

O Efeito da Administração Precoce de Solução Salina Hipertônica na Insuficiência Cardíaca Descompensada Aguda

The Effect of Early Administration of Hypertonic Saline Solution in Acute Decompensated Heart Failure

Tugce Colluoglu,¹ Tuğba Kapanşahin,¹ Melahat Hicran Aksu,¹ Orhan Önalın,¹ Yeşim Akin¹

Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Karabük – Turquia

Resumo

Fundamento: Não houve evidência científica sobre o tratamento inicial com solução salina hipertônica (SSH) na insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD).

Objetivos: Este estudo avaliou o impacto do uso de SSH junto com um diurético de alça (DA) como o primeiro tratamento diurético para ICAD, com foco na função renal, níveis de eletrólitos e resultados clínicos.

Métodos: Neste estudo retrospectivo de caso-controle, 171 pacientes adultos (93 mulheres/78 homens) com ICAD foram incluídos entre 1º de janeiro de 2022 e 31 de dezembro de 2022. Os pacientes foram alocados em dois grupos: combinação inicial de SSH+DA e DA padronizada. O desfecho primário foi piora da função renal (PFR). A hospitalização por IC e a mortalidade por todas as causas foram avaliadas durante 6 meses de acompanhamento. O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.

Resultados: Os grupos exibiram semelhanças nas características basais. Diurese significativamente maior no 1º dia (3975 [3000-5150] vs. 2583 [2000-3250], $p=0,001$) e natriurese na 2ª hora (116,00 [82,75-126,00] vs. 131,75-140,00] vs. 94,00-103,25] vs. 99,00 [96,00-103,00], $p=0,295$), TFG (48,50 [29,75-72,50] vs. 50,00[35,50-63,50], $p=0,616$) e creatinina (1,20 [0,90-1,70] vs. 1,20 [1,00-1,50], $p=0,218$) permaneceu estável no grupo SSH combinado inicial quando comparado ao grupo DA padronizado (Cl-: 102,00[99,00-106,00] vs. 98,00[95,00-103,00], $p=0,001$, TFGe: 56,00 [41,00-71,00] vs. 55,00[35,00-71,00], $p=0,050$, creatinina: 1,10[0,90-1,40] vs. 1,20 [0,90-1,70], $p=0,009$). A piora da função renal (16,1% vs. 35,5%, $p = 0,007$) e o tempo de internação hospitalar (4 dias [3-7] vs. 5 dias [4-7], $p = 0,004$) foram menores na combinação inicial SSH+DA em comparação com o DA padronizado. A mortalidade hospitalar, a hospitalização por IC e a mortalidade por todas as causas foram semelhantes entre os dois grupos.

Conclusão: SSH como terapia inicial, quando combinada com DA, pode proporcionar uma diurese segura e eficaz sem prejudicar a função renal na ICAD. Portanto, a SSH pode levar a um menor tempo de internação hospitalar para esses pacientes.

Palavras-chave: Solução Salina Hipertônica; Testes de Função Renal; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Background: There was no scientific evidence about the initial treatment of hypertonic saline solution (HSS) in acutely decompensated heart failure (ADHF).

Objectives: This study assessed the impact of using HSS along with a loop diuretic (LD) as the first diuretic treatment for ADHF, focusing on renal function, electrolyte levels, and clinical outcomes.

Methods: In this retrospective case-control study, 171 adult patients (93 females/78 males) with ADHF were included between January 1, 2022, and December 31, 2022. Patients were allocated into two groups: upfront combo HSS+LD and standardized LD. The primary endpoint was worsening renal function (WRF). Hospitalization for HF and all-cause mortality were evaluated during 6 months of follow-up. The significance level adopted in the statistical analysis was 5%.

Results: The groups exhibited similarities in baseline characteristics. A significantly higher diuresis on the 1st day (3975 [3000-5150] vs. 2583 [2000-3250], $p=0,001$) and natriuresis on the 2nd hour (116.00 [82.75-126.00] vs. 68.50 [54.00-89.75], $p=0,001$) in the initial upfront combo HSS+LD were found in comparison with the standardized LD. When compared to the standardized LD, the utilization of HSS led to

Correspondência: Tugce Colluoglu •

Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Karabük – Turquia

E-mail: incitugcecolluoglu@karabuk.edu.tr

Artigo recebido em 11/12/2023, revisado em 27/02/2024, aceito em 13/03/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

