



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VICENTE LOPES MONTE NETO

**IMPACTO DA VOLEMIA SOBRE A BARREIRA FUNCIONAL DO EPITÉLIO
INTESTINAL EM PACIENTES CRÍTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
AGUDA**

SOBRAL

2025

VICENTE LOPES MONTE NETO

IMPACTO DA VOLEMIA SOBRE A BARREIRA FUNCIONAL DO EPITÉLIO
INTESTINAL EM PACIENTES CRÍTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Linha de Pesquisa: Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

SOBRAL

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M769i Monte Neto, Vicente Lopes.

Impacto da volemia sobre a barreira funcional do epitélio intestinal em pacientes críticos com insuficiência cardíaca aguda / Vicente Lopes Monte Neto. – 2025.
138 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.

1. Barreira morfofuncional intestinal. 2. Biomarcadores. 3. Insuficiência cardíaca aguda . 4. Regulação do volume do líquido extracelular. 5. Teste lactulose e manitol. I. Título.

CDD 610



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Como parte das exigências para concessão do grau de doutor, às 13:00 horas do dia 25 de Julho de 2025, realizou-se a sessão pública da defesa de tese de doutorado do aluno VICENTE LOPES MONTE NETO. O trabalho tinha como título: "Impacto das Alterações Agudas da Volemia sobre a Barreira Intestinal em Pacientes Críticos com Insuficiência Cardíaca Aguda."

Compunham a banca examinadora os professores(as) doutores(as) ARMENIO AGUIAR DOS SANTOS, orientador, ALDO ANGELO MOREIRA LIMA, FRANCISCO ADELVANE DE PAULO RODRIGUES, JOSE RONALDO VASCONCELOS DA GRACA e RICARDO PEREIRA SILVA. O candidato expôs oralmente a tese, em seguida os membros da banca procederam à arguição, e a sessão foi finalizada com a APROVAÇÃO, por parte da banca examinadora, do trabalho sem ressalvas.

Foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da referida banca:

ARMENIO AGUIAR DOS SANTOS
UFC - Orientador

ALDO ANGELO MOREIRA LIMA
UFC - Examinador Interno

FRANCISCO ADELVANE DE PAULO
RODRIGUES
IFCE - Examinador Externo à Instituição

JOSE RONALDO VASCONCELOS DA GRACA
UFC - Examinador Externo à Instituição

RICARDO PEREIRA SILVA
UNICHRISTUS - Examinador Externo à Instituição

Ao Senhor Jesus, fonte de toda Sabedoria!

A minha mãe, *in memoriam*, meu amor e minha eterna gratidão.
A minha amada esposa Georgina e a meus queridos filhos:
Lucas, Pedro, Paulo e Vicente Filho, pelo seu amor, paciência
e compreensão em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A realização desta pesquisa foi possível graças ao apoio e à colaboração de diversas pessoas, cujas contribuições foram fundamentais em diferentes etapas do trabalho. A todas elas, manifesto minha sincera gratidão.

Agradeço ao meu orientador, professor Armênio A. dos Santos pela orientação firme e criteriosa, pela generosidade intelectual e pelo apoio constante em todas as etapas deste trabalho. Sua condução segura foi essencial para o desenvolvimento científico e pessoal ao longo desta jornada.

Agradeço, de forma especial, aos professores Aldo AM. Lima, Francisco Adelvane de P. Rodrigues, José Ronaldo V. da Graça e Diego LS. Monteiro pelas importantes contribuições, pelo diálogo acadêmico enriquecedor e pela disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos durante etapas desta jornada, inclusive na qualificação e na defesa. Ao professor Ricardo P. Silva, registro meu agradecimento por ter aceitado gentilmente compor a banca examinadora.

Registro meus sinceros agradecimentos à Dra. Lyvia Mariia VC. Magalhães e toda equipe do Centro de Cromatografia e Espectrometria de Massas (CCEM) do Laboratório de Doenças Infecciosas (LDI-UFC) do Núcleo de Biomedicina (NUBIMED) da Universidade Federal do Ceará (UFC) pelo suporte técnico e expertise na análise das amostras, cuja colaboração foi decisiva para a condução adequada das etapas laboratoriais.

À enfermeira Andreza Aquino e à técnica de enfermagem Giuliane Sales, expresso meu reconhecimento pela dedicação e competência na coleta das amostras, conduzida com responsabilidade e zelo, bem como na organização e sistematização dos dados, contribuindo diretamente para a qualidade e clareza dos resultados apresentados.

Ao bioestatístico João Paulo Marques, manifesto minha gratidão pelo suporte na análise estatística dos dados, cuja precisão e conhecimento técnico foram fundamentais para a interpretação adequada dos achados desta pesquisa.

Por fim, expresso meu mais profundo agradecimento aos pacientes internados em unidade de terapia intensiva, que, mesmo em condição de vulnerabilidade, permitiram a realização desta pesquisa. Sem sua participação e confiança, este trabalho não teria sido possível.

A todos os que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a construção desta tese, deixo registrado meu sincero reconhecimento.

A ciência é dádiva de Deus aos homens, a fim de que se gloriem em suas obras poderosas. Por eles, através de misturas, Ele cura, alivia e difunde a saúde sobre a terra (Eclo 37, 20).

RESUMO

A regulação do volume sanguíneo (homeostase volêmica) depende da interação entre os sistemas cardiovascular, renal e intestinal, cuja dinâmica ainda não é totalmente compreendida. Em casos de Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), esses sistemas podem ser afetados, especialmente a barreira intestinal, que sofre aumento de permeabilidade. Esse fenômeno, pouco estudado e com diagnóstico limitado, pode comprometer as células epiteliais intestinais. O estudo teve como objetivo investigar como alterações agudas no volume sanguíneo influenciam a integridade e a função da barreira intestinal em pacientes com ICA. Trata-se de um Estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Vale do Acaraú (CEP/CONEP), que avaliou a integridade da barreira intestinal em 80 indivíduos entre março de 2022 e janeiro de 2024. A amostra foi composta por 40 pacientes com ICA (diagnóstico clínico e ecocardiográfico), 14 controles com Doença Arterial Coronariana (DAC) e 26 controles saudáveis. A permeabilidade intestinal foi medida pela razão de excreção lactulose/manitol (L:M) por HPLC-PAD. Pacientes com ICA apresentaram mediana de L:M de 0,1094 (IC 25–75%: 0,0411–0,2732), representando aumento de 277,2% em relação aos voluntários sadios e de 466,8% em relação ao grupo DAC, com diferença estatisticamente significativa conforme teste Kruskal-Wallis ($P = 0,001$). Utilizou-se a correlação de Kendall para investigar a associação da Razão LM com níveis de Pro BNP e com parâmetros hemodinâmicos evidenciados na ecocardiografia e adotou-se a regressão múltipla considerando Razão LM como variável dependente e as características clínicas, terapêuticas e prognóstico clínico-hospitalar como variáveis independentes. A correlação de Kendall indicou associação negativa entre Velocidade-Tempo Integral (VTI) da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e L:M, sem significância estatística. Regressão múltipla não demonstrou associação significativa entre L:M e variáveis clínicas, terapêuticas ou prognósticas. **Conclusão:** Pacientes com ICA apresentaram aumento da permeabilidade intestinal, refletido na elevação da razão L:M, inferindo disfunção da barreira epitelial e redução da área absorptiva efetiva. Esses achados sugerem uma interação relevante entre disfunção cardiovascular e integridade intestinal.

Palavras-chave: barreira morfofuncional intestinal; biomarcadores; insuficiência cardíaca aguda; regulação do volume do líquido extracelular; teste lactulose e manitol.

ABSTRACT

The regulation of blood volume (volemic homeostasis) depends on the interaction between the cardiovascular, renal, and intestinal systems, whose dynamics are not yet fully understood. In cases of Acute Heart Failure (AHF), these systems may be affected, particularly the intestinal barrier, which undergoes increased permeability. This phenomenon, poorly studied and with limited diagnostic tools, may compromise intestinal epithelial cells. The objective of this study was to investigate how acute changes in blood volume influence the integrity and function of the intestinal barrier in patients with AHF. This was a cross-sectional study, approved by the Research Ethics Committee of the Vale do Acaraú State University (CEP/CONEP), which evaluated intestinal barrier integrity in 80 individuals between March 2022 and January 2024. The sample consisted of 40 patients with AHF (clinical and echocardiographic diagnosis), 14 controls with Coronary Artery Disease (CAD), and 26 healthy controls. Intestinal permeability was measured using the lactulose/mannitol (L:M) urinary excretion ratio by HPLC-PAD. Patients with AHF presented a median L:M ratio of 0.1094 (IQR 25–75%: 0.0411–0.2732), representing an increase of 277.2% compared to healthy volunteers and 466.8% compared to the CAD group, with a statistically significant difference according to the Kruskal-Wallis test ($P = 0.001$). Kendall's correlation was used to assess the association between the L:M ratio and Pro-BNP levels, as well as hemodynamic parameters obtained by echocardiography. Multiple regression was performed considering the L:M ratio as the dependent variable and clinical, therapeutic, and in-hospital prognostic characteristics as independent variables. Kendall's correlation indicated a negative association between the Left Ventricular Outflow Tract (LVOT) Velocity-Time Integral (VTI) and L:M ratio, without statistical significance. Multiple regression did not show significant associations between L:M ratio and clinical, therapeutic, or prognostic variables. **Conclusion:** Patients with AHF presented increased intestinal permeability, reflected by elevated L:M ratio, suggesting epithelial barrier dysfunction and reduced effective absorptive area. These findings indicate a relevant interaction between cardiovascular dysfunction and intestinal integrity.

Keywords: acute heart failure; biomarkers; extracellular fluid volume regulation; intestinal morphofunctional barrier; lactulose and mannitol.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | - Compartimentalização dos volumes corporais e os respectivos mediadores cardíacos, renais e endoteliais que controlam a composição e o fluxo..... | 22 |
| Figura 2 | - O transporte transcelular ocorre através das células, envolvendo a passagem de substâncias através das membranas apical e basolateral, enquanto o transporte paracelular ocorre entre as células, através do espaço..... | 31 |
| Figura 3 | - Representação das estruturas químicas dos carboidratos lactulose e manitol | 50 |
| Figura 4 | - Biomarcadores intestinais por meio de técnicas analíticas _HPLC-MS/MS..... | 52 |
| Figura 5 | - Fluxograma de recrutamento dos participantes..... | 58 |
| Figura 6 | - Classificação clínica-hemodinâmica | 64 |
| Figura 7 | - Modelo de sistematização de cuidados para alta hospitalar em três etapas..... | 67 |
| Figura 8 | - Razão LM. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários sadios..... | 75 |
| Figura 9 | - Excreção Lactulose. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários sadios..... | 76 |
| Figura 10 | - Excreção Manitol. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários sadios..... | 77 |
| Figura 11 | - Correlação entre Razão LM e VTI (cm)..... | 80 |
| Figura 12 | - Correlação entre Razão LM e DC (L/min) | 80 |
| Figura 13 | - Correlação entre Razão LM e VCI (mm)..... | 81 |
| Figura 14 | - Correlação entre Razão LM e FEVE (%) | 81 |
| Figura 15 | - Correlação entre Pro BNP e Razão LM | 82 |
| Figura 16 | - Estimativa de Sobrevida método de Kaplan-Meier com Intervalo de confiança de 95% e número de pacientes em risco..... | 85 |
| Figura 17 | - Razão LM. Comparação do grupo ICA estratificada em óbito e alta | 86 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | - Principais mediadores dos sistemas cardiorrenal, nervoso, endócrino e entérico | 26 |
| Tabela 2 | - Critérios de Boston para diagnóstico de Insuficiência Cardíaca | 38 |
| Tabela 3 | - Critérios de Framingham para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca | 39 |
| Tabela 4 | - Dos Valores atuais de referência de FEVE ANORMAL (%) | 41 |
| Tabela 5 | - Resumo dos principais biomarcadores utilizados no ambiente clínico para a análise da permeabilidade intestinal no contexto funcional, inflamatório e imunológico | 45 |
| Tabela 6 | - Caracterização da população estudada segundo as variáveis sociodemográficas: Idade, Gênero e local de origem..... | 71 |
| Tabela 7 | - Caracterização da população estudada segundo as variáveis clínico-laboratoriais: antecedentes/comorbidades, diagnóstico clínico na admissão, exames bioquímicos e complementares. | 72 |
| Tabela 8 | - Caracterização da população estudada segundo as variáveis drogas em uso..... | 73 |
| Tabela 9 | - Caracterização da população estudada segundo as variáveis: dieta, status respiratório e desfecho..... | 74 |
| Tabela 10 | - Comparação das taxas de variação dos valores medianos apresentados pelos grupos, ICA, DAC e Voluntários sadios considerando a excreção de Lactulose, Manitol e Razão LM..... | 78 |
| Tabela 11 | - Avaliação da Função Sistólica dos pacientes com ICA, DAC e voluntários sadios..... | 78 |
| Tabela 12 | - Variáveis evidenciadas no ecocardiograma transtorácico realizado à beira do leito..... | 79 |
| Tabela 13 | - Correlação entre a Razão LM com Débito Cardíaco, Veia Cava Inferior, Velocidade-Tempo Integral, Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo..... | 79 |
| Tabela 14 | - Regressão logística univariada considerando óbito como variável dependente..... | 83 |
| Tabela 15 | - Regressão Múltipla não ajustada com Razão LM como variável dependente..... | 83 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 16 | - Antecedentes e Comorbidades. Frequência de palavras..... | 84 |
| Tabela 17 | - Porcentagem de sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca... | 85 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ACE-2 | Enzima conversora de angiotensina - 2 |
| ADH | Hormônio Antidiurético |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência |
| ANCA | Anti-citoplasma de neutrófilos |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ASCA | Anticorpos anti-Saccharomyces |
| AST | Área Seccional Transversa |
| AVEI | Acidente Vascular Encefálico, Isquêmico |
| AVR | Aumento do Volume Regulatório |
| BAVT | Bloqueio Atrioventricular Total |
| BNP | Peptídeo Natriurético tipo B |
| CAP | Calprotectina |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CL | Cloro |
| CNP | C-type Natriuretic Peptide |
| CONEP | Comissão Nacional de Ética em Pesquisa |
| DAC | Doença Arterial Coronariana |
| DAICC | Descompensação Aguda da Insuficiência Cardíaca Crônica |
| DAO | Diamina Oxidase |
| DAOP | Doença Arterial Oclusiva Periférica |
| DC | Débito Cardíaco |
| DII | Doença Inflamatória Intestinal |
| DLP | Dislipidemia |
| DPOC | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DSVES | Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo Segmentar |
| DVR | Diminuição do Volume Regulatório |
| EAO | Estenose Aórtica |
| ECA | Enzima Conversora da Angiotensina |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ECLIA | Imunoensaio de detecção por eletroquimioluminescência |

