

JAIME FREITAS BASTOS

Disfunção renal e síndrome de baixo débito cardíaco.

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Silvia Helena Gelás Lage

São Paulo

2008

***Aos meus pais, Jaime e Maria Helena, pelo exemplo de força,
luta, fé e amor.***

À minha esposa, Iara, pelo amor e pela luta ao meu lado.

Ao Gabriel, meu filho, minha maior felicidade.

Agradecimentos

À Prof. Dra. Silvia Lage, pela confiança depositada em mim nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Ricardo Tavares, por seu companheirismo.

À Dra Liliane Kopel pelo suporte e por sua presença tão marcante.

À secretaria da pós-graduação, Neusa, Juliana e Eva, por todo o empenho e ajuda.

Aos Residentes e estagiários do InCor HCFMUSP, que diariamente frequentam nossa UTI -- fonte constante de estímulo.

Sumário

Resumo

Summary

1. Introdução	2
1.1 Classificação das descompensações da IC.....	3
1.2 Disfunção renal e baixo débito cardíaco.....	5
1.3 Mecanismos de IRA na IC descompensada e nas síndromes de baixo débito cardíaco.....	8
2. Objetivos	12
2.1 Objetivos primários e secundários.....	12
3. Métodos	14
3.1 Casuística.....	14
3.2 Metodologia.....	15
3.3 Avaliações.....	20
3.4 Análise Estatística.....	21
4. Resultados	23
4.1 Características admissionais das populações estudadas.	23
4.2 Comportamento do débito urinário e da creatinina sérica.....	25
4.3 Comportamento do APACHE II, lactato sérico e tempo de internação em UTI.	26
4.4 Comportamento das variáveis hemodinâmicas.....	28

5. Discussão.....	36
5.1 Considerações gerais.....	36
5.2 Considerações sobre a definição de IRA.....	39
5.3 Terapia precoce objetivo dirigida utilizando o catéter da artéria pulmonar (CAP).....	42
5.4 Comportamento da saturação venosa de O ₂	47
5.5 Considerações sobre lactato, APACHE II e tempo de internação em UTI.	48
6. Conclusões.....	51
7. Anexos.....	53
8. Referências.....	61

Resumo

Resumo

BASTOS, JF. Disfunção Renal e Síndrome de Baixo Débito Cardíaco.

São Paulo 2008, 82 p, Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina,
Univesidade de São Paulo.

Racional. A Síndrome de Baixo Débito Cardíaco (SBDC) representa uma etapa evolutiva complexa e grave no contexto fisiopatológico da insuficiência cardíaca. O fluxo sanguíneo regional se altera conforme o território analisado, tendo particular impacto no rim. A instalação da insuficiência renal aguda em pacientes com SBDC é freqüente e representa fator independente de aumento da morbidade e mortalidade.

Objetivo. O objetivo primário do estudo foi avaliar o efeito do tratamento precoce sobre a função renal de miocardiopatas com SBDC e disfunção renal baseado em critérios clínicos pré-definidos e monitorização hemodinâmica invasiva. Os objetivos secundários contemplaram o efeito do tratamento sobre o lactato sérico, score prognóstico APACHE II e os dias de internação em unidade de tratamento intensivo(UTI).

Casuística e métodos. O estudo foi prospectivo, randomizado, unicêntrico e incluiu 31 pacientes em SBDC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ao ecocardiograma menor que 35%, pressão arterial média (PAM) menor que 65 mmhg, sinais de má perfusão periférica, diurese(DU) menor que 0,5 ml/kg/h e creatinina sérica maior que 1,4 mg/dl. Constituiu-se 2 grupos: a) tratamento convencional (CV) baseado em protocolo clínico da UTI e b) tratamento objetivo-dirigido (OD) cujos pacientes receberam monitorização invasiva com catéter intra-arterial e catéter de artéria pulmonar, propiciando o controle contínuo por 72 horas com a finalidade de se atingir saturação arterial de oxigênio maior que 95%, pressão de oclusão de artéria pulmonar maior que 18 mmhg, pressão arterial média(PAM) maior que 65 mmhg, hematócrito maior que 30% e saturação venosa de oxigênio maior que 60%. Os dados foram registrados sequencialmente durante 72 horas (6, 12, 24, 48 e 72 h) e realizada observação diária até o 28º dia.

Resultados. Na admissão os grupos CV (n=16) e OD (n=15) foram estatisticamente comparáveis no que se refere à idade ($49,1 \pm 11,2$ e $52,0 \pm 11,3$ anos $p= 0,483$), sexo (feminino 6,2 e 20% $p= 0,33$ e masculino 93,7 e 80% $p= 0,33$), índice de massa corpórea ($24,1 \pm 1,9$ e $23,3 \pm 2,1$ Kg/h² $p= 0,354$), FEVE ($24,1 \pm 7,1\%$ e $21,6 \pm 4,8\%$ $p= 0,286$), escore APACHE II ($14,5 \pm 3,1$ e $15,6 \pm 4,1$ $p = 0,423$), creatinina sérica ($1,7 \pm 0,3$ e $1,7 \pm 0,3$ mg/dl $p=0,354$), hemoglobina ($13,1 \pm 0,9$ e $12,4 \pm 0,9$ mg/dl $p=0,066$), lactato sérico ($19,8 \pm 6,2$ e $23,7 \pm 7,4$ mg/dl $p=0,666$), PAM ($71,0 \pm 7,2$ e

66,9±3,8 mmhg p=0,479), pressão venosa central(PVC) (14,5±4,2 e 14,7±4,8 mmhg p=0,457), DU (0,5±0,4 e 0,3±0,2 ml/kg/h p= 0,257) e diferentes quanto à saturação venosa central (SVcO2) e saturação venosa mista (SVO2) de oxigênio (48±17% e 37±8% p= 0,034). Os registros de 6, 12, 24, 48 e 72 horas para os 2 grupos foram comparáveis e evidenciaram aumento da DU, diminuição da creatinina, adequação dos níveis de PAM, PVC, e aumento das SVcO2 e SVO2. No controle de 72 horas observou-se redução do escore APACHE II, diminuição do lactato sérico e equivalência no tempo de internação na UTI.

Conclusões. O tratamento no grupo OD foi eficaz no que se refere à melhora da função renal e equivalente ao grupo CV. A redução do escore prognóstico APACHE II e da concentração sérica de lactato corroboram com a evolução favorável do quadro clínico e das variáveis hemodinâmicas, embora sem modificação no tempo de internação na UTI.

Descritores: choque, monitoramento, consumo de oxigênio, cateterismo de Swan-Ganz, insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca congestiva

Summary

Summary

BASTOS, JF. Renal dysfunction and low cardiac output syndrome.

São Paulo 2008, 82 p, Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina,
Univesidade de São Paulo.

Background: The low cardiac output syndrome (LCOS) is a serious and complex stage in the pathophysiology of heart failure. Regional blood flow alters depending on different organs and systems, with special impact on the kidney. Acute renal failure is common in patients with LOCS, and it is an independent predictor of increased morbidity and mortality.

Objective: To determine the effect of early treatment on renal function of patients with LCOS and renal dysfunction based on predefined clinical criteria and invasive hemodynamic monitoring. Secondary objectives were to evaluate the effect of early treatment on serum lactate, APACHE II score and intensive care unit length of stay.

Methods: This study was a single-centered randomized controlled trial including thirty- one patients with LCOS and left-ventricular ejection fraction(LVEF) lower than 35% (echocardiogram), mean arterial blood

pressure lower than 65 mmHg, inadequate peripheral perfusion signs, urinary output lower than 0.5 ml/kg/h and serum creatinine higher than 1.4 mg/dl. Patients were randomized to two arms: a) conventional treatment (CT), following standard intensive care unit (ICU) routine, and b) direct-goal therapy (DGT) with 72-hour invasive hemodynamic monitoring, with intra-arterial blood pressure monitoring and pulmonary-artery catheter, aiming arterial oxygen saturation higher than 95%, pulmonary artery wedge pressure higher than 18 mmHg, mean arterial blood pressure (MAP) higher than 65 mmHg, hematocrit higher than 30% and mixed venous oxygen saturation higher than 60%. Data were registered sequentially during 72 hours (6, 12, 24, 48 and 72 hours) and patients were followed up to 28 days.

Results: At admission, groups CT(n=16) and DGT(n=15) were comparable regarding age (49.1 ± 11.2 and 52.0 ± 11.3 years $p = 0.483$), sex (female 6.2 and 20% $p = 0.33$, male 93.7 and 80% $p = 0.33$), body mass index (24.1 ± 1.9 and 23.3 ± 2.1 Kg/h² $p = 0.354$), LVEF ($24.1 \pm 7.1\%$ and $21.6 \pm 4.8\%$ $p = 0.286$), APACHE II score (14.5 ± 3.1 and 15.6 ± 4.1 $p = 0.423$), serum creatinine (1.7 ± 0.3 and 1.7 ± 0.3 mg/dl $p = 0.354$), hemoglobin (13.1 ± 0.9 and 12.4 ± 0.9 mg/dl $p = 0.066$), serum lactate (19.8 ± 6.2 and 23.7 ± 7.4 mg/dl $p = 0.666$), MAP (71.0 ± 7.2 and 66.9 ± 3.8 mmhg $p = 0.479$), central venous pressure (CVP) (14.5 ± 4.2 and 14.7 ± 4.8 mmhg $p = 0.457$) and urine output (0.5 ± 0.4 and 0.3 ± 0.2 ml/kg/h $p = 0.257$). However, venous oxygen saturation was unbalanced at baseline ($48 \pm 17\%$ and $37 \pm 8\%$ $p = 0.034$). Data obtained at 6, 12, 24, 48 and 72 hours were similar between groups, with increases in

urinary output, serum creatinine decrease, adequate levels of MAP and CVP, increase in central venous saturation (SVcO₂) and mixed venous saturation (SVO₂). After 72 hours, we observed reduction in APACHE II score and serum lactate. Length of ICU stay was similar between groups.

Conclusion: Treatment in both groups was equally effective in improving renal function. In addition, a decrease in the APACHE II prognostic score and serum lactate concentration was corroborated by a favorable clinical outcome and haemodynamics variables, although a change in ICU LOS did not take place.

Descriptors: shock, monitoring, oxygen consumption, catheterization, Swan-Ganz, acute renal insufficiency, congestive heart failure

Introdução

1. Introdução

Insuficiência cardíaca (IC) acomete cerca de 2% da população norte-americana ou quase 5 milhões de pessoas. Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças em 2005 (CDC-Atlanta-USA) estimam que 4.900.000 americanos possuem IC, além dos 550.000 novos casos diagnosticados por ano, naquele país.^{1,2} Destes pacientes, 30 a 40% morrem dentro de um ano após o diagnóstico¹. A evolução da doença, caracterizada por freqüentes descompensações clínicas e reinternações, representa um grave problema de saúde pública com enorme impacto médico, social e econômico.^{1,2} É uma doença incapacitante e que diminui acentuadamente a qualidade de vida do paciente. Hospitalizações por IC aumentaram em cerca de 3 vezes nas últimas 3 décadas e essa tendência é esperada pelos próximos 25 anos.^{1,2,4} Consome aproximadamente 2% dos encargos financeiros do serviço nacional de saúde do Reino Unido e nos Estados Unidos, o custo anual do tratamento para a IC aproxima-se de 28 bilhões de dólares.¹

Nos Estados Unidos, a maioria dos hospitais sustenta perdas financeiras continuadas quando admitem pacientes com descompensações agudas da IC, já que os gastos excedem acentuadamente as taxas de reembolso pelo seguro saúde daquele país.^{1,4} Tais encargos aumentam a cada década, já que a população de risco se associa com o aumento da idade e a maior sobrevivência de doenças agudas.⁴

No Brasil, 3,18% de todas as internações hospitalares e 30,93% de todas as internações cardiológicas são por exacerbações da IC, gerando gastos na ordem de 198,8 milhões de reais.³ O departamento de emergência é em geral o ponto de encontro inicial dos pacientes que apresentam descompensações agudas. A maioria destes pacientes será admitida no hospital, com uma taxa anual de hospitalizações acima de 1.000.000 ao ano. Se houver tratamento inadequado dentro do hospital ou comorbidades, doença refratária ajuste inadequado de terapêutica oral ou não aderência após alta, há acréscimo inaceitável de duração de internação, gastos intra-hospitalares, e taxas de readmissões.² Estas últimas podem chegar à melhor das hipóteses a 20% em 30 dias e 50% em 6 meses.¹

1.1 Classificação das descompensações da IC.

Insuficiência Cardíaca pode ser definida como uma síndrome clínica em que uma alteração estrutural ou funcional do coração leva o mau desempenho do ventrículo em ejetar ou encher-se de sangue às pressões fisiológicas. Tal fato limita a capacidade de tolerar exercícios, atividades diárias ou mesmo de perfundir adequadamente tecidos periféricos, gerando desequilíbrios oferta-consumo e conseqüentes disfunções celulares e teciduais.⁴ Pode-se então classificar a IC de acordo com o seu aspecto funcional em 4 classes definidas pela New York Heart Association(NYHA): classe funcional I, assintomático para atividades habituais; classe funcional II, sintomático para atividades habituais; classe funcional III, sintomático para

atividades menores que as habituais e classe funcional IV, sintomático no repouso.² Pacientes na classe funcional IV são os que mais frequentemente apresentam piora clínica aguda necessitando de internações.¹ Dentro deste espectro, os termos IC aguda, IC descompensada e exacerbação aguda da IC têm sido usados para descrever piora de sinais e sintomas da IC.⁶ Acredita-se que o termo “IC aguda” seja impreciso do ponto de vista diagnóstico e prognóstico, já que muitos pacientes desenvolvem sintomas gradualmente. Assim, os termos IC descompensada e exacerbações da IC são mais apropriados clinicamente.^{2,6} Utilizaremos neste texto, o termo IC descompensada.

