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Você tem um problema de coração que o torna mais fraco do que um coração saudável, favorecendo acúmulo de água no pulmão e inchaço no corpo. Sendo assim, você necessita da utilização de medicamentos diuréticos, que têm a função de aumentar a quantidade de urina e portanto evitar este acúmulo excessivo de água em seu organismo. Atualmente a dose que prescrevemos destes medicamentos é baseada na evolução de cada paciente, por exemplo, se o paciente estiver muito inchado a dose é maior, se estiver menos, a dose é menor. No entanto, sabemos que se a dose for muito alta pode prejudicar os rins, portanto temos que ter muito cuidado com estes medicamentos. Este trabalho tem o objetivo de avaliar qual é a melhor dosagem que devemos usar de diuréticos a fim de fazer com que o paciente melhore rapidamente, sem prejuízo para a função dos rins.

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Tabela utilizada para o ajuste na dose da furosemida

	Peso	% Perda esperada	% Perda observada	Relação obs/esp	Dose de Furosemida	Número de ampolas
D0	0				120	6
D1	0	-2,1	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D2	0	-4,2	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D3	0	-6,1	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D4	0	-7,9	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D5	0	-9,5	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D6	0	-11,0	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D7	0	-12,3	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D8	0	-13,3	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D9	0	-14,0	#DIV/0!	#DIV/0!		0
D10	0	-14,2	#DIV/0!	#DIV/0!		0



April 2 – 5, 2011 • NEW ORLEANS

Exhibits: April 3 – 5

Weight-change Guided Tailored Diuretic Therapy To Decompensated Heart Failure: A Randomized trial

Juliano Novaes Cardoso, Marcelo Eidi Ochiai, Paulo Cesar Morgado, Robinson Tadeu Munhoz, Múcio Tavares Oliveira, Milena Curiati, Cristina Martins dos Reis, Kelly Regina, Antonio Pereira Barretto,
Instituto do Coração de São Paulo- HACotoxó- HCFMUSP, São Paulo, Brazil.

Background: Diuretic is a fundamental part of treatment of decompensated congestive heart failure but are prescribed in empirical way and worsening renal function is frequent.

Methods: evaluate a tailored diuretic therapy based on daily weight-change. In a randomized clinical trial, patients hospitalized by decompensated heart failure, ejection fraction < 0.45, were assigned to tailored (group T) or standard (group C) diuretic therapy. Expected weight change was defined -1.4%/day. Tailored therapy was initial dose (furosemide 120mg/d iv, plus hydroclortiazide 50 mg/d po) corrected daily by observed/expected (O/E) weight change ratio. If O/E ratio was > 2.0, furosemide was reduced by 33.3%. If O/E ratio was < 0.5, furosemide was increased by 33.3%. O/E ratio between 0.5 and 1.99, furosemide dose was maintained. Endpoints were worsening renal function (WRF - increase > 0.3 mg/dL) and time to compensation (free of congestion). P < 0.05 was significant.

Results: 72 patients were randomized, with age 58.1 years (11.8), ejection fraction was 23.1 % (6.59), 27.8% with ischemic cardiomyopathy. The baseline creatinine was 1.33 (0.38) mg/dL. WRF was similar (Group T: 26.5% vs. Group C: 26.3%, P=0.988), the weight change at day 5 was greater in group T: -8.15% (4.9) vs. -4.35% (4.14) P=0.001. The time for free from signs and symptoms of congestion was smaller in group T (Figure 1).

Conclusion: Tailored diuretic therapy was associated with greater weight loss and congestion improvement. WRF was similar in both groups.