| | |
|----------|--|
| ECO | Ecocardiograma |
| ECOTT | Ecocardiografia Transtorácica |
| Eixo CR | Eixo Cardiorrenal |
| ET-1 | Endotelina-1 |
| FAARV | Fibrilação Atrial com Alta Resposta Ventricular |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FE | Fração de Ejeção |
| FEVE | Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo |
| FHDE | Fator de Hiperpolarização derivado do Endotélio |
| FTA | Fator Natriurético Atrial |
| GC-C | Guanilato ciclases C |
| GI | Gastrointestinal |
| GLUT-2 | Transportador de Glicose 2 |
| GLUT-5 | Transportador ligado à Frutose |
| HIC | Hospitalização por Insuficiência Cardíaca |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alto Desempenho |
| HPLC-PAD | Cromatografia Líquida de Alto Desempenho com Amperímetro Pulsado |
| IAM CSST | Infarto Agudo do Miocárdio com Supra do Segmento ST |
| IC | Insuficiência Cardíaca |
| ICA | Insuficiência Cardíaca Aguda |
| ICC | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| ICDA | Insuficiência Cardíaca Descompensada Aguda |
| I-FABP | Proteína de ligação a ácidos graxos ileais |
| I-FABP | Proteína ligadora de ácidos graxos do íleo |
| Ig | Imunoglobulina |
| IGF-1 | Fator de crescimento semelhante à insulina-1 |
| IL-1 | Interleucina 1 |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| JF | Junções firmes |
| KCl | Cloreto de Potássio |
| KDa | Kilodalton |

| | |
|---|--|
| L | Lactulose |
| LAF | Lactoferrina |
| LBP | Proteína de Ligação ao LPS |
| LC | Cromatografia Líquida (do inglês, Liquid Chromatography) |
| LC-MS | Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de massas (do inglês, Liquid chromatography / Mass spectrometry) |
| LC-MS/MS | Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de massas em Série (do inglês, Liquid Chromatography Mass Spectrometry tandem) |
| LEC | Líquido Extracelular |
| LM | Lactulose e Manitol |
| LPS | Lipopolissacarídeo, Endoxina Bacteriana |
| LPS | Lipossacarídeo |
| M | Manitol |
| MPO | Mieloperoxidase |
| MS | Espectrometria de massas (do inglês, Mass spectrometry) |
| Na ⁺ / K ⁺ ATPASE | Bomba Sódio Potássio ATPase |
| Na ⁺ | Sódio |
| NaCl | Cloreto de Sódio |
| NE | Elastase neutrofílica |
| NEP | Neopterina |
| NM | Nanômetro |
| NO | Óxido Nítrico |
| NT-ProBNP | N-Terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B |
| O ² | Gás Oxigênio |
| PA | Pressão Arterial |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PEPT-1 | Transportador de Peptídeo 1 |
| PGD2 | Prostaglandina D2 |
| PGE2 | Prostaglandina E2 |
| PGI2 | Prostaglandina I2 |
| PI | Permeabilidade Intestinal |
| PN | Peptídeos natriuréticos |
| PNA | Peptídeo Natriurético Atrial |

| | |
|----------------|--|
| PSP | Plano de Segurança do Paciente |
| RDC | Resolução de Diretoria Colegiada |
| REG1 β | Litostatina-1-beta |
| RM | Revascularização do Miocárdio |
| SAA-1 | Soro Amiloide A |
| SC | Superfície Corporal |
| SCA | Síndrome Coronariana Aguda |
| SGLT-1 | Transportador Ligado à Glicose e Sódio 1 |
| SICA | Síndrome da Insuficiência Cardíaca Aguda |
| SII | Síndrome do Intestino Irritável |
| SRAA | Sistema Renina Angiotensina Aldosterona |
| TCD | Tubo Contorcido Distal |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TFG | Taxa de Filtração Glomerular |
| TGO | Transaminase Glutâmico-Oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmico-Pirúvica |
| TNF-alfa | Fator de Necrose Tumoral – alfa |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |
| TXA | Tromboxano A |
| UGN | Uroguanilina |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| UVA | Universidade Estadual Vale do Acaraú |
| VCI | Veia Cava Inferior |
| VE | Ventrículo Esquerdo |
| VM | Ventilação Mecânica |
| VS | Volume Sistólico |
| VSVE | Via de Saída do Ventrículo Esquerdo |
| VTI | Integral Velocidade-tempo |
| ZO | Zonula occludens |
| α -1-AT | Alfa-1-Antitripsina |
| α 2M | Alfa-2-Macroglobulina |

SUMÁRIO

| | | |
|------------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 | Regulação da volemia: da perspectiva ortodoxa à abordagem integrativa atual..... | 19 |
| 1.2 | Distribuição volêmica no compartimento de fluidos corporais..... | 21 |
| <i>1.2.1</i> | <i>Volemia regulada pelo eixo cardiorrenal</i> | <i>23</i> |
| <i>1.2.2</i> | <i>Sistema de Peptídeo Natriurético.....</i> | <i>24</i> |
| <i>1.2.3</i> | <i>Fatores Natriuréticos Intestinais</i> | <i>25</i> |
| <i>1.2.4</i> | <i>Influência neuroendócrina nos fluidos corporais.....</i> | <i>28</i> |
| 1.3 | Dinâmica da barreira epitelial intestinal | 29 |
| <i>1.3.1</i> | <i>Influência do trato intestinal na composição do volume</i> | <i>29</i> |
| 1.4 | Barreira Morfofuncional Intestinal | 31 |
| <i>1.4.1</i> | <i>Bases moleculares das principais proteínas juncionais.....</i> | <i>33</i> |
| 1.5 | Variações Intravasculares Fisiológicas Afetam Células Epiteliais..... | 34 |
| <i>1.5.1</i> | <i>As células epiteliais intestinais respondem a variações no conteúdo osmótico... ..</i> | <i>34</i> |
| 1.6 | Insuficiência Cardíaca..... | 35 |
| <i>1.6.1</i> | <i>Visão Geral.....</i> | <i>35</i> |
| <i>1.6.2</i> | <i>Pacientes Críticos com Insuficiência Cardíaca Aguda em Terapia Intensiva</i> | <i>36</i> |
| <i>1.6.3</i> | <i>A Doença Arterial Coronariana como causa de Insuficiência Cardíaca e seu impacto na volemia.....</i> | <i>36</i> |
| <i>1.6.3.1</i> | <i>Diagnóstico de DAC</i> | <i>37</i> |
| <i>1.6.4</i> | <i>Critérios diagnósticos de Insuficiência Cardíaca Aguda.....</i> | <i>38</i> |
| <i>1.6.4.1</i> | <i>Critérios de Boston para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC)</i> | <i>38</i> |
| <i>1.6.4.2</i> | <i>Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)</i> | <i>39</i> |
| <i>1.6.4.3</i> | <i>Exame complementar - Ecocardiografia Intensiva à beira do leito</i> | <i>40</i> |
| <i>1.6.4.4</i> | <i>Estimativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo.....</i> | <i>40</i> |
| <i>1.6.4.4.1</i> | <i>Avaliação qualitativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo.....</i> | <i>41</i> |
| <i>1.6.4.4.2</i> | <i>Avaliação quantitativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo</i> | <i>41</i> |
| <i>1.6.5</i> | <i>O uso da Ecocardiografia na avaliação da volemia.....</i> | <i>41</i> |
| <i>1.6.5.1</i> | <i>Integral Velocidade-Tempo, Débito Cardíaco e Índice Cardíaco</i> | <i>41</i> |
| <i>1.6.5.2</i> | <i>Variações respiratórias do diâmetro da veia cava inferior (VCI)</i> | <i>42</i> |

| | | |
|--------|--|----|
| 1.7 | Insuficiência cardíaca e disfunção intestinal..... | 43 |
| 1.8 | Técnicas analíticas e biomarcadores clínicos de PI..... | 44 |
| 1.9 | HPLC-PAD é um método futuro ou atual para análise da Permeabilidade Intestinal na Insuficiência Cardíaca?..... | 51 |
| 1.10 | Justificativa | 53 |
| 2 | HIPÓTESES | 54 |
| 3 | OBJETIVOS | 55 |
| 3.1 | Objetivo Geral | 55 |
| 3.2 | Objetivos Específicos | 55 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 56 |
| 4.1 | Tipo de estudo e aspectos éticos..... | 56 |
| 4.2 | Local da pesquisa e População estudada | 56 |
| 4.3 | CrITÉRIOS de inclusão/exclusão..... | 57 |
| 4.4 | Desenho do Estudo..... | 57 |
| 4.5 | Diagnóstico e critérios para Insuficiência Cardíaca aguda | 58 |
| 4.5.1 | <i>CrITÉRIOS de Boston para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC)</i> | 58 |
| 4.5.2 | <i>CrITÉRIOS de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)</i> | 61 |
| 4.6 | Avaliação Ecocardiográfica à beira do leito | 61 |
| 4.6.1 | <i>Estimativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo</i> | 62 |
| 4.6.2 | <i>Estimativa do Débito Cardíaco/Responsividade a fluidos</i> | 62 |
| 4.7 | CrITÉRIOS clínicos e diagnósticos utilizados nos pacientes com DAC (1° grupo controle) | 63 |
| 4.8 | Correlação clínico-hemodinâmica X permeabilidade intestinal e prognóstico..... | 63 |
| 4.9 | Variáveis coletadas..... | 64 |
| 4.9.1 | <i>Coleta de exames laboratoriais – PRÓ-BNP</i> | 64 |
| 4.10 | Estudo da Permeabilidade Intestinal..... | 64 |
| 4.10.1 | <i>Coleta de amostras para o teste de lactulose/manitol</i> | 65 |
| 4.10.2 | <i>Local da Análise das amostras do teste lactulose/manitol em HPLC-PAD</i> | 65 |
| 4.11 | Estratégia de acompanhamento Pós-Alta: Desafios e Limitações na Reaplicação do Teste L:M nos pacientes com ICA..... | 67 |
| 4.12 | Amostra..... | 68 |
| 4.12.1 | <i>Cálculo Amostral</i> | 68 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.12.2 | <i>Amostragem</i> | 69 |
| 4.13 | Metodologia de Análise de Dados | 69 |
| 5 | RESULTADOS | 71 |
| 5.1 | Características sociodemográficas e perfil clínico-laboratorial da população | 71 |
| 5.2 | Análise da Permeabilidade Intestinal entre os Grupos (Objetivo 1) | 74 |
| 5.3 | Correlação da Permeabilidade com Parâmetros Cardíacos (Objetivo 2) | 78 |
| 5.4 | Associação com Biomarcadores Cardíacos (Objetivo 3) | 82 |
| 5.5 | Influência de Variáveis Clínicas e Terapêuticas (Objetivo 4) | 83 |
| 5.6 | Curva de sobrevida dos pacientes e associação da Permeabilidade com o Prognóstico Hospitalar (Objetivo 5) | 84 |
| 6 | DISCUSSÃO | 87 |
| 6.1 | Discussão dos principais resultados | 87 |
| 6.2 | Análise crítica das vantagens e limitações do estudo | 89 |
| 6.3 | Desdobramentos e perspectivas futuras | 90 |
| 7 | CONCLUSÃO | 92 |
| | REFERÊNCIAS | 94 |
| | APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 112 |
| | APÊNDICE B - CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO | 114 |
| | APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA BARREIRA DO EPITÉLIO INTESTINAL EM PACIENTES CRÍTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA INTERNADOS EM UTI DO HOSPITAL REGIONAL NORTE – SOBRAL – CEARÁ | 115 |
| | APÊNDICE D – AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA BARREIRA DO EPITÉLIO INTESTINAL EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA INTERNADOS EM UTI DO HOSPITAL DO CORAÇÃO PADRE JOSÉ LINHARES – SOBRAL – CEARÁ | 116 |
| | ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA | 117 |
| | ANEXO B – FORMULÁRIO DE CADASTRO DE PROJETO | 119 |
| | ANEXO C - QUANTIDADE DE AMOSTRAS E SUAS | |

