

Ultrafiltração e Diuréticos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada: Uma Meta-análise

Meta-Analysis of Ultrafiltration versus Diuretics Treatment Option for Overload Volume Reduction in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

Ebrahim Barkoudah^{1,2}, Sindhura Kodali³, Juliet Okoroh⁴, Rosh Sethi², Edward Hulten⁵, Claudia Suemoto⁶, Marcio Sommer Bittencourt⁷

Brigham and Womens Hospital, Boston¹ - MA, Harvard Medical School², Boston - MA, University of Michigan Medical School³, Ann Arbor - MI, University of California, San Diego School of Medicine⁴, San Diego - CA, Cardiology Service, Division of Medicine, Walter Reed National Military Medical Center and Uniformed Services University of Health Sciences⁵, Bethesda, MD - USA, Discipline of Geriatrics, University of São Paulo Medical School⁶, São Paulo, University Hospital, University of São Paulo Medical School⁷, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Introdução: Embora os diuréticos sejam utilizados como o principal tratamento na insuficiência cardíaca aguda descompensada, sua significativa taxa de complicações e respostas inadequadas levou ao uso de ultrafiltração extracorpórea como uma alternativa.

Objetivo: Realizar uma meta-análise de estudos de ultrafiltração venosa extracorpórea e diuréticos no tratamento de sobrecarga hídrica na insuficiência cardíaca aguda descompensada.

Métodos: MEDLINE, EMBASE e o banco de dados do Cochrane Central Register of Controlled Trials foram pesquisados sistematicamente usando um critério pré-estabelecido. Estimativas combinadas para os resultados na alteração de peso em 48 horas, creatinina sérica e mortalidade por todas as causas foram calculados utilizando modelos de efeitos aleatórios. As diferenças entre as médias ponderadas combinadas foram calculadas para a perda de peso e alteração nos níveis de creatinina e relação risco partilhado foi utilizada para o resultado binário de todas as causas de mortalidade.

Resultados: Nove estudos foram considerados elegíveis para a análise, com inclusão de 613 pacientes. Pacientes submetidos a ultrafiltração perderam em média 1,78kg (intervalo de confiança [IC] 95% -2,65 a 0,91 kg, $p < 0,001$) quando comparados com pacientes submetidos à terapia diurética padrão. Os níveis de creatinina pós-intervenção, no entanto, não diferiram entre os grupos (diferença média de -0,25 mg/dL CI 95% -0,56 a 0,06 mg/dL $p = 0,112$). Não observamos evidências de redução de risco de mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos à UF quando comparados àqueles tratados com terapia diurética padrão (RR combinado = 1,00 CI 95% 0,64 1,56, $p = 0,993$).

Conclusão: Quando comparado à terapia diurética padrão, o uso de UF no tratamento de sobrecarga hídrica em ICAD resultou em uma redução significativa de peso em 48 horas. No entanto, não foi observada melhoria significativa na redução dos níveis de creatinina ou na taxa de mortalidade por todas as causas. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):417-425)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / terapia; Hemofiltração, Ultrafiltração, Diuréticos.

Abstract

Introduction: Although diuretics are mainly used for the treatment of acute decompensated heart failure (ADHF), inadequate responses and complications have led to the use of extracorporeal ultrafiltration (UF) as an alternative strategy for reducing volume overloads in patients with ADHF.

Objective: The aim of our study is to perform meta-analysis of the results obtained from studies on extracorporeal venous ultrafiltration and compare them with those of standard diuretic treatment for overload volume reduction in acute decompensated heart failure.

Methods: MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were systematically searched using a pre-specified criterion. Pooled estimates of outcomes after 48 h (weight change, serum creatinine level, and all-cause mortality) were computed using random effect models. Pooled weighted mean differences were calculated for weight loss and change in creatinine level, whereas a pooled risk ratio was used for the analysis of binary all-cause mortality outcome.

Results: A total of nine studies, involving 613 patients, met the eligibility criteria. The mean weight loss in patients who underwent UF therapy was 1.78 kg [95% Confidence Interval (CI): -2.65 to -0.91 kg; $p < 0.001$] more than those who received standard diuretic therapy. The post-intervention creatinine level, however, was not significantly different (mean change = -0.25 mg/dL; 95% CI: -0.56 to 0.06 mg/dL; $p = 0.112$). The risk of all-cause mortality persisted in patients treated with UF compared with patients treated with standard diuretics (Pooled RR = 1.00; 95% CI: 0.64-1.56; $p = 0.993$).

Conclusion: Compared with standard diuretic therapy, UF treatment for overload volume reduction in individuals suffering from ADHF, resulted in significant reduction of body weight within 48 h. However, no significant decrease of serum creatinine level or reduction of all-cause mortality was observed. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):417-425)

Keywords: Heart Failure / therapy; Hemofiltration; Ultrafiltration; Diuretics.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcio Sommer Bittencourt •

Hospital Universitário - Universidade de São Paulo

Av. Lineu Prestes 2565, Butantã, CEP 05412-003, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu; mbittencourt@hu.usp.br

Artigo recebido em 13/08/14; revisado em 21/08/14; aceito em 23/08/14.