Nesta população, a classificação ideal deveria definir subgrupos que exibem fisiopatologia e evolução semelhantes.⁴ Existem várias tentativas de nomenclatura e classificação das descompensações da IC, em geral baseadas em apresentação clínica. A mais utilizada é a “avaliação de 2 minutos do perfil hemodinâmico” proposta por Stevenson et al.⁴ Os pacientes com exacerbações agudas da IC têm simplificada e sido considerados dentro de 4 perfis hemodinâmicos. A maioria pode ser classificada em um destes perfis, durante uma rápida avaliação de 2 minutos à beira leito.^{4,6} São checadas 2 variáveis hemodinâmicas fundamentais: presença ou ausência de elevadas pressões de enchimento cardíaco (congestão) e perfusão, se adequada ou diminuída (fig. 1):

- Congestão: ortopnéia, pressão venosa jugular alta, 3ª bulha, 2ª bulha em área pulmonar hipofonética, edema, ascite, crepitações (incomum).

- Má perfusão: pressão de pulso estreita (PA pinçada), extremidades frias, sonolência, piora da função renal.

Congestão no repouso?

		Congestão no repouso?	
		NÃO	SIM
Má perfusão no repouso?	NÃO	Quente e seco	Quente e congesto
	SIM	Frio e seco	Frio e congesto

Fig. 1: Avaliação clínica de 2 minutos ou avaliação de 2 minutos do perfil hemodinâmico: determina-se rapidamente se o paciente apresenta-se congesto e/ou com perfusão diminuída. Modificado ref. 4.

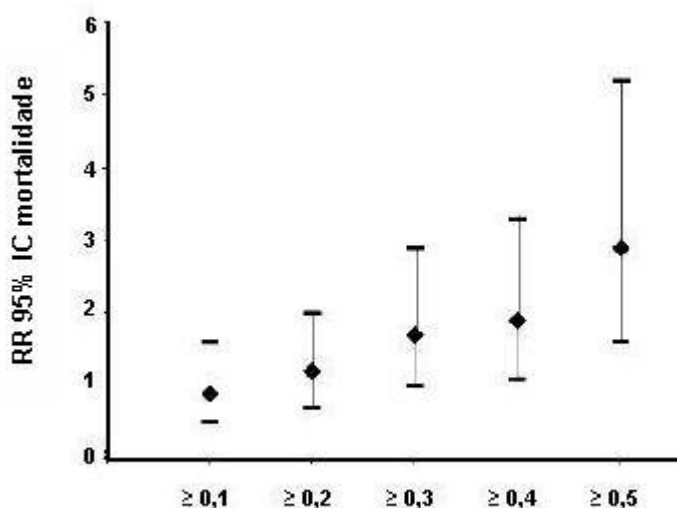
Resultados preliminares de estudo realizados em nosso meio indicam que 50% das descompensações da IC apresentam-se em perfil clínico-hemodinâmico frio e seco ou frio e congesto, o que caracteriza a síndrome de baixo débito cardíaco.⁵

1.2 Disfunção Renal e baixo débito cardíaco

Disfunção renal é uma das mais graves e freqüentes complicações da IC nas síndromes de baixo débito cardíaco.^{7, 8} Até mesmo redução modesta da função renal é um fator de risco independente e, mais do que um marcador de prognóstico, parece ser um determinante primário da evolução da falência miocárdica.⁷ Uma das mais marcantes características das síndromes de baixo débito cardíaco é a diminuição do volume urinário relacionado ao estado de baixo fluxo e à perfusão renal. Em um grande

número destes pacientes, oligúria será associada a elevações mesmo que transitórias da creatinina, caracterizando quadros de insuficiência renal aguda (IRA).^{7,8} IRA tem importância prognóstica em pacientes críticos, principalmente em cardiopatas.^{7,8} Gottlieb et al.⁸ em estudo recente, demonstraram que mesmo pequenos aumentos (0,1 mg/dl) da creatinina foram associados estatisticamente a pior prognóstico e prolongamento da hospitalização em pacientes com ICC.

Paralelamente, Smith et al. em uma população de pacientes com IC descompensada, mostraram que mesmo no grupo de pacientes com uma elevação de 0,2 mg/dl de creatinina, houve um aumento de 20% no risco de morte (fig. 2).¹¹ Embora elevações maiores da creatinina fossem preditoras de maior risco, os autores chamaram a atenção da necessidade de clínicos estarem atentos mesmo às pequenas mudanças na função renal, já que elas foram preditoras de desfechos desfavoráveis.



Piora da função renal (aumento da creatinina em mg/dl)

Fig. 2: Gráfico do risco relativo de mortalidade, para níveis progressivamente maiores de creatinina. Mesmo pequenas elevações (>0,1mg/dl) determinam aumento do risco. Smith et al, referência 11.

Inúmeros outros estudos em pacientes com IC também têm demonstrado uma associação consistente entre piora da função renal e desfechos clínicos desfavoráveis.^{12, 13, 14, 15, 16,17} Krumholz et al em um estudo de beneficiários do sistema de seguro saúde norte-americano, portadores de IC demonstraram que piora da função renal definida por eles como um aumento da creatinina acima de 0,3 mg/dl, durante hospitalização, ocorreu frequentemente (28% de incidência) e foi associada com maior tempo de hospitalização, maiores custos hospitalares, aumento da mortalidade hospitalar e maior probabilidade de readmissões.¹⁸

No estudo POSH (Prospective Outcomes Study in Heart Failure) Cowie et al encontraram que um terço (1/3) de todos os pacientes hospitalizados por IC descompensada apresentaram piora da função renal durante a hospitalização com desfechos clínicos semelhantes aos estudos já citados.¹⁹ Forman et al em estudo com 1004 pacientes com IC, apontaram alguns fatores significativamente associados com IRA: hematócrito < 30% , creatinina > 1,4mg/dl, nitrogênio ureico sérico > 50mg/dl (uréia > 107mg/dl), história de HAS, pressão jugular aumentada e fadiga, sendo creatinina > 1,4mg/dl um dos principais preditores desta complicação.²⁰

Koreny et al, estudando pacientes com sinais de má perfusão periférica e congestão pulmonar no pós infarto agudo do miocárdio (que classificou como choque cardiogênico), encontrou que pacientes que desenvolveram IRA durante as primeiras 24 horas de choque apresentaram 87% de mortalidade intra-hospitalar, contra 53% naqueles que no mesmo período ainda não tinham desenvolvido IRA com $p < 0,001$. (fig. 3)⁹

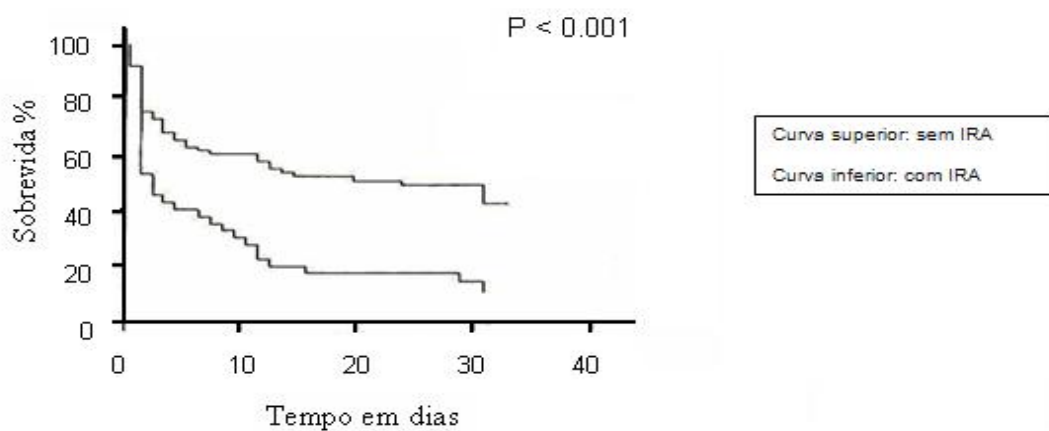


Fig. 3: Sobrevida no choque cardiogênico com IRA x sem IRA. Koreny et al., referência 9.

O estudo de Koreny et al demonstra a gravidade da associação de baixo débito cardíaco à IRA, com altas taxas de mortalidade.⁹

1.3 Mecanismos de IRA na IC descompensada e nas Síndromes de Baixo Débito Cardíaco

Os mecanismos responsáveis pela perda de função renal são complexos e ainda não bem definidos. Intuitivamente, mau desempenho hemodinâmico como hipotensão ou baixo débito cardíaco têm papel fundamental. Entretanto, em muitos cenários não se identificam hipotensão, hipovolemia ou sinais claros de baixo débito. Dries et al.⁷ sugeriram que a insuficiência renal têm uma relação causal com a progressão da disfunção ventricular sistólica, através da retenção de sódio e água, aumento das pressões de enchimento cardíaco e subsequente dilatação ventricular.

Finalmente, Weinfeld et al.¹⁵ em achados recentes, sugerem que neuro-hormônios afetando a perfusão renal (angiotensina II, endotelinas, óxido nítrico, prostaglandinas, peptídeos natriuréticos e inibidores de vaso-peptídeos), podem mediar tal evolução desfavorável e afetar perfusão renal independente de alterações hemodinâmicas centrais. Um único episódio de piora da função renal pode levar à hiperreatividade destes neuro-hormônios implicando em prejuízo clínico.

Enfim, nas síndromes de baixo débito cardíaco, onde é claro o comprometimento da perfusão renal relacionado ao baixo fluxo, a recuperação hemodinâmica (adequação da volemia, melhora da pressão arterial, melhora do débito cardíaco) e de parâmetros de oxigenação tecidual (saturação venosa de oxigênio — central ou da artéria pulmonar) pode estar relacionada à melhora da função renal. Assim, apesar da disfunção renal nesses indivíduos ser devida a múltiplos fatores, a instabilidade hemodinâmica parece desempenhar papel central. Tratamento precoce, iniciado em menos de 24 a 48 horas do início do quadro, direcionado a objetivos clínicos bem definidos, têm se mostrado eficaz em doenças graves de instalação aguda. Parâmetros clínicos de expressão cardiovascular são chamados de hemodinâmicos. Kern e Shoemakerem meta-análise recente, mostraram que uma intervenção precoce, baseada em objetivos (parâmetros) hemodinâmicos pré-definidos, utilizando um catéter de artéria pulmonar (CAP) em pacientes de alto risco de morte, foi relacionada a uma redução significativa da mortalidade. Em 2001, Rivers et al.^{21,22} utilizando-se de um protocolo de otimização hemodinâmica precoce baseada em

objetivos, em pacientes durante fase inicial de sepse grave (com baixo débito cardíaco), encontraram significativa redução de mortalidade. Há mais de 40 anos têm se tentado utilizar critérios que caracterizariam ou identificassem pacientes graves para os quais uma estratégia precoce pudesse ser efetiva. Lactato têm sido usado como um marcador de gravidade desde 1964.²⁴ Em 1970, Weil e Afifi mostraram a clara relação entre concentração de lactato e evolução clínica. Vários autores subsequentemente confirmaram estes resultados.^{25,26,30} De fato, lactato sérico pode ser usado como ferramenta para discriminar pacientes com ou sem falência hemodinâmica. Em 1985 Knaus et al. testaram um escore clínico de gravidade de doença aguda — “*the acute physiology and chronic health evaluation II*” (APACHE II) que mostrou boa correlação com evolução clínica e mortalidade.³¹ Desde então têm sido usado para caracterizar a gravidade de pacientes à admissão em unidades de terapia intensiva.

Em pacientes graves, intervenções precoces e intensivas têm se mostrado benéficas. Em pacientes miocardiopatas com síndrome de baixo débito cardíaco, intervenções precoces e intensivas seriam capazes de melhorar as condições hemodinâmicas e influenciar positivamente a função renal? Esforços para preservar ou recuperar precocemente disfunção renal nestes pacientes, teriam impacto em reduzir dias hospitalização e índices de gravidade como o APACHE II e o lactato sérico admissionais? Tais hipóteses ainda não foram avaliadas prospectivamente.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivos primários e secundários

O objetivo primário foi verificar prospectivamente, o efeito do tratamento precoce sobre a função renal de pacientes miocardiopatas com síndrome de baixo débito cardíaco e disfunção renal, baseado em critérios hemodinâmicos pré-definidos e utilizando-se de monitorização hemodinâmica invasiva.

Os objetivos secundários foram avaliar o efeito deste tratamento sobre o lactato sérico, o escore prognóstico APACHE II e os dias de internação em unidade de tratamento intensivo.

Métodos

3. Métodos

3.1 Casuística

Foram estudados 31 pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Estes pacientes deram entrada no pronto socorro do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC FMUSP) com sinais e sintomas clínicos de descompensação da IC iniciados dentro das últimas 48 horas que precederam à inclusão no estudo. Foram considerados elegíveis para o estudo, pacientes preenchendo os critérios de inclusão:

- Pacientes com IC e síndrome de baixo débito cardíaco, com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e fração de ejeção pelo método de Simpson na ecocardiografia, menor que 35%. Definiu-se síndrome de baixo débito cardíaco como síndrome clínica caracterizada por pelo menos uma das seguintes alterações: pressão arterial média abaixo de 65mmhg; diurese < 0,5 ml/kg/h e sinais de má perfusão periférica: extremidades frias, enchimento capilar lento (>3 segundos) e baixa pressão de pulso (diferença entre pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica < que 30 mmhg).
- Disfunção renal, que definiu-se como creatinina > 1,4 mg/dl

- Idade entre 20 e 70 anos
 - Síndrome de baixo débito cardíaco com duração não superior a 48 horas, requerendo internação em unidade de tratamento intensivo.
- Foram excluídos do estudo pacientes com as seguintes características:
- Idade < 20 e > 70 anos
 - Duração da síndrome de baixo débito com disfunção renal > 48 horas
 - Insuficiência coronária aguda
 - Gestação
 - Transplante e/ou imunossupressão
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - Insuficiência hepática
 - Diástase hemorrágica
 - Acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses
 - Sepses
 - Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
 - Neoplasia
 - Insuficiência renal dialítica

3. 2 Metodologia

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa científica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Nº 255/03 e pela comissão científica do Instituto do Coração - InCor, documento Nº 2236/03/30. Após terem assinado o termo de consentimento

informado, foram randomizados por sorteio, em dois grupos que foram denominados tratamento objetivo-dirigido (OD) e tratamento convencional (CV).