| | |
|---|------------|
| CARACTERIZAÇÕES COM RESULTADOS DO TESTE LM, DA EXCREÇÃO DE LACTULOSE E DE MANITOL DE 48 PACIENTES SUBMETIDOS AO TESTE | 122 |
| ANEXO D - MANUSCRITO - INTERPLAY BETWEEN VOLEMIC BALANCE AND THE INTESTINAL TRACT: INSIGHTS ON BIOMARKERS AND DIAGNOSTIC TESTS USED TO ASSESS INTESTINAL MORPHOFUNCTIONAL BARRIER" | |
| PUBLICADO NA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH..... | 123 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Regulação da Volemia: da perspectiva ortodoxa à abordagem integrativa atual

A regulação do fluido intravascular — Volemia — é classicamente compreendida como um processo resultante da interação entre os sistemas cardiovascular e renal (Zucker; Xia; Wang, 2023). Nesse modelo tradicional, fatores neuro-hormonais e humorais modulam o eixo cardiorrenal, que atua no transporte e na distribuição de substâncias essenciais, bem como na depuração de metabólitos, garantindo o equilíbrio hidroeletrólítico e a perfusão tecidual (Martens *et al.*, 2019).

O sistema cardiovascular assegura a adequada perfusão dos tecidos, enquanto os rins exercem papel central na regulação da osmolalidade, do balanço ácido-base e da composição do volume corporal total (Tamaki *et al.*, 2019; Cihoric *et al.*, 2022). Embora essa via de regulação atue de forma bidirecional em condições fisiológicas e patológicas, muitos de seus mecanismos ainda permanecem pouco compreendidos (Martens *et al.*, 2019; Tamaki *et al.*, 2019). Contudo, crescentes evidências clínicas e experimentais indicam que essa visão ortodoxa é incompleta. Estudos apontam o trato gastrointestinal como um elo funcional relevante na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e volêmico (Bohlen, 1998).

Capelo *et al.* (1983) já descreviam uma estreita relação entre a capacitância gástrica e o volume extracelular, demonstrando que a complacência gástrica se adapta dinamicamente em situações de hipovolemia, desidratação ou hemorragia. A estimulação dos nervos esplâncnicos — fibras simpáticas pré-ganglionares — intensifica a captação de líquidos e promove a absorção de eletrólitos como sódio e cloreto (Bohlen, 1998; Anzueto; Benoit; Granger, 1984).

Estudos com marcadores unidirecionais de fluxo, como o sódio, mostraram que esse aumento ocorre predominantemente por redução do fluxo desse íon do tecido para o lúmen intestinal, fenômeno provavelmente localizado nas criptas intestinais (Sjövall; Jodal; Lundgren, 1987).

A entrada de líquidos e solutos pelo lúmen intestinal envolve uma arquitetura morfofuncional altamente especializada do epitélio intestinal, que controla de forma refinada os mecanismos de absorção e secreção. Por outro lado, variações na perfusão e distribuição do volume intravascular podem afetar diretamente o funcionamento e a integridade das células epiteliais intestinais (Romeiro *et al.*, 2012).

A partir dessa visão ampliada, propõe-se a existência de um eixo funcional integrado, composto por sistemas cardiovascular, renal e intestinal, que atuam em sinergia na homeostase volêmica. Essa integração é influenciada por mecanismos neuro-hormonais, hemodinâmicos e imunológicos, funcionando como uma rede bidirecional de retroalimentação entre a composição dos fluidos corporais e a resposta epitelial.

Essa hipótese integrativa encontra respaldo em evidências históricas. Desde o início do século XX, já se descrevia a capacidade do sistema nervoso simpático de modular o transporte de água e íons pelo epitélio intestinal por meio de alterações diretas no fluxo sanguíneo regional (Koeppen, 2018). Mais recentemente, demonstrou-se que a hipoperfusão tecidual afeta a morfologia e a funcionalidade da barreira epitelial intestinal (Grootians *et al.*, 2010).

O epitélio intestinal é composto por células autorrenováveis, altamente especializadas, que não apenas participam da absorção de nutrientes, água e eletrólitos, mas também exercem papel crucial na defesa imunológica e na regulação da permeabilidade seletiva (Wada *et al.*, 2013; Odenwald; Turner, 2013). A integridade dessa barreira é garantida pelas junções intercelulares formadas por proteínas como as claudinas, ocludinas e a proteína zonula ocludens (ZO). Distúrbios na organização dessas junções estreitas levam à perda da função de barreira e ao aumento da permeabilidade intestinal (Schumann *et al.*, 2012; Oami *et al.*, 2024).

A Permeabilidade Intestinal (PI) aumentada tem sido associada a diversas condições clínicas, incluindo doenças inflamatórias intestinais, disfunções hepáticas, sepse e condições hipovolêmicas (Oami *et al.*, 2024; Villanacci *et al.*, 2024). Por essa razão, desenvolver métodos confiáveis para mensurar alterações na barreira epitelial é uma necessidade urgente.

Atualmente, o teste de absorção de lactulose e manitol (L:M), associado a técnicas como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção Amperométrica Pulsada (HPLC-PAD), tem se consolidado como uma ferramenta válida para investigação da PI em modelos clínicos e experimentais (Hu; Benner; Fuller, 2023; Seethaler *et al.*, 2021).

Embora essa abordagem seja amplamente aplicada em doenças intestinais, seu uso em cenários extracolônicos — especialmente em condições sistêmicas como a insuficiência cardíaca — ainda é limitado. A insuficiência cardíaca aguda (ICA), ao comprometer a perfusão sistêmica e provocar disfunções na distribuição do volume intravascular, pode gerar alterações significativas na integridade da barreira intestinal e nos processos absorptivos e imunológicos do epitélio (Gan *et al.*, 2022; Ulluwishewa *et al.*, 2024).

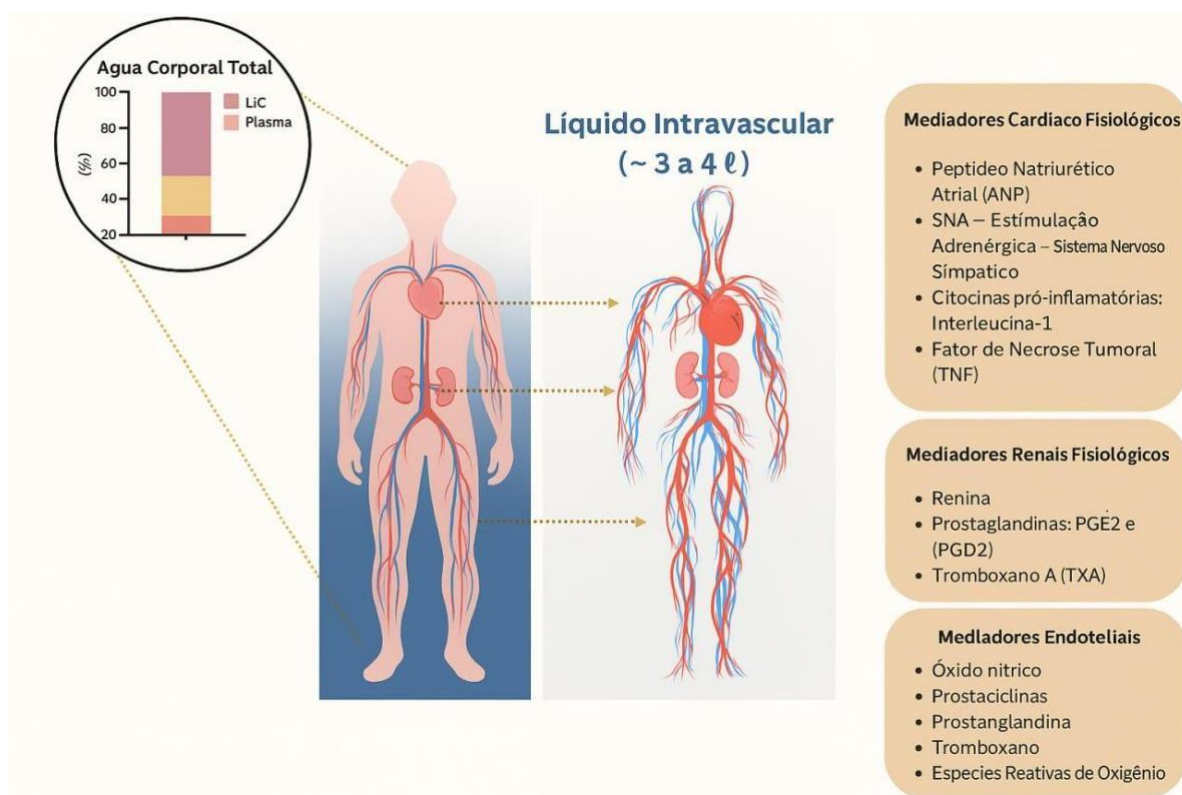
Dessa forma, o presente estudo propõe avaliar o impacto das alterações agudas da volemia sobre a dinâmica morfofuncional da barreira intestinal em pacientes críticos com insuficiência cardíaca aguda internados em unidades de terapia intensiva, utilizando o teste de absorção de lactulose e manitol com análise através do uso da plataforma HPLC-PAD, buscando-se contribuir para uma compreensão mais ampla da fisiopatologia da ICA sob uma perspectiva integrativa, voltada à tríade cardiovascular-renal-intestinal.

1.2 A distribuição volêmica no compartimento de fluidos corporais

Estima-se que aproximadamente 50 a 70% da composição do corpo humano adulto consiste em dois “compartimentos” líquidos, a maioria dos quais é intracelular. O compartimento de fluido intracelular se refere ao fluido dentro das células, enquanto o fluido extracelular inclui os fluidos que fluem dentro dos espaços microscópicos entre as células (fluido intersticial), bem como linfa, saliva, fluido nos olhos, o líquido secretado pelas glândulas e sistema digestivo, o líquido que banha os nervos da medula espinhal e os líquidos excretados pela pele e rins (Mcardle; Katch F; Katch V, 2024).

O compartimento intravascular também é conhecido como volume plasmático, enquanto o compartimento extravascular representa o fluido dentro do espaço intersticial, também chamado de terceiro espaço. O plasma sanguíneo é responsável por quase 20% do fluido extracelular (3 a 4 ℓ). O fluido extracelular fornece a maior parte do fluido perdido pela transpiração, predominantemente plasma sanguíneo. Quanto à água corporal total, 62% em média representa água intracelular (26 ℓ dos 42 ℓ do corpo para um homem com uma constituição média de 80 kg), com 38% de origem extracelular (Mcardle; Katch F; Katch V, 2024; Greenleaf, 1992), conforme mostra a **Figura 1**.