DOI: 10.5935/abc.20140212

Introdução

Insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) é uma das principais causas de internações hospitalares nos EUA, sendo a grande maioria devido à sobrecarga hídrica^{1,2}. Considerando-se a associação da sobrecarga hídrica com piores prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), as diretrizes atuais recomendam intervenções não-farmacológicas e farmacológicas para o seu tratamento.

A aplicação de diuréticos intravenosos é a principal intervenção terapêutica para reduzir o estado de sobrecarga na ICAD³⁻⁵. No entanto, o uso crônico de tais medicamentos pode levar à resistência diurética⁶, e também estar associado com efeitos neuro-hormonais negativos⁷. Essas sequelas estão relacionadas a pior prognósticos e grande morbidade em pacientes com IC⁸.

Ultrafiltração (UF) venosa extracorpórea é uma intervenção invasiva que tem sido sugerida como uma abordagem alternativa eficaz na redução da sobrecarga hídrica em pacientes resistentes aos diuréticos convencionais⁹⁻¹². No entanto, os benefícios da UF são controversos. Um grande ensaio clínico randomizado realizado recentemente sugeriu que a UF não conseguiu mostrar maior eficácia em comparação aos diuréticos mas está relacionada ao aumento da taxa de eventos adversos¹³. Uma meta-análise recente incluiu alguns desses estudos, e sugeriu que a utilização de UF pode ser eficaz, embora alguns dos últimos estudos não tenham sido incluídos¹⁴.

Portanto, na presente meta-análise, buscamos avaliar os estudos de UF e diuréticos intravenosos no tratamento da ICAD. Nosso principal objetivo é comparar peso e alterações dos níveis de creatinina entre os dois tratamentos. O objetivo secundário é avaliar todas as possíveis diferenças em mortalidade por qualquer causa.

Métodos

De acordo com um protocolo previamente estabelecido, MEDLINE, EMBASE e os bancos de dados do Cochrane Central Register of Controlled Trials foram examinados sistematicamente desde o início de cada um deles até o dia 08 de maio de 2013. A estratégia de busca incluiu todos os artigos publicados em inglês. Foram utilizadas palavras-chave relacionadas à "ultrafiltração", "insuficiência cardíaca" e "ensaios clínicos". As referências encontradas e incluídas no estudo foram avaliadas manualmente em busca de publicações possivelmente relevantes. Os artigos foram avaliados independentemente por dois revisores (EB, MSB) e analisados através de critérios pré-estabelecidos. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Todas os motivos para exclusão foram registrados sistematicamente (Figura 1). Esta presente abordagem segue as diretrizes dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)¹⁵.

Critérios de elegibilidade

Estudos realizados em todas as línguas foram considerados elegíveis para análise se fossem 1) prospectivos, incluídos pacientes com mais de 18 anos de idade hospitalizados com evidência clínica de insuficiência cardíaca aguda

descompensada (caracterizada pela presença de ortopneia ou dispnéia paroxística noturna [DPN], pressão venosa jugular [PVJ] > 10 cm H₂O, edema pulmonar ou efusão mostrada na radiografia de tórax, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo > 20 mmHg, ascite, edema pré-sacral ou insuficiência cardíaca classe III ou IV, de acordo com a classificação funcional da New York Heart Association, durante a admissão) ou síndrome cardio-renal necessitando de hospitalização, 3) uso de intervenção terapêutica com UF iniciada dentro de 48 horas de internação, 4) intervenção com UF comparada à assistência médica e de suporte padrão usando terapia diurética intravenosa ou oral e 5) resultados iniciais relatando perda de peso, alterações nos níveis de creatinina e mortalidade por qualquer causa durante o estudo. Foram excluídos todos os estudos que não foram realizados com humanos, estudos sem grupo controle e os quais UF foi realizada como uma terapia adjuvante ao método padrão.

Coleta de Dados

Dois autores (CKS, JO), independentemente, obtiveram os dados de cada estudo incluído na análise e todas as discrepâncias encontradas foram resolvidas por consenso. Os dados obtidos incluíram o ano de publicação, país de estudo, os critérios de inclusão e exclusão, dados demográficos dos pacientes de cada grupo (o número de indivíduos em cada grupo, idade, raça, sexo e comorbidades na linha de base), indicadores de qualidade (detalhes da randomização, análise de dados e cálculos do tamanho da amostra), o peso médio (expresso em quilogramas) no início e no final do período de estudo, alteração média de peso (na ausência de valores iniciais e finais), concentração média dos níveis de creatinina (expressa em mg/dL) na linha de base, juntamente com o acompanhamento de sua alteração média de creatinina (na ausência de valores iniciais e finais) e mortalidade.

Análise Estatística

Estimativas combinadas para os resultados de alteração de peso, alteração dos níveis de creatinina e risco de mortalidade por qualquer causa foram calculados utilizando modelos de efeitos aleatórios de Der Simonian e Laird¹⁶. Diferenças de médias ponderadas (DMPs) combinada foram calculadas para a perda de peso e alteração dos níveis de creatinina enquanto uma relação de risco partilhado foi derivada para o resultado binário em mortalidade. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela utilização do teste Q e estatística I²¹⁷. tendência de publicação foi avaliada estatisticamente pelo uso de testes de Egger e Begg e visualmente com gráficos de Egger¹⁸.