Os pacientes alocados para o grupo OD, foram submetidos à monitorização hemodinâmica invasiva, através de catéter balão de artéria pulmonar fluxo-direcionado (catéter de Swan-Ganz), instalados em veia jugular interna à direita, por via anterior e utilizando-se a técnica de Seldinger.³² Radiografias de tórax confirmaram a posição do cateter em zona 3 de West. Foram realizadas medidas de débito cardíaco (DC), índice cardíaco (Ic) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), do débito urinário (DU) através de cateterização vesical, da pressão arterial média invasiva (PAMi), através de cateterização pela técnica de Seldinger, das artérias radial ou femoral e da saturação de oxigênio da hemoglobina em nível arterial(SAO₂) e venoso, sendo para esta última, coletado sangue da artéria pulmonar(SVO₂). Estas medidas ocorreram nos tempos zero (momento da randomização e 6, 12, 24, 48 e 72 horas pós randomização). Os objetivos hemodinâmicos foram atingidos quando se conseguiram as seguintes medidas: Saturação arterial de oxigênio > 95%, pressão de oclusão da artéria pulmonar > 18mmhg, pressão arterial média invasiva > 65mmhg, hematócrito > 30% e saturação venosa de oxigênio (artéria pulmonar) > 60%, através do fluxograma da figura 4.

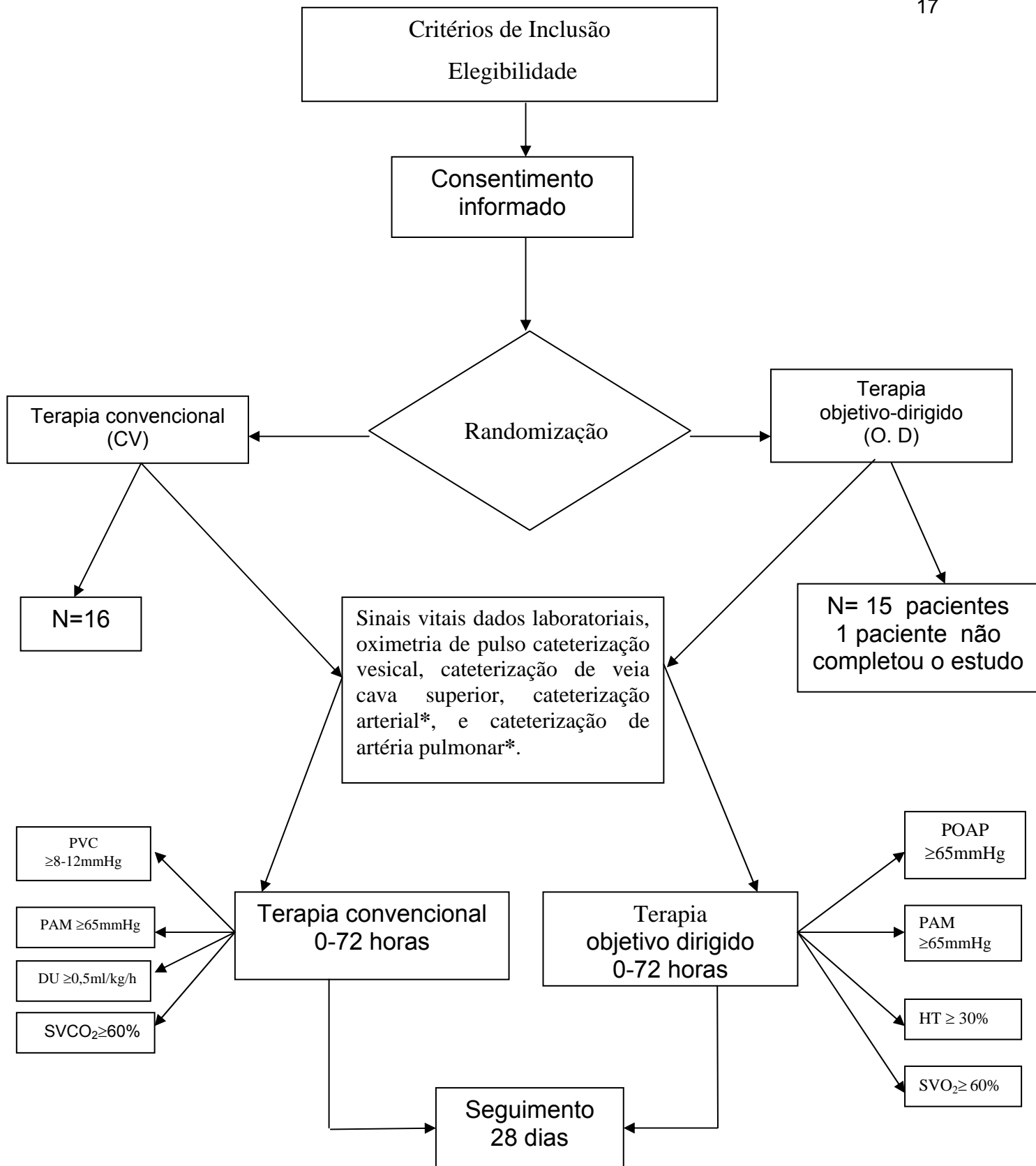


Fig. 4 Perfil do estudo: CV= Terapia convencional, OD= Terapia objetivo dirigido, POAP= Pressão de oclusão de artéria pulmonar, PAM= Pressão arterial média, HT= Hematócrito, DU= Débito urinário, SVO₂= saturação venosa mista de oxigênio, SVC_O₂= Saturação venosa central de oxigênio.
* para o grupo OD.

Após a randomização os pacientes eram otimizados em relação à ventilação e oxigenação, analgesia e sedação conforme necessário. A POAP era medida e se estivesse abaixo de 18 mmhg eram administrados cristalóides até que se atingisse o objetivo de 18 mmhg de POAP. Na seqüência, se a PAMi estivesse abaixo de 65 mmhg, eram administrados vasopressores até PAMi de 65 mmhg. Caso já estivesse acima de 65 mmhg após otimização da POAP, considerava-se o uso do vasodilatador arterial e venoso - nitroprussiato de sódio. Após otimização da pressão arterial e da pós-carga, media-se a saturação venosa da hemoglobina em sangue coletado da artéria pulmonar, através do catéter de Swan Ganz. Se tivesse atingido o objetivo de SVO2 > de 60% a otimização hemodinâmica por este protocolo estava cumprida. Se SVO2 < 60%, analisava-se novamente os parâmetros anteriores: se já cumpridos, o passo seguinte era a instalação de balão de contrapulsção intra-aórtica através da artéria femoral, pela técnica de Seldinger, antes que 24 horas de randomização tivessem sido completadas.

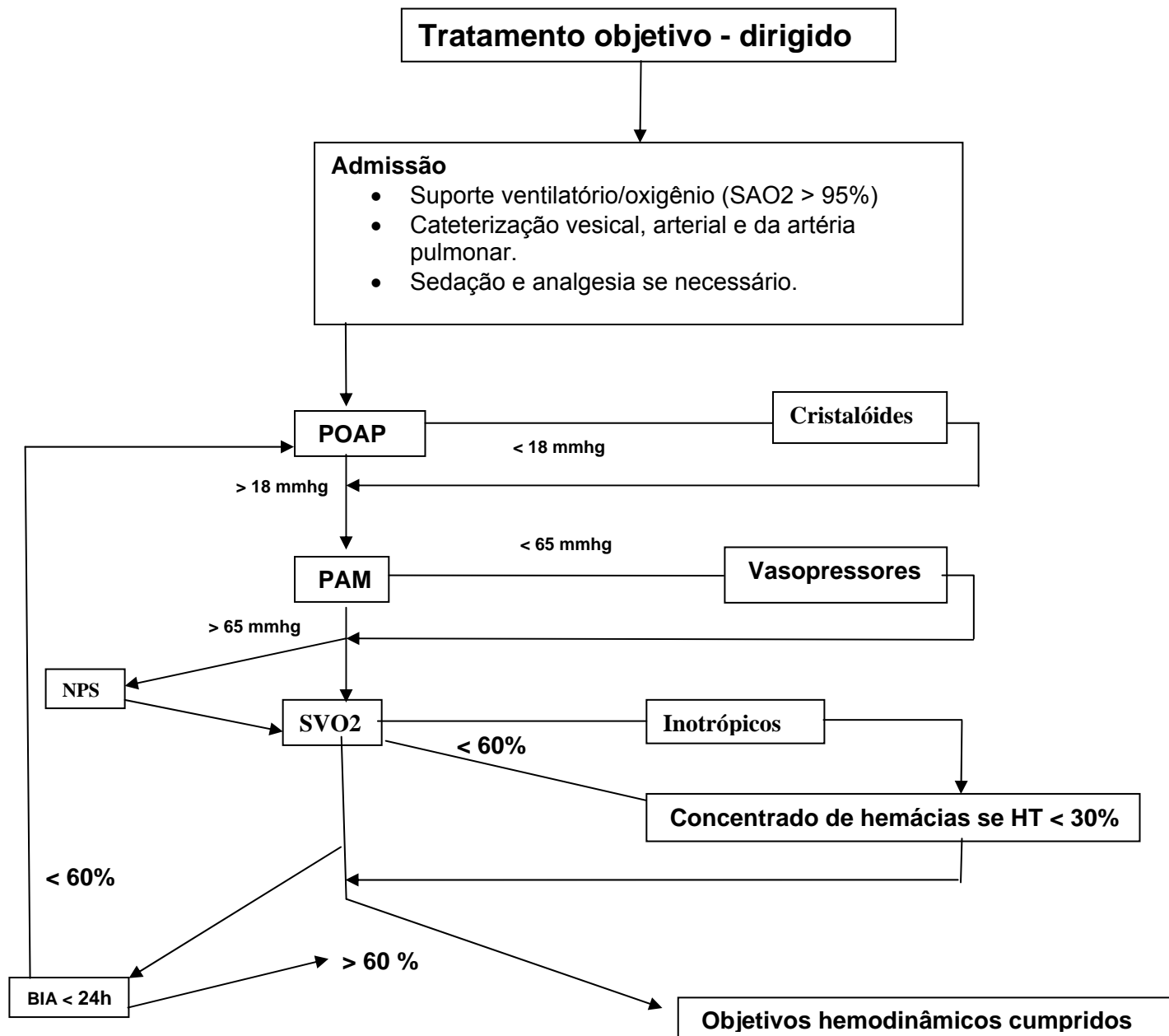


Fig. 5: fluxograma de otimização hemodinâmica objetivo-dirigido. POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAM: pressão arterial média; SVO2: saturação venosa de oxigênio obtido da artéria pulmonar; NPS: nitroprussiato de sódio; BIA: balão intra-aórtico; HT: hematócrito.

No grupo CV, a monitorização e o tratamento foram realizados de acordo com o protocolo de tratamento de síndrome de baixo débito cardíaco da UTI, sob supervisão e a critério do médico assistente, sendo utilizadas variáveis como pressão venosa central (PVC), pressão arterial média não invasiva (PAMni) ou PAMi, débito urinário (DU), saturação venosa de oxigênio da veia cava superior(SVcO2) e com as avaliações clínicas sendo realizadas nos tempos zero, 6, 12, 24, 48 e 72 horas pós randomização.

3.3 Avaliações

As avaliações foram feitas após a randomização, durante a fase de estudo(72 horas) e em seguida, em 7 e 28 dias depois da randomização. O desfecho primário foi queda dos níveis de creatinina em relação aos níveis admissionais, em 72 horas. Os desfechos secundários foram queda do lactato sérico e do escore APACHE II ao fim do estudo(72horas) e redução nos dias de internação na unidade de terapia intensiva(UTI) medida em 28 dias. Em cada grupo foram também registrados o volume de fluidos, a dose de vasodilatadores e inotrópicos empregados.

A creatinina sérica foi dosada de sangue periférico, sendo sua medida quantitativa realizada pelo método cinético-reação cinética de Jaffe, *Dimension-Dade Behring, USA*. O lactato sérico foi dosado de sangue arterial utilizando-se para a sua medida o método de eletrodo seletivo, ML 105 / ABL 105 serie 800, *Radiometer, Copenhagen, Dinamarca*.

3.4 Análise Estatística

Para a comparação de variáveis clínicas admissionais, foram utilizados o teste t de Student, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, o teste Exato de Fischer e a análise de variância com medidas repetitivas. Para a análise do desfecho primário — comportamento da creatinina e do fluxo urinário ao final de 72 horas — foram utilizados a análise de variância com medidas repetitivas, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparação de fluxo urinário nos 2 grupos a cada momento (0 -6 -12 -24 -48 -72h) e o teste não-paramétrico de Friedman para comparar o aumento evolutivo do fluxo urinário ao fim de 72 horas, nos 2 grupos. Para a avaliação dos desfechos secundários — queda do lactato sérico, do escore APACHE II e redução dos dias de internação na UTI, foram utilizados respectivamente a análise de variância com medidas repetitivas para o primeiro e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para os demais. Na análise das variáveis hemodinâmicas e do volume infundido, novamente utilizamos a análise de variância com medidas repetitivas e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Em relação aos tratamentos administrados, a dose de inotrópicos e vasodilatadores nos 2 grupos estudados foram comparados utilizando também o teste de Mann-Whitney. O nível de significância considerado para os testes foi de 5%.