Figura 1 - Compartimentalização dos volumes corporais e os respectivos mediadores cardíacos, renais e endoteliais que controlam a composição e o fluxo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A Figura 1 exibe a compartimentalização dos volumes de líquidos distribuídos nos espaços corporais. A influência da entrada e saída do circuito cardiovascular é visualizada, assim como a indicação da lista de mediadores que controlam a composição e o fluxo com base em sua influência no sistema volêmico.

A regulação do volume intravascular é obtida por uma interação entre mecanismos aferentes e eferentes, em que o sódio é o principal soluto determinante da pressão osmótica (Gross; Kalra, 2002). Como a excreção de sódio e água ocorre principalmente pelos rins, este órgão desempenha um papel fundamental na regulação do volume intravascular. Em condições homeostáticas normais, a interação entre o coração e os rins ocorre por meio de reflexos átrio-renais, onde as consequências destes reflexos são aumentar a excreção de sódio e água pelo sistema renal (Schrier *et al.*, 2006).

Alterações no volume plasmático ocorrem em diversas condutas clínicas, incluindo condições fisiológicas, como em indivíduos saudáveis que praticam atividade física (Oami *et al.*, 20241), durante a gestação (Senay; Pivarnik, 1985) e em condições patológicas, como

anemia crônica (Anand *et al.*, 1993), cirrose hepática e insuficiência cardíaca (IC) (Schrier *et al.*, 1988).

1.2.1 Volemia regulada pelo eixo cardiorrenal

O Eixo Cardiorrenal (Eixo CR) desempenha papéis essenciais na regulação do volume e composição dos fluidos corporais (JEFFERIES *et al.*, 2024). A função primária do sistema cardiovascular é manter o fluxo sanguíneo adequado e a distribuição de substâncias essenciais aos tecidos de acordo com suas necessidades fisiológicas. Fundamentalmente, este sistema também participa de mecanismos homeostáticos, regulando e mantendo o equilíbrio de fluidos e ajustando o fornecimento de O² e nutrientes sob vários estados fisiológicos, além da perfusão adequada (Jefferies *et al.*, 2024; Honetschlägerová *et al.*, 2023).

O sistema renal desempenha um papel essencial na regulação e composição do volume dos fluidos corporais. Entre outros papéis fundamentais para o equilíbrio homeostático, os rins também regulam a osmolalidade, o equilíbrio eletrolítico e o equilíbrio ácido-base. De fato, o rim apresenta, no mais alto grau, o fenômeno da sensibilidade, a capacidade de reagir a diferentes estímulos na direção adequada para a sobrevivência do organismo; uma capacidade de adaptação que quase nos faz acreditar que as partes que o compõem devem ser dotadas de inteligência (Zaid *et al.*, 2024).

Os principais mecanismos efetores renais para manutenção da homeostase dos fluidos corporais envolvem a regulação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Existem também outros mecanismos hormonais que contribuem para o aumento da excreção de Na⁺ e água pelos rins, como as prostaglandinas, os fatores derivados do endotélio, o clássico sistema renina-angiotensina-aldosterona e o peptídeo natriurético atrial (PNA) (Zaid *et al.*, 2024; Salajova; Malik; Valerianova, 2024).

Há consenso sobre a necessidade de monitoramento detalhado das alterações do volume sanguíneo, com as principais variáveis cardiorrenais no foco principal (Tasic *et al.*, 2022). A função renal basal é um preditor de resposta à terapia diurética e um marcador de mau prognóstico. Variações simultâneas na função renal, valores de sódio, potência e sua interdependência são parâmetros fundamentais, somados à volemia, para análise do equilíbrio cardiorrenal (Tasic *et al.*, 2021). A Figura 1 apresenta um resumo dos principais mediadores que influenciam o estado do volume corporal. Esses marcadores respondem a fatores intrínsecos (concentração de soluto) e/ou pressão arterial e índice humoral, sendo liberados de

acordo com as necessidades orgânicas, principalmente para manter a homeostase intra e extravascular (volume intravascular).

1.2.2 Sistema de Peptídeo Natriurético

O sistema peptídico natriurético é um importante sistema endócrino, autócrino e parácrino, antagonista natural do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que atua na manutenção da homeostase cardiovascular. É constituído principalmente por três peptídeos geneticamente distintos, mas estruturalmente relacionados: peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético tipo B (BNP) e peptídeo natriurético tipo C (CNP) (Mcardle; Katch F; Katch V, 2024; Tan et al., 2024). O ANP é predominantemente sintetizado nos átrios e liberado em resposta à distensão atrial. O BNP é sintetizado e secretado principalmente pelos miócitos ventriculares em resposta à sobrecarga de volume e pressão dessas câmaras após sobrecarga de volume, levando ao estiramento da parede ventricular (Tan *et al.*, 2024; Zhu *et al.*, 2024). O CNP é secretado principalmente pelo endotélio vascular após estimulação por citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, interleucina-1 e fator de necrose tumoral) e agonistas dependentes do endotélio (por exemplo, acetilcolina) (Suga *et al.*, 1993).

Peptídeos natriuréticos (NP) desempenham um papel fundamental na manutenção da pressão arterial (PA) e do volume intravascular. O controle da PA pode ser alcançado por meio da regulação do tônus vascular, causado por um efeito relaxante direto dos PNs nas células musculares lisas vasculares (Yusuf *et al.*, 2023). Além disso, os PNs ajudam a regular a PA suprimindo o SRAA, reduzindo o tônus simpático e inibindo a secreção de endotelina-1 (ET-1) (Horvit *et al.*, 2024). Neste contexto, os PNs também são fundamentais para a regulação do volume intravascular, influenciando o balanço eletrolítico e hídrico nos rins e mediando efeitos diretos na permeabilidade endotelial na vasculatura (Zhou *et al.*, 2024). O ANP aumenta a taxa de filtração glomerular e diminui a retenção de sódio no túbulo coletor e no túbulo proximal, sendo um antagonista do SRAA (Cong *et al.*, 2023).

Este sistema vem ganhando destaque na assistência hospitalar, na detecção de disfunções cardíacas. A dosagem plasmática do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP), por exemplo, hormônio ativo originário dos ventrículos cardíacos e liberado na circulação em resposta à sobrecarga de volume e pressão destas câmaras, como já mencionado anteriormente e observado na **Figura 1**, seus altos níveis têm relação direta com o grau de insuficiência cardíaca, sendo úteis no

diagnóstico, avaliação da resposta ao tratamento e prognóstico (Tan *et al.*, 2024; Suga *et al.*, 1993).

Além disso, a relação entre o peptídeo natriurético atrial (ANP) e a ocitocina no esvaziamento gástrico e no estiramento atrial direito tem sido objeto de estudo em várias pesquisas. De acordo com Palheta e col., o estiramento atrial direito pode induzir a liberação de ANP e ocitocina, resultando em um atraso significativo no esvaziamento gástrico. Neste estudo, os pesquisadores usaram um modelo pré-clínico para induzir o estiramento atrial direito e mediram o esvaziamento gástrico. Eles administraram antagonistas específicos para bloquear os efeitos do ANP e da ocitocina. O bloqueio dos efeitos desses hormônios reduziu o atraso no esvaziamento gástrico, sugerindo que tanto o ANP quanto a ocitocina desempenham papéis complementares na modulação da motilidade gastrointestinal (Palheta *et al.*, 2025).

1.2.3 Fatores Natriuréticos Intestinais

Hormônios entéricos denominados “Fatores Natriuréticos Intestinais” participam do controle da volemia. Estudos iniciais indicaram que os peptídeos guanilina e uroguanilina têm potencial natriurético. Verificou-se que a absorção de NaCl estimula a liberação intestinal de substâncias que atuam nos rins, regulando a excreção de sódio após as refeições (Carey, 1978; Lennane, 1975).

A presença de um eixo endócrino ligando o intestino ao rim foi sugerida no início da década de 80, através da utilização de um extrato semi-purificado da toxina termo-estável da *Escherichia coli* que demonstrou além da presença de efeitos intestinais já conhecidos, efeitos renais, como diurese, natriurese e caliurese (Fonteles *et al.*, 1983). Posteriormente, tais observações foram ratificadas com a utilização da toxina pura (Fonteles *et al.*, 1991; LIMA *et al.*, 1992).

Acredita-se que os peptídeos da família das guanilinas, especialmente a uroguanilina (UGN), peptídeo secretado pelas células enterocromafins intestinais, atuem como hormônios em um eixo endócrino que liga o sistema digestivo e o rim (eixo entero-renal), bem como um sistema parácrino intrarrenal, através da ativação de receptores guanilato ciclases C (GC-C), a fim de aumentar, conforme já descrito, a excreção de sódio no período pós-prandial, fazendo, assim, uma ponte entre esses dois sistemas por demais importantes no equilíbrio do organismo com o seu meio externo (Fonteles *et al.*, 1998; Forte *et al.*, 2000).

Este mecanismo altamente integrado permite ainda que pequenas concentrações do peptídeo natriurético atrial (ANP) possam ter sinergia com baixas concentrações de guanilina

ou uroguanilina, que não induzem natriurese por si só, para promover natriurese significativa (Fonteles *et al.*, 2011).

O balanço de sódio é essencial na regulação do volume intravascular, presume-se, portanto, que a família das guanilinas pode estar envolvida na patogênese da hipertensão e da insuficiência cardíaca. Em condições fisiopatológicas em que há retenção de sal e água, como na insuficiência cardíaca os níveis de UGN estão aumentados no plasma (Carrithers *et al.*, 2000). Provavelmente essa alteração na concentração plasmática pode representar um efeito compensatório no aumento da secreção de UGN por outros órgãos, como o coração e o trato gastrointestinal a fim de promover efeitos diuréticos e natriuréticos (Lima *et al.*, 1992; Greenberg *et al.*, 1997; Fonteles *et al.*, 1998).

Além disso, os agonistas farmacológicos da via GC-C, como o linaclotídeo e o plecanatídeo, atualmente utilizados para o tratamento da constipação crônica e da síndrome do intestino irritável, reforçam a importância funcional da ativação dessa via em humanos, promovendo aumento do trânsito intestinal, secreção de fluidos e possível restauração da integridade da barreira epitelial (Bharucha *et al.*, 2020; Andresen *et al.*, 2022). Portanto, as guanilinas não apenas participam ativamente do controle da volemia, mas também modulam o ambiente intestinal, influenciando o equilíbrio eletrolítico, a função epitelial e a integridade da barreira mucosa. Essas evidências reforçam a relevância da investigação dos mecanismos intestinais em pacientes críticos, como os portadores de insuficiência cardíaca aguda, especialmente no contexto de alterações agudas da volemia (Bharucha *et al.*, 2020; Andresen *et al.*, 2022).

Desta forma, as funções fisiológicas destes hormônios peptídicos estão fortemente envolvidas na regulação do equilíbrio de sódio no corpo, quando os animais são expostos ao excesso dos níveis de cloreto de sódio no meio ambiente ou na dieta, fazendo parte integrante e ativa desse complexo mecanismo modulador dos fluidos corporais (Forte *et al.*, 2000), conforme **Tabela 1**.