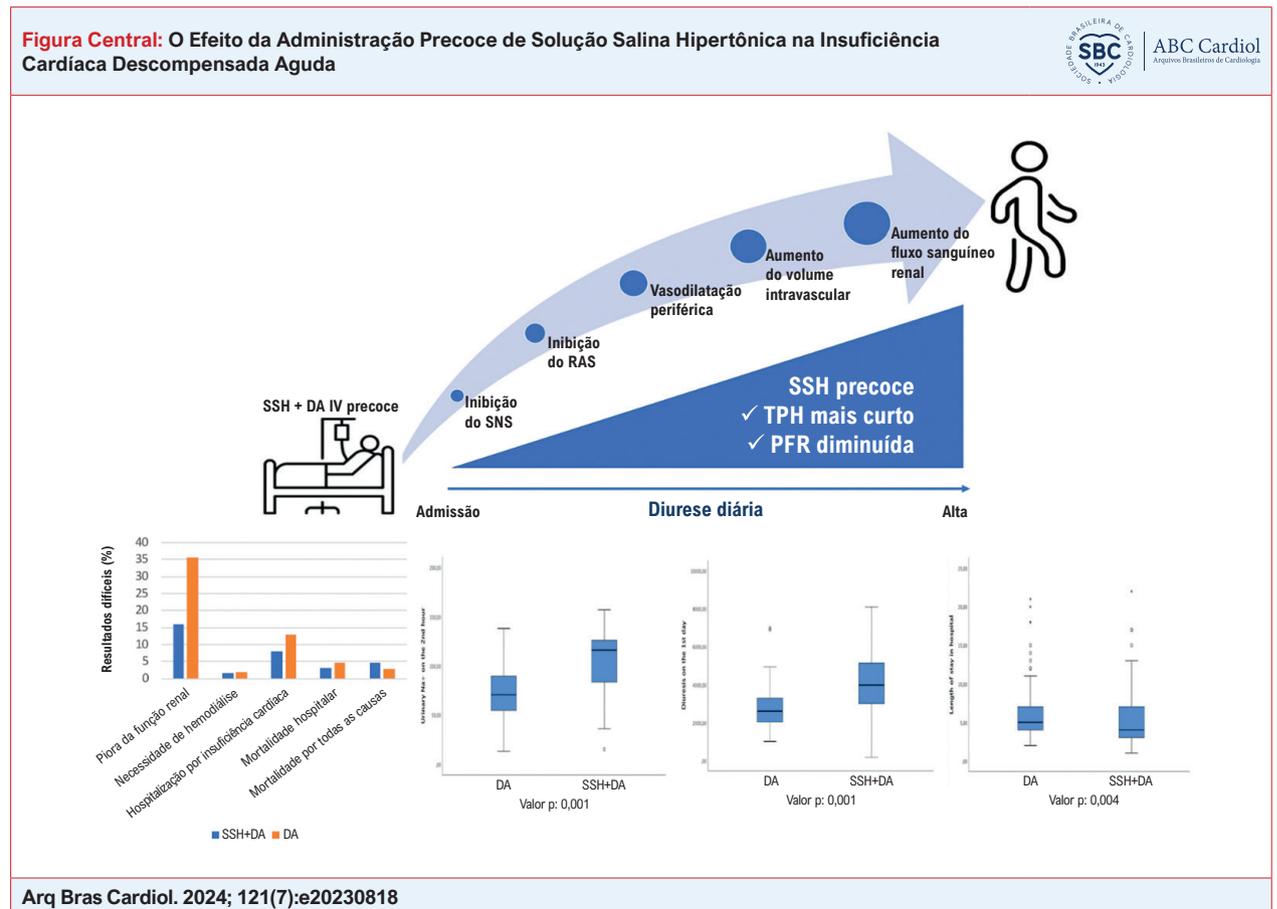
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230818>

an increase in serum Na⁺ (137.00 [131.75-140.00] vs. 140.00 [136.00-142.25], p=0.001 for upfront combo HSS, 139.00 [137.00-141.00] vs. 139.00 [136.00-140.00], p=.0470 for standardized LD), while chloride (99.00 [94.00-103.25] vs. 99.00[96.00-103.00], p=0.295), GFR (48.50 [29.75-72.50] vs. 50.00 [35.50-63.50], p=0.616), and creatinine (1.20 [0.90-1.70] vs. 1.20 [1.00-1.50], p=0.218) remained stable in the upfront combo HSS group when compared to standardized LD group (Cl: 102.00 [99.00-106.00] vs. 98.00 [95.00-103.00], p=0.001, eGFR: 56.00 [41.00-71.00] vs. 55.00 [35.00-71.00], p=0.050, creatinine:1.10 [0.90-1.40] vs. 1.20 [0.90-1.70], p=0.009). Worsening renal function (16.1% vs 35.5%, p=0.007), and length of stay in the hospital (4 days [3-7] vs. 5 days [4-7], p=0.004) were lower in the upfront combo HSS+LD in comparison with the standardized LD. In-hospital mortality, hospitalization for HF, and all-cause mortality were similar between the two groups.

Conclusion: HSS as an initial therapy, when combined with LD, may provide a safe and effective diuresis without impairing renal function in ADHF. Therefore, HSS may lead to a shorter length of stay in the hospital for these patients.

Keywords: Hypertonic Saline Solution; Kidney Function Tests; Heart Failure.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(7):e20230818

SSH: solução salina hipertônica DA: Diuréticos de alça SNS: sistema nervoso simpático SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona TPH: Tempo de permanência no hospital PFR: Piora da função renal.

Introdução

O agravamento da insuficiência cardíaca (AIC) está associado ao aumento da mortalidade e morbidade, contribuindo para uma carga econômica significativa para a sociedade. Esses episódios são o principal fator por trás da hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), principalmente devido ao agravamento da congestão que requer diuréticos intravenosos (IV).¹ As diretrizes atuais para IC recomendam um regime diurético escalonado que inclui a administração

de IV diuréticos de alça como terapia de primeira linha para agravamento da congestão. No entanto, com IV apenas com diuréticos de alça, o tempo necessário para atingir a descongestão ideal é estendido, resultando em muitos pacientes com IC recebendo alta com congestão residual. A presença de congestão residual está ligada a desfechos desfavoráveis e readmissão precoce.^{2,3} É digno de nota que os diuréticos do túbulo proximal estão sendo testados para melhorar a terapia descongestiva além do tratamento padrão

baseado em diuréticos de alça, incluindo acetazolamida e inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose.³⁻⁶

Na literatura, NaCl oral ou solução salina hipertônica (SSH) IV de NaCl a 3% tem sido usada para melhorar a resposta diurética em pacientes com IC refratária e agudamente descompensada com perfil seguro. A produção de urina e a perda de peso aumentaram significativamente com a administração de SSH e altas doses IV de diurético de alça nesta população.⁷⁻⁹ No entanto, os estudos acima mencionados avaliaram o efeito do SSH como uma opção de resgate entre pacientes com IC refratária e agudamente descompensada.^{7,9-11} O efeito da administração inicial de SSH como parte de um regime diurético inicial tem sido pouco estudado na IC agudamente descompensada.¹² À medida que examinamos o corpo de literatura existente, torna-se evidente que existe uma lacuna na investigação do benefício potencial da administração proativa de SSH, em oposição à sua utilização convencional como intervenção de resgate, particularmente após a publicação de ensaios significativos que ligaram o seu uso com um regime diurético combinado como terapia inicial na insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD). Portanto, pretendemos avaliar se a adição inicial de SSH à terapia padronizada com diurético de alça IV entre pacientes com IC agudamente descompensada melhoraria a resposta diurética, o descongestionamento bem-sucedido, o tempo de internação hospitalar e desfechos difíceis com segurança.