Resultados

4. Resultados

4.1 Características admissionais das populações estudadas.

Foram incluídos 31 pacientes sendo alocados 15 no grupo OD e 16 no grupo CV. Houve perda de 1 caso após randomização no grupo OD. A análise comparativa entre as características admissionais dos grupos CV e OD (tabela 1) mostrou não haver diferença significativa em relação à idade ($49,1 \pm 11,2$ e $52,0 \pm 11,3$ anos, $p=0,483$), sexo (masculino 93,7% e 80% e feminino 6,25% e 20%, $p=0,333$), índice de massa corpórea(IMC) ($24,1 \pm 1,9$ e $23,3 \pm 2,1$ kg/m^2 , $p=0,35$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo(FEVE) ($24,1 \pm 7,1\%$ e $21,6 \pm 4,8\%$ $p = 0,286$) etiologia da miocardiopatia (alcoólica (6,2% e 7,1%), chagásica (31,2% e 28,6%), hipertensiva (12,5% e 7,1%), idiopática(18,7% e 35,7%), isquêmica(25% e 14,3%) e valvar(7,1% e 6,2%), escore de gravidade APACHE II ($14,5 \pm 3,1$ e $15,6 \pm 4,1$; $p = 0,423$), lactato sérico ($19,8 \pm 6,2$ e $23,7 \pm 7,4$ mg/dl, $p=0,666$), creatinina sérica ($1,7 \pm 0,3$ e $1,7 \pm 0,3$ mg/dl, $p= 0,354$), concentração de hemoglobina(HB) ($13,1 \pm 0,9$ e $12,4 \pm 0,9$ mg/dl, $p=0,066$), PVC ($14,5 \pm 4,2$ e $14,7 \pm 4,8$ mmhg $p=0,457$), e débito urinário ($0,5 \pm 0,4$ e $0,3 \pm 0,2$ ml/hg/h, $p=0,257$). A PAM não invasiva no grupo CV ($71 \pm 7,2$ mmhg) não apresentou diferenças com a PAM invasiva no grupo OD ($66,4 \pm 3,8$ mmhg) $p= 0,479$. A SVcO₂ admissional no grupo CV

(48±17%) foi significativamente maior que a SVO₂ no grupo OD (37±8%) que, p=0,034.

Tabela 1 **Características dos Pacientes à Admissão**

Variável	Tratamento Convencional n = 16	Tratamento Objetivo-Dirigido n = 15	p
Idade – (anos)	49,1±11,2	52,0±11,3	0,483
Sexo (%)			
Feminino	6,2	20	0,333
Masculino	93,7	80	0,333
IMC (Kg/h ²)	24,1±1,9	23,3±2,1	0,354
FEVE (%)	24,1±7,1	21,6±4,8	0,286
Etiologia da Miocardiopatia (%)			
Alcoólica	6,2	7,1	
Chagásica	31,2	28,6	
Hipertensiva	12,5	7,1	
Idiopática	18,7	35,7	
Isquêmica	2,5	14,3	
Valvar	6,2	7,1	
Escore Apache II	14,5±3,1	15,6±4,1	0,423
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,7±0,3	1,7±0,3	0,354
Hemoglobina (mg/dl)	13,1±0,9	12,4±0,9	0,066
Lactato Sérico (mg/dl)	19,8±6,2	23,7±7,4	0,666
SVcO ₂ , SVO ₂ %	48±17	37±8	0,034*
PAMni , PAMi (mmhg)	71,0±7,2	66,9±3,8	0,479
PVC (mmhg)	14,5±4,2	14,7±4,8	0,457
Débito Urinário (ml/Kg/h)	0,5±0,4	0,3±0,2	0,257

IMC= Índice de massa corpórea, FEVE= Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, SVcO₂ = Saturação venosa central de oxigênio, SVO₂= Saturação venosa mista de oxigênio, PAMni= pressão arterial média não invasiva, PAMi = Pressão arterial média invasiva, PVC= Pressão venosa central.

* Estatisticamente significante

4.2 Comportamento do débito urinário e da creatinina sérica.

A avaliação seqüencial ao longo do período de estudo, mostrou que ao final de 72 horas, não houve diferença entre os 2 grupos, para o débito urinário(fig. 6).

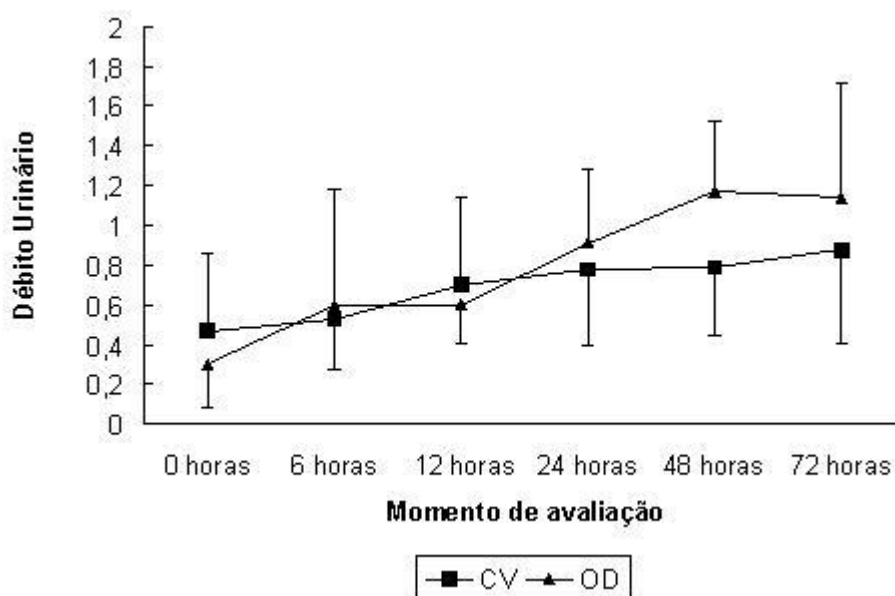


Fig. 6: Comportamento do débito urinário ao longo do tempo de estudo nos grupos CV e OD. CV= tratamento convencional. OD=tratamento objetivo-dirigido. DU= débito urinário.

De fato, observamos que para o débito urinário, os grupos não diferiram de maneira significativa nos momentos avaliados: 0h ($0,5 \pm 0,4$ e $0,3 \pm 0,2$ ml/kg/h, $p=0,257$), 6h ($0,5 \pm 0,3$ e $0,6 \pm 0,6$ ml/kg/h, $p=0,697$), 12h ($0,7 \pm 0,4$ e $0,6 \pm 0,2$ ml/kg/h, $p=0,759$), 24h ($0,8 \pm 0,4$ e $0,9 \pm 0,4$ ml/kg/h, $p=0,313$), 48h ($0,8 \pm 0,3$ e $1,2 \pm 0,3$ ml/kg/h $p=0,012$) e 72h ($0,9 \pm 0,5$ e $1,1 \pm 0,6$ ml/kg/h, $p=0,064$). Porém, houve aumento significativo da diurese, em cada grupo, do momento 0h para os momentos 24-48- 72h. Os 2 grupos aumentaram

significativamente a diurese ao final de 72 horas, portanto apresentando comportamento semelhante.

Em relação à creatinina, observamos um decréscimo da sua concentração sérica nos 2 grupos estudados ($p < 0,001$); porém os grupos não apresentaram diferença significativa neste decaimento ao final de 72 horas ($p = 0,526$). Não havia diferença entre os 2 grupos, na creatinina admissional em 0h ($1,7 \pm 0,3$ mg/dl - CV e $1,7 \pm 0,3$ - OD) e ao final de 72 horas ($1,3 \pm 0,3$ mg/dl, - CV e $1,2 \pm 0,1$ - OD) $p = 0,354$ (fig. 7).

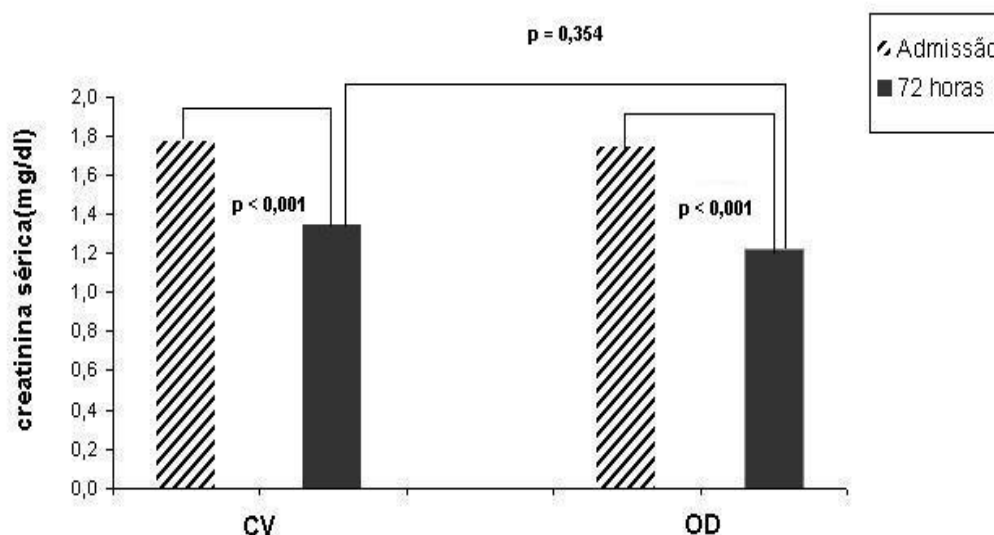


Fig. 7. Concentração sérica de creatinina em 0 hora, ao final de 72 horas e seu decaimento nos grupos CV e OD. CV= tratamento convencional. OD= tratamento objetivo-dirigido.

4.3 Comportamento do APACHE II, lactato sérico e tempo de internação em UTI.

Houve decréscimo significativo do escore APACHE II nos 2 grupos de estudo ($p < 0,001$). Comparando os 2 grupos de estudo, observamos que

não houve diferença significativa no escore APACHEII em 72 horas($9,1 \pm 4,5$ – CV e $8,1 \pm 2,8$ - OD, $p = 0,44$) (fig. 8).

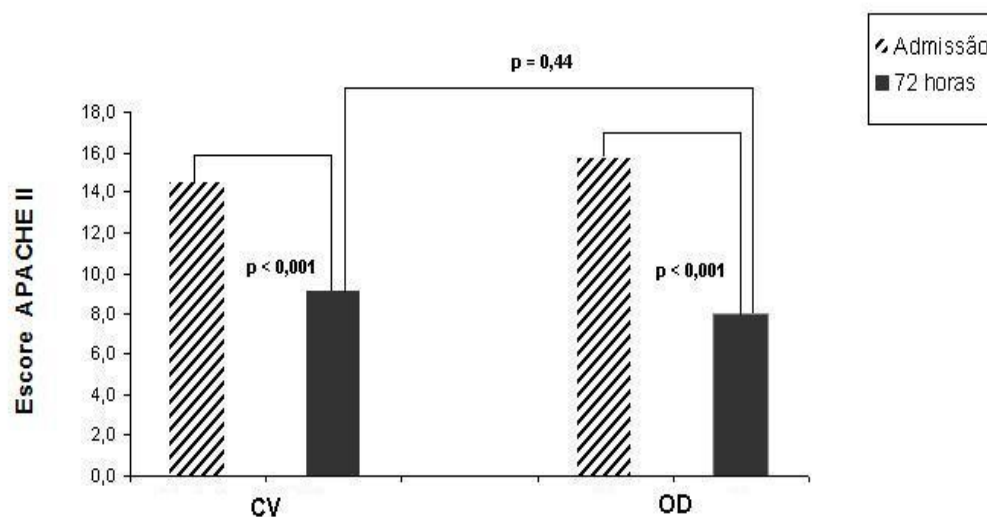


Fig. 8: Comportamento do Escore APACHE II ao longo de 72 horas nos 2 grupos de estudo. CV= tratamento convencional. OD= tratamento objetivo-dirigido.

O lactato sérico caiu sua concentração de maneira significativa nos 2 grupos estudados ($p < 0,001$). Porém, ao final do estudo não houve diferença significativa na queda da concentração de lactato, quando se comparou os grupos CV($13,2 \pm 9$) e OD ($11,0 \pm 3,2$) com $p = 0,666$ (fig. 9).

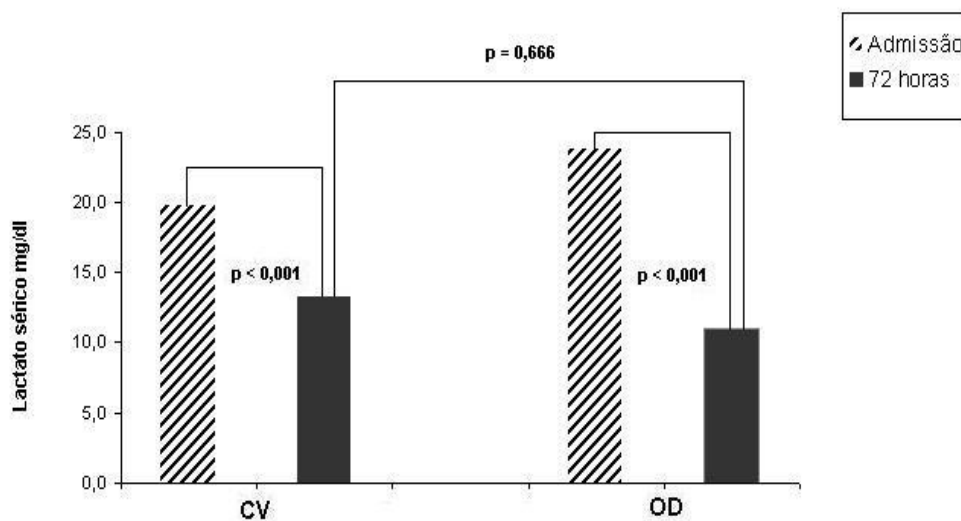


Fig. 9: Comportamento do lactato sérico durante o período de estudo nos grupos objetivo dirigido(OD) e convencional (CV).

Não houve diferença entre o número de dias de internação em UTI para o grupo CV e OD ($15,9 \pm 9,7$ e $19,9 \pm 9,7$ dias, $p = 0,232$) (fig. 10).

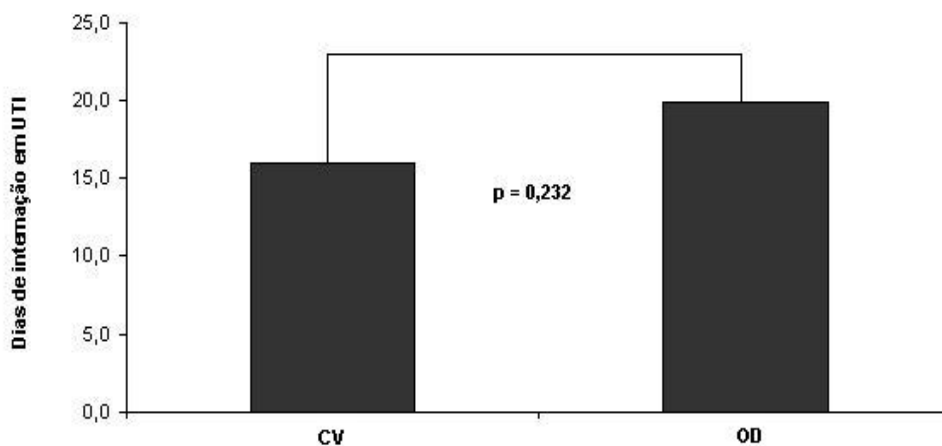


Fig. 10: Dias de internação em UTI nos grupos objetivo dirigido(OD) e convencional (CV).