Foram realizadas análises de sensibilidade e em sequência cada estudo foi excluído sistematicamente para determinar a contribuição de cada um deles às estimativas combinadas e tendências avaliadas em estimativas de estudo ao longo do tempo. A análise estratificada foi realizada para se levar em conta a heterogeneidade entre estudo para os resultados relacionados a perda de peso e alterações nos níveis de creatinina. Outras análises estratificadas também foram realizadas de acordo com a intenção de tratamento ou por análise de

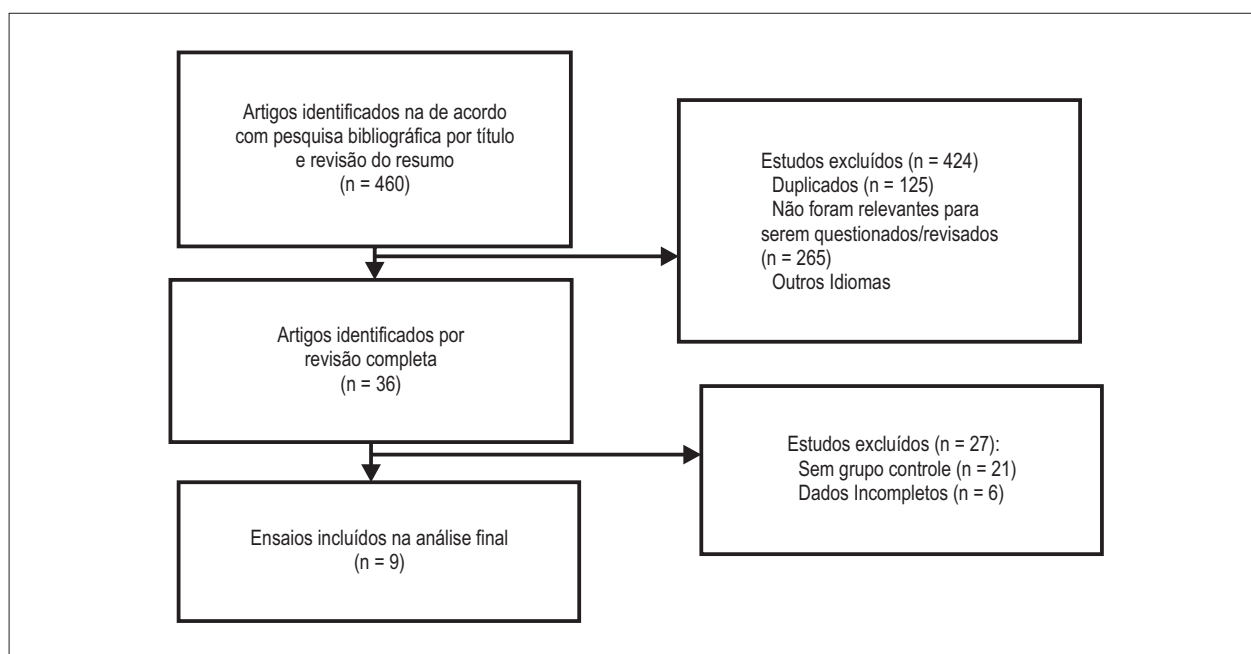


Figura 1 – Fluxograma mostrando o QUORUM e detalhes do processo de determinação de ensaios clínico randomizados [ECR] elegíveis (ECR) controle para inclusão na meta-análise

protocolo, estudos randomizados ou não-randomizados, tamanho da amostra maior ou menor. A análise estratificada foi feita utilizando os seguintes fatores de risco: diabetes, doença arterial coronariana no início do estudo, idade, sexo e tipo B peptídeo natriurético (PND). Os estudos foram divididos em dois grupos com base no valor médio de prevalência de fatores de risco e fatores investigado dentro heterogeneidade do grupo. Os estudos foram estratificados por creatinina mediana para examinar a heterogeneidade e resultado na alteração de peso. Todas as análises estatísticas foram realizadas no Stata versão 12 (College Station, TX). Foi empregado alfa de 0,05 para avaliar-se os riscos de meta-relativa (RMR) e as DMPs foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento.

Resultados

Descrição dos Estudos

Nove estudos alcançaram os critérios de inclusão e exclusão, e foram incorporados na meta-análise (Tabela 1)¹⁹⁻²¹. De todos os estudos elegíveis de acordo com o critério de busca pré-definido (n = 36), 21 foram excluídos devido a ausência de um grupo controle e seis devido a presença de dados incompletos (Figura 1). Um dos estudos²² apresentava dados de uma população de pacientes que se sobrepunha à população de um estudo maior²³. Nesse caso, os dados foram utilizados apenas quando não reportados no estudo mais abrangente. Resultados primários de mudanças de massa corpórea e níveis de creatinina em relação aos níveis basais foram demonstrados em sete estudos. Resultados secundários de mortalidade por todas as causas foram reportados em seis estudos. Foram incluídos 613 pacientes: 306 no grupo controle e 307 no grupo UF.