Desenho do estudo e população do estudo

Este estudo foi conduzido como um estudo retrospectivo de caso-controle. O protocolo do estudo foi aprovado e conduzido seguindo o número de aprovação 2023/1294 do Comitê de Ética para Pesquisa Clínica Não Intervencionista da Universidade Karabuk. As Diretrizes STROBE para estudos de caso-controle e uma lista de verificação foram utilizadas na preparação deste manuscrito.¹³ O estudo foi realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque.

Cálculo do tamanho da amostra

De acordo com a Fórmula Kelsey, 111 (43/68) pacientes são necessários para uma potência de 80%, e determinamos uma redução de risco relativo de 70% no desfecho primário com a terapia com SSH com base no ensaio de Issa et al.^{12,14}

Coleção de dados

Identificamos todos os pacientes em toda a faixa de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) hospitalizados com diversas causas cardíacas entre 1º de janeiro de 2022 e 31 de dezembro de 2022, na unidade de terapia intensiva coronariana do Hospital Universitário de Karabuk, a partir dos registros médicos eletrônicos do hospital (n=1263). Os critérios de inclusão foram evidências de IC agudamente descompensada, confirmada pelos níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B (BNP) (≥ 100 pg/mL), achados de congestão na ecocardiografia e radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax. Pacientes que receberam SSH como tratamento de resgate que não o receberam no

primeiro dia (n=38), pacientes que receberam tratamento IV com diuréticos de alça como um protocolo de estudo fora do definido (n=30), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≤ 20 mL/min/1,73m² (n=102), pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg (n=43) ou sinais de hipoperfusão definida pelos níveis de lactato ≥ 2 mmol/L (n=24), hipernatremia (Na⁺ ≥ 145 mEq/L) (n=44), edema pulmonar agudo (n=121), síndrome coronariana aguda (n=455), eventos arrítmicos (n=59) e doença valvular primária (n=176) não foram incluídos. Portanto, este estudo incluiu 171 pacientes com IC agudamente descompensada. O grupo controle consistiu em 108 pacientes escolhidos consecutivamente, de mesma idade e sexo. O grupo de controle consistiu em 108 pacientes escolhidos consecutivamente, de mesma idade e sexo, cujos diuréticos foram administrados apenas como diuréticos de alça IV em bolus (Figura 1).

Variáveis como idade, sexo, comorbidades, terapia médica prescrita por diretrizes para insuficiência cardíaca, diuréticos de alça prescritos, data de internação, tempo de permanência no hospital, estado de hemodiálise e data do óbito foram relatadas. Variáveis laboratoriais, incluindo testes de função renal (nitrogênio na urina, creatinina [Cr], TFGe), BNP, estado eletrolítico (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺), Na⁺ urinário na 2ª hora, hemoglobina e hematócrito (Htc), foram obtidos do banco de dados de prontuários eletrônicos do hospital. O peso corporal e o débito urinário diário foram obtidos a partir do relatório do exame físico diário. A doença renal crônica (DRC) foi definida como uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de < 60 mL/min/1,73m² calculada por pelo menos 3 meses.¹⁵ O tempo de permanência no hospital foi obtido no banco de dados eletrônico de saúde do hospital. Os dados sobre mortes foram obtidos do Sistema Turco de Notificação de Óbitos.

Protocolo de solução salina diurética e hipertônica

Os diuréticos de alça intravenosos foram administrados com o dobro da dose dos diuréticos domiciliares, de acordo com a Diretriz 2022 da AHA/ACC/HFSA para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca.¹⁶ O grupo caso foi composto por 63 pacientes que receberam 150 mL de SSH durante 30 minutos (300 mL/h) duas vezes ao dia, desde o primeiro dia de internação até a alta.⁷

A medição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados com o Philips EPIQ-7C Ultrasound System for Cardiology (Andover, EUA) com sonda X5-1 tanto na admissão quanto na alta. Todos os dados ecocardiográficos foram armazenados para análise offline. A FEVE foi medida pelo método de Simpson biplano modificado.

A definição de resultados e parâmetros de segurança

O desfecho primário foi a piora da função renal, que foi definida como um aumento no nível de creatinina plasmática de $\geq 0,3$ mg/dL durante a estratégia de tratamento diurético.¹⁷ Os desfechos secundários foram a necessidade de hemodiálise, descongestão bem-sucedida, tempo de internação hospitalar, hospitalização por IC e mortalidade