4.4 Comportamento das variáveis hemodinâmicas

Não houve diferença significativa entre a PVC (CV) e a PVC (OD) em nenhum dos momentos avaliados durante o estudo (0-6-12-24-48-72h), $p=0,457$. Observamos também que o comportamento da PVC nos 2 grupos de estudo não é diferente: $p=0,745$.(Fig. 11).

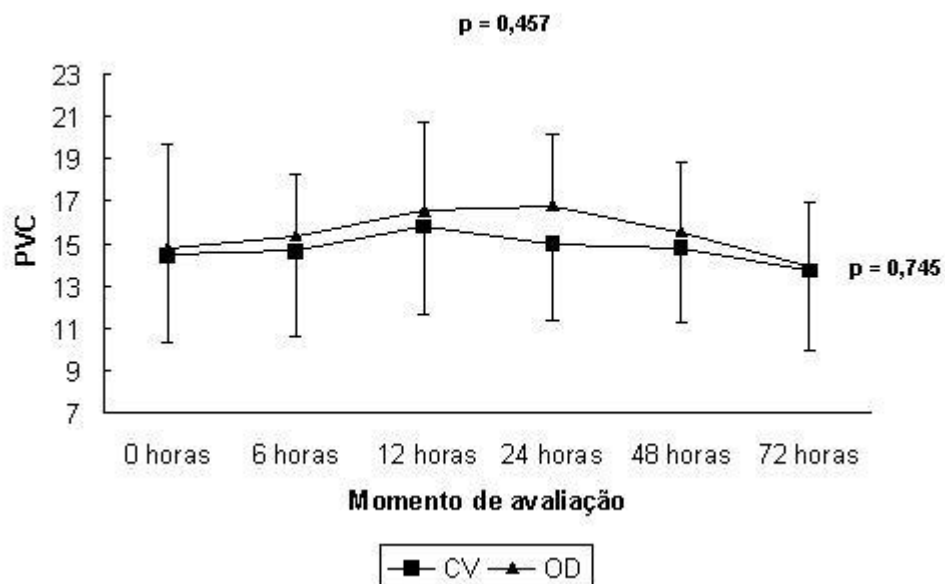


Fig. 11: Comportamento da PVC nos grupos tratamento convencional(CV) e tratamento Objetivo-dirigido(OD) ao longo do período de estudo. Mesmo comportamento da PVC nos 2 grupos de estudo ao final de 72h - $p=0,745$. Não houve diferença significativa entre a PVC (OD) e a PVC (CV) em nenhum dos momentos avaliados durante o estudo, $p=0,457$.

O mesmo comportamento acima foi observado para a PAM. Não houve diferença significativa entre a PAMni (CV) e a PAMi(OD) em nenhum dos momentos avaliados durante o estudo(0-6-12-24-48-72h),($p=0,479$).

Observamos também que não houve diferença de comportamento da PAM ao longo de 72 horas($p=0,229$).(Fig. 12)

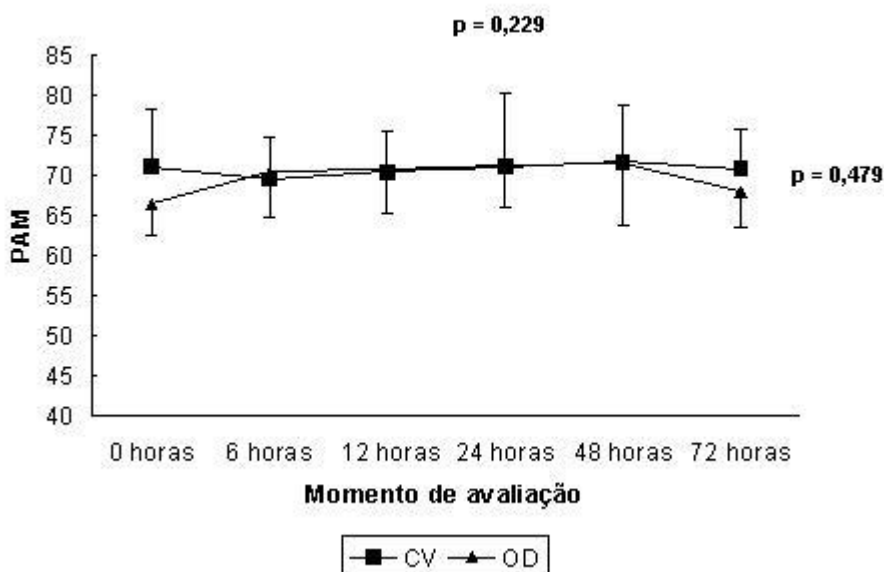


Fig12: Comportamento da pressão arterial média não invasiva (PAMni) ou pressão arterial média invasiva(PAMi) nos grupos tratamento convencional(CV) e tratamento objetivo dirigido(OD) ao longo do período de estudo.

A SVO₂ (37±8%) foi significativamente menor que a SVcO₂ (48±17%), p=0,034, no momento da admissão e manteve este comportamento ao longo das primeiras 6 horas de tratamento (46±5% e 54±14% p=0,047). Não há diferença significativa entre a SVO₂ e a SVcO₂ nos demais momentos. A SVO₂(OD) e a SVcO₂(CV) aumentaram significativamente nos 2 grupos ao final de 72h, porém o grupo OD, apresentou um maior aumento do que o grupo controle, conseguindo aumentar de maneira significativa a sua saturação venosa de oxigênio a cada momento nas primeiras 48h (p=0,0022). Em 72 horas, não houve diferença significativa entre a SVcO₂ (CV) (60±17%) e a SVO₂ (OD) (64±3.1%) com p = 0,452.

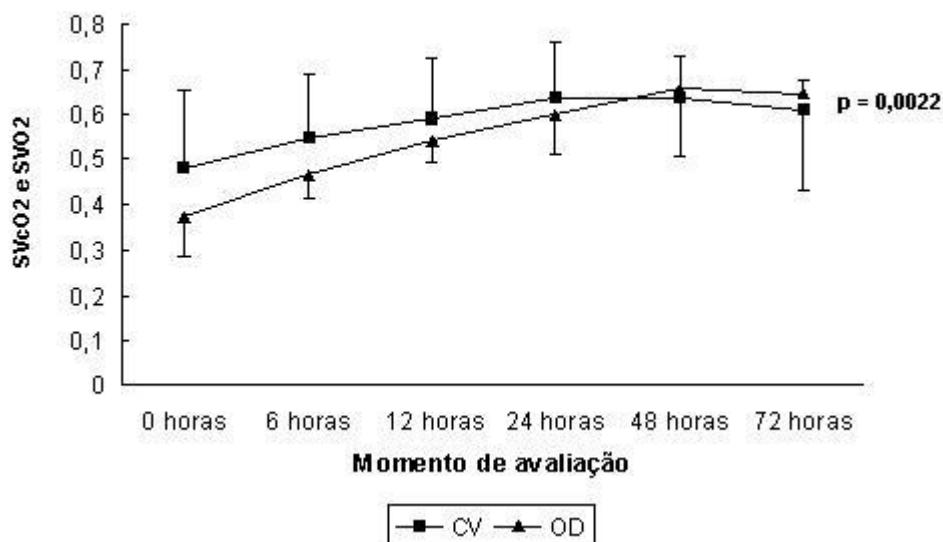


Fig. 13: Comportamento da SvO2 e SvcO2 nos grupos tratamento convencional (CV) e tratamento objetivo dirigido(OD) ao longo do período de estudo. Os 2 grupos aumentam a saturação venosa ao final de 72 horas. Porém o grupo OD apresenta um maior aumento do que o grupo controle, neste período, $p = 0,0022$.

No grupo OD, a elevação do Ic é significativa ao longo de 72 horas de estudo, pelo significativo entre as avaliações de 0 às 6h, 12 às 24h e 24 às 48h (Fig14).

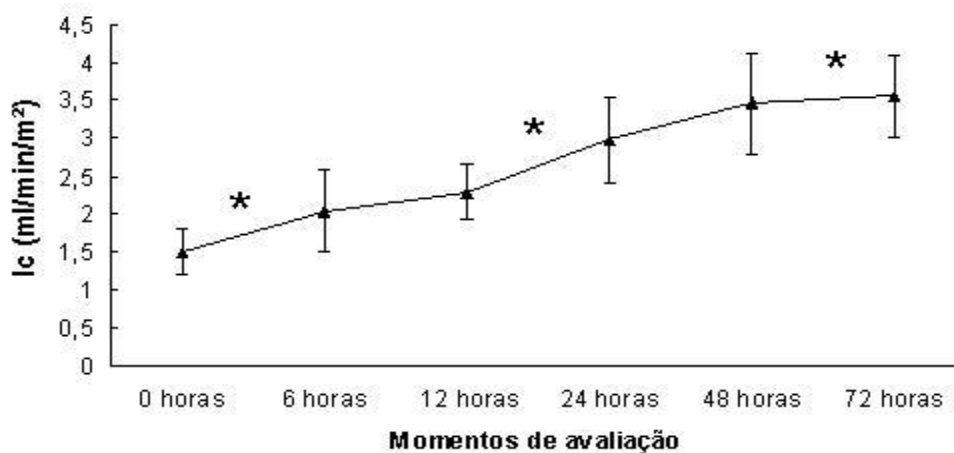


Fig. 14: Elevação do índice cardíaco(Ic) ao longo de 72h do estudo no grupo OD.
* = indica que a elevação foi significativa entre os momentos assinalados.

A tabela 2 a seguir, descreve o comportamento das principais variáveis estudadas ao longo dos momentos: admissão, 6, 24 e 72 horas.

Tabela 2	Desfechos Fisiológicos e Parâmetros Hemodinâmicos			
Variável	Admissão	6h	24h	72h
Débito urinário (ml/kg/h)				
Grupo CV	0,5±0,4	0,5±0,3	0,8±0,4	0,9±0,5
Grupo OD	0,3±0,2	0,6±0,6	0,9±0,4	1,14±0,6
p	0,257	0,697	0,313	0,064
Creatinina Sérica				
Grupo CV	1,7±0,3	-	-	1,3±0,3
Grupo OD	1,7±0,3	-	-	1,2±0,1
p	0,354	-	-	0,526
Apache II				
Grupo CV	14,5±3,1	-	-	8,1±2,8
Grupo OD	15,6±4,1	-	-	9,1±4,5
p	0,423	-	-	0,44
Lactato Sérico				
Grupo CV	19,8±6,2	-	-	13,2±8,9
Grupo OD	23,7±7,4	-	-	11,0±3,2
p	0,666	-	-	0,666
PVC				
Grupo CV	14,5±4,2	14,6±4,0	14,9±3,5	13,6±3,7
Grupo OD	14,7±4,8	15,3±2,8	16,7±3,4	13,8±3,1
p	0,457	0,457	0,457	0,457
PAM (mmHg)				
Grupo CV	71,0±7,2	69,5±4,96	71,1±9,0	70,8±5,0
Grupo OD	66,9±3,8	70,2±4,5	71,1±5,2	67,8±4,2
p	0,479	0,479	0,479	0,479
SVcO₂, SVO₂ (%)				
Grupo CV	48±17	54,7±14,2	63±12	60±17
Grupo OD	37±8	46±5	60±8,6	64±3
p	0,034*	0,047*	0,452	0,452
Índice Cardíaco (l/min/m²)				
Grupo CV	-	-	-	-
Grupo OD	1,5±0,29	2,0±0,53	2,9±0,56	3,5±0,53
p	-	-	-	-

Grupo CV= Tratamento Convencional; Grupo OD= Tratamento Objetivo Dirigido; SvcO₂= Saturação Venosa Central de Oxigênio; SVO₂= Saturação Venosa Mista de Oxigênio; PAM= Pressão Arterial Média; PVC= Pressão Venosa Central; * Estatisticamente significante.

No que se refere aos tratamentos administrados, à quantidade de fluidos (cristalóides) administrados aos pacientes do estudo, tanto no grupo controle como no grupo objetivo dirigido. Observamos que os dois grupos receberam quantidades crescentes de volume ao longo das avaliações realizadas. Em cada grupo, observamos uma diferença significativa entre o momento 6 horas (com valor menor) e os demais momentos (24h e 72h), $p < 0,05$. Os momentos 24 e 72 horas não diferem entre si. Através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney observamos que ao compararmos os grupos, estes não diferem nos momentos 6 h ($p=0,216$) e 72 h ($p=0,078$), mas diferem no momento 24 horas ($p=0,012$), situação onde o grupo OD recebeu significativamente menos volume do que o grupo CV (fig15).

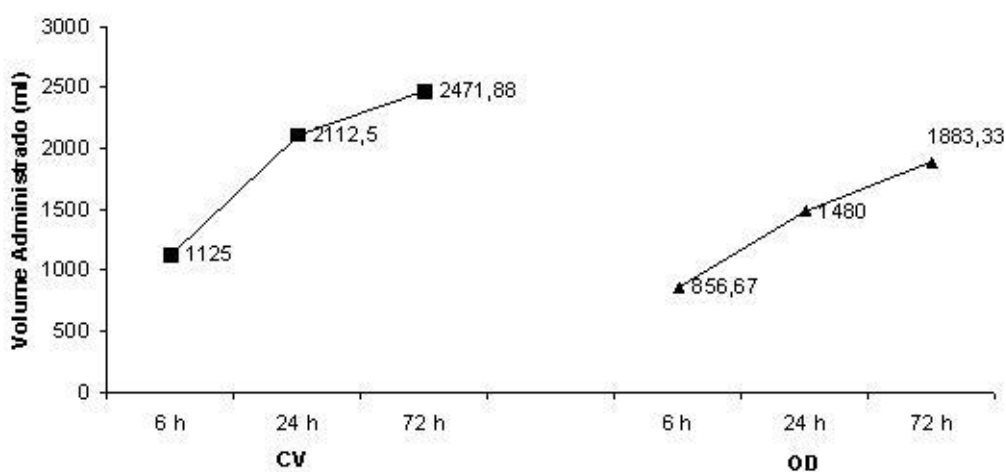


Fig. 15. Volume de cristalóide infundido em cada grupo de estudo nos tempos 6, 24 e 72 horas.

