

VICTOR SARLI ISSA

**Solução salina hipertônica na
insuficiência cardíaca 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. Edimar
Alcides Bocchi**

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

Issa, Victor Sarli

Solução salina hipertônica na insuficiência cardíaca descompensada /
Victor Sarli Issa. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Insuficiência renal 3.Solução
salina hipertônica 4.Exossomos 5.Cistatina C

USP/FM/DBD-378/11

Para Yole e Antonio,
meus pais.

Para Roberta,
vizinhama.

*“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras
maiores perguntas.”*

(João Guimarães Rosa,
Grande Sertão: Veredas)

AGRADECIMENTOS

À Comissão de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por tornar possível a realização desta Tese.

Ao Prof. Edimar Alcides Bocchi pela orientação desta Tese e pelo incentivo à nossa formação médica e científica.

À Dra. Lúcia Andrade e à bióloga Ana Carolina de Bragança pela generosa contribuição para a dosagem dos marcadores urinários e pela valiosa discussão dos resultados.

Ao Prof. Irineu Tadeu Velasco pelo incentivo e apoio na idealização deste estudo.

À lembrança do Prof. Cesar Timo-laria, por ter tornado possíveis nossos primeiros passos na pesquisa científica. Ao Prof. Alfredo J Mansur por ter tornado possíveis outros passos.

Aos colegas da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante, Prof. Fernando Bacal, Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira, Dr. Paulo Roberto Chizzola, Dr. Germano Emílio Conceição Silva, Dra. Fátima das Dores Cruz e Prof. Guilherme Vieira Guimarães pelo incentivo à realização do estudo e pelo aprendizado no convívio diário. À Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira especialmente agradeço pela contribuição para análise estatística e revisão do texto.

Aos colegas de pós-graduação Fabiana Goulart Marcondes Braga e Sandrigo Mangini por compartilharem as certezas e incertezas.

Aos colegas médicos do Pronto-Socorro e da Unidade de Terapia Intensiva pela valiosa contribuição para a seleção dos pacientes.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas, em especial à Cristina de Lourdes da Silva Cardoso, Marilza Aparecida de Farias, Marli Rafael Souza Cruz e Alessandra Roggerio, pela constante colaboração e generosa contribuição para coleta, preparo e realização das dosagens laboratoriais.

À Sra. Neusa Rodrigues Dini, Sra. Juliana *Lattari Sobrinho* e Sra. Eva *Malheiros Guiss de Oliveira* pela constante orientação.

À equipe de enfermagem do Instituto do Coração pelo interesse e incentivo à realização deste estudo e pelo suporte com a coleta de dados e de materiais.

Sumário

Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	11
3 MÉTODOS	13
3.1 Desenho do estudo	14
3.2 Casuística	14
3.2.1 Critérios de elegibilidade	14
3.2.2 Critérios de exclusão	15
3.2.3 Pacientes	16
3.3 Randomização e mascaramento	22
3.4 Intervenções	23
3.5 Desfechos	24
3.6 Métodos de detecção e medida das variáveis	27
3.7 Análise estatística	29
4 RESULTADOS	30
4.1 Características dos grupos	31
4.2 Desfechos primários	33
4.3 Desfechos secundários	33
4.3.1 Variáveis clínicas	33
4.3.2 Biomarcadores da função renal	36
4.3.3 Expressão urinária de transportadores de membrana	39
4.3.4 Ativação neurohumoral e inflamatória	40
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	51
7 ANEXOS.....	53
8 REFERÊNCIAS	66

RESUMO

Issa VS. Solução salina hipertônica na insuficiência cardíaca descompensada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

A ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada é evento comum e associado a pior prognóstico. Entretanto, intervenções direcionadas a prevenção e tratamento da disfunção renal nestas circunstâncias revelaram resultados desapontadores. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da solução salina hipertônica (SSH) para a prevenção de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Trata-se de ensaio clínico duplo-cego e randomizado no qual pacientes com insuficiência cardíaca descompensada foram alocados para receber 100 ml de SSH (NaCl 7,5%) ou placebo (NaCl 0,9%) duas vezes ao dia por três dias. O desfecho primário foi a elevação igual ou superior a 0,3 mg/dl da creatinina sérica; o desfecho secundário foi a elevação de biomarcadores da função renal, e incluiu creatinina, cistatina C, lipocalina de neutrófilos associada a gelatinase (NGAL), excreção urinária da isoforma A1 do transportador de uréia, da isoforma 3 do trocador de Na⁺/H⁺ e de aquaporina 2. Ao todo, 22 pacientes foram alocados no grupo SSH e 12 no grupo placebo. O desfecho primário ocorreu em 2 (10%) pacientes no grupo SSH e em 6 (50%) pacientes no grupo placebo (risco relativo 0,3; intervalo de confiança 95% de 0,09 a 0,98; P=0,01). Ao longo da intervenção, a concentração sérica tanto de creatinina como de cistatina C mantiveram-se estáveis no grupo SSH e elevaram-se no grupo placebo (p=0,004 e p=0,03, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à concentração sérica de NGAL. A expressão urinária dos transportadores de membrana de células tubulares esteve aumentada no grupo SSH em comparação ao grupo placebo, tanto para a isoforma A1 do transportador de uréia, quanto para a isoforma 3 do trocador de Na⁺/H⁺ e da isoforma 2 da aquaporina. Nossos dados permitem concluir que a administração de SSH pode atenuar a ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada,

por atuar na função tubular e na glomerular, achado com importantes implicações clínicas.

Descritores: insuficiência cardíaca; insuficiência renal; solução salina hipertônica; exossomos; cistatina C

SUMMARY

Issa VS. *Hypertonic Saline Solution in Decompensated Heart Failure* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.

The occurrence of renal dysfunction is frequent among patients with decompensated heart failure and is associated with increased mortality. However, interventions targeted to prevention of renal dysfunction in this setting have been disappointing. The objective of this study was to investigate the effects of hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients admitted for decompensated heart failure. This study is a double-blind randomized trial, in which patients with decompensated heart failure were assigned to receive a three-day course of 100ml of hypertonic saline solution (HSS - NaCl 7.5%) twice daily or placebo. The primary end point was an increase in serum creatinine of 0.3mg/dL or more. Main secondary end points were changes in biomarkers of renal function, including serum levels of creatinine, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and the urinary excretion of aquaporin 2, urea transporter A1, and sodium/hydrogen exchanger 3. Altogether, 22 patients were assigned to HSS and 12 to placebo. The primary end point occurred in two (10%) patients in HSS group and six (50%) in placebo group (relative risk 0.3; 95% CI 0.09 - 0.98; P=0.01). Relative to baseline, serum creatinine and cystatin C levels were lower in HSS as compared to placebo (P=0.004 and 0.03, respectively). NGAL level was not statistically different between groups, however the urinary expression of aquaporin 2, urea transporter A1, and sodium/hydrogen exchanger 3 were significantly higher in HSS than in placebo. Therefore, the present data suggest that the administration of hypertonic saline solution to patients with decompensated heart failure may attenuate heart failure-induced acute kidney injury as indicated by improvement in both glomerular and tubular defects, a finding with important clinical implications.

Descriptors: heart failure; renal insufficiency; saline solution, hypertonic; exosomes; cystatin C

INTRODUÇÃO

Episódios de descompensação são freqüentes em pacientes com insuficiência cardíaca e estão associados a pior prognóstico. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que a insuficiência cardíaca descompensada representa 22,8% das internações por causas cardiovasculares¹ e nos Estados Unidos da América do Norte, estima-se que insuficiência cardíaca descompensada seja a causa mais freqüente de internações entre indivíduos acima dos 65 anos de idade, resultando em gasto de aproximadamente 40 bilhões de dólares ao ano.² Em que pese o alto custo para o tratamento dos episódios de descompensação, os resultados de intervenções terapêuticas têm se mostrado persistentemente negativos³⁻⁷ e as taxas de nova hospitalização e morte permanecem elevadas, podendo variar de 30-60%.^{8,9} Com isto, novos alvos terapêuticos têm sido buscados e especial atenção tem sido dada às interações entre os sistemas cardiovascular e renal.

Sabe-se que a ocorrência de disfunção renal durante episódio de descompensação de insuficiência cardíaca é evento comum, podendo ser encontrada em até 63,6% dos casos no momento da internação hospitalar.¹⁰ Além disso, acredita-se que tem ocorrido aumento de sua incidência, já que a análise de dados históricos mostra que a creatinina média aferida no momento da internação hospitalar passou de 1,46 mg/dl em 1987 para 1,62 mg/dl em 2002.¹¹ Dados provenientes de estudos prospectivos mostram que a incidência de disfunção renal em pacientes internados por insuficiência cardíaca pode chegar a 29,5% em 6 meses.¹² Além de freqüente, a

disfunção renal é evento precoce e dá-se mais comumente nos primeiros 3 dias de internação.^{13,15}

A ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada tem grande valor prognóstico e está relacionada a aumento do tempo de internação,^{13,15} aumento do número de complicações,¹⁴ aumento de custos hospitalares¹⁶ e aumento no risco de morte durante a hospitalização,¹⁶ persistindo este risco aumentado por prazo de até 5 anos.¹¹ Contudo, vale ressaltar que tais achados demográficos podem variar significativamente na dependência das características da população estudada¹⁷ e da definição de disfunção renal adotada; neste sentido, diferentes critérios têm sido propostos para a definição de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.¹⁸

Um dos marcadores mais utilizados na prática médica é a creatinina sérica; considera-se que elevação igual ou superior a 0,3 mg/dl tenha valor para o diagnóstico de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, e é esta a menor elevação de creatinina capaz de indicar risco aumentado de morte hospitalar e prolongamento da internação.^{19,20} Entretanto, deve-se notar que pode haver hiato de até 3 dias entre a ocorrência de lesão renal e a elevação da creatinina;²⁴ além disso, a influência de fatores como taxa de produção variável e dependente do estado metabólico, secreção por células tubulares renais, influência da idade, gênero, raça e estado nutricional fazem com que o nível sérico da creatinina não guarde relação linear com o ritmo de filtração glomerular²¹ e limitam o uso da creatinina como marcador da função renal. Por isso, outros

marcadores da função renal têm sido propostos,^{22,24} incluindo a albuminúria, isoforma 1 da molécula de lesão renal (*kidney injury molecule 1* – KIM₁), N-acetil-β-D-glicosaminidase (NAG), interleucina 18, cistatina C, lipocalina de neutrófilos associada a gelatinase (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) e exossomas urinários.

A cistatina C é um inibidor da proteinase de cisteína produzido a taxa constante por todas as células nucleadas. Como é filtrada livremente pela membrana glomerular e completamente catabolizada no túbulo proximal, a presença de cistatina C na urina pode ser resultado de disfunção tubular ou doença intersticial, ao passo que sua elevação no sangue marca disfunção glomerular. O nível de cistatina C pode sofrer influência de doença tireoideana, uso corticóides e estados inflamatórios.²³ Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada a cistatina C é marcador precoce de disfunção renal, mesmo em pacientes com nível sérico de creatinina dentro da faixa da mortalidade.²⁴

A NGAL é uma proteína de 25 KDa encontrada em grânulos de neutrófilos ligada de maneira covalente à gelatinase. Faz parte da superfamília das lipocalinas e está envolvida no transporte e seqüestro de ferro. O nível sérico de NGAL pode estar aumentado em estados inflamatórios crônicos bem como na anemia de doença crônica.²⁶ A NGAL tem papel ativo na embriogênese renal e no reparo renal em adultos.²⁶ Algumas horas após a ocorrência de dano ao parênquima renal pode ser detectada transcrição do seu ácido ribonucléico mensageiro em células tubulares do ramo ascendente espesso da alça de Henle e duto coletor.²⁷ Os

níveis de NGAL elevam-se tanto no sangue quanto na urina e têm pico em 24 horas. Poucos estudos avaliaram a NGAL em pacientes com insuficiência cardíaca; sabe-se que a ocorrência de disfunção renal esteve relacionada a níveis elevados de NGAL na chegada, mesmo em presença de creatinina normal; a elevação de NGAL esteve também associada a pior prognóstico.²⁸

Exossomas são vesículas de 40-100nm recobertas por membrana e presentes em organelas intracelulares chamadas corpos multivesiculares.²⁸ São encontrados em diferentes tipos celulares como células dendríticas, linfócitos B, células endoteliais e células epiteliais, incluindo células tubulares renais. Os corpos multivesiculares são capazes de se fundir à membrana celular liberando no espaço extra-celular o seu conteúdo ou incorporando proteínas à membrana celular. Desta forma, exossomas são liberados na urina quando a membrana de corpos multivesiculares se funde à membrana apical de células tubulares renais.²⁹ Análise proteômica mostra que muitas das proteínas encontradas em exossomas são comuns a todos os tipos celulares,³⁰ e incluem componentes de ribossomas e proteínas do citoesqueleto, entre outras; exossomas contém também proteínas específicas para cada tipo celular, e em células tubulares renais foram encontradas proteínas envolvidas no transporte hidro-eletrolítico, tais como a isoforma A₁ do transportador de uréia (UTA₁), a isoforma 3 do trocador de Na⁺/H⁺ (NHE₃) e da isoforma 2 da aquaporina (AQP₂). A adequada liberação dos exossomas depende da integridade tubular, e autores têm proposto os exossomas como marcadores da função tubular renal.³¹⁻³³

É de se destacar que o papel preciso de cada um destes biomarcadores na fisiopatologia da disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada ainda é pouco conhecido e diferentes modelos fisiopatológicos de interação entre os sistemas cardiovascular e renal têm sido propostos. Dentre eles, encontram-se a concomitância de condições predisponentes, influência de fatores hemodinâmicos, ação de medicações e ativação de eixos neurohumorais. É provável que a influência de cada um destes fatores seja variável nas diferentes situações clínicas.