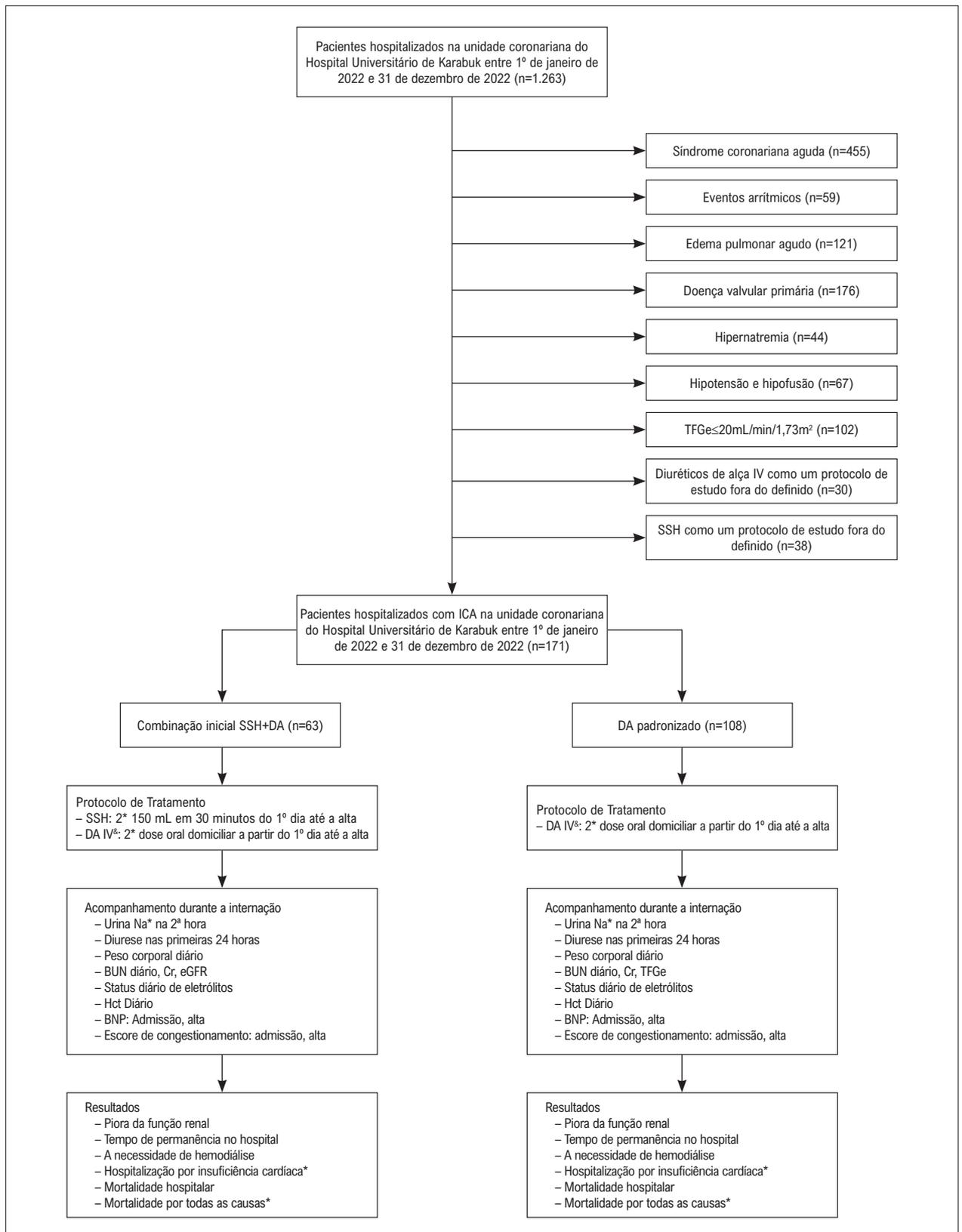


Figura 1 – Fluxograma. & Em casos de resposta inadequada a diuréticos de alça IV, a dose de diuréticos de alça IV é aumentada duas vezes. *: A hospitalização por insuficiência cardíaca e a mortalidade por todas as causas foram avaliadas nos primeiros 6 meses após a hospitalização índice. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IV: intravenoso; SSH: solução salina hipertônica; ICA: insuficiência cardíaca agudamente descompensada; DA: diurético de alça; BUN: nitrogênio na urina no sangue; Cr: creatinina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; Htc: hematócrito.

por todas as causas. O débito urinário foi definido como a resposta à estratégia diurética durante as primeiras 24 horas. O congestionamento foi avaliado duas vezes: no momento da admissão e no momento da alta hospitalar. Realizamos uma avaliação abrangente para avaliar a congestão pulmonar e sistêmica. O escore de congestão foi estabelecido por meio do uso de documentação médica e de um sistema de escore simples que atribuiu um ponto para cada achado de congestão (Tabela Suplementar 1). O tempo de internação foi definido como o período entre a data da admissão hospitalar e a data da alta hospitalar. A hospitalização por IC e a mortalidade por todas as causas foram avaliadas nos primeiros 6 meses após a data da alta índice.

Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), conforme apropriado. As variáveis categóricas foram expressas em números e porcentagens. O teste Qui-Quadrado, para variáveis categóricas, e o teste t de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney, para variáveis contínuas, foram realizados para comparar as características basais e os efeitos do tratamento entre duas estratégias de tratamento, conforme apropriado. Para avaliar as diferenças nos parâmetros laboratoriais e no peso corporal antes e depois de duas estratégias de tratamento distintas, foi realizado o teste de Wilcoxon. O tamanho do efeito entre as duas estratégias de tratamento foi analisado pelo tamanho do efeito r de Cohen: z/\sqrt{n} . A definição do tamanho do efeito, calculado pelo coeficiente r, é: $r=0,10$ é considerado um efeito pequeno, $r=0,30$ é um efeito médio e $r=0,50$ é um efeito grande.¹⁸ Um valor p bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram realizadas no software estatístico SPSS versão 25.0.

Resultados

Características base

As características basais de 171 pacientes estão resumidas na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de $73,7 \pm 10,1$ anos e 93 (54%) dos pacientes eram mulheres. Os pacientes com IC foram classificados em dois grupos com base na abordagem inicial do tratamento diurético (Tabela 1).

Eficácia e parâmetros laboratoriais

A natriurese na 2ª hora ($p=0,001$) e o débito urinário nas primeiras 24 horas ($p=0,001$) foram maiores no grupo combo inicial do que no grupo DA padronizado (Tabela 2). Uma redução estatisticamente significativa no peso corporal e na escore de congestão foi observada em ambos os grupos de tratamento (Tabela 3, Tabela Suplementar 2). No grupo DA padronizado, houve elevação significativa dos níveis de Cr ($p=0,009$) e declínio simultâneo da TFGe ($p=0,050$) ao final do tratamento. Os níveis de Cr ($p=0,218$) e TFGe ($p=0,616$) não foram alterados em pacientes com IC que receberam SSH antecipadamente (Tabela 3). Uma pequena diferença no tamanho do efeito foi observada entre as duas