Alem dos aspectos observados na quantidade de volume administrada podemos informar que balão intraórtico foi colocado em apenas 02 pacientes no Grupo OD. Transfusão de hemácias e vasopressores também foram realizadas em apenas 01 paciente no mesmo grupo (tabela 3).

Tabela 3 Tratamentos Administrados

Tratamento	6h	24h	72h
Total Fluídos (ml)			
Média ± desvio padrão			
Grupo CV	1125 ± 437,8	2112,5 ± 675,1	2471,8 ± 1058,7
Grupo OD	856,6 ± 577,2	1480,3 ± 747,3	1883,3 ± 980,6
p	0,078	0,012*	0,078
Inotrópicos %			
Mediana (P25 – P75)			
Grupo CV	12,3 (10,0 – 15,0)	17,5 (10,0 – 20,0)	7,3 (4,2 – 17,5)
Grupo OD	14,5 (10,0 -15,0)	20 (15,0 – 20,0)	8 (7,5 – 20,0)
P	0,91	0,44	0,22
Vasodilatadores			
Grupo CV	0 (0 – 0,1)	0,3 (0,05 – 0,7)	0,25 (0 – 1,1)
Grupo OD	0 (0 – 0,15)	0,7 (0,4 – 0,8)	0,85 (0,52 – 1,4)
P	0,44	0,09	0,03 *

Total de fluídos= Cristalóides administrados por via intravenosa; Inotrópicos= Dobutamina; Vasodilatadores= Nitroprussiato de Sódio. * = estatisticamente significante. Balão intraórtico foi colocado em apenas 02 pacientes no Grupo OD. Transfusão de hemácias foi realizada em apenas 01 paciente no grupo OD. Vasopressores foram instalados em um único paciente no grupo OD.

Discussão

5. Discussão

5.1 Considerações gerais.

Nosso estudo mostrou que o efeito do tratamento precoce com o objetivo dirigido sobre a função renal de pacientes miocardiopatas com síndrome de baixo débito cardíaco e disfunção renal, baseado em critérios hemodinâmicos pré-definidos e utilizando-se de monitorização hemodinâmica invasiva foi eficaz, embora não superior ao tratamento convencional realizado na população estudada. O mesmo podemos dizer de tal efeito sobre o lactato sérico, o escore prognóstico APACHE II e os dias de internação em unidade de tratamento intensivo, no período do estudo.

Pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada que desenvolvem lesão renal aguda apresentam um pior curso evolutivo.⁷ Embora qualquer aumento da creatinina seja associada com aumento de mortalidade, maior tempo de hospitalizações e mais freqüentes readmissões, alguns estudos têm utilizado um limiar de 0,3 mg/dl de aumento da creatinina sérica normal para definir este fenômeno.^{7,8,11,18} Estas alterações geralmente ocorrem em 25% a 45% dos pacientes admitidos por insuficiência cardíaca descompensada dependendo dos limites de creatinina utilizados.⁸ Estes pacientes frequentemente requerem monitorização e tratamento em unidade de terapia

intensiva com tratamento intensivo envolvendo vasodilatadores intravenosos e/ou agentes inotrópicos. Também experimentam altas taxas de morbimortalidade, consistindo-se em um grande desafio clínico.

Em um estudo de *coorte* multicêntrico, um aumento da creatinina de 0,3 mg/dl teve sensibilidade de 65% e uma especificidade de 81% para prever mortalidade intra-hospitalar.¹⁸ Estes pacientes eram mais idosos com disfunção renal prévia, diabetes e hipertensão. Além disso, neste estudo de Krumholz et al, mostrou-se que este grau de piora da função renal é associada com 2 a 3 dias adicionais de duração de estadia hospitalar, 67% de aumento do risco de morte dentro dos 6 meses após a alta e 33% de aumento no risco de readmissão hospitalar.

Nossos pacientes apresentavam sinais clínicos de baixo débito cardíaco à admissão, condição hemodinâmica que classicamente predispõe a insuficiência renal aguda. Porém, alguns estudos mostraram que na população de pacientes miocardiopatas com insuficiência cardíaca descompensada, pode ocorrer insuficiência renal aguda com pressão arterial elevada e sem nenhum sinal de baixo débito cardíaco. Ao contrário, muitos apresentavam apenas sinais de congestão pulmonar, levando a crer que o componente hemodinâmico não é o único responsável pela insuficiência renal aguda.^{6,7} Admite-se atualmente que determinados neuro-hormônios (angiotensina II, endotelinas, óxido nítrico, prostaglandinas, peptídeos natriuréticos e inibidores de vasoceptídeos) afetam a perfusão renal independente de alterações hemodinâmicas centrais. Um único episódio de piora de fluxo renal, pode levar à hiperreatividade destes neuro-hormônios

implicando em prejuízo clínico, mesmo quando recuperadas precocemente as condições hemodinâmicas.¹⁵ Em nosso estudo, todos pacientes apresentavam baixo débito cardíaco e a melhora hemodinâmica durante as primeiras 72 horas de seguimento foi acompanhada de melhora da função renal, tanto no grupo de estudo, como no grupo controle. Portanto, houve relação expressiva entre melhora de parâmetros hemodinâmicos e melhora da função renal, acessada aqui como diminuição da concentração sérica de creatinina e melhora do débito urinário.

A saturação venosa de oxigênio, reflexo da relação sistêmica entre oferta e consumo de O₂, e marcador de débito cardíaco, mostrou-se em valores crescentes ao longo das 72 horas, caracterizando indiretamente melhora da performance cardiovascular. No grupo OD, tal efeito foi devidamente comprovado através da medida do Ic por termodiluição. Assim, o uso de volume, vasodilatadores e inotrópicos foi eficaz em melhorar as condições de fluxo sistêmico e potencialmente fluxo renal. Entretanto, se analisarmos as figuras 11 e 12, observamos que a PVC e a PAM em ambos os grupos não sofreram mudanças evolutivas ao longo de todo estudo, o que reforça o conceito de que tais variáveis (principalmente a PAM) são pobres preditores do débito cardíaco.³² Porém é importante observar que nossos pacientes apresentavam-se numa faixa de PVC acima de 8 a 10 mmhg e de PAM acima de 60 mmhg. É possível que a terapêutica empregada apresentasse algum impacto sobre estas variáveis, caso estivessem em patamares mais baixos. Cabe lembrar que o nível ideal de pressão arterial a

ser obtido no tratamento do choque ainda não foi definitivamente estabelecido.³³

5.2 Considerações sobre a definição de IRA

São mais de 30 definições de insuficiência renal aguda na literatura, variando de redução de 25% no clearance de creatinina à necessidade de diálise. IRA é uma síndrome sem identidade (não existe um conceito único), não há exame laboratorial ou método de imagem que permitam estimar a função renal de forma confiável e não há definição sobre a melhor forma de tratamento.

Sendo assim, a avaliação dos pacientes com IRA é desafiante, e vai além da mensuração diária da uréia e creatinina e das ordens de diálise ou não diálise.

Nosso entendimento sobre a epidemiologia e patofisiologia da IRA é limitado. O tratamento desta entidade é extremamente variado ao longo do mundo, o que expressa a falta de consenso e a ausência de uma definição padrão. Tal condição justifica a dificuldade para se determinar a efetividade de tratamentos ou predizer adequadamente o curso evolutivo da IRA, principalmente em pacientes com IC onde vários fatores, como já discutidos, afetam seu diagnóstico e avaliação. Por este motivo, a evidência disponível sugere fortemente que a padronização de definições e práticas clínicas objetivas propiciam melhor evolução dos pacientes, além de serem financeiramente convenientes.³⁴ Mais importante, controvérsia existe se a

síndrome deveria ser classificada como insuficiência já inicialmente, já que algumas alterações na função renal podem na verdade ser adaptativas ao insulto inicial. Por exemplo, uma diminuição no ritmo de filtração glomerular em resposta a um insulto (frequentemente referido como IRA pré-renal) pode muito bem ser um mecanismo adaptativo para manter o balanço na oxigenação medular renal.³⁵ Para criar-se guidelines baseados em evidência para o diagnóstico e manejo da IRA, criou-se recentemente o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI). Tal grupo, através de uma recente colaboração de múltiplas sociedade levou ao desenvolvimento da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), com o objetivo de geração de conhecimento que possa ser aplicado para o melhor entendimento desta síndrome. Assim, em função do espectro de anormalidades agudas na função renal, de lesão subclínica a completa insuficiência do órgão, o grupo AKIN têm recomendado o termo “Lesão Renal Aguda” que parece ser mais apropriado.³⁶

Finalmente, para estabelecer uma definição uniforme para a IRA ou “Lesão Renal Aguda” o ADQI propôs recentemente a classificação RIFLE. O acrônimo RIFLE define 3 níveis de gravidade progressiva – *Risk* (risco), *Injury* (lesão) e *Failure* (falência) – respectivamente R, I e F – e duas variáveis evolutivas : *Loss* (perda) e *End-stage* (doença terminal) – respectivamente L e E. A gravidade da disfunção renal é baseada em alterações da creatinina sérica ou do débito urinário. Vários estudos de pacientes com lesão renal aguda admitidos em unidades de terapia intensiva, para os quais utilizou-se o critério RIFLE, mostraram que com

esta classificação, aumentava-se a habilidade de escores tradicionais, como o APACHE II em prever o curso evolutivo de tais pacientes.^{37,38,39}

Embora creatinina sérica e débito urinário possam não ser sensíveis o suficiente para determinar o início do insulto e específicos o bastante para determinar sua natureza e a base fisiopatológica da lesão renal aguda, os dados obtidos da utilização da classificação RIFLE sugerem uma forte relação entre a magnitude da disfunção renal e a evolução clínica dos pacientes. Por conta disso o grupo AKIN recomenda atualmente o uso do RIFLE.

Em nosso estudo, considerando-se as dosagens séricas de creatinina referendadas em prontuário prévias ao quadro agudo e utilizando a estimativa do ritmo de filtração glomerular, pela equação do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) encontramos que 86,7% dos pacientes com lesão renal aguda se encontravam na categoria “*Risk*”, e 6,7% na categoria “*Injury*”, no grupo intervenção com 68,7% e 6% respectivamente na categoria “*Risk*” e “*Injury*”, no grupo controle (embora, tal classificação não fora usada para definir disfunção renal aguda no nosso trabalho). Como grande parte dos nossos pacientes estavam na categoria “*Risk*”, acreditamos que o critério de admissão empregado (creatinina > 1,4), tenha sido adequado para o nosso estudo. Apesar das limitações deste biomarcador da função renal, acreditamos que ainda possa se mostrar útil desde que adequadamente interpretado e principalmente se incorporado a ferramentas que aumentem a sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda, como o RIFLE.

5.3 Terapia precoce objetivo dirigida utilizando o catéter da artéria pulmonar (CAP).

Em pacientes com síndrome de baixo débito cardíaco, a disfunção renal provavelmente inclui múltiplos fatores, dentre os quais a instabilidade hemodinâmica que parece desempenhar papel central. Tratamento precoce, iniciado em menos de 24 a 48 horas do início do quadro, direcionado a objetivos clínicos bem definidos, não necessariamente obtidos de um CAP, têm se mostrado eficaz em doenças graves de instalação aguda.

A otimização hemodinâmica precoce baseada em parâmetros obtidos pela monitorização invasiva utilizando-se um cateter de artéria pulmonar têm sido alvo de debate há mais de 30 anos.²¹ O catéter da artéria pulmonar (CAP), está entrando agora em sua quarta década de existência, desde sua introdução para uso à beira leito em 1970 por Swan, Ganz, Forrester e colaboradores. Estima-se que acima de dois milhões de CAPs sejam vendidos anualmente em todo mundo com um custo associado acima de 2 bilhões de dólares/ano.⁴⁰ Inicialmente limitado aos pacientes com doença cardíaca aguda, seu uso estendeu-se a uma variedade de graves doenças cardíacas e não cardíacas. Médicos experientes, que trabalham em medicina intensiva acreditam que o CAP é um dispositivo útil para guiar o tratamento de pacientes críticos selecionados. Além disso, existe boa evidência de que o CAP fornece dados hemodinâmicos (débito cardíaco, pressão de oclusão da artéria pulmonar e saturação venosa de oxigênio, em particular) que estão acima e além do que se pode obter confiavelmente de

um exame clínico à beira-leito.⁴⁰ Entretanto, a documentação que a cateterização da artéria pulmonar melhora a evolução e prognóstico dos pacientes é escassa e conflitante, mesmo a despeito do seu uso disseminado e dos avanços tecnológicos do catéter.⁴⁰

Kern e Shoemaker em meta-análise publicada em 2001, mostraram que uma intervenção precoce, baseada em objetivos (parâmetros) hemodinâmicos pré-definidos, utilizando um catéter de artéria pulmonar em pacientes de alto risco de morte, foi relacionada a uma redução significativa da mortalidade.²¹ Porém, estudos randomizados mais recentes, de alta qualidade epidemiológica, demonstram que embora a ferramenta seja segura e mesmo acurada em mãos treinadas, ainda assim não mostram superioridade sobre o manejo orientado e precoce sem o uso do CAP.^{41,42,43}

No mais importante estudo que testou o uso de CAPs em insuficiência cardíaca descompensada, *Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness* (ESCAPE), testou-se a hipótese que para pacientes com IC avançada, a terapia guiada por um CAP poderia diminuir o tempo de internação hospitalar e aumentar a sobrevida dos pacientes durante 6 meses de seguimento, em comparação com apenas avaliação clínica sem o uso do CAP.⁴⁴ Critérios de admissão eram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 30%, pressão arterial sistólica menor ou igual a 125 mmhg, sinais e sintomas de congestão, presença de sintomas persistentes após 3 meses de medicação otimizada com inibidores de enzima de conversão de angiotensina e diuréticos, hospitalizações e visitas ao departamento de emergência no

último ano. Pacientes com creatinina > de 3,5 mg/dl e uso prévio de inotrópicos na mesma internação foram excluídos. Ao final do estudo, nenhuma diferença foi verificada entre os 2 grupos, em relação aos desfechos primários, sendo as duas formas de avaliação sendo consideradas efetivas em guiar o tratamento. Além disso, não houve diferença em relação ao uso de inotrópicos e/ou vasodilatadores nos grupos estudados e relação ao cumprimento das metas terapêuticas pré-definidas. Baseado no ESCAPE, não há nenhuma indicação para o uso de rotina de CAP para ajustar terapia durante hospitalização por IC descompensada. A maior limitação do estudo foi à falta de definição da estratégia terapêutica a ser empregada frente aos resultados que se obtinha com a monitorização. Ou seja não houve um protocolo dirigido de condutas frente à interpretação dos dados obtidos (uma crítica tradicional aos estudos com CAP). O estudo ESCAPE difere do nosso no qual implementamos fluxograma baseado em dados obtidos que orientava a conduta. Fato relevante, já que existe considerável variação no enfoque terapêutico das várias possíveis formas de apresentação da IC descompensada. Apesar de potenciais variações específicas da casuística, os estudos são concordantes.