Pacientes com insuficiência cardíaca freqüentemente apresentam condições clínicas predisponentes para o surgimento de disfunção renal, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença aterosclerótica.³⁴ Nestas condições, pequena agressão ao parênquima renal podem determinar grande variação funcional. Uma das formas de agressão é a instabilidade hemodinâmica que pode ocorrer durante episódio agudo de descompensação. Além do baixo débito cardíaco, capaz de determinar hipofluxo renal e queda na taxa de filtração glomerular, outros mecanismos têm sido estudados. Recente estudo prospectivo não encontrou associação entre diferentes medidas hemodinâmicas obtidas por cateterismo da artéria pulmonar e a concentração de creatinina; a única exceção foi a relação do nível de creatinina com a pressão de átrio direito, sugerindo que a congestão venosa sobre o parênquima renal possa ter papel importante.¹² Nesta mesma direção têm apontado outros estudos que mostram associação de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com hipertensão intra-abdominal, especialmente na presença de ascite.³⁵ Os

mecanismos propostos são em grande parte extrapolações de estados clínico análogos e incluem compressão direta do parênquima,³⁶ elevação da pressão venosa renal,³⁷ edema intersticial,³⁸ e aumento da resistência vascular renal.³⁹

Além dos eventos hemodinâmicos, a hiperativação neurohumoral sistêmica, em especial dos eixos renina-angiotensina-aldosterona e do sistema simpático são capazes de influenciar negativamente a função renal. O aumento do tônus simpático assim como a liberação de angiotensina II determinam aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal.⁴⁰ Com isto, há menor carga de sódio a chegar ao túbulo distal, o que limita o mecanismo de escape para o efeito retentor de sódio da aldosterona. A vasoconstrição sobre a arteríola eferente induzida pela angiotensina II modifica o balanço de forças no capilar glomerular no sentido de favorecer a reabsorção de sódio, em decorrência de redução da pressão hidrostática e aumento da pressão oncótica.⁴¹ Desta forma, as catecolaminas e a angiotensina são capazes de aumentar a reabsorção de sódio no túbulo proximal por ação direta sobre o epitélio tubular, bem como por vasoconstrição renal; estes efeitos são ainda amplificados pela aldosterona, capaz de aumentar a reabsorção de sódio no túbulo distal. De maneira inversa, o rim também é fonte importante da hiperativação neurohumoral, sendo o aparelho juxtaglomerular o seu principal mediador; tanto a estimulação beta-adrenérgica sobre os rins,⁴² assim como a menor carga de sódio a chegar à mácula densa⁴³ são potentes estímulos para a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, com o edema do parênquima renal pode ocorrer elevação da

pressão intersticial e venosa em virtude do limite imposto pela cápsula; a hipertensão renal pode servir como estímulo direto para a ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e simpático.⁴⁹ Especula-se que tais modificações funcionais renais sejam acompanhadas também de modificações estruturais, já que a hiperativação neurohumoral poderia determinar também sobre os rins fenômenos como apoptose, necrose e fibrose do parênquima.⁴⁸

Algumas das medicações correntemente utilizadas para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada podem de maneira similar determinar prejuízo à função renal. Foram especialmente estudadas as drogas inibidoras do eixo renina-angiotensina-aldosterona (capazes de determinar vasodilatação da arteríola eferente e queda da pressão de filtração) bem como as medicações diuréticas. Apesar de matéria ainda controversa, autores têm relatado presença de hipovolemia em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, estado possivelmente relacionado ao uso excessivo de diuréticos.^{44,45}

Tomando-se por base estes fenômenos fisiopatológicos, diferentes estratégias terapêuticas têm sido testadas para o tratamento e prevenção da ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Estas tentativas incluíram o uso de inotrópicos,⁵ de análogos recombinantes de peptídeos natriuréticos,³ antagonistas do receptor V_2 da vasopressina, antagonista de receptor A_2 da adenosina,⁶ infusão contínua de diuréticos,⁴ métodos artificiais de ultrafiltração,⁴⁶ entre outros: todas estas intervenções obtiveram efeito neutro ou negativo sobre a

função renal. Entretanto, há indícios de que o uso de solução salina hipertônica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada pode ter efeito benéfico sobre a função renal.

Grande parte do conhecimento a respeito das soluções salinas hipertônicas vem de modelos experimentais de choque hemorrágico e séptico, sendo importantes as contribuições de autores nacionais nesta área.^{47,14} Nestas circunstâncias, o principal efeito da infusão aguda de solução salina hipertônica (4ml/kg de NaCl 7,5%) decorre da expansão do volume plasmático e foi descrito em modelos animais de choque hipovolêmico.⁴⁸ Este efeito, entretanto, é dependente do volume infundido e da velocidade de infusão. Posteriormente, efeitos adicionais da infusão de solução salina hipertônica foram descritos.

Em modelos experimentais de choque a administração de solução salina hipertônica melhorou a perfusão de tecidos por reduzir edema endotelial e promover mudança do tamanho e forma de hemácias, achados atribuídos a seu efeito osmótico.^{49,50} Foi descrita, ainda, ação vasodilatadora com aumento do fluxo sanguíneo para artérias coronárias,⁵¹ rins,⁵² intestinos⁵³ e músculo periférico,⁵⁴ bem como efeito inotrópico direto da solução hipertônica sobre a fibra miocárdica,^{55,56} entretanto, este último achado não foi sistematicamente reproduzido.⁵⁷ Finalmente, efeito imunomodulador em modelos experimentais de choque foi descrito.⁵⁸

Em cardiopatas, o estudo dos efeitos da solução salina hipertônica mostrou benefícios fisiológicos e ausência de efeitos colaterais maiores.^{59,60} Da mesma forma, a solução salina hipertônica foi utilizada com segurança

no choque cardiogênico por disfunção ventricular direita após embolia pulmonar.⁶¹ Em pacientes com insuficiência cardíaca, a infusão de solução relacionou-se a aumento do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica,⁶² e redução do nível de marcadores da atividade inflamatória.⁶³ Em nosso meio, a segurança do uso da solução salina hipertônica foi também demonstrada em série de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.⁶⁴

Como forma de manejo terapêutico de pacientes com descompensação de insuficiência cardíaca, a solução hipertônica foi testada em associação a alta dose de diuréticos. Nestas condições a infusão de solução salina hipertônica foi segura e associada a aumento da natriurese, elevação do sódio sérico, melhora da qualidade de vida, redução do número de internações e menor mortalidade no período de seguimento.⁶⁵ Mais recentemente, demonstrou-se em estudo duplo-cego randomizado com 97 pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada que tal protocolo de tratamento, além de seguro, foi capaz de reduzir mais rapidamente o peso e o nível de BNP, assim como reduzir tempo de hospitalização e número de novas internações em 30 dias;¹³ como desfecho secundário, houve aumento do nível de creatinina sérica no grupo controle, enquanto no grupo tratamento houve queda.

Tomando como fundamento estas considerações, formulamos a hipótese de que a infusão de solução salina hipertônica pode prevenir a ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo principal desta pesquisa foi determinar o efeito da infusão de solução salina hipertônica sobre a ocorrência de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

2.2 Objetivo secundário

O objetivo secundário desta pesquisa foi determinar os efeitos da infusão de solução salina hipertônica sobre variáveis clínicas, biomarcadores da função renal, ativação inflamatória e neurohumoral.

MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado e realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (inscrição 0211/07) e todos os pacientes forneceram assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Esta pesquisa foi registrada no sítio eletrônico do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América do Norte (www.clinicaltrials.gov) sob número NCT00555685 e recebeu financiamento como projeto regular da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2007/04048-7). Para monitoramento de eventos adversos e dos desfechos programados foi designado um comitê composto por três médicos cardiologistas do Instituto do Coração sem relação direta com o estudo. Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar.

3.2 Casuística

3.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para estudo os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de disfunção ventricular esquerda

sistólica, internados por episódio de descompensação de insuficiência cardíaca. O diagnóstico de insuficiência cardíaca baseou-se nos critérios de Framingham modificados⁶⁶ e foi considerada como sinal indicativo de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo a fração de ejeção inferior a 40% medida por ecocardiografia transtorácica. Para a estimativa da fração de ejeção foram utilizados os métodos de *Simpson* ou *Teicholz*.⁶⁸ Foram considerados como válidos os exames realizados até seis meses antes do episódio de descompensação.

O diagnóstico de descompensação da insuficiência cardíaca foi clínico. Foram considerados como sintomas indicativos de descompensação da insuficiência cardíaca a acentuação de dispnéia ou de edema; foram considerados como sinais de descompensação a presença de dispnéia, taquipnéia, edema de membros inferiores, crepitações pulmonares, derrame pleural, ascite, hepatomegalia, estimativa da pressão venosa central superior a quatro centímetros de sangue medidos a partir do ângulo manúbrio-esternal, presença de refluxo hepato-jugular superior a quatro segundos.

3.2.2 Critérios de exclusão

Constituíram critérios para exclusão do paciente: recusa para participar do estudo, presença sinais clínicos de má perfusão de órgãos no momento da avaliação, valvopatia reumática ou degenerativa de grau moderado ou acentuado (insuficiência das valvas mitral ou tricúspide secundária a dilatação ventricular não foram consideradas como critério de exclusão);

doença cardíaca restritiva; etilismo; doença pulmonar obstrutiva crônica; uso de corticóides ou imunossupressores nos últimos 3 meses; neoplasia maligna; embolia pulmonar nos últimos 6 meses; operações ou infecções nos últimos 30 dias; condição que potencialmente interferisse sobre o prognóstico do paciente em 6 meses; creatinina na entrada superior a 3,0 mg/dl; potássio sérico superior a 5,5 mEq/l; condição associada à descompensação cardíaca que necessitasse de terapia específica (infecção, bradiarritmias, fibrilação atrial, embolia pulmonar, infecção).

3.2.3 Pacientes

A inclusão de pacientes teve início em junho de 2008 e ocorreu até dezembro de 2010.

No total, 60 pacientes foram avaliados para inclusão no estudo; destes pacientes, 5 não apresentavam critérios para inclusão, 3 recusaram participação no estudo, e 18 apresentavam outros critérios de exclusão (Figura 1; Tabela 1). Houve 34 pacientes incluídos no estudo e randomizados – 22 alocados para receber solução salina hipertônica e 12 alocados para receber placebo. Dois pacientes alocados para receber solução salina hipertônica apresentaram complicações graves após a alocação e antes de receberem a intervenção - um paciente apresentou parada cardíaca por fibrilação ventricular e o outro apresentou piora da função renal, com elevação da creatinina sérica até 4,2 mg/dl. Ao final, 32 pacientes foram alocados e receberam intervenção; todos foram submetidos

a análise dos resultados. Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar e a mediana do tempo de seguimento foi de 26 dias (variação interquartil de 15-43 dias) não havendo perda de seguimento.

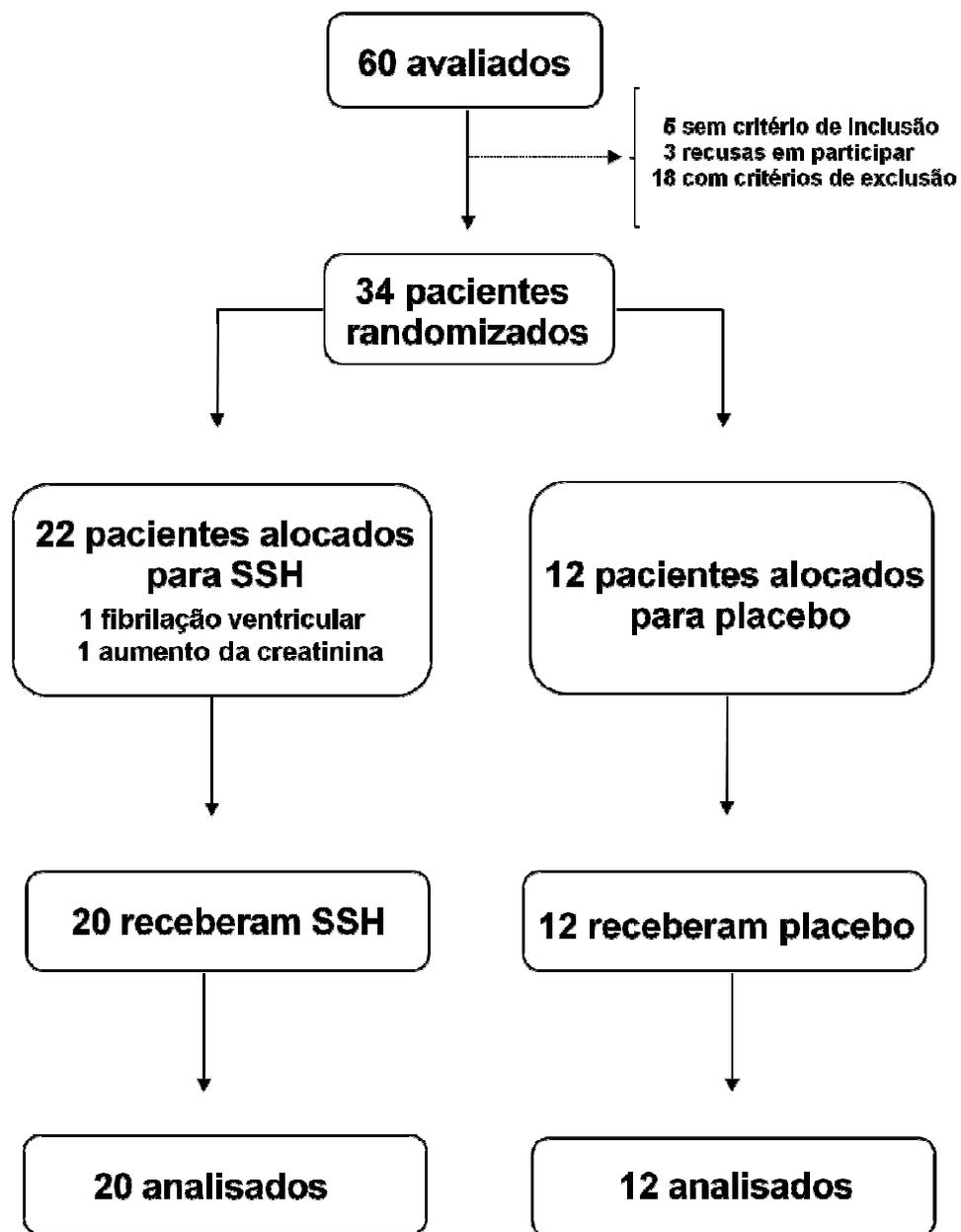


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

NOTA: SSH=solução salina hipertônica.