Todos os estudos analisados foram publicados em 2005 ou posteriormente. Oito a cada nove estudos eram ensaios clínicos e apenas um era estudo de observação retrospectiva. De seis estudos randomizados, três eram ensaios clínicos prospectivos com análise de intenção de tratar. Os estudos elegíveis não eram cegos e não foram usados métodos de sigilo de alocação. O sistema de ultrafiltração Aquadex foi utilizado em três estudos e o sistema de ultrafiltração PRISMA em um. Os estudos remanescentes não mencionaram qual o sistema utilizado. Ademais, o cálculo do tamanho amostral foi realizado em três estudos. A avaliação de qualidade dos estudos selecionados são apresentados na Tabela 2.

A idade média dos pacientes variou de 43 a 70 anos no grupo controle e de 52 a 72 anos no grupo que sofreu a intervenção. A maioria dos pacientes em ambos os grupos de tratamento eram do sexo masculino (entre 60% e 88% no grupo controle, e entre 70% e 88% no grupo UF) e caucasóides (entre 30% e 94% no grupo controle, e entre 55% e 77% o grupo UF). A incidência de diabetes variou entre 29% e 67% no grupo controle e 30% e 78% no grupo UF (Tabela 1).

Meta-análise e avaliação de viés

Na análise conjunta, houve aumento significativo da perda de massa corpórea entre os dois grupos depois de 48 horas de tratamento (diferença de 1,78 kg; intervalo de confiança [IC] 95% -2,65, -0,91 kg; p < 0,001) (Figura 2A). No entanto, não houve diferença significativa na redução de creatinina pós-intervenção entre os dois grupos (0,25 mg/dL; 95% CI -0,56, 0,06 mg/dL; p = 0,112) (Figura 2B). Por fim, não houve diferença entre a mortalidade por todas as causas quando

Tabela 1 – Características demográficas dos estudos incluídos na meta-análise

Primeiro autor	Bart	Costanzo	Libetta	Bartone	Rogers	Giglioli	Bart	Badawy	Hanna
Ano	2005	2007	2007	2008	2008	2011	2012	2012	2012
Revista	JACC	JACC	NDT	CHF	JCF	EJHF	NEJM	JCC	CHF
País	USA	USA	Italy	USA	USA	Italy	USA	Egypt	USA
Ensaio	RAPID-CHF	UNLOAD	-	-	UNLOAD	ULTRADISCO	CARESS-HF	Un-named	Un-named
Tamanho de amostra	40	200	10	50	19	30	188	40	36
Idade - Controle	69,5	63 ± 14	43,3 ± 11,6	66,8 ± 14,3	64 ± 15	65,8 ± 18,4	66	62 ± 14	59 ± 15,5
Idade - UF	67,5	62 ± 15	51,5 ± 9,4	66,6 ± 14,4	54 ± 16	72,4 ± 14,1	69	64 ± 11	60 ± 9,1
Homens (%) - Controle	70%	70%	NA	68%	60%	87%	72%	60%	76%
Homens (%) - UF	70%	68%	NA	68%	78%	87%	78%	80%	85%
Raça branca - Controle	NA	52%	NA	NA	30%	NA	71%	NA	94%
Raça branca - UF	NA	55%	NA	NA	56%	NA	77%	NA	73%
Diabetes Controle (%)	53%	49%	NA	52%	50%	60%	67%	55%	29%
Diabetes - UF (%)	30%	5%	NA	68%	78%	40%	65%	60%	37%
DAC (%) controle	30%	48%	NA	60%	60%	60%	51%	65%	29%
DAC (%) UF	30%	56%	NA	76%	78%	60%	70%	60%	21%
Perda de peso controle (Kg)	1,9 ± 1,2	3,1 ± 3,5	NA	2,9 ± 3,4	1,9 ± 2,2	6,9 ± 1,8	5,5 ± 5,1	3,7 ± 3,2	1,0 ± 2,5
Perda de peso UF (Kg)	2,5 ± 1,2	5 ± 3,1	NA	7,1 ± 6,2	2,7 ± 2,6	9,1 ± 1,7	5,7 ± 3,9	6,3 ± 3,5	4,7 ± 3,5
Creatinina controle basal	1,8	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,9 ± 0,6	2,1	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,8
Creatinina UF na linha basal	1,6	1,5 ± 0,5	1,9 ± 1,6	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,8	2,2 ± 0,8	1,9	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,7
Change em creatinina controle	0,1		0,0 ± 0,41	0,1 ± 1,65	0,11 ± 0,15	0,07 ± 0,63	-0,04 ± 0,53	0,2 ± 0,92	0,0 ± 0,8
Alterações em creatinina UF	0,3		-0,3 ± 1,2	-0,9 ± 0,96	-0,01 ± 0,31	-0,6 ± 0,75	0,23 ± 0,7	-0,4 ± 0,71	0,2 ± 0,7
Mortalidade - controle	0 (0%)	11 (11%)	NA	0 (0%)	NA	NA	13 (13%)	5 (25%)	4 (24%)
Mortalidade - UF	1 (5%)	9 (9%)	NA	1 (4%)	NA	NA	16 (17%)	3 (15%)	4 (21%)
PNB controle	NA	1309 ± 1494	370,6 ± 148,8	826 ± 913	NA	6707 ± 3597	4007		8946 ± 5981
PNB UF	NA	1256 ± 1203	706,3 ± 205,6	1066 ± 1196	NA	5063 ± 3811	5013		8256 ± 8580

UF: ultrafiltração venosa extracorpórea; DAC: doença arterial coronariana; PNB: Peptídeo atrial tipo B.

pacientes tratados com UF foram comparados com aqueles tratados com diuréticos (RR conjunto = 1,00; 95% CI 0,64, 1,56; $p = 0,99$) (Figura 2C).