Tabela 1 – Características basais da população estudada

| | SSH+LD Combinação inicial (n = 63) | LD Padronizado (n = 108) | p |
|------------------------------|---|--------------------------------|-------|
| Idade (anos) | 74,3 \pm 9,2 | 73,3 \pm 10,7 | 0,557 |
| Sexo (F/M) | 36/27 | 57/51 | 0,580 |
| FEVE (%) | 45.00 (35.00-55.00) | 45.00 (35.00-59.00) | 0,414 |
| Comorbidades | | | |
| Hipertensão (n,%) | 50 (79,4) | 92 (85,2) | 0,328 |
| Diabetes Mellitus (n,%) | 35 (55,6) | 57 (52,8) | 0,725 |
| CAD (n,%) | 27 (42,9) | 52 (48,1) | 0,503 |
| Hiperlipidemia (n,%) | 25 (39,7) | 46 (42,6) | 0,710 |
| DRC (n,%) | 45 (76,3) | 77 (68,8) | 0,301 |
| Fibrilação Atrial (n,%) | 31 (50,0) | 50 (46,7) | 0,682 |
| Terapia Médica Básica | | | |
| Betabloqueadores (n,%) | 60 (96,8) | 101 (94,4) | 0,482 |
| RASi (n,%) | 40 (64,5) | 79 (73,8) | 0,201 |
| ARM (n,%) | 45 (72,6) | 79 (73,8) | 0,859 |
| SGLT2i (n,%) | 22 (35,5) | 39 (36,4) | 0,900 |
| Diuréticos de alça (n,%) | 33 (52,4) | 56 (53,3) | 0,813 |

SSH: solução salina hipertônica; LD: diurético de alça; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; RASi: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ARM: antagonistas dos receptores mineralocorticoides; SGLT2i: inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose.

estratégias de tratamento em relação à Cr e TFGe ($r = -0,243$ para Cr e $r = -0,195$ para TFGe) (Tabela Suplementar 2). A mediana da alteração do nível sérico de Na^+ após a administração de SSH foi de 3 (1-8) mEq/L ($p=0,001$), enquanto não houve alteração significativa observada nos níveis séricos de Na^+ com a administração de DA. Embora a diferença entre os tamanhos de efeito das duas estratégias de tratamento no Na^+ sérico tenha sido estatisticamente significativa, verificou-se que houve um tamanho de efeito médio ($r=-0,377$, $p=0,001$) (Tabela Suplementar 2). Embora tenha sido observada uma diminuição nos níveis séricos de Cl- com a administração de DA ($p=0,001$), o Cl- sérico permaneceu constante com a combinação inicial de SSH ($p=0,295$). Os níveis de BNP diminuiriam significativamente entre todos os pacientes, independentemente das estratégias de tratamento diurético empregadas ($p=0,001$ para a combinação inicial de SSH e DA padronizado), e o declínio observado nos níveis de BNP foi determinado como sendo um efeito semelhante em ambas as abordagens de tratamento ($r=-0,012$) (Tabela 3, Tabela 2 suplementar). Além disso, não houve diferença entre os níveis de BNP na admissão e na alta nas duas estratégias de tratamento (Tabela Suplementar 3). A administração de SSH resultou

Tabela 2 – Comparação dos parâmetros de eficácia de acordo com duas estratégias de tratamento diurético

| | SSH+LD Combinação inicial (n = 63) | LD Padronizado (n = 108) | p |
|------------------------------------|---|--------------------------------|--------------|
| Débito urinário no 1º dia (mL)* | 3975,00 (3000,00-5150,00) | 2583,33 (2000,00-3250,00) | 0,001 |
| Na+ urinário na 2ª hora (mEq/L) | 116,00 (82,75-126,00) | 68,50 (54,00-89,75) | 0,001 |

SSH: solução salina hipertônica; LD: diuréticos de alça. *O débito urinário foi definido como a resposta da estratégia diurética durante as primeiras 24 horas.

em um aumento nos níveis de Hct durante o tratamento, enquanto os níveis de Hct permaneceram estáveis com DA (p=0,038 para SSH combinado inicial, p = 0,573 para DA padronizado) (Tabela 3).

Parâmetros e resultados de segurança

A piora da função renal ocorreu em 48 (28,4%) dos pacientes com ICA (10 [16,1%] pacientes no grupo de combinação inicial, 38 [35,5%] pacientes no grupo de DA padronizado, p = 0,007). Os pacientes que receberam SSH apresentaram menor tempo de internação hospitalar do que aqueles que receberam DA (4 dias [3-7 dias] vs. 5 dias [4-7 dias], p=0,004). Não houve diferenças na necessidade de hemodiálise, internação por IC, mortalidade hospitalar e mortalidade geral entre as duas abordagens de tratamento (Tabela 4).

Discussão

Esta análise retrospectiva fornece a eficácia do tratamento inicial da SSH combinada com DA com um perfil de segurança favorável em pacientes com ICA. Não houve deterioração discernível nos níveis séricos de Na+ ou outros níveis de eletrólitos, na função renal e no tempo de internação hospitalar em pacientes com ICA que receberam SSH precoce. Na verdade, a diurese no 1º dia de tratamento e os níveis urinários de Na+ na 2ª hora foram maiores no grupo da combinação inicial. Além disso, não houve diferenças significativas nos desfechos duros entre os pacientes que receberam administração precoce de SSH, exceto PFR.

A administração de SSH via oral ou IV tem potencial para melhorar a função glomerular através da sua capacidade de aumentar o volume plasmático em até 30%. Portanto, a SSH também pode aumentar a perfusão renal, bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona e induzir vasodilatação nos territórios renais.^{8,12,19,20} Na verdade, pela primeira vez, Issa et al. mostraram que pacientes tratados com SSH+DA na fase aguda apresentaram menor creatinina sérica e cistatina C em comparação aos pacientes tratados apenas com DA.¹² Em nosso estudo, foi consistentemente observado que a TFGe não diminuiu com o grupo inicial de combinação SSH + DA, em contraste com o único grupo DA. A ausência de diminuição da TFG pode encorajar a utilização de SSH como parte do tratamento diurético inicial para uma diurese mais eficaz durante a hospitalização por ICA.