Tabela 1 - Principais mediadores dos sistemas cardiorenal, nervoso, endócrino e entérico.

| REGULAÇÃO DOS FLUIDOS CORPORAIS EM CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS | | |
|---|---|----------------------------|
| Cardíaco | Renal | Endotelial |
| Pré-carga – contratilidade – pós-carga. | Eles regulam a osmolalidade, o equilíbrio eletrolítico e o equilíbrio ácido-base. | Controle do tônus vascular |

| Mediador | Ações | Mediador | Ações | Mediador | Ações |
|---|--|--|---|--------------------------------------|--|
| Peptídeo Natriurético Atrial (ANP) | <p>↓ Regula o volume intravascular através do efeito relaxante que produz nas células musculares lisas vasculares;</p> <p>↓ Pressão arterial reduzindo o tônus simpático e inibindo a endotelina-1 (ET-1)/secreção e diminuindo a retenção de sódio;</p> <p>↑ Antagonista do SRAA.</p> | Prostaglandinas (PGE2 e PGD2) | ↑ Vasodilatação | Óxido nítrico (NO) | ↑ Relaxamento da vasculatura arterial e venosa |
| | | Tromboxano A (TXA) | ↑ Vasoconstrição | Prostaciclina | ↑ Vasodilatação |
| | | Fator Natriurético Atrial (ATF) | ↑ Excreção de sódio e água pelos rins | Tromboxano A (TXA) | ↑ Vasoconstrição |
| | | Óxido nítrico (NO) | ↑ Relaxamento da vasculatura venosa e arterial. | Angiotensina II | ↑ Vasoconstrição |
| | | Prostaciclina (PGI2) | ↓ O volume extracelular estimula. | | |
| | | Endotélio-Fator de Hiperpolarização derivado (FHDE) | | | |
| | | Renina | <p>↑ Angiotensina I;</p> <p>↑ Atividade da enzima conversora de angiotensina;</p> <p>↑ Angiotensina II;</p> <p>↑ Aldosterona;</p> <p>↑ Liberação de aldosterona;</p> <p>↑ Reabsorção de sódio e água pelos rins;</p> <p>↑ Constrição dos vasos sanguíneos, aumentando a pressão arterial.</p> | | ↑ Vasoconstritor e modula o tônus vasomotor. |
| Endotelina-1 | | | | | |
| ANP | ↑ Antagonista do SRAA. | | | | |
| | | | | Espécies reativas de oxigênio | ↑ Resposta vasodilatadora. |

| Sistema Nervoso Simpático | | Sinalização Inflamatória | | Parassimpático | |
|---|---|--|--|---------------------|---|
| Catecolaminas (Noradrenalina /adrenalina) | ↑ Pressão arterial e resistência vascular periférica. | Interleucina-1 (IL-1) Interleucina-6 (IL-6) Fator de necrose tumoral (TNF-alfa) | ↑ Estado inflamatório, disfunção endotelial. | Acetilcolina | ↑ Vasodilatação e redução da frequência cardíaca a partir da diminuição da força de contração e do metabolismo celular. |
| | ↑ Efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, ↑ Redistribuição do volume de sangue periférico para manutenção da perfusão orgânica; ↑ Ativação do sistema SRAA | | ↑ Coagulação intravascular. ↑ Desacoplamento de estímulo beta-adrenérgico e geração de radicais livres. | | |
| Sistema Entérico | | | | | |
| Guanilina e Uroguanilina | | | | | |
| Mecanismo Ativando receptores guanilato ciclase C (GC-C) | | | | | |
| Ações Natriurética Atua no equilíbrio do sódio Estimula a secreção de água e eletrólitos como: sódio cloreto e potássio Efeito sinérgico com o ANP | | | | | |

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Vários mediadores estão em resposta ao estímulo-dependente, promovendo o controle do volume. Esses fatores estão em equilíbrio e promovem o controle do volume em condições fisiológicas. Vários mediadores estão em resposta ao estímulo-dependente, promovendo o controle homeostático. Entre eles estão: mediadores cardíacos (peptídeos natriuréticos), mediadores renais (prostaglandinas, tromboxano A, fator natriurético atrial, fatores derivados do endotélio), mediadores endoteliais (óxido nítrico, prostaciclina, tromboxano A, angiotensina II, peptídeo natriurético atrial, espécies reativas de oxigênio), sistema nervoso simpático, citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral) e agonistas dependentes do endotélio (acetilcolina).

1.2.4 Influência neuroendócrina nos fluidos corporais

O sistema nervoso, por exemplo, através do hipotálamo, monitora as variações na osmolalidade do LEC. Através de sinais neurais e hormonais, para ajustar o LEC, ele estimula

e regula a sede. Ao mesmo tempo, a hipófise posterior secreta o hormônio antidiurético (ADH), que atua nos rins para reduzir a excreção de água. Por outro lado, quando a osmolalidade do LEC diminui, a sede é inibida, assim como a secreção de ADH, o que resulta em uma redução na ingestão de água e um aumento em sua excreção pelos rins. Novamente, essas ações fazem com que a osmolalidade do LEC retorne ao ponto de ajuste (Mcardle; Katch F; Katch V, 2024).

O sistema endócrino, por sua vez, secreta hormônios que, através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tornam-se um regulador crítico do volume sanguíneo, equilíbrio eletrolítico e resistência vascular sistêmica, sendo responsável por alterações agudas e crônicas do volume intravascular. Este sistema compreende três compostos importantes: renina, angiotensina II e aldosterona que elevam a pressão arterial em resposta à diminuição da pressão arterial renal, suprimento de sódio ao túbulo contorcido distal e beta-agonismo (Cong *et al.*, 2023) (**Tabela 1**).

A renina, quando liberada na circulação, produz alterações na perfusão renal percebidas pelo mecanismo transdutor de pressão nas arteríolas aferentes (sensação de estiramento dos mecanorreceptores da parede arteriolar); aumento da concentração de sódio e cloreto no túbulo contorcido distal (TCD) que é detectado pela mácula densa; aumento do fluxo beta-simpático atuando através dos receptores adrenérgicos Beta-1; feedback negativo de fatores humorais como angiotensina I, potássio (a liberação de renina é aumentada pela hipocalcemia e diminuída pela hipercalemia) e peptídeo natriurético atrial (Mcardle; Katch F.; Katch V., 2024). Assim, condições que levam à diminuição da perfusão renal e à redução da concentração de sódio no TCD levam à liberação da enzima renina na corrente sanguínea (Alexander *et al.*, 2023).

1.3 Dinâmica da barreira epitelial intestinal

1.3.1 Influência do trato intestinal na composição do volume

Há mais de um século demonstrou-se que o sistema nervoso simpático poderia de alguma forma influenciar o transporte epitelial de água e íons, alterando direta ou indiretamente o fluxo sanguíneo intestinal através de fibras adrenérgicas (Bernard, 1859).

A redução aguda do volume sanguíneo levou à diminuição do tônus e ao aumento da complacência gástrica quando comparado aos valores basais. Entretanto, a infusão intravenosa do mesmo volume de solução salina retornou a curva de volume e pressão gástrica aos níveis fisiológicos (Macedo, 2010). Esse fenômeno foi reproduzido em estudos pré-clínicos e clínicos, quando um sistema barostato foi utilizado para monitorar o tônus gástrico. Nesse

sentido, a reposição sanguínea em modelo animal aproveita ao máximo o volume gástrico em condições hemorrágicas (Graça *et al.*, 2002). Observa-se também que na nefrectomia bilateral os volumes plasmáticos são afetados, com aumento da pressão arterial, volume sanguíneo, escória nitrogenada, potássio e osmolaridade sanguínea (Silva *et al.*, 2002).

É inegável a relevância do papel fisiológico do trato intestinal para os ajustes do organismo diante de variações agudas do volume sanguíneo. Assim, é descrito que há uma forte relação entre a mudança do estado de volume e o comportamento motor do intestino delgado de animais (Rola *et al.*, 1989). Sabe-se, por exemplo, sobre os efeitos das alterações posturais na permeabilidade do epitélio intestinal e supõe-se que a inervação simpática eferente do intestino delgado contenha fibras que aumentam a absorção de líquido intestinal (ROLA *et al.*, 1989; Costa; Furnees, 1982). Esta via parece fazer parte do sistema regulador para manter o equilíbrio hídrico (Sjövall *et al.*, 1986).

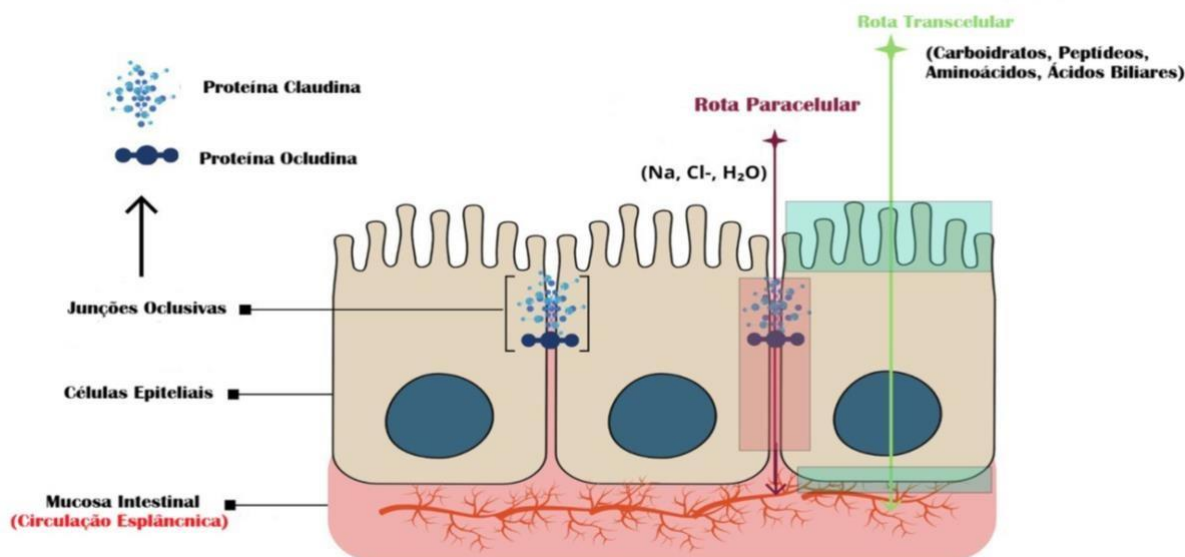
Em relação ao cólon, tem sido demonstrado que a hipervolemia estabelecida por algumas patologias, como a doença renal, determina alterações de volume neste segmento, causando secreção colônica acentuada de água e eletrólitos. O organismo apresenta secreção colônica progressiva à medida que o volume sanguíneo aumenta (Capelo, *et al.*, 1983). O aumento do volume sanguíneo se deve ao desencadeamento da secreção colônica de água e eletrólitos, pois promove a liberação de peptídeos natriuréticos, um grupo de hormônios secretados por diferentes tecidos, especialmente o coração, como já mencionado. Estes têm seu efeito em vários órgãos, mas o rim se destaca por aumentar a excreção de água e sódio através da inibição da bomba Na^+/K^+ ATPase e da inibição da renina e aldosterona (Silva *et al.*, 2002; Rola *et al.*, 1989). Mas também devemos falar de suas propriedades relaxantes musculares no intestino e nos vasos sanguíneos (Scott; Maric, 1991). O ajuste que o intestino exerce sobre o organismo diante de variações agudas do volume sanguíneo é de fundamental importância. A restauração do volume sanguíneo e a própria sobrevivência, diante da hemorragia, ficam comprometidas em animais submetidos à enterectomia ou ao jejum (Redfors, 1987; Darlington *et al.*, 1995).

É importante ainda afirmar que em uma condição de baixo débito e de hipoperfusão tecidual, as células epiteliais intestinais são particularmente afetadas. Alterações vasculares no intestino, inclusive, podem surgir antes mesmo com pequenas reduções no débito cardíaco, ocorrendo níveis variados de isquemia intestinal (Sandek *et al.*, 2014).

1.4 Barreira Morfofuncional Intestinal

O epitélio intestinal é um tecido composto por uma camada de células que reveste internamente o intestino, desempenhando funções essenciais para o organismo, sendo predominantemente formado por células epiteliais colunares, células caliciformes (que produzem muco), células enteroendócrinas (que secretam hormônios) e células regenerativas (Kwon *et al.*, 2021; Takenaka *et al.*, 2014). Além disso, a formação de monocamadas altamente polarizadas e apertadas limita os espaços luminais dos espaços intracelulares, criando um mecanismo de permeabilidade seletiva por duas vias: *transporte transcelular* e *transporte paracelular* (Rodrigues *et al.*, 2016; Michiba *et al.*, 2021) (**Figura 2**). A função de barreira ou permeabilidade intestinal é um evento dinâmico e, funcionalmente, responde a vários estímulos fisiológicos, patológicos e farmacológicos (Michiba *et al.*, 2021; Kissler *et al.*, 2017).

Figura 2 – Transportes nos enterócitos intestinais. Transporte transcelular e paracelular para íons, aminoácidos e substratos é mantido por proteínas e canais especializados.



*O transporte transcelular ocorre através das células, envolvendo a passagem de substâncias através das membranas apical e basolateral, enquanto o transporte paracelular ocorre entre as células, através do espaço intercelular. Em verde, os locais de absorção transcelular, tanto apical quanto basolateral, são observados; em vermelho, a rota paracelular. Junções estreitas são estruturas essenciais que regulam o transporte paracelular, atuando como barreiras seletivas. Essas junções são compostas de proteínas como ocludina e claudinas, que desempenham papéis cruciais: a ocludina contribui para a estabilidade estrutural, enquanto as claudinas regulam a seletividade iônica e a permeabilidade da barreira intestinal. Essas características são essenciais para manter a integridade e a funcionalidade do epitélio intestinal.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O equilíbrio entre a permeabilidade paracelular seletiva e a função de barreira é fundamental para a absorção necessária de micronutrientes, substrato energético, água e defesa imunológica eficiente (Grootians *et al.*, 2010). Em condições fisiológicas normais, o epitélio intestinal orchestra finamente a ligação entre as vias moleculares paracelulares e transcelulares, com uma alta relação de dependência de mecanismos envolvidos em ambas as rotas (Tsukita; Tanaka; Tamura, 2019).