Tabela 1 – Motivos de exclusão da pacientes do estudo

Motivo de exclusão	Número de pacientes
Sinais de baixo débito cardíaco	3
Valvopatia primária	3
Infecção ativa	3
Insuficiência respiratória aguda	2
Creatinina sérica superior a 3,0mg/dL	2
Taquicardia ventricular sustentada	2
Doença auto-imune em atividade	1
Colecistite aguda	1
Embolia pulmonar	1
TOTAL	18

A média das idades dos pacientes foi de $48,8 \pm 14,1$ anos; 6 (18,8%) dos pacientes eram mulheres e 26 (81,2%) eram homens. A miocardiopatia da doença de Chagas foi a mais freqüente e esteve presente em 11 (34,3%) pacientes, seguida pela miocardiopatia isquêmica em 7 (21,9%) pacientes e miocardiopatia dilatada idiopática em 6 (18,8%) pacientes. Na avaliação inicial, a média da pressão arterial sistólica foi de $102 \pm 15,1$, a média da pressão arterial diastólica foi de $65,3 \pm 8,8$ mm Hg e a média da freqüência cardíaca de $77,6 \pm 13,2$ batimentos por minuto; ascite foi notada no exame físico de 16 (50%) dos pacientes. Ainda na avaliação inicial, 25 (78,1%) recebiam beta-bloqueadores e 11(34,3%) pacientes recebiam dobutamina.

Tabela 2 – Características clínicas dos 32 pacientes.

Característica	N (%) / média ± DP
Idade (anos)	48,8±14,1
Gênero	
masculino	18 (81,2%)
feminino	6 (18,8%)
Etiologia	
doença de Chagas	11 (34,3%)
isquêmica	7 (21,9%)
idiopática	6 (18,7%)
hipertensiva	2 (6,3%)
alcoólica	2 (6,3%)
hipertrófica	2 (6,3%)
periparto	1 (3,1%)
miocardite	1 (3,1%)
Diabetes mellitus	6 (18,7%)
Fibrilação atrial	14 (43,8%)
Ressincronizador	2 (6,3%)
Desfibrilador	1 (3,1%)
Índice de massa corpórea	27,8±5,8
Frequência cardíaca	77,6±12,3
Pressão arterial sistólica	102±15,1
Pressão arterial diastólica	65,3±8,8
Ascite	16 (50%)
Medicação	
beta-bloqueador	25 (78,1%)
IECA / inibidor AT ₂	18 (56,2%)
Hidralazina/nitrato	18 (56,2%)
espironolactona	14 (43,8%)
digoxina	9 (28,1%)
dobutamina	11 (34,3%)
furosemida	32 (100%)
hidroclorotiazida	10 (31,3%)
Dose de furosemida (mg)	80 (60-120) ¹

NOTA: DP=desvio padrão; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; AT₂= receptor de angiotensina 2

¹ valor expresso em mediana (variação interquartil)

A análise laboratorial inicial dos pacientes mostrou média do nível sérico de sódio de $136,4 \pm 4,6$ mEq/l, potássio de $4,2 \pm 0,7$ mEq/l, creatinina de $1,67 \pm 0,47$ mg/dL, uréia $81,8 \pm 34,7$ mg/dL e peptídeo natriurético tipo B de 1985 ± 1314 pg/ml (Tabela 3)

Tabela 3 – Características laboratoriais dos pacientes.

Característica	média ± DP
Creatinina sérica (mg/dl)	$1,67 \pm 0,47$
Uréia sérica (mg/dl)	$81,8 \pm 34,7$
Sódio sérico (mEq/l)	$136,4 \pm 4,6$
Potássio sérico (mEq/l)	$4,2 \pm 0,7$
Magnésio sérico (mg/dl)	$1,7 \pm 0,3$
Osmolaridade sérica (mOsm/kgH ₂ O)	$291,2 \pm 11,9$
Osmolaridade urinária (mOsm/kgH ₂ O)	$410,1 \pm 89,1$
Fração de excreção de sódio	$1,6 \pm 2$
Peptídeo natriurético tipo B (pg/ml)	$1\ 985 \pm 1\ 314$
Hemoglobina (g/dL)	$11,7 \pm 1,7$
Albumina (g/dl)	$3,1 \pm 0,6$
Glicemia (mg/dl)	$101 \pm 25,8$
TSH (μ g/ml)	$3,9 \pm 3,7$

NOTA: TSH=hormônio estimulante da tireóide; DP=desvio-padrão

A análise ecocardiográfica dos pacientes mostrou média da fração de ejeção de $20,5 \pm 5,2$ % e média do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de $72,4 \pm 11,1$ mm (Tabela 4).

Tabela 4 - Características ecocardiográficas dos pacientes.

Característica	média±dp (mm) / n (%)
Tamanho átrio esquerdo	56,2±6,4
Diâmetro seio aórtico	30,8±4,4
Espessura do septo interventricular	9,2±1,9
Espessura da parede posterior do VE	9,2±1,8
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	20,5±5,2
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo	72,4±11,1
Pressão sistólica de artéria pulmonar ¹	51,1±11,1
Insuficiência mitral moderada/acentuada	22 (68,8%)
Insuficiência tricúspide moderada/acentuada	21 (65,6%)

NOTA: mm=milímetros; DP=desvio-padrão
¹ valor em milímetros de mercúrio

3.3 Randomização e mascaramento

Para a alocação dos pacientes em cada um dos grupos foi utilizada uma lista de números aleatórios gerada por programa de computador, em blocos de três e na proporção de duas intervenções para um placebo. Pacientes, investigadores e equipe de cuidados eram cegos quanto à alocação. As soluções de cloreto de sódio a 0,9% e a 7,5% foram preparadas pelo Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, eram indistintas na aparência e identificadas por códigos de acordo com a seqüência de randomização. O significado dos códigos era de conhecimento apenas de um farmacêutico e de uma enfermeira que não estavam diretamente relacionados com o estudo ou com o cuidado dos pacientes.

3.4 Intervenções

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: intervenção e controle. Todos os pacientes receberam os cuidados para o tratamento de descompensação da insuficiência cardíaca, conforme a indicação de seus médicos e de acordo com recomendações correntes,⁶⁸ incluindo repouso relativo, restrição hídrica de 1000 ml por dia e dieta contendo 2 gramas cloreto de sódio por dia.

Os pacientes incluídos no grupo intervenção receberam infusão de 100 ml de cloreto de sódio a 7,5%, ao longo de 1 hora, duas vezes ao dia. A administração foi por punção de veia periférica em antebraço, a não ser quando os pacientes já portavam cateter venoso central.

Os pacientes incluídos no grupo controle receberam infusão de 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% ao longo de 1 hora, duas vezes ao dia. A administração foi por punção de veia periférica em antebraço, a não ser quando os pacientes já portavam cateter venoso central.

Imediatamente após o término de cada infusão, os pacientes receberam doses em *bolus* de furosemida intravenosa. A dose inicial de furosemida foi estimada levando-se em consideração a dose previamente utilizada pelo paciente, seu peso e valor da creatinina sérica. As doses puderam ser modificadas ao longo do protocolo, com o objetivo de se obter perda de peso de 500 gramas a um quilo por dia. No intervalo entre as infusões de solução salina, doses adicionais de diurético podiam ser feitas.

3.5 Desfechos

A ocorrência de disfunção renal, objetivo primário deste estudo, foi definida como elevação igual ou maior a 0,3 mg/dL da creatinina sérica durante o período de intervenção; a concentração da creatinina sérica foi medida um dia antes da intervenção, durante os três dias de intervenção e no dia seguinte ao término da intervenção (Quadro 1).

No que se refere à avaliação dos objetivos secundários, a função glomerular foi estimada pela análise do comportamento de biomarcadores da função glomerular - creatinina sérica, uréia sérica e cistatina C sérica. Estas variáveis foram medidas um dia antes da intervenção, durante os três dias de intervenção e no dia seguinte ao término da intervenção.

Quadro 1 – Momento da coleta das variáveis ao longo do protocolo.

	Pré- intervenção	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Pós- internveção
Peso	X	X	X	X	X
Voume urinário	X	X	X	X	X
Sódio	X	X	X	X	X
Potássio	X	X	X	X	X
Osmolaridade	X	X	X	X	X
Creatinina	X	X	X	X	X
BNP	X	X	X	X	X
Cistatina	X	X	X	X	X
NGAL	X	X	X	X	X
Renina	X	-	-	-	X
Angiotensina II	X	-	-	-	X
Aldosterona	X	-	-	-	X
Vasopressina	X	-	-	-	X
TNF alfa	X	-	-	-	X
Interleucina 6	X	-	-	-	X
Transportadores tubulares	X	-	-	-	X

NOTA: NGAL=neutrophil gelatinase-associated lipocalin; BNP=peptídeo natriurético tipo B;
TNF=fator de necrose tumoral

A função tubular foi estimada pela análise do comportamento de biomarcadores séricos e urinários da função tubular. Foi utilizada como marcador sérico a concentração de lipocalina de neutrófilos associada a gelatinase (NGAL - *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), que foi medida um dia antes da intervenção, durante os três dias de intervenção e no dia seguinte à intervenção. Como marcadores urinários foram utilizadas

as medidas das concentrações urinárias de transportadores de células tubulares renais e armazenados na forma de exossomos; foram analisados marcadores envolvidos na regulação hidro-eletrolítica presentes em diferentes porções néfron – isoforma 2 da aquaporina (AQP₂) presente no túbulo coletor, isoforma A1 do transportador de uréia (UTA₁) presente no túbulo distal, e a isoforma 3 do trocador Na⁺/H⁺ (NHE₃) presente no ramo ascendente da alça de Henle. A concentração destes transportadores foi medida na urina dos pacientes no dia anterior ao início da intervenção e no dia seguinte ao término da intervenção.

Como variáveis clínicas e de regulação hidro-eletrolítica foram utilizados para acompanhamento dos doentes o peso, volume urinário de um dia, sódio sérico, potássio sérico, osmolaridade sérica, sódio urinário, osmolaridade urinária e a taxa de depuração de água livre. Estas variáveis foram determinadas um dia antes da intervenção, durante os três dias de intervenção e no dia seguinte ao término da intervenção (Quadro 1).

Para a avaliação da ativação neuro-humoral e inflamatória foram medidos no soro as concentrações de vasopressina, renina, angiotensina II, aldosterona, peptídeo natriurético tipo B (BNP), interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa). Estas variáveis foram dosadas no dia anterior ao início da intervenção e no dia seguinte ao término da intervenção (Quadro 1).

Comitê composto por três médicos cardiologistas sem relação direta com o estudo monitorou a segurança e a ocorrência dos desfechos ao longo do protocolo.

3.6 Métodos de detecção e quantificação das variáveis

O peso foi medido em quilogramas por balança eletrônica, pela manhã, com paciente em jejum e após esvaziamento vesical; o volume urinário de um dia foi medido como o volume em mililitros de urina eliminada durante 24 horas. Para a determinação das variáveis séricas foi coletado sangue periférico e obtido o soro por separação em centrífuga automática refrigerada (15 000 rpm por 15 minutos a 4 °C); o soro dos pacientes foi armazenado sob temperatura de 80°C negativos até que as dosagens fossem feitas. Para a determinação das variáveis urinárias, amostra de urina de 24 horas foi coletada e armazenada sob temperatura de 80 °C negativos até que as dosagens fossem feitas.

A medida de cistatina C e de NGAL foi feita por método ELISA (BioVendor LLC, Carolina do Norte, EUA); o limite para detecção da cistatina C foi de 0,2 ng/ml e de 0,1 ng/ml para NGAL. Foi realizada técnica de radioimunoensaio para a dosagem de aldosterona, renina, angiotensina II (Simens Health Care, Pensilvânia, EUA) e vasopressina (DiaSource, Nivelles, Bélgica). O TNF alfa, a interleucina 6 e o BNP foram medidos por quimioluminescência (Immulite, Simens Health Care, Pensilvânia, EUA).

Para a isolamento e extração de exossomas contendo os transportadores de membrana de células tubulares renais aquaporina 2 (AQP₂), transportador 1 de uréia (UTA₁), e o trocador 3 Na⁺/H⁺ (NHE₃), amostras de urina de 24 horas foram coletadas e armazenadas a 80 °C negativos até o momento da extração. As amostras de urina foram

descongeladas e imediatamente adicionado inibidor de protease. Durante o processo de descongelamento os tubos contendo a urina foram agitado em *vortex* por 1 minuto e após o término do descongelamento, as amostras de urina foram novamente agitadas por 30 segundos. Os tubos foram então centrifugados a 17 000 rpm por 30 minutos para remoção de células inteiras, grandes fragmentos de membrana e outros restos celulares. O sobrenadante resultante foi novamente centrifugado em ultracentrifuga a 200 000 rpm por 1 hora para formação de *pellet* com exossomas. O sobrenadante foi descartado e o *pellet* novamente suspenso em 100 µl de solução de isolamento (10 mM trietanolamina, 250 mM Sucrose).

As amostras com os transportadores foram submetidas à eletroforese em minigel de poliacrilamida. Após a transferência para a membrana de fluoreto de polivinilideno (PVDF), os *blots* foram tratados com leite em pó desnatado 5% diluído em PBS-T (80 mMol Na₂HPO₄, 20 mMol NaH₂PO₄, 100 mMol NaCl 0,1, Tween 20, pH 7,5) por 1 hora e incubados com anticorpos específicos diluídos em solução salina com fosfato tamponado (PBS-T). A marcação foi feita através da peroxidase (HRP)-conjugated secondary antibody (anti-rabbit 1:2 000, anti-goat 1:5000, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) por quimioluminescência (ECL, Amersham). A quantificação das proteínas nas bandas foi realizada por densitometria.