Os resultados analisados sugerem heterogeneidade em relação à mudança de massa corpórea (teste Q $p = 0,006$; $I^2 = 64\%$) e mudança dos níveis de creatinina (teste Q $p = 0,0003$; $I^2 = 76\%$), mas não em relação à mortalidade por todas as causas (teste Q $p = 0,827$; $I^2 = 0\%$). Adicionalmente, não encontramos viés de publicação entre estimativas de perda de massa corpórea (teste de Egger $p = 0,09$; teste de Begg $p = 0,45$). No entanto, houve evidência visual de viés de publicação baseada em distribuição simétrica de estimativas de estudos no gráfico de funil (Figura 3A). Apesar de não haver evidência estatística de viés de publicação em relação aos níveis de creatinina (teste de Egger $p = 0,083$, teste de Begg

$p = 0,453$), a inspeção visual revelou distribuição assimétrica de estimativas de estudos (Figura 3B). O mesmo foi observado para os resultados de mortalidade por todas as causas (teste Egger $p = 0,083$, teste Begg $p = 0,453$) (Figura 3C).

Análise estratificada

Os resultados mantiveram-se heterogêneos para mudança de massa corpórea sob estratificação por sexo, idade, diabetes, doença arterial coronariana (DAC) e creatinina. Após estratificação por BNP, apenas o grupo de estudos com maiores valores de BNP manteve-se heterogêneo. Estudos com baixo BNP apresentaram redução significativa na massa corpórea sem heterogeneidade observável. Resultados similares foram observados em estudos nos quais o BNP não foi mensurado (Figura 4).

Tabela 2 – Análise de qualidade dos estudos incluídos na meta-análise

Autor	Randomização	Sigilo de alocação	Estudo cego	Análise com intenção de tratar	Cálculo do tamanho da amostra	Desenho
Bart 2005	Sim	Não	Não	Sim	Sim	ECR
Constanzo	Sim	Não	Não	Não	Não	ECR
Libetta	Não	Não	Não	Não	Não	Ensaio controlado não randomizado
Bartone	Não	Não	Não	Não	Não	Coorte retrospectiva
Rogers	Sim	Não	Não	Não	Não	ECR
Giglioli	Sim	Não	Não	Não	Sim	ECR
Bart 2012	Sim	Não	Não	Sim	Sim	ECR
Badawy	Sim	Não	Não	Não	Não	ECR
Hanna	Sim	Não	Não	Sim	Sim	ECR

ECR: ensaios clínico randomizados

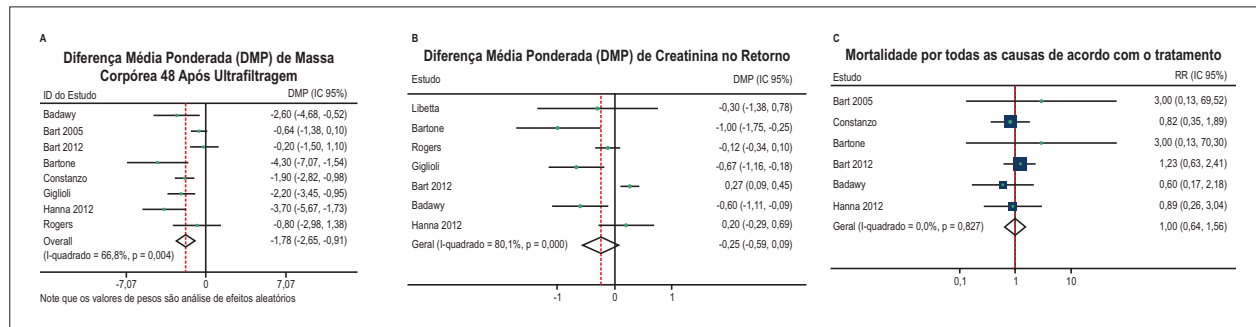


Figura 2 – A: Gráfico floresta comparando diferenças de massa corpórea entre grupos controle e que sofreram intervenção. Quadrados representam diferenças de média ponderada (kg) de massa corpórea de pacientes UF versus pacientes submetidos à terapia controle. B: Gráfico floresta comparando a diferença média de níveis de creatinina entre grupos controle e que sofreram intervenção. Quadrados representam a diferença média ponderada (mg/dL) de creatinina em pacientes UF versus pacientes submetidos à terapia controle. C: Gráficos floresta comparando riscos relativos de mortalidade. Quadrados representam os riscos relativos de morte para pacientes UF versus pacientes controle. O tamanho do quadrado é proporcional ao peso do estudo. Barras de erro representam intervalo de confiança de 95%. Estimativa conjunta para taxa de risco com intervalo de confiança 95% representada pelo losango.