Os principais substratos energéticos são fornecidos por uma gama de transportadores transcelulares, notadamente o Transportador Ligado à Glicose e Sódio 1 (SGLT-1) para Glicose e GLUT-5 para Frutose, Transportador de Peptídeo 1 (PepT-1) para peptídeos; e uma família de transportadores específicos de aminoácidos na membrana apical (Sampaio *et al.*, 2016). A absorção completa de nutrientes é realizada por uma segunda linha de transportadores na membrana basolateral, destacando-se o GLUT-2 e proteínas específicas para o transporte de peptídeos e aminoácidos. A rota paracelular tem uma complexidade e dinâmica únicas para manter a permeação de água e pequenos íons, como Na⁺ e Cl⁻ (Wada *et al.*, 2013). Abordagens que utilizam a combinação de técnicas de análise eletrofisiológica e técnicas de ultraimagem provaram que o fluxo de íons paracelulares, particularmente Na⁺, mantém a taxa de absorção intestinal adequada, com o comprometimento do transporte paracelular levando à má absorção, distúrbios hidroeletrólíticos e alta taxa de mortalidade em um modelo *in vivo* (Wada *et al.*, 2013; Tamura *et al.*, 2011).

As junções estreitas intestinais são os principais pontos de controle para PI. Esta região morfofuncional atua dependendo dos mecanismos eletroquímicos das principais proteínas juncionais: Claudinas e ocludinas, além das proteínas acessórias ZO (Tanaka *et al.*, 2015; Kuo *et al.*, 2021; Horowitz *et al.*, 2023). Essas proteínas, com base em suas propriedades eletroquímicas, fornecem poros. A permeabilidade da via dos poros é definida pelas proteínas claudinas, que formam canais ou barreiras na junção estreita (Wada *et al.*, 2013). Os canais gerados pelas claudinas formadoras de poros são seletivos em carga e tamanho; o diâmetro máximo dos solutos que podem passar por eles é de 0,6 nm (Horowitz *et al.*, 2023; Suzuki *et al.*, 2015). A manutenção adequada desta função gera condições para a condução mínima a absorção de micro/macronutrientes na via transcelular através dos principais transportadores apicais, como SGLT-1 e transportadores específicos de aminoácidos (Wada *et al.*, 2013; Sampaio *et al.*, 2016). Esses processos são fundamentais para a manutenção da composição

fluida e dos volumes das células, além de contribuir para o fornecimento adequado de substratos energéticos necessários ao funcionamento de todas as células (Wada *et al.*, 2013).

Concorda-se que o comportamento morfológico das proteínas juncionais é de compreensão complexa, uma vez que envolve uma intrincada rede de interações moleculares entre essas proteínas e componentes citoplasmáticos, como o citoesqueleto celular (Nishida *et al.*, 2013). Essas proteínas são suscetíveis a modular marcadores inflamatórios e alterações no processo de fornecimento de energia e oxigênio às células intestinais (Nishida *et al.*, 2013; Zuo; Kuo; Jerrold, 2020; Steiner *et al.*, 2022). Embora, predominantemente em modelos pré-clínicos, esteja bem documentado que processos inflamatórios locais afetam a dinâmica de funcionamento das junções estreitas, esse fenômeno é observado em modelos de desnutrição, déficit energético e relação com alterações na composição corporal (Wada *et al.*, 2013; 2013; Sampaio *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2024).

1.4.1 Bases moleculares das principais proteínas juncionais

Ocludina: É uma proteína integral de membrana identificada pela primeira vez em células epiteliais de junção em 1993. Seu nome deriva do latim *occludere*, que significa “bloquear a passagem”. Trata-se de uma fosfoproteína tetraspanina de 65 kDa, com quatro segmentos transmembrana, dois loops voltados para o meio extracelular, um voltado para o espaço intracelular e extremidades citoplasmáticas nas regiões N-terminal (curta) e C-terminal (longa) (Furuse *et al.*, 1993; Li *et al.*, 2005). Os loops extracelulares realizam interações homofílicas entre células vizinhas, formando barreiras para macromoléculas, mas permitindo a passagem de íons pequenos (Rodrigues *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2005). O domínio C-terminal se associa a proteínas intracelulares das junções estreitas, como as ZOs, essenciais para ancorar a ocludina ao citoesqueleto de actina (Rodrigues *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2005; Kuwabara *et al.*, 2001).

Claudina: As claudinas compõem uma família multigênica com pelo menos 27 membros, inicialmente identificados em 1998 (claudina-1 e -2). Cada isoforma possui padrão de expressão distinto, o que influencia diretamente as propriedades fisiológicas das junções estreitas (Suzuki *et al.*, 2014). Semelhantes à ocludina, são proteínas de 20 a 27 kDa, com dois loops extracelulares, um intracelular e domínios citoplasmáticos nas extremidades C e N (Rodrigues *et al.*, 2016; Tsukita; Furuse, 2000; Tamura; Tsukitasekita, 2014). Esses loops extracelulares permitem interações homofílicas e heterofílicas entre células adjacentes. Essas interações fornecem uma barreira e poros seletivos para a passagem de moléculas específicas

pela rota paracelular (Suzuki *et al.*, 2014). As claudinas desempenham diferentes funções e podem ser divididas em dois grupos: claudina-1, -3, -4, -5, -8, -9, -11 e -14 podem ser categorizadas como claudinas formadoras de barreira, enquanto claudina-2, -7, -12 e -15 são claudinas formadoras de poros (Nakamura *et al.*, 2019; Gonschior *et al.*, 2022). Estudos com abordagem genética e avaliação molecular e funcional indicam que a ausência de alguns subtipos de claudinas (por exemplo, claudina-1, -2, -15 e -23) e subsequente função de barreira, desencadeia eventos fisiopatológicos complexos, incluindo distúrbios de crescimento, distúrbios iônicos e bioeletrogênicos, má absorção de macronutrientes e alterações morfológicas intestinais (Wada *et al.*, 2013; Tamura *et al.*, 2008; Atsugi *et al.*, 2020; Rava-Sandino *et al.*, 2023).

1.5 Variações Intravasculares Fisiológicas Afetam Células Epiteliais

1.5.1 As células epiteliais intestinais respondem a variações no conteúdo osmótico

É muito sugestivo que haja uma interação entre a volemia-dependente do eixo cardiorrenal e as células epiteliais intestinais. O desequilíbrio homeostático durante a doença renal altera os valores basais de sódio e outros eletrólitos, aumentando assim os volumes celulares (Pecoits-Filho *et al.*, 2004; Mitch; Wilcox, 1982). As células epiteliais intestinais são particularmente predispostas a alterações no volume celular devido à sua alta capacidade de transporte de sal e água e alta expressão de membrana de vários transportadores (Larsen; Hoffmann, 2020). Portanto, para evitar o encolhimento ou volume excessivo de enterócitos, como a maioria dos tipos de células, elas desenvolvem mecanismos eficientes para manter o equilíbrio osmótico (Lim *et al.*, 2007).

Mecanismos reguladores do volume celular intestinal foram observados em células tanto da região das vilosidades quanto da cripta do intestino delgado. Os enterócitos têm sensores que regulam sua composição líquida. As células da cripta distendidas em decorrência da redução da pressão osmótica extracelular são capazes de recuperar seu volume original por meio de vias de permeabilidade separadas de K^+ e Cl^- , levando à perda desses íons do meio intracelular (Okada *et al.*, 2001). Em geral, o ajuste da osmolaridade intracelular é obtido pela ativação de vias de transporte na membrana plasmática, levando a um acúmulo líquido (aumento do volume regulatório [AVR]) ou perda (diminuição do volume regulatório [DVR]) de substâncias osmoticamente ativas (Larsen; Hoffmann, 2020; Okada *et al.*, 2001; Antico *et al.*, 2013). Enquanto o RVA envolve a captação líquida de NaCl por meio da estimulação de

trocadores Na/H e Cl/HCO₃ ou da ativação de simportadores Na-K-2Cl e Na-Cl, a DVR depende em grande parte da liberação de KCl por meio de canais iônicos seletivos de K e Cl ou pela ativação de simportadores K-Cl (Lim *et al.*, 2007; Okada *et al.*, 2001; Antico *et al.*, 2013; O'Brien *et al.*, 1993).

As células epiteliais intestinais parecem estar altamente expostas a alterações intravasculares que são influenciadas por mediadores na distribuição e composição dos fluxos sanguíneos (Archontakis-Barakakis *et al.*, 2024). Este fenômeno está implícito em várias condições, incluindo frequentemente condições sépticas, e com menor atenção na injúria cardíaca (Tang; Shen; Zhang, 2022; Koufou *et al.*, 2024). No entanto, esta última condição silenciosa, ao mesmo tempo grave, e clinicamente significativa.

1.6 Insuficiência Cardíaca

1.6.1. Visão Geral

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é uma síndrome clínica complexa e potencialmente fatal que requer intervenção médica imediata. Representa uma das principais causas de hospitalização em unidades de terapia intensiva (UTI) em adultos, estando associada a elevada morbimortalidade. Estima-se que mais de 64 milhões de pessoas sejam afetadas pela insuficiência cardíaca em todo o mundo (Savarase *et al.*, 2022). A taxa de eventos clínicos em pacientes hospitalizados por ICA supera 50%, com mortalidade hospitalar variando entre 10 e 15% e reinternação em até 6 meses atingindo de 30 a 40% dos casos (Cotter *et al.*, 2014).

A insuficiência cardíaca (IC), em seu espectro agudo ou crônico, é resultado de uma descompensação multifatorial envolvendo mecanismos hemodinâmicos, cardiorrenais e neuro-humorais. Diversos modelos fisiopatológicos foram propostos para explicar a progressão da doença, incluindo desde a redução do débito cardíaco (modelo hemodinâmico), até a ativação neuro-hormonal persistente e a retenção hidrossalina mediada por alterações na perfusão renal (modelo cardiorrenal). No entanto, nenhum paradigma isolado tem se mostrado plenamente capaz de explicar a complexidade e a progressiva deterioração clínica observada nos pacientes com ICA (Braunwald, 2022).

Na literatura científica, diferentes termos têm sido utilizados de forma intercambiável para descrever a ICA, tais como síndrome de insuficiência cardíaca aguda (SICA), insuficiência cardíaca descompensada aguda (ICDA) e descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica (DAICC). Embora não haja uma nomenclatura padronizada

universalmente aceita, neste estudo adota-se o termo "insuficiência cardíaca aguda" por questões de uniformidade e clareza conceitual. Em termos clínicos, a ICA pode ser compreendida como o início súbito — ou a piora progressiva — de sinais e sintomas de IC que exigem atendimento de urgência e frequentemente resultam em hospitalização não programada. Apesar do termo “aguda” sugerir início abrupto, muitos pacientes evoluem de forma subaguda, apresentando deterioração clínica gradual até atingirem limiares críticos que justificam internação (Braunwald, 2022).

1.6.2 Pacientes Críticos com Insuficiência Cardíaca Aguda em Terapia Intensiva

Em ambientes de terapia intensiva, a insuficiência cardíaca aguda se apresenta como um desafio clínico de elevada complexidade. A condição frequentemente cursa com instabilidade hemodinâmica significativa, podendo evoluir para choque cardiogênico, mesmo diante do suporte avançado com monitorização invasiva e terapias específicas. Apesar dos avanços tecnológicos e farmacológicos nas últimas décadas, a ICA em pacientes críticos permanece associada a desfechos adversos e elevadas taxas de mortalidade (Santos *et al.*, 2023).

A etiologia da IC em pacientes internados em UTI é multifacetada. Dentre as causas mais frequentes estão a doença arterial coronariana, miocardite, hipertensão arterial sistêmica descompensada, cardiopatias de etiologia alcoólica ou viral, doença de Chagas, cardiomiopatia periparto, e disfunções endócrinas como o hipotireoidismo (Marcondes-Braga *et al.*, 2021). A diversidade de causas e a complexidade fisiopatológica tornam essencial uma abordagem individualizada e integrativa no manejo desses pacientes.