A taxa de depuração de água livre foi calculada levando-se em conta o volume urinário (V), a osmolaridade urinária (U_{osm}) e a osmolaridade plasmática (P_{osm}), e de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Depuração de água livre} = V - (U_{\text{osm}} / P_{\text{osm}}) \times V$$

3.7 Análise estatística

Variáveis contínuas com distribuição próximas à normal são expressas na forma de média e desvio-padrão; variáveis contínuas com distribuição que não a normal são expressas na forma de mediana seguida da variação interquartil; variáveis categóricas são expressas na forma de valor absoluto seguido da porcentagem. A distribuição de cada uma das variáveis contínuas foi testada pelo teste de D'Agostino-Pearson, e valor de P inferior a 0,10 foi considerado como indicativo de distribuição normal. Nas análises, quando necessário, aplicou-se a transformação logarítmica para aproximar a distribuição da normal. Foram consideradas como diferenças estatisticamente relevantes as que resultaram em valor de $P < 0,05$.

A comparação de variáveis contínuas foi feita pelo teste T de *Student* e a comparação de variáveis categóricas pelo teste do qui quadrado ou exato de Fisher. A comparação de medidas repetidas foi feita pela análise de variância de duplo fator. As análises e gráficos foram feitos com os programas estatísticos SPSS versão 11.5 e GraphPad Prism versão 4.02.

A amostra inicial do presente estudo foi estimada em 50 pacientes para que se pudesse detectar variação de 25% no valor da creatinina, com erro alfa bicaudal de 5% e erro beta de 20%.

RESULTADOS

4.1 Características dos grupos

O estudo foi interrompido precocemente por indicação do comitê de monitoramento e a decisão teve como fundamento o fato do desfecho primário ter sido alcançado. No total, 20 pacientes foram alocados para o grupo HSS e 12 pacientes alocados no grupo placebo.

Em comparação aos pacientes alocados no grupo placebo, os pacientes alocados no grupo HSS foram mais idosos ($53,3 \pm 13$ anos *versus* $41,5 \pm 13,1$ anos – $p=0,02$) e possuíam maior proporção de homens (95% *versus* 58,3% - $p=0,01$). Não houve diferenças significativas na comparação entre os grupos quanto às variáveis restantes, incluindo o nível sérico de sódio ($137,6 \pm 3,5$ mEq/l no grupo HSS *versus* $135,74 \pm 3,4$ mEq/l no grupo placebo – $p=0,16$), de creatinina ($1,72 \pm 0,47$ mg/dl *versus* $1,58 \pm 0,48$ mg/dl – $p=0,43$), de peptídeo natriurético tipo B (2205 ± 1326 pg/ml *versus* 1604 ± 1261 pg/ml - $p=0,23$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($20,8 \pm 5,1\%$ *versus* $26,9 \pm 7,4\%$ – $p=0,73$), proporção de pacientes recebendo dobutamina (30% *versus* 41,7% - $p=0,5$) e dose inicial de furosemida (80 mg, variação interquartil de 60-100 mg *versus* 80 mg, variação interquartil de 40-120 mg – $p=0,81$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação das características dos pacientes dos grupos solução salina hipertônica (SSH) e placebo.

	SSH	Placebo	Valor de p
	N (%) / média±DP	N (%) / média±DP	
Número de pacientes	20	12	
Idade (anos)	53,3±13	41,5±13,1	0,02
Gênero masculino	19 (95%)	7 (58,3%)	0,01
feminino	1 (5%)	5 (41,7%)	
Índice de massa corpórea	28,4±4,8	27±7,4	0,513
Etiologia isquêmica	6 (30%)	1 (8,3%)	0,417
idiopática	3 (15%)	3 (25%)	
hipertensiva	-	1 (8,3%)	
doença de Chagas	6 (30%)	5 (41,7%)	
Fração de ejeção do VE (%)	20,8±5,1	20,1±7,4	0,73
Diâmetro diastólico do VE (mm)	74,5±12,7	68,6±6,6	0,131
Sódio (mEq/L)	137,6±3,5	135,7±3,4	0,160
Potássio (mEq/L)	4,3±0,7	4,1±0,5	0,264
Creatinina (mg/dl)	1,72±0,47	1,58±0,48	0,43
Uréia (mg/dl)	80,8±35,6	83,7±34,6	0,655
BNP (pg/ml)	2205±1326	1604±1261	0,233
Hemoglobina (g/dL)	11,9±1,7	11,4±1,6	0,284
Medicação			
Beta-bloqueador	15 (75%)	10 (83,3%)	0,581
IECA / inibidor AT ₂	11 (55%)	7 (66,7%)	0,515
Hidralazina	14 (70%)	4 (33,3%)	0,043
Espironolactona	9 (45%)	5 (41,7%)	0,854
Digoxina	7 (35%)	2 (16,7%)	0,264
Dobutamina	6 (30%)	5 (41,7%)	0,501
Dose de furosemida (mg) ¹	80 (60-100)	80 (40-102)	0,814

NOTA: SSH=solução salina hipertônica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT₂=receptor de angiotensina 2; VE=ventrículo esquerdo; BNP=peptídeo natriurético tipo B; DP=desvio-padrão

¹ valores expressos em mediana (variação interquartil)

4.2 Desfecho primário

A elevação da creatinina sérica igual ou maior a 0,3mg/dL ocorreu em 8 (25%) dos pacientes - 2 (10%) pacientes no grupo HSS e 6 (50%) pacientes no grupo placebo. Esta diferença determinou redução de 70% no risco relativo para a ocorrência disfunção renal (risco relativo 0,3; intervalo de confiança de 95% de 0,09 a 0,98; $p=0,01$).

4.3 Desfechos secundários

4.3.1 Variáveis clínicas

A infusão de solução salina hipertônica foi bem tolerada pela maior parte dos pacientes, não tendo ocorrido eventos adversos graves relacionados ao uso da solução. No grupo que recebeu solução salina hipertônica 9 (45%) pacientes referiram dor durante a infusão da solução em comparação a 3 (25%) pacientes no grupo controle. Flebite no local da infusão não ocorreu em pacientes que receberam placebo e ocorreu em 3 (15%) pacientes no grupo HSS. Não foi necessário interromper o protocolo em nenhum caso e o tratamento dos episódios de flebite se deu com cuidados locais.

Houve aumento do volume urinário e redução do peso de forma similar nos grupos HSS e placebo; a média da perda de peso no grupo HSS foi de 960 ± 761 g por dia e no grupo placebo foi de 891 ± 1298 g por dia – estes

valores estiveram dentro do intervalo previamente estabelecido de perda de 500 g a 1 Kg de peso por dia (Tabela 6). Entretanto, é de se notar que a dose de furosemida necessária no grupo HSS foi inferior à dose de furosemida necessária no grupo placebo para que este desfecho fosse atingido: a dose mediana no grupo HSS foi 120mg (80-140 mg) e a dose mediana no grupo placebo foi 160 mg (120-180 mg), $p=0,001$.

O comportamento do sódio sérico, osmolaridade sérica, fração de excreção de sódio e depuração de água livre não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Comportamento das variáveis clínicas e laboratoriais ao longo do estudo

Variável (média ± dp)		basal	dia 1	dia 2	dia 3	24h após intervenção	p fator	p tempo	p interação
Peso (kg)	SSH	83,8±18,4	82,8±18,0	82,0±17,8	81,3±17,6	80,9±18,3	0,07	<0,001	0,62
	Placebo	79,0±28,0	78,2±27,7	78,6±27,6	77,9±27,8	76,4±27,6			
Vol urinário (ml/Kg/h)	SSH	0,93±0,55	1,15±0,44	1,29±0,46	1,12±0,41	0,83±0,32	0,07	<0,001	0,11
	Placebo	0,73±0,33	1,09±0,82	0,91±0,43	1,25±0,74	1,28±0,80			
Sódio (mEq/L)	SSH	137,6±3,5	138,7±3,7	139,1±3,9	139,5±4,6	137,8±4,3	0,024	0,03	0,92
	Placebo	134,4±5,6	135,0±5,5	134,9±6,1	136,0±5,0	134,9±5,2			
Osmol (mOsm/Kg _{H2O})	SSH	293,8±11,3	294,0±10,9	297,8±12,5	296,1±12,4	294,8±13,0	0,13	0,005	0,93
	Placebo	286,9±12,1	288,5±10,9	292,5±13,5	289,8±9,60	289,4±11,7			
Creatinina (mg/dL)	SSH	1,72±0,47	1,71±0,44	1,65±0,44	1,66±0,55	1,88±0,68	0,58	0,06	0,004
	Placebo	1,58±0,48	1,81±1,01	1,96±1,06	1,89±0,77	1,90±0,76			
Cistatina C (ng/mL)	SSH	1 532±401	1 499±391	1 435±319	1 477±301	1 639±469	0,30	0,23	0,03
	Placebo	1 453±508	1 731±640	1 654±540	1 707±465	1 707±558			
NGAL (ng/mL)	SSH	72,4±36,4	65,0±33,6	62,7±27,4	62,0±28,6	67,9±29,6	0,05	0,27	0,68
	Placebo	81,0±27,2	77,1±32,3	87,1±51,1	88,0±48,9	93,0±58,8			
Ureia (mg/dL)	SSH	80,8±35,6	78,6±33,3	77,6±32,8	77,0±38,6	83,2±45,2	0,66	0,94	0,66
	Placebo	83,7±43,6	82,7±43,6	85,9±46,5	85,7±42,0	86,5±41,3			
Fração excreção Na	SSH	1,67±2,04	3,19±2,34	3,19±2,31	2,86±1,80	2,21±2,05	0,71	<0,001	0,48
	Placebo	1,42±2,04	2,22±1,93	2,32±1,20	3,27±2,08	3,06±2,66			
Osmol urina	SSH	432,4±98,5	361,8±46,0	369,8±44,1	385,6±66,8	395,3±57,7	0,005	<0,001	0,50
	Placebo	372,8±56,6	336,9±28,9	337,0±31,6	332,5±39,3	331,6±34,8			
Depuração H ₂ O livre	SSH	-0,42±0,17	-0,21±0,65	-0,37±0,37	-0,40±0,45	-0,36±0,30	0,08	0,46	0,15
	Placebo	-0,23±0,14	-0,21±0,14	-0,13±0,39	-0,02±0,63	-0,18±0,39			

NGAL= neutrophil gelatinase-associated lipocalin; SSH=solução salina hipertônica; dp=desvio padrão; osmol=osmolaridade; vol=volume

4.3.2 Biomarcadores da função renal

A. Creatinina

A concentração sérica de creatinina do grupo HSS e de grupo placebo foram semelhantes no estado basal. Manteve-se estável no grupo HSS durante os 3 dias de intervenção; entretanto, elevou-se no grupo placebo. No dia seguinte ao final da intervenção, houve elevação da concentração sérica da creatinina no grupo HSS, de forma que os valores dos grupos foram similares na dosagem final do estudo (Figura 2).

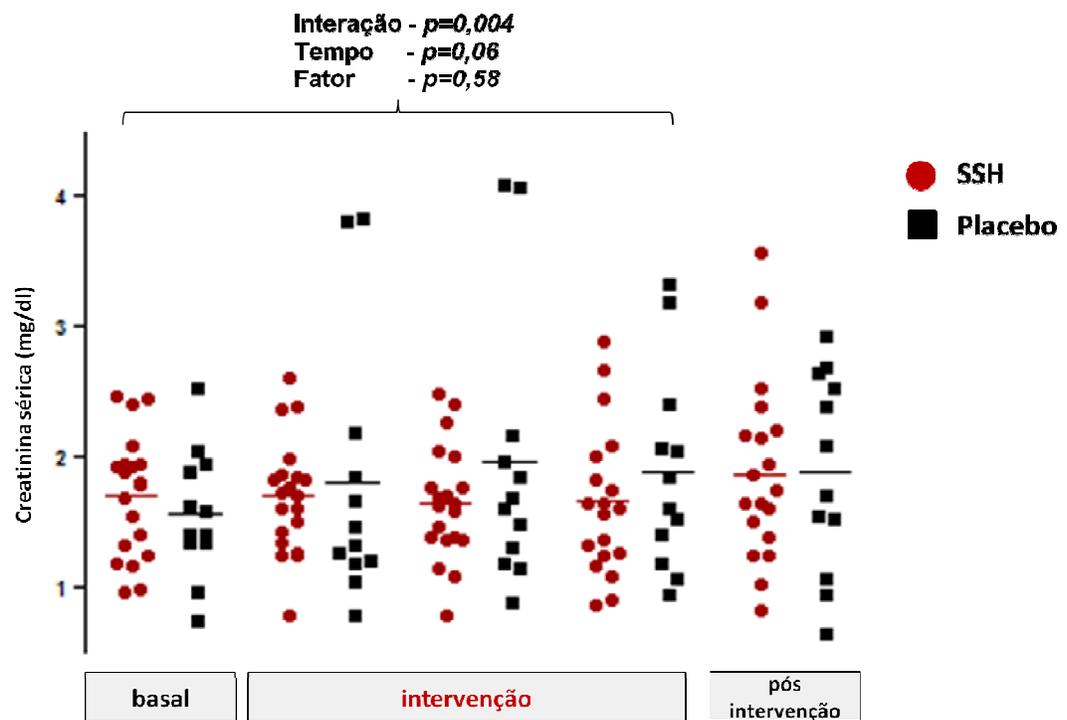


Figura 2 – Nível sérico de creatinina ao longo do estudo.

NOTA: SSH=solução salina hipertônica

B. Cistatina C

A concentração sérica de cistatina do grupo HSS e placebo foram semelhantes no estado basal. Manteve-se estável no grupo HSS durante os 3 dias de intervenção; entretanto, elevou-se no grupo placebo. No dia seguinte ao final da intervenção, houve elevação da concentração sérica da cistatina no grupo HSS, de forma que os valores dos grupos foram similares na dosagem final do estudo (Figura 3).