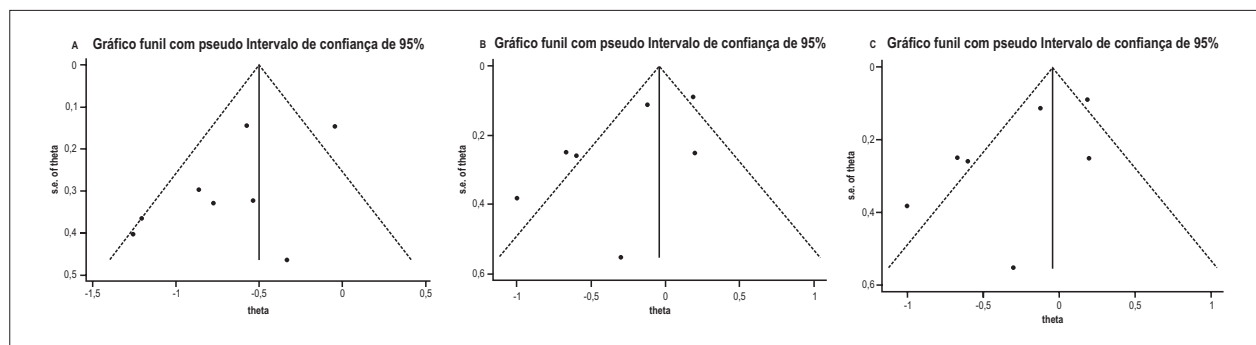


Figura 3 – A: Gráfico funil para avaliação da tendência de publicação entre os estudos e o resultado em perda de peso. B: Gráfico funil para avaliação da tendência de publicação entre os estudos e o resultado em alteração de creatinina. C: Gráfico funil para avaliação da tendência de publicação entre os estudos e o resultado em mortalidade.

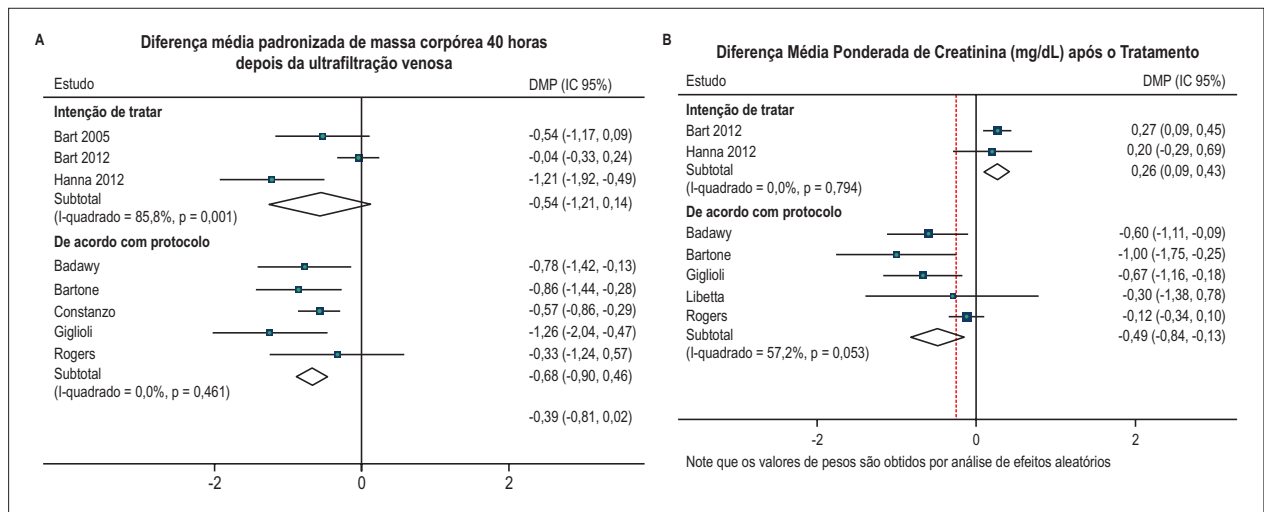


Figura 4 – A: Resultados na alteração média de peso após 48 horas e valores de PND de base. B: Resultados para a variação média da creatinina e valores de PND de base.

Na estratificação por intenção de tratar versus análise conforme o protocolo, os estudos com intenção de tratar não demonstraram benefício na redução de massa corpórea e heterogeneidade significativa ($p = 0,001$) (Figura 5A). Além disso, estudos com análise conforme o protocolo demonstraram redução significativa de massa corpórea virtualmente sem heterogeneidade ($p = 0,46$). Similarmente, a mudança nos níveis de creatinina foram significativamente maiores em estudos com intenção de tratar e significativamente menores em estudos com análise de acordo com o protocolo (Figura 5B). Os dados mantiveram-se heterogêneos e sem significância estatística depois da estratificação por randomização versus não-randomização e por tamanho amostral pequeno versus tamanho amostral grande.

Análise de sensibilidade

Após realização de análise de sensibilidade, não houve evidência de mudança de magnitude nas estimativas conjuntas de efeito para mudança de massa corpórea no tempo. No entanto, possivelmente houver tendências para a anulação de resultados de mudança de creatinina e de mortalidade durante o período de observação do estudo. A exclusão de estudos publicados após 2008 resultou em diferenças variáveis nas estimativas conjuntas de DMPs combinadas para mudança de creatinina e redução de massa corpórea. No entanto, a exclusão não teve impacto significativo nas estimativas combinadas, dada a sobreposição de 95% de intervalos de confiança com combinação total de efeitos quando todos os estudos foram incluídos em ambos os resultados.