Vários *clinical trials* têm avaliado o CAP como uma intervenção, embora ele seja simplesmente uma ferramenta diagnóstica como uma radiografia de tórax ou um ecocardiograma. Uma meta-análise de 13 *clinical trials* recentemente publicados, testou a segurança e eficácia do CAP e envolveu um total de 5051 pacientes, sendo que 8 estudos (2667 pacientes) focaram pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais, vasculares ou

ortopédicas, 3 estudos (910 pacientes) sepse ou síndrome do desconforto respiratório do adulto e 1 estudo(1474 pacientes) focou primariamente pacientes com IC avançada descompensada.⁴⁵ Esta meta-análise mostrou que a despeito de uma grande aceitabilidade geral para o uso do CAP, o uso desta ferramenta numa variedade de situações clínicas não melhorou a sobrevida ou diminuiu o número de dias de hospitalização dos pacientes, sugerindo que o CAP não deveria tornar-se rotina para doentes críticos, incluindo pacientes com descompensação da IC. Adicionalmente, esperar que uma ferramenta diagnóstica aumente a sobrevida ou melhore a evolução dos pacientes é irreal a menos que exista uma intervenção associada que comprovadamente seja lucrativa. Neste sentido, pode até ser que inotrópicos e vasodilatadores sejam mais usados em pacientes que recebem um CAP, já que é possível observar dados hemodinâmicos de maneira mais objetiva. Porém, existe pouca ou nenhuma informação disponível mostrando que estas classes de drogas melhoram a evolução destes pacientes.^{46,47} Muito pelo contrário, o uso de agentes inotrópicos e de alguns vasodilatadores foi associado a aumento de morbi-mortalidade na população de pacientes com IC avançada.⁴⁵

No nosso estudo não houve diferença significativa entre a quantidade de inotrópicos recebidos. Em relação ao uso do vasodilatador nitroprussiato de sódio os pacientes no grupo OD estavam recebendo no momento 72 horas uma dose significativamente maior desta droga. Já a infusão de fluidos, pode ter sido limitada por uma estratégia fluxograma-orientado utilizando um CAP, que indica interrupção em um valor específico de POAP.

Nossos pacientes do grupo OD receberam significativamente menos volume em 24 horas, e que deve ter sido pelo menos em parte limitado por uma POAP < 18 mmhg. Entretanto, embora a quantidade infundida só tenha sido significativamente diferente neste momento do estudo, houve tendência a menor infusão de volume em todos os momentos avaliados no grupo OD. Apesar disso, chamou-nos a atenção, a quantidade de volume infundido nas fases de ressuscitação (6 a 24 horas), e em 72 horas de estudo em nossos pacientes, tradicionalmente reconhecidos como não tolerantes à infusão de volume. A quantidade média de volume infundido em 24 horas foi de aproximadamente 1 litro e meio de cristalóide no grupo OD e 2 litros no grupo controle. Em 72 horas, 1 litro e 800 ml e 2 litros e meio, respectivamente, grupo OD e CV. Importante lembrar que embora não exista diferença entre os desfechos nos grupos OD e CV, a estratégia terapêutica tanto em um grupo como no outro, foi altamente eficaz e benéfica para os pacientes. Em nenhum momento foi necessário o uso de diuréticos.

Embora em pacientes sépticos e cirúrgicos, estratégias baseadas em ressuscitação volêmica agressiva, inotrópicos e transfusões de sangue, dirigidas para objetivos hemodinâmicos pré-definidos tenham mostrados resultados positivos quando instituídos precocemente, ainda não conseguiu se demonstrar um efeito superior desta estratégia para os pacientes cardiopatas com IC descompensada (como no estudo ESCAPE), o que reforça os resultados do nosso estudo, onde o grupo OD utilizando o CAP, não foi superior ao grupo CV.

5.4 Comportamento da saturação venosa de O₂.

Em estudo recente, Rivers et al. utilizando-se de um protocolo de otimização hemodinâmica precoce baseada em objetivos, em pacientes durante fase inicial de sepse grave (com baixo débito cardíaco), sem o uso de CAP, encontraram significativa redução de mortalidade.²² Neste estudo ao autores utilizaram como meta principal a saturação venosa central de O₂, como um indicador do equilíbrio entre a oferta e o consumo de O₂. Uma SVcO₂ abaixo de 70% indicaria um inadequado acoplamento entre a hemodinâmica central (DC, PAM, PVC entre outros) e a demanda metabólica dos tecidos periféricos. No nosso estudo, utilizamos também a saturação venosa como indicador de oferta adequada de O₂, sendo esta obtida da veia cava superior no grupo controle e da artéria pulmonar no grupo OD. Em condições de choque hipodinâmico (hipovolêmico, cardiogênico e obstrutivo) a SVO₂ obtida da artéria pulmonar fica 5 a 13% mais baixa que a SVcO₂ obtida da veia cava superior, devido ao grande aumento na extração esplâncnica de oxigênio. Assim valores baixos de SVcO₂ implicam em valores mais baixos ainda de SVO₂. A SVO₂ em pacientes miocardiopatas crônicos estáveis encontra-se na faixa de 50 a 60%.⁴⁸ São pacientes adaptados (do ponto de vista neuro-humoral), a altas taxas de extração tecidual de oxigênio. Portanto colocamos como alvo terapêutico SVO₂ e SVcO₂ em torno de 60% nos grupos OD e controle. Além disso, embora reconheçamos que a SVO₂ seja menor que a SVcO₂ nesta situação, ainda interrogamos se a diferença significativa observada

entre os valores admissionais do estudo pudesse representar retardo para início da terapia no grupo OD.

No que se refere à diferença de comportamento dos valores da SVO₂ no grupo OD, possivelmente estão envolvidos aspectos técnicos existentes em relação ao ponto em que o sangue é coletado e mensurado. Na veia cava superior a SVO₂ coletada da artéria pulmonar tende a atingir valores compatíveis com aqueles esperados para as condições de estabilidade à medida que os pacientes melhoram o seu quadro clínico. Neste momento os valores para SVO₂ são maiores que os valores obtidos para SVcO₂.

5.5 Considerações sobre lactato, APACHE II e tempo de internação em UTI.

As quedas significativas na concentração sérica de lactato e no escore APACHE II refletem a eficácia do tratamento nos dois grupos de estudo. Além disso a queda destas variáveis, sabidamente têm impacto prognóstico a curto prazo e acompanharam a melhora hemodinâmica e da função renal. O uso da estratégia envolvendo monitorização invasiva e o uso do catéter de Swan – Ganz, também não implicou em maior ou menor tempo de internação em UTI, já que tal estratégia que utiliza um número maior de recursos hospitalares (CAP, cateteres intra-arteriais, monitores de débito cardíaco, etc), poderia potencialmente influenciar o tempo de permanência do paciente na UTI .

Resumindo, neste estudo randomizado, de único centro, realizado na unidade de terapia intensiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, os resultados sugerem que o uso de uma estratégia precoce, objetivo-dirigida utilizando um catéter da artéria pulmonar é eficaz, porém não se mostra superior a estratégia convencional (sem o uso de fluxograma de condutas e do CAP) em relação aos seus objetivos. Além disso, o uso da estratégia OD com CAP não diminuiu o tempo de internação na UTI e não foi superior em reduzir o escore APACHE II e a concentração sérica de lactato, dois marcadores prognósticos tradicionais para doentes graves.

Acreditamos também que os resultados gerais possam ser explicados pelo menos em parte pelo fato de o estudo ter sido realizado em um grande centro, com grande experiência acumulada no tratamento de síndromes de baixo débito cardíaco em pacientes miocardiopatas. Estudos maiores envolvendo populações semelhantes são necessários para resolver esta questão e outras que envolvam redução das taxas de readmissão hospitalar e custo efetividade com as estratégias utilizadas.

Conclusões

6. Conclusões

1. Os tratamentos objetivo-dirigido e convencional são igualmente eficazes em melhorar o débito urinário e reduzir a creatinina sérica durante um episódio de insuficiência renal aguda associada à síndrome de baixo débito cardíaco, na população estudada.
2. De modo semelhante, as 2 estratégias de tratamento têm efeito significativo em reduzir a concentração sérica de lactato e o escore APACHE II.
3. Não se observa diferença no tempo de internação em unidade de tratamento intensivo dos pacientes nos 2 grupos estudados.

Anexos

7. Anexos

Anexo 1 - Média e desvio padrão dos valores de débito urinário ao longo do estudo nos dois grupos.

Pacientes	Grupo	DU 0h	DU 6h	DU 12h	DU 24h	DU 48h	DU 72h
C.C.S	OD	0,2	2,51	0,57	0,63	0,95	0,9
R.M.S	OD	0,73	0,73	0,73	1,41	1,71	3
C.A .P	OD						
J.S.S	OD	0,56	0,78	0,85	1,1	1,5	0,8
C.M. S	OD	0,36	0,6	0,8	1,05	1,5	0,9
B. B. S	OD	0,36	0,6	0,8	1,05	1,5	0,9
A. N.S.	OD	0,4	0,5	0,7	1,3	1,5	1,2
D. M. S	OD	0,45	0,3	0,7	1,1	1,4	1,2
F.F.N	OD	0	0,41	0,57	0,72	0,75	1
M. V.	OD	0,2	0,4	0,4	0,3	1,2	1
M. A. S	OD	0,3	0,4	0,7	0,9	1,1	1,5
J. M. F.	OD	0	0,25	0,3	0,6	0,6	0,7
R. F.	OD	0,4	0,4	0,5	0,7	1,12	1,1
J. S.	OD	0,1	0,2	0,2	0,4	0,8	0,8
L. M. I. L.	OD	0,1	0,23	0,55	1,52	0,75	1
A .M.O	CV	1	1	1	1	1	1
J. L. P	CV	1,38	0,38	1,94	0,37	0,63	0,5
A . C.	CV	0,56	0,78	0,65	0,6	0,75	1,3
P. B.	CV	0,86	0,86	0,86	0,96	0,86	0,89
J. S. S.	CV	0,69	0,88	1,1	1,07	0,63	0,71
J.A . T.	CV	0,55	0,6	0,66	0,94	0,84	0,77
E. R. O.	CV	0,47	0,6	0,7	1,2	0,75	0,5
A .G. B. F.	CV	0,4	0,55	0,7	1,3	0,8	0,5
F. C. A.	CV	0,2	0,51	0,52	0,68	1,2	1,9
R. A. N.	CV	0,2	0,13	0,1	0,2	0,1	0,8
D. S. R.	CV	0,1	0,3	0,3	0,6	0,7	0,9
V. G. S.	CV	0,3	0,45	0,5	0,8	1	1,7
J. A. F.	CV	0	0,2	0,1	0,2	0,12	0
L. B.	CV	0	0,4	0,6	0,5	0,6	0,7
V. A. M	CV	0,3	0,4	0,4	0,5	1,3	0,7
L. S.	CV	0,4	0,4	0,9	1,4	1,2	1
média		0,38	0,56	0,65	0,84	0,96	0,99
desvio padrão		0,32	0,43	0,35	0,37	0,39	0,53

DU = Débito urinário. OD = Grupo tratamento objetivo dirigido CV = Grupo tratamento convencional.

Anexo 2 – Concentração Sérica de Creatinina (mg/dl)

à admissão e após 3 dias nos pacientes do estudo.

Pacientes	Grupo	Creatinina admissional	Creatinina após 3 dias
C.C.S	OD	1,4	1,1
R.M.S	OD	1,4	1,1
C.A .P	OD	1,8	-
J.S.S	OD	1,7	1,2
C.M. S	OD	2,2	1,3
B. B. S	OD	1,7	1,3
A. N.S.	OD	1,8	0,9
D. M. S	OD	1,7	1,2
F.F.N	OD	1,5	1,2
M. V.	OD	2,2	1,4
M. A. S	OD	1,5	1,1
J. M. F.	OD	2,1	1,3
R. F.	OD	2	1,4
J. S.	OD	1,6	1,4
L. M. I. L.	OD	1,6	1,2
A .M.O	CV	1,9	1,1
J. L. P	CV	1,6	1,1
A . C.	CV	2,4	0,9
P. B.	CV	2,5	1,4
J. S. S.	CV	1,6	2,1
J.A . T.	CV	1,5	1,1
E. R. O.	CV	1,6	1,4
A .G. B. F.	CV	1,6	1,4
F. C. A.	CV	1,9	1,2
R. A. N.	CV	1,7	1,5
D. S. R.	CV	1,7	1,2
V. G. S.	CV	1,6	1,3
J. A. F.	CV	1,9	2,2
L. B.	CV	1,6	1,2
V. A. M	CV	1,5	1,1
L. S.	CV	1,7	1,2
Média		1,7	1,3
Desvio padrão		0,3	0,3

OD tratamento objetivo-dirigido CV tratamento convencional.

Anexo 3 – concentração sérica de lactato (mg/dl) à admissão e após 3 dias nos pacientes do estudo.