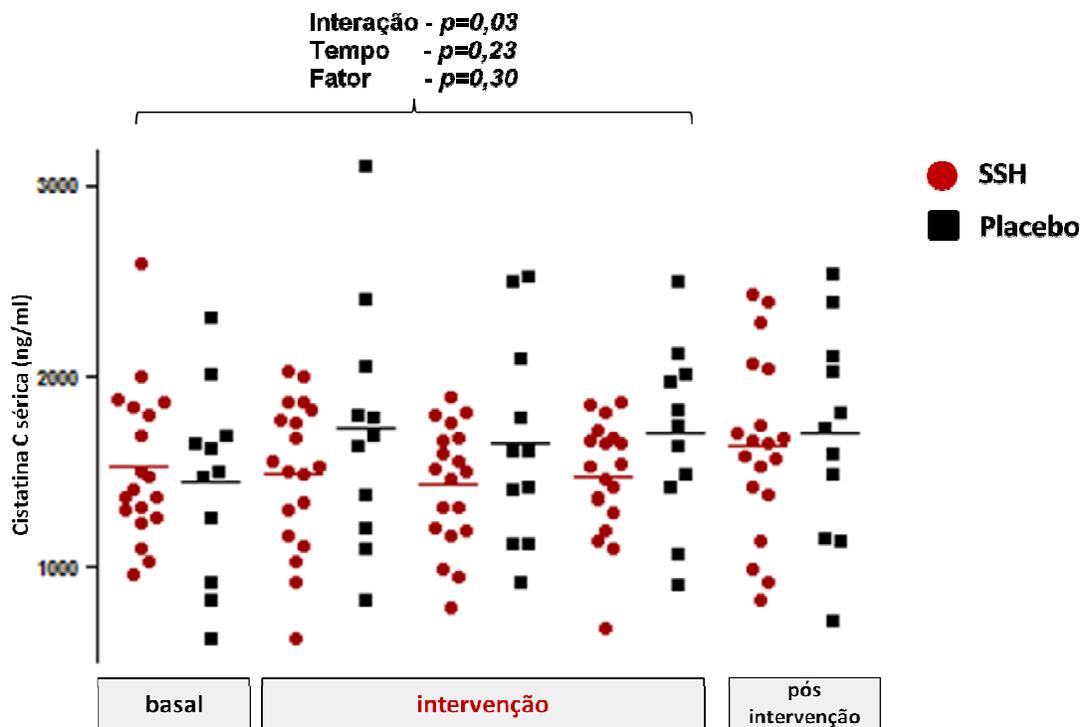


Figura 3 – Nível sérico de cistatina C ao longo do estudo.

NOTA: SSH=solução salina hipertônica

C. NGAL

A concentração sérica de NGAL dos grupos HSS e placebo foram semelhantes no estado basal. Houve aparente redução no grupo HSS e elevação no grupo placebo, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (Figura 4).

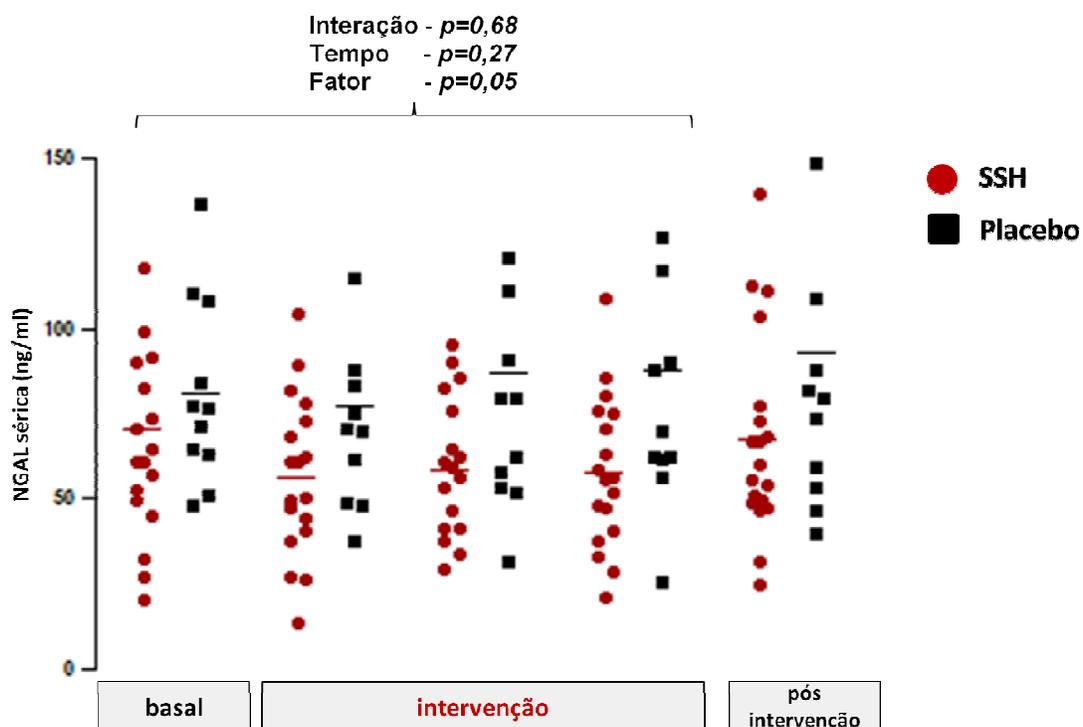


Figura 4 – Nível sérico de NGAL ao longo do estudo.

NOTA: SSH=solução salina hipertônica; NGAL=neutrophil gelatinase-associated lipocalin

4.3.3 Expressão urinária de transportadores de membrana

Após intervenção, a expressão urinária dos transportadores de membrana de células tubulares esteve aumentada no grupo SSH em comparação ao grupo placebo, tanto para a isoforma 2 da aquaporina, quanto para a isoforma 1 do transportador de uréia e isoforma 3 do trocador Na^+/H^+ .

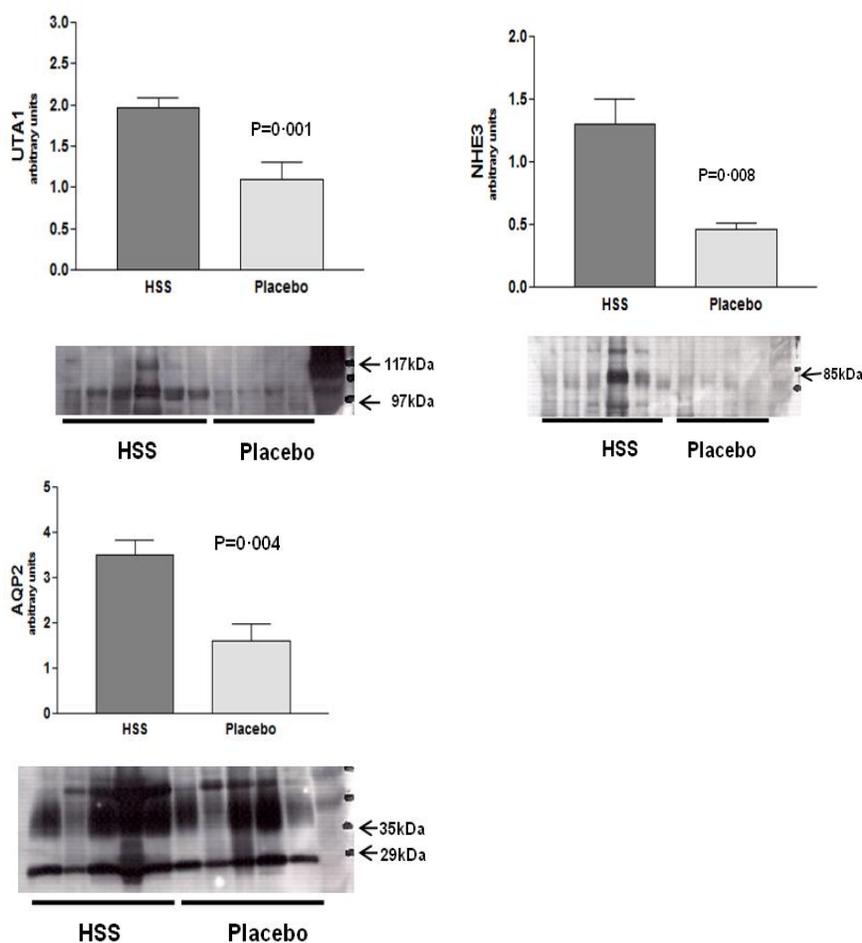


Figura 5. Medida da expressão urinária de transportadores tubulares renais.

NOTA: UTA₁=transportador A1 de uréia; AQP₂=aquaporina 2; NHE₃=trocador 3 de Na^+/H^+ ; HSS=solução salina hipertônica

4.3.4 Ativação neurohumoral e inflamatória

Não encontramos diferenças no grau de ativação humoral ou de ativação inflamatória quando comparamos os estados iniciais e finais, tanto no grupo HSS quanto no grupo placebo (Tabela 7).

Tabela 7. Comportamento das variáveis relacionadas à ativação neurohumoral e inflamatória ao longo do estudo.

		HSS	p	Placebo	p
		mediana (variação interquartil)		mediana (variação interquartil)	
Renina (ng/ml)	basal	20,6 (5,4-35,4)	0,44	32,9 (17,9-42,6)	0,47
	pós intervenção	13,7 (5,6-35,1)		23,8 (17,8-45,1)	
Aldosterona (ng/dL)	basal	10 (3,7-17,2)	0,27	9,7 (6,2-41,6)	0,86
	pós intervenção	12 (4,6-19,7)		7,6 (3,1-79,9)	
Vasopressina (pmol/L)	basal	2,4 (1,9-3,1)	0,15	2,7 (2-3,4)	0,51
	pós intervenção	2,6 (2-4,8)		2,4 (1,9-3,3)	
Angiotensina II (pmol/L)	basal	25,6 (13,4-44,9)	0,38	39,4 (12,6-71,1)	0,77
	pós intervenção	28,2 (15-45,9)		40,2 (12,5-70,1)	
BNP (pg/ml)	basal	2 077 (1046-3353)	0,11	1 219 (574-2336)	0,36
	pós intervenção	1 728 (1067-3574)		1 384 (682-1816)	
Interleucina 6 (pg/ml)	basal	17,1 (8,9-24,5)	0,35	26,4 (12,9-57,7)	0,24
	pós intervenção	23,6 (10,4-30,3)		22,9 (12,3-32,6)	
TNF alfa (pg/ml)	basal*	16,5 (13,6-27,7)	0,63	23,2 (14,6-38,5)	0,66
	pós intervenção	16,7 (12,5-31,1)		22,7 (15,8-43)	

NOTA: BNP=peptídeo natriurético tipo B; TNF=fator de necrose tumoral; HSS=solução salina hipertônica

DISCUSSÃO

Os nossos resultados mostram que a curto prazo a utilização de solução salina em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada determinou menor ocorrência de disfunção renal; este achado foi acompanhado de menores níveis de creatinina e cistatina C ao longo da intervenção, bem como a aumento da expressão urinária de transportadores tubulares renais. Não foi possível demonstrar mudança significativa no nível sérico de NGAL ou na intensidade da ativação inflamatório e neuro-humoral.

Em consonância com os nossos resultados, estudo anterior sugeriu, como um desfecho secundário, que o uso de solução salina hipertônica podia estar associado a redução do nível de creatinina em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e resistência a ação de diuréticos,⁸³ é de se notar, entretanto, que tal estudo testou o uso da solução salina hipertônica em pacientes com oligúria e acentuada resistência a ação de diuréticos, cenário clínico diferente do por nós abordado. Ademais, a dose de furosemida utilizada pelos autores foi substancialmente superior a por nós empregada, chegando a 1g de furosemida ao dia; já a tonicidade da solução hipertônica foi variável, dependeu da natremia, e chegou ao máximo de 4,6%. Os dados correntemente disponíveis indicam que o uso de solução salina em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada possa ser medida eficaz para a prevenção de disfunção renal. Acreditamos ter este achado relevância clínica, especialmente em face dos resultados negativos de outras intervenções nesta área.

Procuramos explorar possíveis mecanismos de ação da solução salina hipertônica sobre a função renal, um aspecto que não havia sido

anteriormente considerado em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Encontramos que a solução salina hipertônica pôde prevenir a ocorrência de disfunção renal por modificar favoravelmente a função glomerular, como indicado por níveis mais baixos de creatinina e de cistatina C, marcador que pode detectar alterações na taxa de filtração glomerular de maneira mais precisa e rápida quando comparada à creatinina.³⁰ A influência da solução salina hipertônica sobre a filtração glomerular pode ser entendida sob diferentes aspectos; primeiramente, vale notar que se tem descrito a ocorrência de períodos transitórios de hipovolemia em pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente naqueles que recebem diuréticos.^{54,55} Dada a propriedade da solução salina hipertônica de aumentar a volemia durante estados de choque hipovolêmico, é de se supor que seu uso em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada possa prevenir ou atenuar a ocorrência de episódios de hipovolemia associada à terapia diurética.⁶² Além disso, a melhora na perfusão renal poderia contribuir para a manutenção da taxa de filtração glomerular, tendo em vista o fato da solução salina hipertônica possuir ação vasodilatador renal^{69,70} e ação inotrópica positiva.⁷¹

De maneira similar, a solução salina hipertônica atenuou o dano tubular, conforme indicado pelo aumento da expressão urinária de transportadores tubulares localizados em diferentes porções do néfron. O aumento da expressão de transportadores tem sido proposto como marcador de melhora da função tubular tanto em pacientes com insuficiência cardíaca⁷² como em outras condições clínicas.⁷³ Diferentes mecanismos

podem explicar o efeito da solução salina hipertônica sobre a expressão destas proteínas. Primeiramente, o próprio incremento na taxa de filtração glomerular pode modificar o volume e o conteúdo do ultrafiltrado tubular renal, modulando por sua vez a função das células tubulares. Além disso, a melhora da perfusão renal é capaz de influenciar na função de células tubulares renais, como demonstrado por modelos de isquemia renal.⁷⁴ Finalmente, nos parece lícito supor que mudanças na ativação neurohumoral possam ter influenciado a atividade de células tubulares renais; apesar de não termos encontrado mudança no padrão da atividade humoral, é provável que este achado negativo tenha sido influenciado pela grande variabilidade das dosagens hormonais, pelo limitado número de pacientes e pelo momento da coleta: todas as dosagens foram feitas 24 horas antes da intervenção e 24 horas após o fim da intervenção. Entretanto, a maioria dos efeitos observados com a infusão de solução salina hipertônica esteve presente durante os três dias de infusão, mas foi perdido após o término da infusão; é possível que se essas medidas tivessem sido realizadas mais precocemente, diferenças pudessem ter sido observadas. No melhor de nosso conhecimento, não há relatos anteriores sobre a influência de intervenções terapêuticas sobre a expressão transportadores tubulares renais em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.