Uma grande barreira para a adoção generalizada da SSH é a preocupação entre os médicos de que seu uso possa exacerbar a IC devido à alta concentração de Na+ presente na SSH.⁷ No entanto, nenhum dos estudos anteriores

Tabela 3 – Comparação de variáveis laboratoriais, peso corporal e escore de congestão para os pacientes do estudo, tanto na admissão quanto na alta, de acordo com duas estratégias de tratamento diurético

| | SSH+LD Combinação inicial (n=63) | | p | LD padronizado (n=108) | | p |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|--------------|
| | Admissão | Alta | | Admissão | Alta | |
| Peso corporal (kg) | 72,20 (67,30-78,30) | 68,00 (62,30-74,00) | 0,001 | 72,80 (67,70-82,00) | 68,40 (63,32-79,32) | 0,001 |
| Escore de congestão | 5,00 (4,00-6,00) | 0,00 (0,00-1,00) | 0,001 | 5,00 (3,50-6,00) | 0,00 (0,00-0,00) | 0,001 |
| Cr (mg/dL) | 1,20 (0,90-1,70) | 1,20 (1,00-1,50) | 0,218 | 1,10 (0,90-1,40) | 1,20 (0,90-1,70) | 0,009 |
| TFG (mL/min/1,73m ²) | 48,50 (29,75-72,50) | 50,00 (35,50-63,50) | 0,616 | 56,00 (41,00-71,00) | 55,00 (35,00-71,00) | 0,050 |
| Na+ (mEq/L) | 137,00(131,75-140,00) | 140,00 (136,00-142,25) | 0,001 | 139,00 (137,00-141,00) | 139,00 (136,00-140,00) | 0,470 |
| K+ (mEq/L) | 4,60 (4,20-5,00) | 4,30 (3,97-4,62) | 0,001 | 4,50 (4,10-5,00) | 4,20 (4,00-4,60) | 0,001 |
| Cl- (mEq/L) | 99,00 (94,00-103,25) | 99,00 (96,00-103,00) | 0,295 | 102,00 (99,00-106,00) | 98,00 (95,00-103,00) | 0,001 |
| Mg++ (mg/dL) | 1,70 (1,60-2,10) | 1,90 (1,70-2,20) | 0,017 | 1,90 (1,60-2,20) | 2,00 (1,70-2,20) | 0,128 |
| Ca++ (mg/dL) | 8,90 (8,50-9,32) | 9,00 (8,60-9,40) | 0,494 | 8,90 (8,50-9,50) | 8,90 (8,50-9,30) | 0,945 |
| BNP (pg/mL) | 898,50 (418,00-1725,00) | 538,00 (197,69-795,00) | 0,001 | 686,00 (332,32-1499,98) | 361,72 (183,00-816,00) | 0,001 |
| Hb (g/dL) | 11,00 (9,50-12,70) | 11,70 (10,00-12,60) | 0,016 | 11,60 (10,60-12,80) | 11,95 (10,37-12,92) | 0,495 |
| Htc (%) | 33,40 (30,25-39,25) | 35,30 (31,20-39,00) | 0,038 | 35,80 (33,60-39,90) | 36,20 (32,87-40,05) | 0,573 |

SSH: solução salina hipertônica; LD: diuréticos de alça; BUN: nitrogênio ureico no sangue; Cr: creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular; BNP: Peptídeo natriurético tipo B; Hb: hemoglobina; Htc: hematócrito.

Tabela 4 – Comparação dos resultados entre duas estratégias de tratamento diurético

| | SSH+LD Combinação inicial (n = 63) | LD Padronizado (n = 108) | p |
|--|---|--------------------------------|--------------|
| Resultados | | | |
| WRF (n,%) | 10 (16,1) | 38 (35,5) | 0,007 |
| Tempo de internação (dia) | 4 (3-7) | 5 (4-7) | 0,004 |
| Necessidade de hemodiálise (n,%) | 1 (1,6) | 2 (1,9) | 0,899 |
| Internação por IC* (n,%) | 5 (7,9) | 14 (13,0) | 0,313 |
| Mortalidade hospitalar (n,%) | 2 (3,2) | 5 (4,7) | 0,649 |
| Mortalidade por todas as causas* (n,%) | 3 (4,8) | 3 (2,8) | 0,496 |

WRF: piora da função renal; IC: insuficiência cardíaca. *A hospitalização por insuficiência cardíaca e a mortalidade por todas as causas foram avaliadas nos primeiros 6 meses após a hospitalização índice.

mostrou evidências de que a SSH leva a níveis séricos de Na⁺ significativamente elevados após agravamento da IC ou deterioração neurológica.^{7,21-23} Na verdade, um estudo prospectivo controlado por placebo conduzido por Issa et al. não encontrou diferenças significativas nos níveis de Na⁺ entre as duas estratégias de tratamento durante a fase aguda.¹² No entanto, nosso estudo observou um aumento moderado nos níveis de Na⁺ em pacientes tratados com a combinação inicial de SSH+DA. As principais diferenças neste achado contrastante podem ser atribuídas ao protocolo SSH e ao desenho do estudo. Primeiramente, Issa et al. planejaram o protocolo de SSH como um curso de três dias de 100 mL de SSH duas vezes ao dia, uma infusão de 1 hora e infusão de solução salina foram administradas no grupo placebo.¹² Em segundo lugar, embora o estudo de Issa et al. estudo foi prospectivo e controlado por placebo,¹² nosso estudo teve um tamanho amostral maior e as características basais dos pacientes em ambos os grupos de terapia foram iguais. No geral, em contraste com as preocupações dos médicos, os níveis séricos de Na⁺ ligeiramente aumentados em uma janela de tempo precoce também podem estar associados a um aumento temporário nos níveis séricos basais de peptídeo natriurético atrial (ANP) devido ao reabastecimento plasmático.²⁴ Assim, o aumento dos níveis de ANP pode resultar em melhora da diurese por vasodilatação renal, atingindo o peso seco mais rapidamente e em uma redução mais rápida dos níveis de BNP de acordo com a estratégia padronizada de DA. De fato, em nossa coorte de pacientes, descobriu-se que a queda nos níveis de BNP no mesmo nível foi mais rápida na combinação inicial de SSH + DA em comparação com o grupo de regime apenas com DA. Assim, este método terapêutico pode oferecer uma abordagem custo-efetiva para reduzir o tempo de permanência no hospital e minimizar os custos de saúde. A realização de investigações abrangentes e orientadas para os custos em grande escala produzirá uma ilustração mais clara deste conceito.