1.6.3 A Doença Arterial Coronariana como causa de Insuficiência Cardíaca e seu impacto na volemia

A doença arterial coronariana (DAC) é reconhecida como a principal causa de insuficiência cardíaca (IC) em países ocidentais. Trata-se de uma condição inflamatória crônica, caracterizada pelo acúmulo de placas ateroscleróticas nas paredes das artérias coronárias, provocando obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo. Essa obstrução compromete a perfusão miocárdica, ocasionando isquemia, prejuízo na oxigenação e nutrição do tecido cardíaco, com conseqüente disfunção contrátil (Thielmann *et al.*, 2024).

Quando a isquemia se torna crônica ou ocorre de maneira recorrente, como nos casos de infartos repetitivos, áreas do miocárdio perdem a capacidade de contração eficaz.

Como resultado, há redução da fração de ejeção e comprometimento do débito cardíaco, instaurando um estado de hipoperfusão sistêmica. Em resposta, o organismo ativa mecanismos compensatórios, como a estimulação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Inicialmente, esses mecanismos visam manter a perfusão tecidual; no entanto, quando persistentemente ativados, contribuem para a retenção de sódio e água, aumento da resistência vascular periférica e remodelamento cardíaco adverso (Murohara *et al.*, 2024)

Essas alterações culminam em significativas perturbações da volemia, com agravamento do estado de congestão e progressão do quadro clínico, especialmente nos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Cabe ressaltar que a DAC também pode estar implicada na gênese da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), principalmente em decorrência de rigidez ventricular aumentada e disfunção diastólica (Braunwald, 2022).

A DAC manifesta-se clinicamente por meio de um espectro que inclui formas agudas e crônicas. As síndromes coronarianas agudas (SCA), como angina instável, infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e com supradesnivelamento (IAMCSST), são caracterizadas por isquemia súbita e intensa, que pode levar rapidamente à disfunção ventricular. Por outro lado, as síndromes coronarianas crônicas (SCC), anteriormente denominadas DAC estável, referem-se a um desbalanço persistente entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdio, contribuindo para deterioração gradual da função cardíaca (Bottardi *et al.*, 2024).

Neste contexto, torna-se evidente que as alterações volêmicas observadas na IC decorrente da DAC não são apenas consequências do quadro clínico, mas também elementos centrais na sua fisiopatologia. A regulação inadequada da volemia está intimamente relacionada à progressão da disfunção cardíaca e aos desfechos clínicos adversos. Assim, a compreensão dos mecanismos envolvidos nas alterações volêmicas representa um aspecto fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o manejo terapêutico desses pacientes (Miller, 2023)

1.6.3.1 Diagnóstico de DAC

O padrão-ouro para o diagnóstico anatômico e possibilitar tratamento (angioplastia com stent ou revascularização cirúrgica) da Doença Arterial Coronariana (DAC) continua sendo o cateterismo cardíaco com angiografia coronariana (Nakasako *et al.*, 2024). A detecção anatômica precoce permite iniciar terapias preventivas com mais rapidez, reduzindo

internamentos e procedimentos desnecessários. Em pacientes com risco intermediário, a angiotomografia coronariana tornou-se a principal modalidade de triagem não invasiva, com elevada sensibilidade (~96%) e especificidade (~82%) (Nakasako *et al.*, 2024).

1.6.4 Critérios diagnósticos de Insuficiência Cardíaca Aguda

A insuficiência cardíaca aguda é uma síndrome clínica de redução de débito cardíaco, hipoperfusão tecidual, aumento da pressão pulmonar e congestão tecidual. Apresenta-se com dispneia, tolerância a exercícios reduzida, edema nos membros inferiores, fadiga e fraqueza generalizada. Conforme a II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda, 2009, o diagnóstico é feito baseado em sinais e sintomas clínicos e amparado por exames auxiliares, como eletrocardiograma (ECG), radiografia torácica, peptídeo natriurético do tipo B sérico e ecocardiograma. São utilizados outros testes em casos nos quais as imagens ecocardiográficas forem subótimas ou quando houver suspeita de uma causa não usual de insuficiência cardíaca, e para o diagnóstico de cardiomiopatias específicas (p. ex., cateterismo cardíaco com medições hemodinâmicas, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética (Heidenreich *et al.*, 2022).

Como critérios clínicos serão utilizados os Critérios de Boston (Tabela 2) e de Framingham (Tabela 3) e o exame complementar utilizado será o Ecocardiograma à beira do leito que fará a estimativa da Função Ventricular Esquerda, conforme descrição a seguir.

1.6.4.1 Critérios de Boston para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC)

A Tabela 2 demonstra os critérios de Boston para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. No máximo 4 pontos são permitidos para cada uma das três categorias; assim, a pontuação total (composta pelas três categorias) tem um valor máximo de 12 pontos. O diagnóstico de insuficiência cardíaca é classificado como “definitivo” com pontuação entre 8 e 12 pontos; “possível”, com pontuação entre 5 e 7 pontos; e “improvável” se a pontuação for de 4 ou menos.

Tabela 2 - Critérios de Boston para diagnóstico de Insuficiência Cardíaca.

| Critério | Pontos |
|------------------------------|---------------|
| Categoria I: história | |
| Dispneia em repouso | 4 |

| | |
|---|--------|
| Ortopneia | 4 |
| Dispneia paroxística noturna | 3 |
| Dispneia ao caminhar no plano | 2 |
| Dispneia ao subir escadas | 1 |
| Categoria II: exame físico | |
| Frequência cardíaca (FC) (1 ponto se FC 91 a 110bpm; 2 pontos se FC > 110) | 1 ou 2 |
| Turgência jugular (2 pontos se > 6cmH ₂ O; 3 pontos se > 6cm H ₂ O mais hepatomegalia ou edema) | 2 ou 3 |
| Creptações pulmonares (1 ponto se restrito às bases; 2 pontos se mais do que apenas nas bases) | 1 ou 2 |
| Sibilos | 3 |
| Terceira bulha cardíaca | 3 |
| Categoria III: radiografia de tórax | |
| Edema pulmonar alveolar | 4 |
| Edema pulmonar intersticial | 3 |
| Derrame pleural bilateral | 3 |
| Índice cardiotorácico > 0.50 | 3 |
| Redistribuição de fluxo para lobos superiores | 2 |

Fonte: II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda, 2009.

1.6.4.2 Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)

O diagnóstico de IC requer a presença simultânea de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior em conjunto com dois critérios menores, conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios de Framingham para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

| |
|---|
| Critério maiores |
| Dispneia paroxística noturna |
| Turgência jugular |
| Creptações pulmonares |
| Cardiomegalia (à radiografia de tórax) |
| Edema agudo de pulmão; |
| Terceira bulha (galope) |
| Refluxo hepatojugular |
| Perda de peso > 4.5Kg em 5 dias em resposta ao tratamento |
| Critérios menores |
| Edema de tornozelo bilateral |
| Tosse noturna |

Dispneia a esforços ordinários

Hepatomegalia

Derrame pleural

Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente

Taquicardia (FC > 120 bpm)

Fonte: II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda, 2009.

1.6.4.3 Exame complementar - Ecocardiografia em Terapia Intensiva à beira do leito

A ecocardiografia tem se tornado uma ferramenta fundamental no atendimento ao paciente grave. Desde os anos 1990, o uso do ecocardiograma por intensivistas vem aumentando progressivamente. É cada vez mais frequente encontrar o ecocardiograma como parte do arsenal diagnóstico na avaliação cardiovascular dos pacientes graves, visto se tratar de uma ferramenta não invasiva, que pode ser utilizada à beira do leito de maneira rápida e direcionada. Não é incomum constatar alteração de conduta baseada nos achados ecocardiográficos em avaliação realizada na abordagem inicial ao paciente instável. Já está bem estabelecida a importância do ecocardiograma como ferramenta extremamente útil na abordagem aos pacientes graves no ambiente da terapia intensiva, aliado à avaliação do débito cardíaco, utilizando esse recurso (Casaroto *et al.*, 2015)

1.6.4.4 Estimativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A avaliação da função sistólica ventricular é a aplicação mais importante da ecocardiografia e, no ambiente de terapia intensiva, tem como objetivo principal a detecção de uma possível alteração da contratilidade miocárdica como determinante ou agravante da condição clínica do paciente em questão. Pode ser realizada de modo qualitativo através da estimativa visual do tamanho do Ventrículo Esquerdo (VE), análise de sua movimentação e do espessamento das suas paredes ou do modo quantitativo, através do ECO bidimensional e do modo M que permitem quantificar mudanças no tamanho e volume ventriculares, calculando assim a sua fração de ejeção (FE), como também do Doppler através da quantificação do volume sistólico e do débito cardíaco (Lang *et al.*, 2015).

1.6.4.4.1 Avaliação qualitativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

Através da estimativa visual da função ventricular esquerda pode ser realizada rotineiramente, sendo essa avaliação dependente da experiência do ecocardiografista e podendo apresentar variabilidades intra e interobservador significativas. No entanto, dados da literatura sugerem que a FE estimada visualmente ao ecocardiograma tem correlação linear com o padrão-ouro que é a ventriculografia radioisotópica (Mathias, 2022).

1.6.4.4.2 Avaliação quantitativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A obtenção da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo - FEVE (%) estimada na forma quantitativa, através do uso do ECO bidimensional e/ou Modo M, é calculada conforme os valores atuais de referência definidos pelas Diretrizes da *American Society of Echocardiography e European Association of Echocardiography* (ASE/EACVI, 2015).

A Classificação da Insuficiência Cardíaca Sistólica do Ventrículo Esquerdo estabeleceu-se de acordo com as estimativas da FEVE%, definidas pelas Diretrizes da *American Society of Echocardiography e European Association of Echocardiography* (ASE/EACVI, 2015) (Tabela 4).

Tabela 4 - Dos Valores atuais de referência de FEVE NORMAL e ANORMAL (%)

| Sexo | Normal | Levemente Anormal | Moderadamente Anormal | Gravemente Anormal |
|-----------------|---------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Homens | 52 – 72% | 41 – 51% | 30 – 40% | < 30% |
| Mulheres | 54 – 74% | 51 – 53% | 30 – 40% | < 30% |

Fonte: Diretrizes ASE/EACVI (2015).

1.6.5 O uso da Ecocardiografia na avaliação da volemia

1.6.5.1 Integral Velocidade-Tempo, Débito Cardíaco e Índice Cardíaco

A otimização da perfusão tecidual e consequente oferta de oxigênio aos tecidos constitui-se um dos objetivos básicos no tratamento do paciente gravemente enfermo, com IC, sendo a avaliação, obtenção e manutenção de um adequado débito cardíaco, pedra angular para o alcance desse objetivo. A ecocardiografia à beira do leito é um instrumento de extrema utilidade para esse fim, pois através de medidas relativamente simples, pode estimar o volume

sistólico e, conseqüentemente, permitir os cálculos do débito e do índice cardíaco (Feigenbaum *et al.*, 2019).

Baseando-se no princípio de conservação da massa, onde o fluxo sanguíneo que passa através de um orifício fixo é igual ao produto da área seccional transversa (AST) desse orifício (usualmente assumida como sendo a área de um círculo) pela integral velocidade-tempo (VTI) do fluxo que passa através dele, é que o fluxo sanguíneo, teoricamente, pode ser estimado em vários locais do coração e grandes vasos (Mathias, 2022).

Após a IVT ser determinada, o volume sistólico (VS) é calculado multiplicando-se o seu resultado pela área seccional transversa da VSVE. O débito cardíaco (DC) obtém-se através da multiplicação do VS pela frequência cardíaca (FC) do paciente e o índice cardíaco (IC), da divisão do DC pela sua superfície corporal (SC) (Tajik; Deward; Oh, 2018).

1.6.5.2 Variações respiratórias do diâmetro da veia cava inferior (VCI)

A ecocardiografia transtorácica (ECOTT) fornece ainda outros diversos meios para o intensivista avaliar a dependência de pré-carga e a resposta à infusão de fluidos. A variação do diâmetro da veia cava, por exemplo, pode ser usada como guia para previsão de resposta da expansão volêmica em pacientes críticos em respiração espontânea ou sob ventilação mecânica (VM) (Slama; Maizel; Mayo, 2009)

O trajeto da Veia Cava Inferior (VCI) é essencialmente intra-abdominal e esse vaso é responsável por 75% do retorno venoso ao átrio direito. A ETT permite facilmente a visualização dessa estrutura. Na ventilação espontânea, a variabilidade respiratória do diâmetro da VCI depende das variações cíclicas da pressão pleural transmitidas ao átrio direito, as quais fazem variar periodicamente o retorno venoso. Durante a inspiração, o sangue é literalmente “aspirado” para o átrio direito, o que ocasiona uma diminuição do diâmetro da VCI. Em contrapartida, a ausência de variação respiratória no diâmetro da VCI indica, geralmente, que a pressão venosa está elevada (Feissel *et al.*, 2004).