Em nosso estudo os níveis de NGAL não diferiram significativamente entre os grupos; a NGAL é um marcador muito precoce de dano tubular que pode estar aumentado em doentes com insuficiência renal aguda e crônica,^{75,76} assim como em pacientes com insuficiência cardíaca.¹⁹

Possivelmente, a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos tenha sido decorrente do limitado número de pacientes estudados.

Não encontramos também mudanças significativas no grau de ativação inflamatória em quaisquer dos grupos estudados. Efeitos imunomoduladores da solução salina hipertônica foram descritos em outras condições clínicas^{77,78} e incluem a modulação da ativação de neutrófilos,¹⁴ macrófagos, ativação de células T, redução da produção de TNF-alfa, aumento de citocinas anti-inflamatórias, modulação da apoptose, e influência na transcrição, expressão funcional e de proteínas de genes relacionados à metaloproteases de matriz. Da mesma forma que o ocorrido com a avaliação humoral, é possível que este achado negativo tenha sido influenciado pela grande variabilidade das medidas, limitado número de pacientes e pelo momento da coleta.

Dadas as características do método utilizado neste estudo, acreditamos ser de valor revisão de determinados aspectos da metodologia, com o intuito de salientar aspectos importantes da análise empreendida e focalizar limitações desta pesquisa.

O presente estudo é um ensaio clínico, desenho que tem sido empregado em grande parte das pesquisas cujo objetivo é a avaliação de intervenções terapêuticas em pacientes.⁷⁹ Ensaios clínicos tem como característica fundamental o segmento prospectivo de indivíduos divididos aleatoriamente em grupos de intervenção; a aleatoriedade da alocação nos grupos de tratamento visa a homogeneizá-los para tanto para variáveis conhecidas como para variáveis desconhecidas. Além disso, o fato de os

indivíduos, pesquisadores e equipe de cuidados desconhecerem a randomização, alocação e a intervenção recebida pelos indivíduos constitui importante ferramenta para a diminuição da possibilidade de viés.

Para a validação científica de uma intervenção médica, ensaios clínicos são empregados em diferentes fases. Classicamente 4 etapas são reconhecidas e dependem do número de indivíduos estudados, tipo de indivíduos incluídos (pacientes ou voluntários saudáveis), presença de grupo controle e desfecho analisado (curva dose-resposta, segurança ou eficácia). O presente estudo apresenta características tanto de ensaio clínico fase I – limitado número de participantes, como de fase II – inclusão de pacientes, presença de grupo controle e análise de desfecho para eficácia de tratamento.

Ensaio clínicos empregam critérios estritos e rigorosos para inclusão de pacientes, o que visa a garantir consistência do estudo e validade interna dos resultados; entretanto, tal medida pode selecionar doentes de gravidade diferente daquela encontrada na prática médica, ou ainda com determinadas características capazes de influenciar nos resultados e nas interpretações estabelecidas a partir deles. No nosso caso, foram incluídos pacientes com características clínicas indicativas de doença com grande gravidade: elevada proporção de doentes com cardiopatia isquêmica e doença de Chagas (condições com prognóstico reconhecidamente pior em comparação a outras cardiopatias),⁸⁰ presença de ascite em cerca de metade dos pacientes, baixa fração de ejeção, nível elevado do peptídeo natriurético tipo B, elevação da creatinina sérica e alta proporção de pacientes sob uso de dobutamina.

Portanto, a extrapolação dos nossos resultados para pacientes em condição clínica diversa da por nós estudada deve ser feita com cautela.

Em ensaios clínicos recomenda-se estimativa do número de pacientes a ser estudado levando-se em consideração a chance de erro das medidas e o poder para detectar diferenças;⁸³ do ponto de vista conceitual a estimativa do tamanho da amostra é, fundamentalmente, uma expectativa de resultados atribuída *a priori* e baseada em extrapolação de dados obtidos em condições diferentes das estudadas. No nosso caso, a amostra inicial foi estimada em 50 pacientes e tomou como fundamento a variação da creatinina encontrada em estudo anterior. É de se notar que a estimativa da amostra considerou a creatinina como variável contínua e não categórica, como utilizada para o desfecho primário. Esta diferença de avaliação se deu pela indisponibilidade da informação no momento do cálculo.

O estudo foi interrompido antes da inclusão do número total de pacientes, pois o desfecho primário foi precocemente atingido. Tal conduta é difundida no meio científico e aceita para ensaios clínicos,⁸¹ apesar de não ser isenta de implicações. A principal delas é possibilidade de perda de poder ($1 - \text{erro } \beta$) para se identificar diferenças; análise *a posteriori* desta pesquisa com os 22 pacientes, distribuídos assimetricamente entre grupos intervenção e controle (proporção 2:1), com erro alfa de 0,05, e proporção de eventos no grupo controle de 0,5 e proporção de eventos no grupo intervenção de 0,1 mostra que a probabilidade (poder) de rejeição da hipótese nula (proporção de eventos igual para os dois grupos) é de 71,7%. Para estudos em fase III recomenda-se que o poder do estudo seja de ao

menos 80%; por se tratar de estudo com características de fases I e II, consideramos o poder de 71,7% como aceitável para os desfechos que analisamos. Finalmente, deve-se considerar que a interrupção precoce de um estudo com limitado número de pacientes pode não permitir que randomização torne homogêneos os grupos comparados. No nosso caso, os grupos foram diferentes em relação à idade e à distribuição do gênero.

No que se refere à ocorrência de eventos, vale salientar a importância da definição do desfecho estudado – no nosso caso, definido por elevação igual ou superior a 0,3 mg/dl na creatinina sérica. Este parâmetro foi utilizado, por ser a menor variação da creatinina sérica para a qual se pôde demonstrar valor prognóstico.^{23,24} Ademais, esta mesma definição tem sido utilizada em outros estudos nesta área,⁴ bem como pelo escore de disfunção renal proposto pelo “Acute Kidney Disease Network” (AKIN).⁸²

A intervenção feita no presente estudo esteve centrada na infusão de solução salina em associação a furosemida. Deve-se observar que a dose de furosemida foi variável e teve como alvo terapêutico a perda de cerca de 500 g a 1 kg de peso por dia. Não se julgou apropriada a utilização de dose padrão da furosemida dada a heterogeneidade de variáveis biométricas (peso e superfície corpórea) e grande variabilidade de apresentação clínica dos pacientes, incluindo função renal inicial, dose de furosemida usada previamente e presença de resistência à ação de diuréticos. Desta forma, a dose de furosemida esteve na dependência do julgamento clínico do pesquisador, que tomou como base do seu julgamento tanto a ocorrência das variáveis clínicas supracitadas, bem como a intensidade de perda de

peso. A propriedade científica desta atitude pôde ser demonstrada pela perda de peso dentro das bases pré-estabelecidas e de maneira similar nos dois grupos.

No que se refere às soluções empregadas, queremos lembrar que a tonicidade da solução de cloreto de sódio utilizada no grupo placebo foi de 0,9%, e considerou-se que a infusão de 100 ml desta solução durante 1 hora duas vezes ao dia tem efeito biológico desprezível ao longo de três dias, sendo, por isso, utilizada como placebo. No grupo intervenção a tonicidade da solução de cloreto de sódio foi de 7,5%. Estudos anteriores em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada utilizaram tonicidades inferiores e dependentes da natremia.⁸³ Entretanto, é de se salientar que os modelos experimentais com solução salina hipertônica, em grande parte produzidos no âmbito nacional, utilizaram a concentração de 7,5%, e os efeitos fisiológicos de outras concentrações são pouco conhecidos. Além disso, nas presentes circunstâncias o emprego da solução salina hipertônica não tem como objetivo a correção da natremia, mas sim o aproveitamento de seus efeitos sobre os sistemas cardiovascular e renal, em associação com diurético. Portanto, tomando por base os modelos de experimentação animal e a nossa experiência clínica inicial propusemos o uso de NaCl 7,5% para todos os pacientes, de maneira independente da natremia. Nossos resultados expandem o uso de soluções hipertônicas para um cenário mais amplo de pacientes com insuficiência cardíaca, mais próximo da corrente prática clínica, e indicam que os ajustes na tonicidade solução baseada em sódio sérico podem ser desnecessários.

Tomados em conjunto nossos resultados indicam que a solução salina hipertônica pode ser medida eficaz para prevenção de disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, sendo uma intervenção segura, de baixo custo, grande disponibilidade e com significativa contribuição nacional no seu desenvolvimento. Acreditamos que nossos achados dão fundamento para realização de ensaio clínico multicêntrico para testar os efeitos da solução salina hipertônica sobre o prognóstico de mais longo prazo em número maior de pacientes.

CONCLUSÕES

Os resultados desta investigação permitiram as seguintes conclusões:

1. A infusão de solução salina hipertônica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada reduziu o risco de disfunção renal a curto prazo.
2. A solução salina hipertônica influenciou a função renal por diferentes mecanismos:
 - a. atenuou a piora da função glomerular, medida pelos níveis séricos de creatinina e de cistatina c;
 - b. melhorou a função tubular renal, medida pela expressão urinária de transportadores tubulares renais.
3. A solução salina hipertônica potencializou o efeito diurético da furosemida.

ANEXOS

ANEXO I. Tabela descritiva das características clínicas dos pacientes - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação	Grupo	Sexo	Idade	Etiologia	Data da internação	Início do Protocolo	HAS	Diabetes	PAs	PAd	FC	BRE	Ascite
1	SSH	1	32	Chagas	29/05/2008	04/06/2008	não	não	80	60	80	não	sim
4	SSH	1	55	Chagas	30/06/2008	02/07/2008	não	não	90	70	61	não	sim
5	SSH	1	52	Chagas	29/07/2008	30/07/2008	não	não	90	60	65	não	sim
7	SSH	1	52	Chagas	04/08/2008	19/08/2008	não	não	100	60	65	não	sim
9	SSH	1	63	Isquêmico	04/11/2008	06/11/2008	sim	sim	100	60	70	não	não
12	SSH	1	46	Isquêmico	16/02/2009	18/02/2009	não	não	110	70	86	não	não
13	SSH	1	36	Hipertensiva	05/03/2009	06/03/2009	sim	não	120	70	80	não	não
14	SSH	1	41	Idiopatico	05/03/2009	06/03/2009	não	não	100	70	64	não	não
16	SSH	1	68	Isquêmico	18/05/2009	21/05/2009	sim	não	120	70	76	não	sim
17	SSH	1	65	Idiopatico	15/06/2009	16/06/2009	não	sim	100	60	60	não	não
19	SSH	1	63	Chagas	14/08/2009	15/08/2009	não	sim	110	70	64	não	sim
20	SSH	1	61	Alcool	18/08/2009	28/08/2009	não	não	100	60	64	não	sim
22	SSH	1	19	Miocardite	26/08/2009	23/09/2009	não	não	100	60	92	não	sim
23	SSH	1	56	Chagas	19/08/2009	23/09/2009	sim	sim	120	80	76	não	não
23	SSH	1	67	Isquêmico	21/10/2009	31/10/2009	sim	sim	140	90	68	não	não
26	SSH	1	54	Isquêmico	18/03/2010	19/03/2010	não	não	90	60	78	não	não
29	SSH	1	55	Alcool	20/05/2010	21/05/2010	sim	não	115	70	82	não	não
30	SSH	2	50	Hipertrófica	07/05/2010	21/05/2010	não	não	94	61	70	não	não
31	SSH	1	65	Isquêmico	01/06/2010	02/06/2010	não	não	100	60	78	não	sim
33	SSH	1	65	Idiopatico	17/11/2010	18/11/2010	não	não	85	60	70	não	não

NOTA: HAS=hipertensão arterial sistêmica; PAs=pressão arterial sistólica em mmHg; PAd=pressão arterial diastólica em mmHg; FC=frequência cardíaca em batimentos por minuto; BRE=bloqueio de ramo esquerdo; SSH=solução salina hipertônica

ANEXO I. Tabela descritiva das características clínicas dos pacientes - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação	Grupo	Marcapasso	CDI	Ressinc	FA	Beta-bloq	IECA/BRA	Digoxina	Hidral/Nitrato	Espiro	FEVE	DDVE
1	SSH	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	15	72
4	SSH	não	não	não	sim	não	sim	não	não	sim	22	67
5	SSH	não	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	não	15	91
7	SSH	não	não	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	14	76
9	SSH	sim	não	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	25	74
12	SSH	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	16	68
13	SSH	não	não	não	não	sim	sim	não	não	sim	23	91
14	SSH	sim	não	não	não	sim	não	não	sim	não	15	99
16	SSH	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	26	80
17	SSH	não	não	não	não	sim	não	não	sim	não	19	85
19	SSH	não	não	não	sim	sim	sim	não	sim	não	22	72
20	SSH	não	não	não	não	sim	não	sim	sim	não	20	64
22	SSH	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	16	82
23	SSH	sim	não	sim	sim	não	não	não	sim	não	15	62
23	SSH	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	30	56
26	SSH	não	não	não	sim	sim	sim	não	não	sim	20	71
29	SSH	sim	não	sim	não	sim	sim	não	sim	sim	22	85
30	SSH	não	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	não	25	45
31	SSH	não	não	não	sim	sim	não	não	sim	não	25	78
33	SSH	não	não	não	sim	sim	sim	sim	não	não	30	77

NOTA: SSH=solução salina hipertônica; CDI=cardiodesfibrilador implantável; ressinc= ressinchronizador; FA= fibrilação atrial; beta-bloq= beta-bloqueador; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA= bloqueador de receptor da angiotensina; hidral= hidralazina; espiro= espirolactona; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FEVD= fração de ejeção de ventrículo direito.