As respostas sensoriais de sal e volume, incluindo *feedback* tubuloglomerular e liberação de renina, são reguladas principalmente pelo cloreto no rim.^{25,26} Portanto, o cloreto parece ser o principal fator que influencia a capacidade do rim de detectar sobrecarga de volume.²⁷ Recentemente, uma família de serina-treonina quinases (sem lisina [K] [WNK]) foi reconhecida como um sensor molecular para sal e um regulador significativo da homeostasia eletrolítica e das funções diuréticas.²⁷ O cloreto ativa o cotransportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻ e o cotransportador Na⁺/Cl⁻ através do sistema WNK. Em última análise, o cloreto serve como um inibidor da reabsorção renal de sal com estes transportadores específicos.^{27,28} A redução nas concentrações de cloreto no plasma leva ao aumento da reabsorção renal de sal, promovendo consequentemente o surgimento de resistência diurética entre os pacientes que recebem diuréticos.²⁸ Lamentavelmente, o DA para terapia de congestão resulta na diminuição dos níveis de cloreto e em uma resposta inadequada à administração de DA.²⁹ Assim, a administração inicial de SSH durante o tratamento pode prevenir eficazmente o aparecimento de resistência diurética, evitando um declínio nos níveis de Cl⁻, oferecendo assim uma resposta diurética segura em pacientes com ICA que estão recebendo DA.³⁰

Em nossa investigação, observamos um aumento significativo nos níveis de Hct entre os pacientes inicialmente tratados com uma combinação de SSH e DA, em contraste com aqueles tratados apenas com DA. Esta observação está alinhada com a literatura existente, em que a remoção de fluidos através do tratamento diurético na ICAD tem sido associada à hemoconcentração. Além disso, a hemoconcentração tem sido correlacionada com o aumento das doses de diuréticos, maior redução do peso corporal, menor tempo de internação hospitalar e melhor sobrevida.^{31,32} Vale a pena enfatizar que um regime diurético guiado por hemoconcentração pode ser promissor na avaliação do estado ideal de congestão e potencialmente prever resultados clínicos significativos em pacientes com ICAD. A não exibição de um nível de Hct aumentado durante um regime diurético pode ser indicativa de um prognóstico adverso, como PFR e uma internação hospitalar prolongada. Em nosso estudo, os pacientes tratados com SSH+DA apresentaram aumento acentuado nos níveis de Hct. Esse aumento correspondeu a uma diminuição da incidência de PFR e a um menor tempo de internação hospitalar, ressaltando assim os benefícios potenciais das abordagens terapêuticas guiadas por hemoconcentração.

Seguindo os dados da literatura,³³ o tempo de internação hospitalar foi menor no grupo SSH do que no grupo DA. Esse achado pode ser potencialmente esclarecido pelo maior nível de débito urinário e TFGe estabilizada durante a hospitalização no grupo SSH desde o início da estratégia diurética durante a internação hospitalar.

A piora da função renal tem sido geralmente observada com a administração de DA em pacientes com IC por diversas razões, incluindo vasoconstrição de arteríolas aferentes e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{34,35} A administração de SSH como tratamento inicial combinado com DA pode ter o potencial de mitigar os fatores acima mencionados que contribuem para a PFR em pacientes com ICA.^{20,36} Assim, o risco de desenvolver PFR pode ser relativamente menor com a

administração precoce de SSH. Isto sugere que a administração precoce de SSH poderia servir como uma opção terapêutica segura desde o início da estratégia diurética, particularmente para pacientes que apresentam IC e DRC.

Embora tenha havido resultados conflitantes em termos de mortalidade por todas as causas em pacientes com ICA que receberam SSH, estudos indicaram que um maior tempo de acompanhamento revela uma vantagem de sobrevivência associada à SSH em pacientes com ICA.^{11,21} No presente estudo, analisamos a mortalidade por todas as causas nos primeiros 6 meses após a alta hospitalar. A duração limitada do período de acompanhamento pode ter dificultado a determinação das diferenças na mortalidade por todas as causas entre as duas diferentes estratégias de tratamento diurético. Além disso, a mortalidade hospitalar e a hospitalização por IC nos primeiros 6 meses não foram diferentes entre os dois grupos de tratamento, apesar dos escores de congestão semelhantes na alta. A observação desse achado pode ser atribuída às características basais bastante semelhantes dos pacientes.

Limitações

Existem algumas limitações que vale a pena mencionar. Devido à natureza retrospectiva do estudo, devemos interpretar nossos achados com cautela. Embora o débito urinário das primeiras 24 horas tenha sido calculado, o débito urinário total durante a internação do paciente permaneceu desconhecido. A potencial falta de significância estatística nas diferenças observadas nos desfechos difíceis entre as duas estratégias de tratamento pode ser atribuída ao tamanho limitado da amostra de pacientes incluídos em nosso estudo. Além disso, podemos ter rastreado num período relativamente curto a ocorrência de maus resultados. Estudos com maior tempo de triagem ou acompanhamento podem preencher essa lacuna. Os dados estavam sujeitos a viés de seleção.