Discussão

A análise presente avaliou resultados clínicos de UF em relação a abordagem da terapia diurética padrão no tratamento de sobrecarga de hidrica em ICAD. O presente estudo demonstrou que, apesar de uma diferença significativa

na alteração de peso corporal ser observada, não houve diferença e alteração nos níveis de creatinina durante a admissão entre os dois grupos de tratamento. Além disso, as taxas de mortalidade foram semelhantes nos dois grupos durante o acompanhamento. Assim, esta meta-análise não apoia observações anteriores que UF pode melhorar a sobrecarga de hidrica, disfunção renal ou mortalidade quando comparada à terapia com diuréticos.

Enquanto alguns estudos demonstraram que a UF reduz significativamente a sobrecarga de hidrica em comparação com a abordagem tradicional somente de diuréticos^{9,23}, estudo mais recentes não relataram resultados semelhantes¹³. O estudo seguinte incluiu pacientes com disfunção renal grave e sugeriu que uma das principais razões para a falta de benefícios na alteração de peso ou níveis de creatinina na UF foi a necessidade de interrupção precoce devido a razões clínicas e técnicas além da redução de volumétrica. O mesmo estudo também demonstrou um aumento da taxa de eventos adversos com UF, principalmente altas taxas de insuficiência renal posterior, sangramento e complicações relacionadas ao cateter, incluindo outras complicações. Nossa análise contradiz as conclusões anteriores sobre perda de peso. No entanto, tal fato é observado principalmente pelos estudos com baixo PNDs e por análise de protocolo. Embora os estudos com análise de intenção de tratar não demonstraram nenhuma mudança significativa na redução de peso, detectamos um pequeno aumento, porém não significativo, nos níveis de creatinina. No entanto, na prática clínica, o benefício de UF foi restrita àqueles que são capazes de tolerar esta terapia. A redução de peso não só foi um benefício pequeno mas também parece estar restrita apenas aos indivíduos na análise por protocolo, sendo os únicos capazes de tolerar a mesma; e para aqueles com baixo PNDs, sendo menos propensos a precisar de tal método avançado. Esta constatação de pequena alteração peso total em ambos os grupos pode ter várias explicações. Em primeiro lugar, ambas as terapias podem não ter sido adequadamente

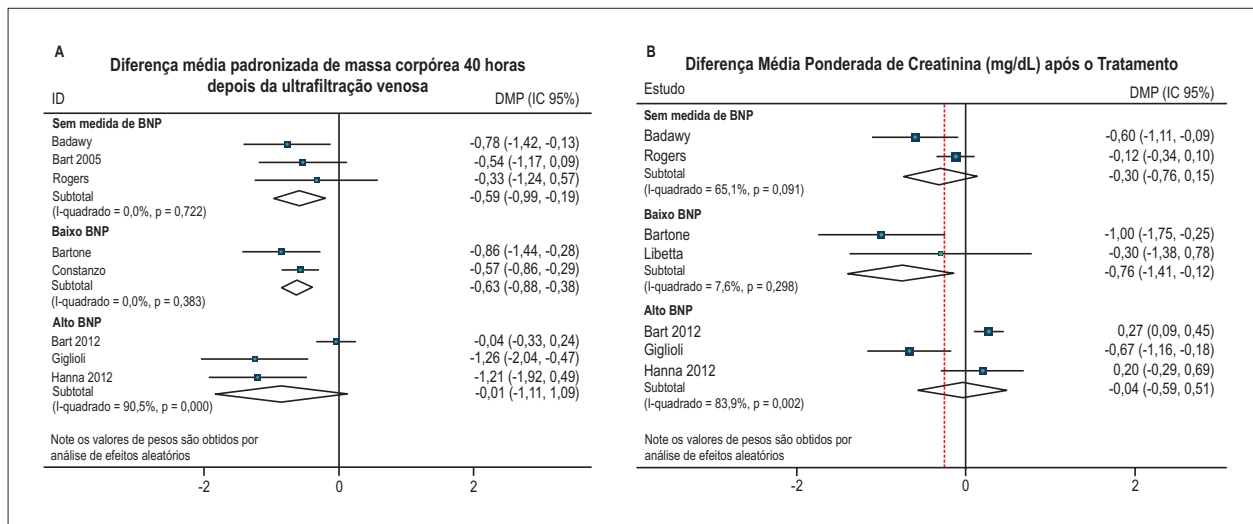


Figura 5 – A: Resultados em alteração média de peso após 48 horas e intenção de tratamento e análise por protocolo. B: Resultados em alteração média de creatinina e intenção de tratar e análise por protocolo.

ajustadas para aumentar o benefício. Em segundo lugar, os pacientes poderiam estar muito instáveis ou refratários à terapia para tolerar uma intervenção mais agressiva. E finalmente, os pacientes poderiam não estar sobrecarregados com fluidos suficientes, como seria de esperar. Neste caso, o volume poderia não ter sido suficiente e perdido sem ter apresentado complicações em ambos os grupos. Embora a nossa meta-análise seja incapaz de responder plenamente a essa questão, uma vez que o início foi restrito aos estudos com valores mais baixos de PND, parece que a diferença na perda de peso seja restrita ao grupo dos pacientes menos descompensados. Assim, isto sugere outros casos mais graves pode não ter tolerado uma diurese mais agressiva, independentemente da estratégia aplicada.