ANEXO I. Tabela descritiva das características clínicas dos pacientes - grupo placebo

Identificação	Grupo	Sexo	Idade	Etiologia	Data da internação	Início do Protocolo	HAS	Diabetes	PAs	PAd	FC	BRE	Ascite
2	Placebo	1	60	Chagas	03/06/2008	05/06/2008	não	não	100	70	80	não	não
6	Placebo	2	29	Hipertrofica	14/08/2008	16/08/2008	não	não	100	70	70	não	sim
8	Placebo	2	32	Chagas	18/08/2008	21/08/2008	não	não	100	60	100	sim	não
10	Placebo	1	55	Chagas	19/11/2008	29/11/2008	não	não	100	70	78	não	não
11	Placebo	2	31	Chagas	02/12/2008	04/12/2008	não	não	80	50	80	não	sim
15	Placebo	2	33	Periparto	05/05/2009	09/05/2009	não	não	100	60	110	não	sim
18	Placebo	1	39	Hipertensiva	16/07/2009	17/07/2009	sim	não	140	80	84	não	não
21	Placebo	1	27	Chagas	25/08/2009	28/08/2009	não	não	80	60	88	não	sim
24	Placebo	1	58	Isquêmico	09/03/2010	10/03/2010	sim	sim	90	50	78	não	sim
27	Placebo	1	55	Idiopatico	26/03/2010	29/03/2010	não	não	120	80	70	não	sim
28	Placebo	1	28	Idiopatico	05/04/2010	07/04/2010	não	não	100	60	100	não	sim
32	Placebo	2	51	Idiopatico	30/10/200	09/11/2010	não	não	90	60	96	não	não

NOTA: HAS= hipertensão arterial sistêmica; PAs= pressão arterial sistólica em mmHg; PAd= pressão arterial diastólica em mmHg; FC= frequência cardíaca em batimentos por minuto; BRE= bloqueio de ramo esquerdo; SSH= solução salina hipertônica

ANEXO I. Tabela descritiva das características clínicas dos pacientes - grupo placebo

Identificação	Grupo	Marcapasso	CDI	Ressinc	FA	Beta-bloq	IECA/BRA	Digoxina	Hidral/Nitrato	Espiro	FEVE	DDVE
2	Placebo	sim	não	não	sim	sim	sim	sim	não	não	20	63
6	Placebo	não	não	não	sim	sim	sim	sim	não	sim	15	73
8	Placebo	não	não	não	sim	sim	não	não	sim	sim	20	64
10	Placebo	não	não	não	não	sim	não	não	sim	não	16	79
11	Placebo	não	sim	não	não	sim	sim	não	não	sim	26	57
15	Placebo	não	não	não	não	sim	não	não	sim	sim	17	76
18	Placebo	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	20	65
21	Placebo	não	não	não	sim	sim	sim	não	não	sim	17	77
24	Placebo	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	20	65
27	Placebo	não	não	não	sim	sim	não	não	sim	não	22	69
28	Placebo	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	34	66
32	Placebo	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	14	69

NOTA: SSH= solução salina hipertônica; CDI= cardiodesfibrilador implantável; ressinc= ressinronizador= FA= fibrilação atrial; beta-bloq= beta-bloqueador; IECA= inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA= bloqueador de receptor da angiotensina; hidral= hidralazina; espiro= espironolactona; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FEVD= fração de ejeção de ventrículo direito.

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação	Na (mEq/L)					K (mEq/L)					Uréia (mg/dL)					Creat (mg/dL)				
	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
1	129	133	134	133	131	4,6	4,4	3,7	3,7	4,1	39	42	48	43	53	1,2	1,28	1,1	0,91	1,03
4	143	141	146	147	146	4,3	3,7	3,7	3,5	4,2	109	88	74	62	57	2,1	1,87	1,61	1,65	2,39
5	135	136	137	137	135	4,4	3,8	3,5	3,6	3,7	92	75	78	81	82	1,94	1,62	1,78	2,02	2,22
7	136	137	134	130	133	5,1	5,2	4,7	4,6	5	83	85	84	93	108	1,69	1,84	1,7	1,76	2,18
9	138	137	140	142	138	5,2	4,1	4,1	4,1	4,2	77	79	81	75	84	1,56	1,62	1,48	1,38	1,65
12	140	141	137	136	137	2,8	3,8	3,8	3,7	3,9	57	54	52	50	69	1,25	1,26	1,37	1,25	1,65
13	137	137	136	140	138	4,6	3,8	4	4	4,4	82	83	64	50	49	1,8	1,74	1,37	1,18	1,39
14	135	136	135	138	136	2,8	3,4	3,4	4,1	2,8	151	160	160	195	231	2,48	2,40	2,28	2,67	3,2
16	143	145	142	138	140	4,3	4,2	4,2	4,4	4,6	126	129	128	125	142	2,42	2,62	2,5	2,9	3,57
17	142	139	144	145	143	5,1	4,2	4,1	3,6	3,1	71	75	81	77	68	1,96	1,86	2,01	1,62	1,52
19	140	143	142	146	138	4,5	4,2	4,6	4,8	4,5	67	78	82	84	94	1,41	1,67	1,78	1,66	1,75
20	137	140	141	145	143	4,1	4,0	4,2	4,3	4	160	145	145	141	137	2,45	2,38	2,42	2,46	2,54
22	132	133	134	137	134	4,4	4,1	4,1	4,5	3,9	77	77	85	83	93	1,93	1,99	2,05	2,1	2,16
23	141	146	142	142	140	3,3	3,8	3,7	4,4	4,1	83	70	66	67	69	1,96	1,72	1,66	1,84	1,96
23	138	141	143	141	144	4,7	4,5	4,8	4,2	4,5	98	68	74	73	70	1,89	1,51	1,64	1,57	1,62
26	139	141	143	139	141	3,6	3,9	3,5	3,4	3,5	36	39	36	36	37	1,34	1,44	1,4	1,34	1,25
29	136	134	133	132	130	4,2	4,2	4,6	4,1	4,7	42	58	55	56	78	1,17	1,25	1,16	1,1	1,88
30	138	136	138	142	136	5	4,7	5,5	4,9	4,7	32	30	41	43	47	0,98	0,79	0,8	0,88	0,84
31	138	138	141	140	136	4,2	3,9	3,8	3,6	3,2	85	87	71	63	59	1,82	1,83	1,59	1,66	1,51
33	135	140	139	140	136	5,8	4,9	4,5	4,4	4,9	48	50	47	43	36	1	1,35	1,39	1,28	1,26

NOTA: Na= sódio sérico; K= potássio sérico; Creat=creatinina

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo placebo

Identificação	Na (mEq/L)					K (mEq/L)					Uréia (mg/dL)					Creat (mg/dL)				
	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia	dia
	dia 1	2	3	4	dia 5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
2	134	138	136	137	138	3,4	6,3	6,5	5	4,7	92	135	147	128	112	1,9	3,83	4,1	3,33	2,39
6	144	137	146	140	138	4,6	4,4	4	3,6	3,5	122	93	93	93	80	1,64	1,28	1,62	1,53	1,54
8	138	141	138	135	134	3,5	3,0	3,2	4	4,6	51	51	56	74	96	1,41	1,47	1,69	2,05	2,69
10	120	120	121	125	123	5,2	6,1	5,5	3,4	3,1	126	162	175	168	161	2,53	3,81	4,07	3,19	2,93
11	134	135	134	133	132	4	4,5	4,8	4,4	4,5	34	35	37	44	54	0,75	0,79	0,89	0,95	0,95
15	134	138	138	138	137	3,7	3,9	4,3	4,2	4	82	44	54	50	47	1,42	1,22	1,5	1,41	1,55
18	137	138	138	142	143	4,2	4,0	4,5	3,8	3,8	78	74	73	68	50	1,36	1,19	1,19	1,07	0,65
21	133	131	129	131	131	4,7	5,0	5,3	5	5	101	101	101	106	127	1,6	1,67	1,86	2,07	2,54
24	135	137	135	140	139	4,4	4,4	4,2	4,6	4,9	89	82	79	74	86	1,95	1,85	1,98	1,86	2,1
27	136	136	135	136	133	3,5	3,9	3,6	3,8	4,1	136	135	138	139	139	2,06	2,20	2,18	2,41	2,65
28	137	138	138	142	139	3,8	3,5	3,1	4,2	3,7	61	51	48	50	56	1,35	1,33	1,32	1,62	1,71
32	136	131	131	133	132	3,7	3,7	3,2	3,1	3,3	32	29	30	34	30	0,98	1,06	1,15	1,19	1,08

NOTA: Na= sódio sérico; K= potássio sérico; Creat=creatinina

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação		Peso (kg)					Diurese (ml)				
		dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
1	SSH	73,9	72,9	72,8	72,8	73,1	890	2020	2680	2420	2000
4	SSH	71,1	69	68,5	69,5	69	4000	3300	1070	1150	680
5	SSH	91	90,9	89,5	88,3	88,1	840	950	2440	2420	2400
7	SSH	67	67,2	67	64,5	65,4	1550	1500	3210	1450	300
9	SSH	103,1	100,9	99,6	98,8	98,5	3560	3600	3050	2800	2400
12	SSH	66,5	66,6	65,8	64,8	64,4	650	1800	1700	1650	1030
13	SSH	119,2	119,2	117,4	114	115,9	600	2200	4800	5000	1100
14	SSH	116	114,3	115,3	114	115,2	1450	2400	2200	2000	1990
16	SSH	98,3	94,1	90	90	91	1800	4900	5200	2100	1400
17	SSH	75	74,3	74	73,4	70,9	2000	1600	1500	3500	2810
19	SSH	75,4	73,6	72,6	72,2	71,6	1780	1500	2800	2800	1500
20	SSH	81,6	81,2	80,5	80,2	80,8	1600	1550	1600	1200	1100
22	SSH	71	71	69,8	70	70,2	2000	2600	2400	2000	1800
23	SSH	86,1	85,4	86,2	86,5	85,6	3200	3200	2250	1800	1840
23	SSH	71,5	70	69,7	68,9	62,2	2700	3000	2400	2200	2000
26	SSH	79,3	78,1	77	75,4	74,8	600	2000	2700	1750	1600
29	SSH	110,6	108,7	108,6	108,2	108,2	2000	3000	2600	2200	2000
30	SSH	52,6	52,4	52,9	52	50,9	2000	1500	1000	2500	1100
31	SSH	97,9	97,8	95,5	95	94,9	1600	2000	5000	2400	2700
33	SSH	68,1	67,5	66,9	67,10	66,80	800	1100	1900	1000	1200

NOTA: SSH= solução salina hipertônica

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo placebo

Identificação		Peso (kg)					Diurese (ml)				
		dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
2	Placebo	73,7	75,7	77,8	76,6	71	870	140	250	2800	5400
6	Placebo	54,4	52,9	53,1	53	52,8	1000	2500	1150	2200	1750
8	Placebo	53,6	51,7	53,2	55,1	55,2	1390	3618	1300	650	1250
10	Placebo	74,9	74,9	77,7	76,9	76,4	500	520	2000	1700	1170
11	Placebo	57	56,9	55,9	54,8	54,2	1400	1400	2200	2200	2100
15	Placebo	75,5	72,9	72,5	70,8	68,4	1600	3500	2300	2450	4000
18	Placebo	138,6	135,7	135,7	134,5	133,2	1000	2700	3900	2500	3700
21	Placebo	52,1	52	52,2	51,4	49,8	900	1200	1100	1900	2200
24	Placebo	86,1	84,9	84,9	82,8	83	2400	2200	1800	1700	1250
27	Placebo	91,5	91,4	93,1	96,1	95,5	1600	600	700	600	700
28	Placebo	125,6	125,2	124,3	122,7	121,4	750	1200	1200	2700	1060
32	Placebo	65,3	64,7	63,1	59,3	55,3	1600	2400	2000	4800	2250

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação	Osmol (mOsm/kgH2O)					BNP (pg/ml)					Cist (ng/ml)					NGAL (ng/ml)				
	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
1	264	274	270	274	268	3532	3272	3696	4523	3805	1100	927	993	1105	1146	71,0	47,2	95,3	37,7	53,9
4	311	312	312	310	311	2166	1683	1683	2100	2288	1369	1502	1502	1529	1529	100,3	86,3	139,4	139,4	143,0
5	290	287	288	289	284	4420	2907	3201	3767	3755	1325	1348	1171	1379	1711	45,2	50,4	53,5	63,2	48,9
7	281	284	284	284	284	2028	2006	2406	1765	1932	1852	2002	1758	1853	2441	99,0	104,5	90,3	108,5	112,3
9	298	289	300	298	294	1027	849	879	919	913	1411	1304	1320	1470	1574	52,8	81,6	59,2	70,3	66,9
12	297	288	290	280	286	1033	1283	1210	1279	1374	1238	1114	953	1149	934	90,3	89,6	82,8	86,0	104,0
13	294	288	287	291	278	3195	1909	2024	1859	2322	1307	1565	1198	688	829	65,0	68,6	34,1	47,5	59,9
14	303	306	305	313	313	1655	2962	2103	3304	1296	1883	1166	1315	1355	1673	176,9	44,1	85,5	51,8	46,6
16	306	311	311	303	306	1339	1399	1535	1276	1237	2005	1877	1599	1652	2398	118,2	153,8	60,9	80,2	111,5
17	299	300	313	312	298	3353	3582	3052	3064	3574	1269	1877	796	1289	989	60,9	72,9	76,1	48,3	77,5
19	293	306	304	300	300	3731	3508	4698	3842	4059	1477	1534	1904	1873	1390	32,6	26,7	29,1	28,7	31,6
20	310	310	315	315	311	2283	2344	2169	2169	1728	2606	2038	1818	1818	1679	82,7	62,1	56,7	56,7	72,8
22	282	282	286	286	289	4911	4702	4853	4717	4823	974	1779	1215	1432	2076	73,9	77,8	62,6	58,4	49,5
23	303	300	302	299	310	1046	1032	957	1127	1026	1371	632	1521	1195	1424	49,3	37,6	65,0	55,3	67,1
23	299	297	317	312	307	2077	2077	1980	2288	2073	1032	1032	1467	1547	1592	27,4	27,4	46,9	33,2	47,4
26	282	286	294	286	295	2117	2336	2401	2401	1067	1510	1836	1676	1654	2052	91,7	49,3	41,5	75,7	56,0
29	290	285	286	284	280	116	73	16	67	59	1699	1679	1568	1668	2285	61,2	100,1	37,3	75,0	68,3
30	287	285	295	291	291	1280	1607	1675	1451	1133	1809	1492	1687	1721	1662	20,2	14,0	33,5	21,2	25,2
31	298	298	303	304	304	593	504	723	804	577	1867	1771	1806	1679	1750	57,1	40,3	41,3	40,3	50,9
33	289	292	294	289	285															