Conclusão

A solução salina hipertônica como parte de uma combinação inicial com DA pode fornecer uma diurese

mais segura e eficaz sem prejudicar a função renal, mesmo em pacientes com DRC. A administração precoce de SSH sem esperar pela resposta do DA pode levar a uma menor internação hospitalar e a uma menor taxa de necessidade de hemodiálise em comparação com a administração de DA isoladamente em pacientes com ICA. Portanto, o regime combinado inicial de SSH+DA pode diminuir os custos de saúde na ICA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Colluoglu T, Kapanşahin T, Aksu MH, Akın Y; Análise e interpretação dos dados: Kapanşahin T; Análise estatística: Colluoglu T, Önalın O; Obtenção de financiamento: Colluoglu T, Kapanşahin T, Akın Y; Redação do manuscrito: Colluoglu T, Akın Y; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Önalın O, Akın Y.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Karabuk University sob o número de protocolo 2023/1294. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Hardin EA, Grodin JL. Diuretic Strategies in Acute Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(2):127-33. doi: 10.1007/s11897-017-0319-y.
2. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute Heart Failure Congestion and Perfusion Status - Impact of the Clinical Classification on In-hospital and Long-term Outcomes; Insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. doi: 10.1002/ejhf.1492.
3. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of Empagliflozin on Decongestion in Acute Heart Failure: The EMPULSE Trial. *Eur Heart J.* 2023;44(1):41-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehac530.
4. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, Elrahman MMA, Shehata MAA, Kandil H, et al. Comparative Effects of Furosemide and Other Diuretics in the Treatment of Heart Failure: A Systematic Review and Combined Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):127-36. doi: 10.1007/s10741-020-10003-7.
5. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation.* 2020;142(18):1713-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048739.
6. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1185-95. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
7. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):199-208. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
8. Montgomery RA, Mauch J, Sankar P, Martyn T, Engelman T, Martens P, et al. Oral Sodium to Preserve Renal Efficiency in Acute Heart Failure: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *J Card Fail.* 2023;29(7):986-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.03.018.

9. Covic A, Copur S, Tapoi L, Afsar B, Ureche C, Siritopol D, et al. Efficiency of Hypertonic Saline in the Management of Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(3):331-47. doi: 10.1007/s40256-020-00453-7.
10. Paterna S, Fasullo S, Di Pasquale P. High-Dose Torasemide is Equivalent to High-Dose Furosemide with Hypertonic Saline in the Treatment of Refractory Congestive Heart Failure. *Clin Drug Investig*. 2005;25(3):165-73. doi: 10.2165/00044011-200525030-00002.
11. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of High-dose Furosemide and Small-volume Hypertonic Saline Solution Infusion in Comparison with a High Dose of Furosemide as a Bolus, in Refractory Congestive Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(3):305-13. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00094-5.
12. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Bragança AC, Guimarães CV, et al. Hypertonic Saline Solution for Prevention of Renal Dysfunction in Patients with Decompensated Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):34-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.087.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
14. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in Observational Epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996.
15. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart Failure in Chronic Kidney Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-17. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.022.
16. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):876-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
17. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Worsening Renal Function Definition is Insufficient for Evaluating Acute Renal Failure in Acute Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):322-31. doi: 10.1002/ehf2.12264.
18. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3rd ed. London: Sage Publication; 2009.
19. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and Severe Hemorrhagic Shock. *Am J Physiol*. 1980;239(5):664-73. doi: 10.1152/ajpheart.1980.239.5.H664.
20. Gatzoflias S, Hao S, Ferreri NR. Induction of Renal Tumor Necrosis Factor- α and Other Autacoids and the Beneficial Effects of Hypertonic Saline in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(6):1159-64. doi: 10.1152/ajprenal.00686.2020.
21. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of High-dose Furosemide and Small-volume Hypertonic Saline Solution Infusion in Comparison with a High Dose of Furosemide as Bolus in Refractory Congestive Heart Failure: Long-term Effects. *Am Heart J*. 2003;145(3):459-66. doi: 10.1067/mhj.2003.166.
22. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients with Compensated Heart Failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
23. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, 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 21;45(12):1997-2003. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.059.
24. Amadiou-Farmakis M, Giry J, Barlet JP. Effect of a Hypertonic Saline Load on Plasma Concentrations of Atrial Natriuretic Peptide in Fetal Calves and Their Dams. *J Endocrinol*. 1989;121(1):5-9. doi: 10.1677/joe.0.1210005.
25. Arora N. Serum Chloride and Heart Failure. *Kidney Med*. 2023;5(4):100614. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100614.
26. Wesson DE. Glomerular Filtration Effects of Acute Volume Expansion: Importance of Chloride. *Kidney Int*. 1987;32(2):238-45. doi: 10.1038/ki.1987.198.
27. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, Givertz MM, Metra M, O'Connor CM, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8):e003109. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003109.
28. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Wilson FP, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180 e003180. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180.
29. Cox ZL, Testani JM. Loop Diuretic Resistance Complicating Acute Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):133-45. doi: 10.1007/s10741-019-09851-9.
30. Masella C, Viggiano D, Molino I, Zacchia M, Capolongo G, Anastasio P, et al. Diuretic Resistance in Cardio-Nephrology: Role of Pharmacokinetics, Hypochloremia, and Kidney Remodeling. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):915-27. doi: 10.1159/000502648.
31. Ali S, Jung S, Nandkeolyar S, Stoletniy L, Sakr A, Verbrugge FH, et al. Inpatient Diuretic Management of Acute Heart Failure: A Practical Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(6):595-608. doi: 10.1007/s40256-020-00463-5.
32. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, Voors AA, Butler J, Gheorghiadu M. Hemoconcentration-guided Diuresis in Heart Failure. *Am J Med*. 2014;127(12):1154-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.009.
33. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic Saline with Furosemide for the Treatment of Acute Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):139-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.020.
34. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(2):57-66. doi: 10.1007/s11897-019-0424-1.
35. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020;76(4):1045-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15205.
36. Yamamoto T, Hayashi K, Matsuda H, Kubota E, Tanaka H, Ogasawara Y, et al. In Vivo Visualization of Angiotensin II- and Tubuloglomerular Feedback-mediated Renal Vasoconstriction. *Kidney Int*. 2001;60(1):364-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00808.x.

*Material suplementar

Para tabelas suplementares, por favor, clique aqui.



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