Pacientes	Grupo	Lactato 0 dia	Lactato 3 dia
C.C.S	OD	11	8
R.M.S	OD	13	11
C.A.P	OD	16	-
J.S.S	OD	32	12
C.M.S	OD	19	7
B.B.S	OD	21	14
A.N.S.	OD	20	10
D.M.S	OD	28	17
F.F.N	OD	29	7
M.V.	OD	35	15
M.A.S	OD	20	10
J.M.F.	OD	34	10
R.F.	OD	19	7
J.S.	OD	27	12
L.M.I.L.	OD	24	14
A.M.O	CV	13	9
J.L.P	CV	15	13
A.C.	CV	26	16
P.B.	CV	13	12
J.S.S.	CV	15	15
J.A.T.	CV	14	9
E.R.O.	CV	16	12
A.G.B.F.	CV	16	17
F.C.A.	CV	25	10
R.A.N.	CV	28	12
D.S.R.	CV	17	8
V.G.S.	CV	34	10
J.A.F.	CV	22	45
L.B.	CV	21	9
V.A.M	CV	17	7
L.S.	CV	25	8
Média		21,45	12,2
Desvio padrão		6,9	6,9

OD tratamento objetivo-dirigido CV tratamento convencional.

Anexo 4 – Escore APACHE II admissional e após 72 h

nos pacientes do estudo.

Pacientes	Grupo	APACHE II admissão	APACHE II após 72h
C.C.S	OD	11	8
R.M.S	OD	15	12
C.A .P	OD	16	-
J.S.S	OD	14	5
C.M. S	OD	19	7
B. B. S	OD	17	7
A. N.S.	OD	13	8
D. M. S	OD	18	14
F.F.N	OD	13	7
M. V.	OD	16	7
M. A. S	OD	11	7
J. M. F.	OD	16	5
R. F.	OD	12	5
J. S.	OD	27	12
L. M. I. L.	OD	17	9
A .M.O	CV	15	8
J. L. P	CV	14	5
A . C.	CV	13	7
P. B.	CV	18	8
J. S. S.	CV	12	16
J.A . T.	CV	16	10
E. R. O.	CV	12	9
A .G. B. F.	CV	15	9
F. C. A.	CV	11	7
R. A. N.	CV	13	9
D. S. R.	CV	15	7
V. G. S.	CV	19	9
J. A. F.	CV	22	23
L. B.	CV	11	9
V. A. M	CV	15	5
L. S.	CV	11	5
média		15	8,6
desvio padrão		3,5	3,8

OD tratamento objetivo-dirigido CV tratamento convencional

Anexo 5 – Média e desvio padrão da pressão venosa central obtida nos períodos de avaliação nos pacientes de estudo.

Pacientes	Grupo	PVC 0h	PVC 6h	PVC 12h	PVC 24h	PVC 48h	PVC 72h
C.C.S	OD	21	11	11	22	21	12
R.M.S	OD	4	10	9	9	7	6
C.A.P	OD	11	10	15			
J.S.S	OD	12	16	19	21	18	15
C.M.S	OD	9	14	20	18	16	17
B.B.S	OD	12	15	21	16	14	17
A.N.S.	OD	13	12	15	12	13	11
D.M.S	OD	17	20	25	18	15	16
F.F.N	OD	23	17	19	15	15	14
M.V.	OD	12	19	17	18	13	11
M.A.S	OD	16	17	14	19	17	15
J.M.F.	OD	17	17	16	19	19	18
R.F.	OD	18	16	15	16	18	14
J.S.	OD	16	14	15	17	16	14
L.M.I.L.	OD	17	17	16	15	15	14
A.M.O	CV	20	20	16	10	11	9
J.L.P	CV	16	18	13	13	13	9
A.C.	CV	16	19	26	20	22	18
P.B.	CV	7	7	8	11	10	10
J.S.S.	CV	14	10	10	16	10	10
J.A.T.	CV	13	11	16	15	13	10
E.R.O.	CV	11	15	19	15	13	21
A.G.B.F.	CV	15	17	17	14	12	16
F.C.A.	CV	22	18	19	14	16	12
R.A.N.	CV	20	17	16	19	20	14
D.S.R.	CV	18	20	16	19	17	16
V.G.S.	CV	15	13	16	16	15	12
J.A.F.	CV	14	12	18	20	18	19
L.B.	CV	12	15	16	13	17	13
V.A.M	CV	10	12	14	16	17	15
L.S.	CV	9	10	12	8	13	15
Média		14,5	14,8	16,1	15,8	15,1	13,7
Desvio padrão		4,4	3,5	3,9	3,5	3,4	3,4

PVC = Pressão venosa central. OD tratamento objetivo-dirigido; CV tratamento convencional

Anexo 6 – Médias e desvio padrão da pressão arterial média nos períodos avaliados ao longo do estudo.

Pacientes	Grupo	PAM 0h	PAM 6h	PAM 12h	PAM 24h	PAM 48h	PAM 72h
C.C.S	OD	73	75	78	84	86	71
R.M.S	OD	66	79	80	74	76	62
C.A .P	OD	69	59	66			
J.S.S	OD	65	67	70	72	85	80
C.M. S	OD	67	65	69	77	76	70
B. B. S	OD	65	75	70	75	69	66
A. N.S.	OD	65	70	75	72	70	65
D. M. S	OD	60	68	75	70	72	65
F.F.N	OD	60	68	66	67	60	66
M. V.	OD	72	75	69	67	72	70
M. A. S	OD	64	68	70	68	67	68
J. M. F.	OD	65	66	69	66	67	68
R. F.	OD	70	66	69	72	69	65
J. S.	OD	69	75	65	68	70	68
L. M. I. L.	OD	69	67	66	64	60	66
A .M.O	CV	68	74	72	79	75	74
J. L. P	CV	67	69	72	73	85	81
A . C.	CV	66	67	70	72	85	80
P. B.	CV	92	78	85	97	82	75
J. S. S.	CV	75	70	72	68	65	70
J.A . T.	CV	65	70	72	75	70	75
E. R. O.	CV	65	70	75	75	70	65
A .G. B. F.	CV	70	75	72	70	68	70
F. C. A.	CV	70	68	66	75	69	65
R. A. N.	CV	69	58	65	55	60	68
D. S. R.	CV	62	64	66	68	67	68
V. G. S.	CV	70	66	65	72	67	68
J. A. F.	CV	67	65	69	62	69	65
L. B.	CV	76	72	68	65	72	66
V. A. M	CV	79	72	67	65	70	73
L. S.	CV	75	75	69	67	74	70
Média		68,9	69,5	70,4	71,1	71,6	69,4
Desvio padrão		6,2	5	4,7	7,4	7,2	4,9

PAM = Pressão arterial média OD tratamento objetivo-dirigido CV tratamento convencional.

Anexo 7 – Médias e desvio padrão da saturação venosa de oxigênio obtido nos períodos avaliados no estudo.

Pacientes	Grupo	SVO2 0h	SVO2 6h	SVO2 12h	SVO2 24h	SVcO2 48h	SVO2 72h
C.C.S	OD	20,00%	48,00%	44,00%	43,60%	48,00%	61,00%
R.M.S	OD	58,60%	58,00%	51,70%	49,90%	61,60%	63,00%
C.A.P	OD	67,90%	46,30%	45,80%			
J.S.S	OD	35,00%	49,00%	55,00%	60,00%	60,00%	59,80%
C.M.S	OD	37,00%	42,00%	49,00%	53,00%	67,00%	60,30%
B.B.S	OD	39,00%	43,00%	47,00%	55,00%	66,00%	60,30%
A.N.S.	OD	46,00%	48,00%	55,00%	60,00%	64,00%	65,00%
D.M.S	OD	40,00%	47,00%	53,00%	60,00%	61,00%	65,00%
F.F.N	OD	30,00%	40,00%	55,00%	68,00%	75,00%	68,00%
M.V.	OD	40,00%	52,00%	56,00%	54,00%	69,00%	65,00%
M.A.S	OD	40,00%	47,00%	60,00%	63,00%	64,00%	69,00%
J.M.F.	OD	37,00%	43,00%	56,00%	60,00%	66,00%	64,00%
R.F.	OD	39,00%	52,00%	59,00%	68,00%	73,00%	67,00%
J.S.	OD	33,00%	45,00%	62,00%	69,00%	70,00%	66,00%
L.M.I.L.	OD	28,00%	38,00%	55,00%	76,00%	75,00%	68,00%
A.M.O	CV	69,20%	69,00%	70,70%	61,50%	66,80%	71,00%
J.L.P	CV	43,00%	53,00%	46,00%	52,00%	51,50%	59,90%
A.C.	CV	31,00%	39,00%	45,00%	52,00%	49,00%	62,00%
P.B.	CV	70,10%	65,20%	66,40%	58,30%	63,00%	72,00%
J.S.S.	CV	45,00%	55,00%	66,40%	57,30%	50,00%	49,00%
J.A.T.	CV	50,00%	57,00%	55,00%	62,00%	64,00%	63,00%
E.R.O.	CV	48,00%	53,00%	55,00%	64,00%	60,00%	50,00%
A.G.B.F.	CV	50,00%	55,00%	55,00%	63,00%	65,00%	60,00%
F.C.A.	CV	95,50%	98,00%	97,00%	97,00%	98,70%	98,00%
R.A.N.	CV	30,00%	35,00%	45,00%	40,00%	40,00%	60,00%
D.S.R.	CV	42,00%	47,00%	52,00%	60,00%	64,00%	62,00%
V.G.S.	CV	45,00%	53,00%	60,00%	67,00%	70,00%	64,00%
J.A.F.	CV	41,00%	50,00%	55,00%	65,00%	75,00%	68,00%
L.B.	CV	30,00%	47,00%	55,00%	75,00%	66,00%	67,00%
V.A.M	CV	39,00%	49,00%	55,00%	68,00%	63,00%	68,00%
L.S.	CV	44,00%	50,00%	68,00%	74,00%	69,00%	64,00%
Média		40	50	56	62	64	62
Desvio padrão		10	11	10	11	10	13

SVO2 = Saturação venosa de oxigênio (neste anexo = saturação venosa central e mista de oxigênio). OD tratamento objetivo-dirigido CV tratamento convencional

Referências

8. Referências.

1. Hobbs RE: Management of Decompensated Heart Failure. *American Journal of Therapeutics* 11, 473–479 (2004).
2. Felker GM, Adams KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M : The problem of decompensated heart failure: Nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145:S18-25.
3. www.datasus.gov.br
4. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW : Medical Management of Advanced Heart Failure. *JAMA* February 6, 2002- vol1287. n 5.
5. Bocchi EA, Barreto ACP, Lage SG, et al. Eficácia do tratamento da insuficiência cardíaca grave com levosimendan: resultados de um estudo multicêntrico prospectivo (Estudo BELIEF). *Arq Bras Cardiol* 2003;81(supl. III):30.
6. Nieminen MS, Bohm M, Mebazaa A, Lopez-Sendon J, Rhodes A: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2005) 26, 384–416.

7. Dries DL, Exner DV, Domanski 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: 681-689
8. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal failure in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-141
9. Koreny M, Karth GD, GepPert A, Neunteufl T, Priglinger U, Heinz G, Siostrzonek L. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med*; 112: 115-119.
10. Herzog E, Varley C, Kucin M : Pathway for the Management of Acute Heart Failure. *Critical Pathways in Cardiology* • Volume 4, Number 1, March 2005
11. Smith G, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman J, Cheng S, Watnick S, Krumholz H: Worsening Renal Function: What Is a Clinically Meaningful Change in Creatinine During Hospitalization With Heart Failure? *Journal of Cardiac Failure Vol. 9 No. 1 2003, 13-25*

12. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J* 2000;139:72–77.
13. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987;83:65–71.
14. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955–962.
15. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:285–290.
16. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–1494.
17. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):55-62.

18. H.M. Krumholz, Y.T. Chen, V. Vaccarino et al., Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 85 (2000), pp. 1110–1113
19. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. 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, 1216–1222.
20. Forman D, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb S, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* Vol 43, Issue 1, 7 Jan 2004, p 61-67.
21. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002 Vol. 30, No. 8 p 1686-1692.
22. Rivers E, Nguyen B et al. Early goal directed therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001 vol 345: n 19, p1368-1377.

23. Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-51.
24. Broder G, Weil MH: Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964, 143:1457-1459.
25. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970, 41:989-1001.
26. Vitek V, Cowley RA: Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 1971, 173:308-313.
27. Cady LDJ, Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H: Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med* 1973, 1:75-80.
28. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR: Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993, 270:1724-1730.

29. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D: Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003, 31:705-710.
30. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL: Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991, 99:956-962.
31. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
32. Magder S. Shock physiology. In: Pinsky MR, Dhainault JF, eds. *Physiological foundations of critical care medicine*. Philadelphia: Williams and Wilkins 1992: 140-160.
33. Magder S, Scharf SM. Venous Return. In: Scharf SM, Pinsky MR, Magder S, eds. *Respiratory-circulatory interactions in health and disease*. New York, Marcel Dekker 2001: 93-112.

34. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification on system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509-514.
35. Bellomo R, Bonventre J, Macias W, Pinsky MR. Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 542-547.
36. Shah SH, Metha RL. Acute Kidney Injury in critical care: time for paradigm shift? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 561-565.
37. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The Incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 227-236.
38. Bagshaw SM, Lanplaud KB, Doig CJ et al. Prognosis for long term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population based study. *Crit Care* 2005; a:R700 – R709.
39. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: models for prognostic and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1.120-1.126

40. Hall JB. Searching for evidence to support pulmonary artery catheter use in critically ill patients. *JAMA* 2005; 294: 1.693-1.694
41. Sandham JD, Hull RD et al: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary artery catheter in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5-14
42. Richard C, Warszawski J et al: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2.713-2.720.
43. Rhodes A, Cusack RJ, et al. A randomised controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 256-264.
44. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of Congestive Heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-1633.
45. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheters in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1.664-1.670.

46. Cutte MS, Califf RM, et al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial
JAMA 2002; 257: 1541-1547.
47. Gheorghiade M, Gattis WA, et al. OPTIME in CHF trial: rethinking the use of inotropes in the management of worsening of chronic heart failure reverting in hospitalization. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 9-12.
48. Shoemaker WC (1989) Shock states: pathophysiology monitoring, outcome prediction and therapy. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook P, Thompson WL (eds) *Textbook of critical care*, 2nd ed. Saunders, Philadelphia, pp 977-993.