NOTA: Osmol= osmolaridade sérica; BNP= peptídeo natriurético tipo B; cist= cistatina C; NGAL= lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo placebo

Identificação	Osmol (mOsm/kgH2O)					BNP (pg/ml)					Cist (ng/ml)					NGAL (ng/ml)				
	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5
2	281	305	327	300	304	1219	716	1158	1387	1816	2025	2406	2513	2134	2035	51,1	75,0	79,9	61,7	53,2
6	303	297	306	299	300	1718	2569	2248	2457	1803	1702	1800	1416	1641	1743	77,3	83,3	79,6	62,5	73,9
8	287	287	291	291	289	1052	1446	1377	1194	1134	1480	1638	1610	1837	2120	83,9	49,1	51,7	70,1	87,8
10	263	274	285	279	276	4650	4562	5804	4967	4208	1661	1797	1788	1979	1604	110,2	150,2	218,8	207,5	244,2
11	282	287	285	284	278	609	659	861	715	615	827	827	934	1071	1141	47,9	47,9	31,4	25,6	39,8
15	286	277	279	280	279	2336	2113	2204	1377	1647	1259	1105	1132	915	1154	71,4	61,6	91,1	87,8	81,6
18	289	294	293	302	302	510	258	270	164	121	934	1380	1616	1752	727	76,3	69,8	53,0	56,3	46,7
21	290	284	289	295	289	2534	2868	2370	2392	2031	637	1702	1125	1500	1492	64,4	37,9	58,2	90,3	80,0
24	294	292	295	295	300	574	576	594	685	682	1627	2055	2104	2018	2402	107,9	88,0	111,0	116,8	148,5
27	307	307	299	298	294	443	776	515	754	836	2317	3115	2532	2501	2541	136,9	114,8	121,1	127,2	108,8
28	290	282	280	280	292	1995	1956	1639	1639	1384	1510	1218	1424	1424	1818	63,3	70,3	62,4	62,4	59,0
32	271	276	281	275	268															

NOTA: Osmol= osmolaridade sérica; BNP= peptídeo natriurético tipo B; cist= cistatina C; NGAL= lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo solução salina hipertônica (SSH)

Identificação	Renina (ng/ml)		Aldosterona (ng/dl)		ADH (pmol/L)		Angiotensina (pmol/L)		Interleucina 6 (pg/ml)		TNF alfa (pg/ml)	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	28,3	38,3	43,4	54,3	2,7	2,7	33,1	76,2	2,7	2,7	17,8	18,0
4	4,4	6,0	3,7	4,6	4,9	4,8	20,2	20,6	18,0	170,0	42,3	50,7
5	31,2	20,9	7,7	10,3	2,4	2,9	22,3	25,8	11,3	7,4	39,8	37,6
7	32,9	29,6	13,1	9,5	2,2	1,9	38,2	37,0	11,6	13,6	51,6	50,2
9	35,4	8,9	11,7	11,4	3,5	4,9	51,5	45,9	26,5	14,0	13,9	14,6
12	20,6	35,1	3,0	19,7	2,9	2,2	29,5	45,6	32,4	23,5	13,6	11,5
13	1,6	1,0	10,5	12,2	4,0	3,2	16,8	15,0	17,8	24,7	6,5	5,7
14	52,7	63,8	52,4	128,6	3,1	12,8	97,4	43,1	17,1	34,1	20,8	26,3
16	55,9	28,6	4,9	17,1	1,9	2,2	21,7	23,4	4,7	10,4	27,7	31,1
17	16,2	13,7	24,3	12,5	3,1	2,9	44,9	54,6	8,9	21,2	16,5	13,7
19	14,9	1,7	3,0	2,8	1,9	2,0	11,0	13,0	32,2	27,3	16,0	13,8
20	6,9	7,0	11,9	12,0	2,8	2,5	25,6	28,0	24,5	30,3	19,1	20,3
22	73,3	160,2	68,4	39,7	1,9	2,6	130,7	149	25,8	27,0	14,1	12,5
23	5,4	13,9	17,2	43,9	4,7	5,2	13,4	37,9	20,1	43,3	46,2	49,1
23	7,4	3,0	9,7	2,9	1,9	5,1	9,4	5,7	17,4	23,6	14,7	11,8
26	0,2	0,15	2,8	2,8	1,9	1,9	25,7	28,2	14,2	61,9	16,9	20,9
29	105,8	103,2	10,0	12,1	1,9	1,9	68,5	51,0	4,2	5,1	11,7	16,7
30	28,6	5,6	2,8	2,8	1,9	2,6	7,6	5,6	7,2	5,8	9,2	10,5
31	2,7	6,7	5,0	6,6	1,9	1,9	9,4	13,9	11,6	28,0	13,1	13,6
33												

NOTA: ADH= hormônio anti-diurético; TNF= fator de necrose tumoral alfa

ANEXO II. Descrição das variáveis estudadas ao longo do protocolo - grupo placebo

Identificação	Renina (ng/ml)		Aldosterona (ng/dl)		ADH (pmol/L)		Angiotensina (pmol/L)		Interleucina 6 (pg/ml)		TNF alfa (pg/ml)	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
2	40,3	19,3	3,3	2,8	2,2	3,3	69,5	71,5	26,4	22,3	56,5	61,5
6	42,6	45,1	6,2	8,3	2,7	3,2	41,2	81,7	12,9	12,8	12,7	13,2
8	24,7	50,8	89,6	137,4	3,9	7,3	32,0	49,2	35,5	26,6	36,0	43,0
10	125,1	60,2	252,0	91,9	8,2	3,6	>150	>150	63,9	545,0	49,4	62,6
11	52,2	17,8	4,1	6,3	3,4	2,1	84,1	31,2	13,7	8,6	38,5	39,2
15	5,4	2,1	9,7	3,1	1,9	1,9	9,0	5,2	57,7	36,4	20,5	15,8
18	0,4	1,5	8,6	6,9	3,1	2,4	8,9	8,6	167,0	22,9	14,6	11,1
21	22,7	26,8	7,0	7,6	2,0	1,9	60,1	64,6	12,1	12,3	34,4	30,3
24	17,9	23,8	12,3	16,9	2,6	2,1	13,8	13,8	9,8	9,5	16,1	18,5
27	35,2	30,7	41,6	79,9	2,8	2,5	75,6	119,0	32,6	32,6	23,2	22,7
28	32,9	20,7	18,3	2,8	1,9	1,9	37,6	17,2	20,7	24,0	13,4	15,9

NOTA: ADH= hormônio anti-diurético; TNF= fator de necrose tumoral alfa

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 20. Disponível em: www.datasus.gov.br.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
3. Witteles RM, Kao D, Christopherson D, Matsuda K, Vagelos RH, Schreiber D, Fowler MB. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1835-40.
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
5. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM; OPTIME-CHF Investigators.

Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.

6. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
7. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.
8. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Hennen J. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
9. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 2005;11:200-5.
10. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated

heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.

11. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006;12:257-62.
12. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74.
13. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Wang Y, Young JB, Krumholz HM. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147:331-8.
14. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, 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* 2004;43:61-7.
15. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, Horwitz RI. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients \geq 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110-3.

16. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
17. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009;95:181-9.
18. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and **AKIN**--time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
19. 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 function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.
20. Cominck M, Ishani A. Renal biomarkers of kidney injury in cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Resp* 2011; 8:99-105.
21. Brunton L, Chabner B, Kollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. Nova Iorque: The MacGraw-Hill Companies, Inc, 2011.
22. van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, Knepper MA. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. *Kidney Int* 2011 [Epub ahead of print].
23. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.

24. Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Sund R, Harjola VP; FINN-AKVA study group. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791-8.
25. Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, De Paola L, Buemi A, Lacquaniti A, Nicocia G, Lombardi L, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3398-403.
26. Malyszko J, Tesar V, Macdougall IC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and hepcidin: what do they have in common and is there a potential interaction? *Kidney Blood Press Res* 2010;33:157-65.
27. Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999;31:433-41.
28. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:49-54.
29. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:13368-73.

30. Wubbolts R, Leckie RS, Veenhuizen PT, Schwarzmann G, Möbius W, Hoernschemeyer J, Slot JW, Geuze HJ, Stoorvogel W. Proteomic and biochemical analyses of human B cell-derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem* 2003;278:10963-72.
31. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
32. Höcherl K, Schmidt C, Kurt B, Bucher M. Inhibition of NF-kappaB ameliorates sepsis-induced downregulation of aquaporin-2/V2 receptor expression and acute renal failure in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F196-204.
33. Andrade L, Rodrigues AC Jr, Sanches TR, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F586-92.
34. Mentz RJ, Lewis EF. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Cardiol Clin* 2011;29:301-14.
35. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:615-21.
36. Herrler T, Tischer A, Meyer A, Feiler S, Guba M, Nowak S, Rentsch M, Bartenstein P, Hacker M, Jauch KW. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:40-6.

37. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, Gehr TW, Sica DA. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999;47:1000-3.
38. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981;70:227-33.
39. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 1982;196:594-7.
40. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
41. Schrier RW, De Wardener HE. Tubular reabsorption of sodium ion: influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 1971;285:1231-43.
42. Berl T, Henrich WL, Erickson AL, Schrier RW. Prostaglandins in the beta-adrenergic and baroreceptor-mediated secretion of renin. *Am J Physiol* 1979;236:F472-7.
43. Castrop H, Schweda F, Mizel D, Huang Y, Briggs J, Kurtz A, Schnermann J. Permissive role of nitric oxide in macula densa control of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F848-57.
44. Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1901-8.

45. Feigenbaum MS, Welsch MA, Mitchell M, Vincent K, Braith RW, Pepine CJ. Contracted plasma and blood volume in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 51–55.
46. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA; Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure (UNLOAD) Investigators. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;16:277-84.
47. Fellippe JJ de, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha e Silva M. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980;2:1002-4.
48. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980;239:H664-73 .
49. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988; 255:H629-37.
50. Mazzoni M, Borgstron P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990;31:407-18.

51. Crystal GJ, Gurevicius J, Kim SJ, Eckel PK, Ismail EF, Salem MR. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock* 1994;42:27-38.
52. Maningas P. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med* 1987;15:1121-6.
53. Kreimeier U, Bruckner U, Niemczyk S, Messmer K. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: Effect on regional blood flow. *Circ Shock* 1990;32:83-99.
54. Rocha-e-Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V, Loppnow L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ Shock* 1986;19:165-75.
55. Ing RD, Nazeeri MN, Zeldes S, Dulchavsky SA, Diebel LN. Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg* 1994; 60:507-8.
56. Kien ND, Kramer GC. Cardiac performance following hypertonic saline. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:2245-8.
57. Goertz AW, Mehl T, Lindner KH, Rockemann MG, Schirmer U, Schwilk B et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995;82:1389-95.

58. Rocha-e-Silva M, Figueiredo LFP. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics* 2005;60:159-172.
59. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. Cardiorespiratory responses to hypertonic saline solution in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1991;51:610-5.
60. Oliveira SA, Bueno RM, Souza JM Senra DF, Rocha e Silva M. Effects of hypertonic saline dextran on the postoperative evolution of Jehovah's Witness patients submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Shock* 1995 3:391-4.
61. Ramires JAF, Serrano CV, César LAM, Velasco IT, Rocha e Silva saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction. *Circ Shock* 1992;37:220-5.
62. Sidi A, Muehlschlegel JD, Kirby DS, Kirby RR, Lobato EB. Treating ischemic left ventricular dysfunction with hypertonic saline administered after coronary occlusion in pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:400-5.
63. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D, Corrao S, Di Sciacca R, Scaglione R, Caruso C, Licata G. Changes in natriuretic peptide and cytokine plasma levels in patients with heart failure, after treatment with high dose of furosemide plus hypertonic saline solution (HSS) and after a saline loading. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:372-9.
64. Issa VS, Bacal F, Mangini S, Carneiro RM, Azevedo CH, Chizzola PR, Ferreira SM, Bocchi EA. Hypertonic saline solution for renal

failure prevention in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:251-5.

65. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459
66. McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6
67. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiog* 2005;18:1440-63.
68. 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; 93:1-71.

69. Gazitua S, Scott JB, Chou CC, Haddy FJ. Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Am J Physiol* 1969; 217:1216-23.
70. Funayama H, Nakamura T, Saito T, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* 2004;66:1387-92.
71. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA, Oliveira MA. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 1987;253: H751-62.
72. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-93
73. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramakers M, Houillier P, et al. 2003. Urinary measurement of Na⁺/H⁺exchanger isoform 3 (NHE3) protein as newmarker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003;42:497-506.
74. Nishiki T, Kitada H, Okabe Y, Miura Y, Kurihara K, Kawanami S, Tanaka M. Effect of milrinone on ischemia-reperfusion injury in the rat kidney. *Tranplant Proc* 2011;43:1489-94.
75. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227-34.

76. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610-21.
77. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg* 2006; 243: 47-57.
78. Junger WG, Coimbra R, Liu FC, et al. Hypertonic saline resuscitation. A tool to modulate immune function in trauma patients. *Shock* 1997; 8: 235-41.
79. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: the essentials. 4th ed. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
80. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, Souza GE, Bacal F, Bocchi EA. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:82-8.
81. SCT Working Group on Data Monitoring, Dixon DO, Freedman RS, Herson J, Hughes M, Kim K, Silverman MH, Tangen CM. Guidelines for data and safety monitoring for clinical trials not requiring traditional data monitoring committees. *Clin Trials* 2006;3:314-9.
82. Ricci Z, Ronco C. Year in review 2008: Critical Care--nephrology. *Crit Care* 2009;13:227.

83. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1997-2003.