Curiosamente, nosso estudo também mostrou que benefícios em peso e alterações favorável em creatinina foram limitadas aos estudos com nível de base de PND menor. Sendo o PND um marcador de gravidade ICAD, foi encontrado elevado em todos os estudos. No entanto, nesses estudos, onde a média da linha de base PND estava acima da mediana dos estudos incluídos nesta meta-análise, nenhum benefício da intervenção foi observado. Esta observação sugere que o benefício da UF pode estar restrito a indivíduos com ICAD com quadro clínico menos grave e aqueles que são capazes de tolerar a terapia de UF. Embora este também seja o grupo em que os pacientes podem ser adequadamente acompanhados usando diuréticos sem a necessidade de um atendimento especializado avançado como a UF.

Além disso, nosso estudo demonstrou que diuréticos e as opções de terapêuticas de UF têm semelhante benefício na mortalidade em geral. Esta constatação, entretanto, não é surpreendente uma vez que as causas de morte mais comuns em indivíduos com ICAD são a morte súbita cardíaca devido a arritmias, estados de baixo débito refratários inotropes e infecção; ambas as intervenções não têm nenhum benefício significativo direto na redução destes resultados além da redução de volume observada.

Nosso estudo possui várias limitações. Em primeiro lugar, a heterogeneidade nos resultados de peso e alterações de creatinina foram apenas parcialmente explicados pela análise estratificada: outras características do estudo podem explicar os nossos resultados atuais. Em segundo lugar, nosso estudo não considerou as variações na dose de diuréticos ou duração de UF, o que podem estar associados com o prognóstico geral. E finalmente, existem limitações nos estudos que foram selecionados, tais como nenhum deles utilizou randomização oculta (ou cega) e poucos foram analisados como intenção de tratamento.

Embora alguns desses assuntos tenham sido abordados na análise estratificada, uma mistura residual de dados ainda pode estar presente e ser levada em consideração. Além disso, apenas dois dos nove estudos totais 388 (63%) pacientes contribuíram para a análise, embora a análise de estudo, embora a sensibilidade não tenha demonstrado um único estudo que possa influenciar excessivamente os resultados. Apesar dessas limitações, o nosso estudo tem vários pontos fortes. Em primeiro lugar, a busca sistemática da literatura, possivelmente, reduziu a probabilidade de conclusões influenciadas sobre o benefício clínico de um tratamento contra o outro, com a inclusão de todas as evidências científicas disponíveis. Em segundo lugar, houve uma notável consistência na falta de benefícios em mortalidade por todas as causas em ambas as terapias. Finalmente, o nosso trabalho apoia a literatura existente, indicando que os benefícios da UF pode estar limitado a subgrupos particulares com perfis favoráveis de risco.

Conclusão

O uso de UF no tratamento de sobrecarga hídrica em ICAD demonstrou benefícios significativos somente na perda de peso, não sendo observadas diferenças na redução dos níveis de creatinina sérica e na taxa de mortalidade por todas as causas quando comparada à terapia diurética padrão.

Embora seja observada uma melhoria na perda de fluido em certas populações, a UF não deve ser considerada como uma recomendação universal em substituição aos diuréticos convencionais no tratamento e manutenção do estado de hidratação em pacientes com ICAD devido à falta de evidências mais esclarecidas e assim como o alto custo associado ao seu uso. Contribuição dos autores

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Suemoto C, Bittencourt MS. Obtenção de dados: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Suemoto C, Bittencourt MS. Análise e interpretação dos dados: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Hulten E, Suemoto C, Bittencourt MS. Análise estatística: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Suemoto C, Bittencourt MS. Redação do

manuscrito: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Suemoto C, Bittencourt MS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Hulten E, Suemoto C, Bittencourt MS.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. Erratum in *Circulation*. 2013;127(23):e841.
- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):574-81.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart, Lung Transplantation, Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82(5):1724-9.
- Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):705-8.
- Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2043-6.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-83.
- Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostri M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAFiltration versus DIureticS on clinical, biochemical and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(3):337-46.
- Bartone C, Saghir S, Menon SC, Brosmer J, Kereiakes DJ, Mazur W, et al. Comparison of ultrafiltration, nesiritide, and usual care in acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail*. 2008;14(6):298-301.
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304.
- Wen H, Zhang Y, Zhu J, Lan Y, Yang H. Ultrafiltration versus intravenous diuretic therapy to treat acute heart failure: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(5):365-73.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
- Hanna MA, Tang WH, Teo BW, O'Neill JO, Weinstein DM, Lau SM, et al. Extracorporeal ultrafiltration versus conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail*. 2012;18(1):54-63.

Artigo de Revisão

20. Badawy SS, Fahmy A. Efficacy and cardiovascular tolerability of continuous veno-venous hemodiafiltration in acute decompensated heart failure: a randomized comparative study. *J Crit Care.* 2012;27(1):106 e7-13.
21. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Cosmai L, Meloni F, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):2013-9.
22. Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(1):1-5.
23. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail.* 2010;16(4):277-84.