Na vigência da ventilação com pressão positiva, as variações respiratórias no diâmetro da VCI ocorrem de maneira inversa ao que ocorre na ventilação espontânea. O aumento da pressão intratorácica durante a inspiração eleva a pressão do átrio direito, que diminui o retorno venoso. Quando se observa um aumento no diâmetro da VCI nessa fase, há uma grande probabilidade de dependência de pré-carga e resposta positiva a infusão de fluidos (Slama; Maizel; Mayo, 2009).

De fato, existe uma correlação bastante consistente entre a variabilidade respiratória no diâmetro da VCI e a probabilidade de elevação do débito cardíaco em resposta à infusão de volume. As situações que cursam com aumento da pressão intra-abdominal prejudicam, entretanto, tal correlação (Lâmia *et al.*, 2007).

De uma maneira geral, já está bem estabelecido que os parâmetros dinâmicos de avaliação de dependência de pré-carga determinados pela ecocardiografia são superiores às variáveis estáticas de pré-carga para prever a resposta a infusão de fluidos (Feissel *et al.*, 2004).

A fisiopatologia da ICA está essencialmente associada a alterações agudas no volume intravascular (volemia) envolvendo diversas adaptações hemodinâmicas e neuro-hormonais. Seu início abrupto leva a respostas fisiológicas imediatas de outros sistemas renal e o neuroendócrino, impactando diretamente a volemia, resultando em hipoperfusão tecidual e choque (Hall, 2021).

1.7 Insuficiência cardíaca e disfunção intestinal

Embora os mecanismos da insuficiência cardíaca tenham sido amplamente estudados nos últimos anos, suas taxas de mortalidade e readmissão seguem elevadas, frequentemente relacionadas à disfunção intestinal (Oiuuin *et al.*, 2019). Embora os mecanismos subjacentes à ligação entre o coração e o sistema intestinal ainda sejam incertos, estudos anteriores apresentaram existir relação bidirecional, levando à identificação e caracterização do chamado “eixo intestino-coração” (Koufou *et al.*, 2024). O prognóstico negativo da Insuficiência Cardíaca (IC) prejudica a distribuição e a perfusão de órgãos e tecidos. Nesse contexto, as células epiteliais são particularmente afetadas. Em condições fisiológicas normais, aproximadamente 25% do débito cardíaco é direcionado para a circulação esplâncnica, tornando o intestino um dos órgãos mais intensamente perfundidos durante os períodos de repouso (Ralevic, 1999).

Neste contexto, um aumento na atividade do sistema nervoso simpático leva à constrição dos vasos pré-capilares e pós-capilares, reduzindo a perfusão sanguínea (Romeiro *et al.*, 2012). Essas alterações vasculares intestinais podem surgir antes de mudanças perceptíveis na frequência cardíaca ou na pressão arterial, o que significa que mesmo pequenas diminuições no débito cardíaco podem resultar em níveis variáveis de isquemia intestinal (Sandek *et al.*, 2014).

A perda de proteína pelo trato gastrointestinal é comum em pacientes com insuficiência cardíaca direita, particularmente em cardiopatia congênita, frequentemente se

apresentando como enteropatia perdedora de proteína com sintomas como hipoproteïnemia, edema e alfa-1-antitripsina fecal elevada (Romeiro *et al.*, 2012; Sandek *et al.*, 2014; Krack *et al.*, 2005). Essa condição pode contribuir para a caquexia cardíaca, juntamente com fatores como anorexia, má absorção e depressão mental, ativação neuro-hormonal, inflamação crônica e anormalidades imunológicas, com a perda de peso sendo independentemente associada à pior sobrevida em pacientes com ICC (Romeiro *et al.*, 2012; Sandek *et al.*, 2014; Krack *et al.*, 2005).

O aumento da permeabilidade intestinal parece ser o ponto crítico na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Um estudo clínico documentou aumento na espessura da parede intestinal, maior PI e redução na absorção de nutrientes, indicando isquemia intestinal em pacientes com ICC (Sandek *et al.*, 2007). Somado a isso, maior presença de biofilmes bacterianos foi observada na mucosa intestinal, o que pode contribuir para inflamação crônica e desnutrição (Sandek *et al.*, 2007). Esses elementos destacam os efeitos generalizados da insuficiência cardíaca em múltiplos sistemas, enfatizando seu impacto considerável no bem-estar gastrointestinal e no cuidado clínico dos indivíduos afetados.

Perturbação no epitélio intestinal no cenário de insuficiência cardíaca parece estar associada a processos inflamatórios. A ICC leva à redução do transporte intestinal mediado por transportador, particularmente em pacientes edematosos, e aumento de endotoxinas bacterianas (LPS) no sangue, ligadas à inflamação sistêmica (Sandek *et al.*, 2012). A estabilização da insuficiência cardíaca reduz os níveis de LPS, indicando conexão entre disfunção intestinal, isquemia e translocação de endotoxina, ressaltando seu papel na inflamação crônica (Sandek *et al.*, 2012).

1.8 Técnicas analíticas e biomarcadores clínicos de PI

A avaliação de variações fisiopatológicas no epitélio intestinal apresenta importantes provocações e desafios devido à complexidade estrutural, respostas adaptativas dinâmicas e necessidade de métodos específicos e sensíveis para identificar alterações sutis. No contexto clínico ou experimental, as principais formas de investigação ocorrem por: Endoscopia com Biópsia, que permite a visualização direta do trato gastrointestinal e a coleta de amostras de tecido para análise histológica; Imuno-histoquímica, que utiliza marcadores específicos para identificar alterações celulares e moleculares no epitélio intestinal; Exames fecais não invasivos, que analisam marcadores inflamatórios, perda de proteínas e permeabilidade intestinal; Cromoendoscopia, que utiliza corantes para destacar áreas suspeitas durante a endoscopia (Watanabe *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2019).

Estas abordagens são utilizadas para diagnosticar doenças intestinais (por exemplo, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, doença do intestino irritável e enteropatia ambiental), visando encontrar eventos dependentes de infecções intestinais e processos inflamatórios (Zheng *et al.*, 2024; Colleta *et al.*, Wang *et al.*, 2023). Aqui, foi listada uma relação de biomarcadores para uso na avaliação dos processos patobiológicos da barreira morfofuncional intestinal (**Tabela 6**), envolvendo marcadores imunológicos, estado inflamatório e medidas metabólicas.

Tabela 5 - Resumo dos principais biomarcadores utilizados no ambiente clínico para a análise da permeabilidade intestinal no contexto funcional, inflamatório e imunológico.

| Marcadores intestinais associados a absorção, permeabilidade, danos e reparação intestinal, inflamação sistêmica e resposta imune | | | | |
|--|------------------------|---|--|---|
| Biomarcadores | Tipo de amostra | Função | Patobiologia | Referências |
| Absorção, permeabilidade, danos e reparação intestinal | | | | |
| Taxa de lactulose/ manitol (Taxa LM) | Urina | A taxa LM é usada avaliar a área absorção, lesão e reparo funcional da barreira intestinal. | A relação LM tem mostrado ser um teste sensível para Avaliando as alterações em permeabilidade, absorção e lesão de barreira intestinal funcional. | Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015 |
| % Excreção de lactulose (%L; 342 Da) | Urina | Medida %L o aumento da permeabilidade ou danos causados por epitélio intestinal. | %L está associado a com doenças que alteram o permeabilidade e/ou prejuízo para funcional barreira do trato gastrointestinal. | Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015 |
| % Excreção de Manitol (%M; 182 Da) | Urina | %M mede o área de absorção intestinal. | %M está associado com doenças que alterar a área de absorção do intestino. | Barbosa Jr. et al., 1999 Wang et al., 2015 |

| | | | | |
|--|------------------------|--|---|--|
| Proteína de ligação a ácidos graxos ileais (I-FABP; ~ 13-14 kDa) | Plasma, soro, urina | Localizada nas células epiteliais do intestino delgado, é importante para a utilização, transporte e metabolismo de ácidos graxos. | Este é um marcador bioquímico para a célula intestinal é quimicamente células intestinais danificadas (baixas ou ausência de I-FABP). | Pelsers et al., 2015 Wang et al., 2015 |
| Biomarcadores | Tipo de amostra | Função | Patobiologia | Referências |
| Diamina oxidase (DAO; ~ 91kDa) | Soro | DAO é expresso na mucosa intestinal e correlatos inversamente a intestinal permeabilidade. | DAO está relacionado à integridade da membrana e maturidade celular da mucosa do intestino delgado. | Wang et al., 2015 |
| Litostatina-1-beta (Reg1β; 19 kDa) | Fecal | Esta proteína é produzida nas células da cripta intestinal e desempenha um papel na reparação dos tecidos, crescimento e proliferação celular. | A detecção da proteína presente nas fezes é um indicador da proliferação de células criptadas. | Peterson et al., 2013 |
| Inflamação intestinal | | | | |
| Leucócitos marcados | Fecal | Leucócitos ligados a radiomarcadores, considerados o padrão-ouro para testar a inflamação nas fezes. | Isso indica um aumento de mediadores inflamatórios no aumento da permeabilidade intestinal. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Alfa-1-antitripsina (α-1-AT; 52 kDa) | Fecal, soro | α-1-AT é uma glicoproteína, proteína de fase aguda e inibidor da proteinase. | Sua presença na amostra fecal reflete um aumento da permeabilidade intestinal durante o processo inflamatório. | Kosek et al., 2013 turco; Kasapoglu, 2010 |
| Biomarcadores | Tipo de amostra | Função | Patobiologia | Referências |

| | | | | |
|---|----------------------------|---|---|--|
| alfa2-macroglobulina (α 2M, 820kDa) | Fecal, Soro | É uma glicoproteína que atua como antiproteínase, capaz de inativar uma grande variedade de proteínases. | Atua na regulação das reações inflamatórias e inibe a atividade proteolítica da tripsina, plasmina e calicreína. Associada à doença de Crohn, mas não à doença ulcerativa. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Biomarcadores | Tipo de amostra | Função | Patobiologia | Referências |
| Lactoferrina (LAF; 80 kDa) | Fecal | O LAF está presente nos grânulos de neutrófilos e possui atividade antimicrobiana. | Uma concentração elevada é um indicador de inflamação do intestino. | turco; Kasapoglu B, 2010 |
| Calprotectina (CAP; 36,5 kDa) | Fecal, plasma, soro, urina | CAP é uma proteína de ligação de cálcio e zinco da família de proteínas S100, formada em granulócitos neutrófilos (também conhecidos como MRP-8/14, calgranulina A/B ou S100A8/A9). | A PAC está presente no citoplasma de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos do tecido ileal. Tem efeitos antimicrobianos, imunomoduladores e antiproliferativos. É um potente fator quimiotático de neutrófilos. | Jun et al., 2010 turco; Kasapoglu, 2010 |
| Mieloperoxidase (MPO; 150 kDa) | Fecal, urina | O MPO está presente nos grânulos de neutrófilos e catalisa a oxidação da substância através do H ₂ O ₂ . | O sistema MPO H ₂ O ₂ tem um efeito tóxico sobre os microrganismos e reflete a atividade inflamatória no intestino. | Kosek et al., 2013 turco; Kasapoglu, 2010 |
| Neopterina (NEP; 253 Da) | Fecal, plasma, soro, urina | A NEP é sintetizada e liberada pela reação do sistema imune celular de macrófagos e células dendríticas após estimulação com IFN-g. | A NEP está associada à ativação do sistema imunológico celular. | Kosek et al., 2013 Nancey et al., 2013 |

| | | | | |
|--|---------------------|--|---|--|
| Elastase neutrofilica (NE) | Fecal | É uma serina protease de grânulos primários de leucócitos polimorfonucleares que são liberados após a ativação dos neutrófilos. | A elastase neutrofilica pode solubilizar a matriz extracelular e é um indicador de doenças inflamatórias. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Inflamação sistêmica e resposta imune | | | | |
| Anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) | Plasma | Estes são anticorpos contra grânulos de neutrófilos. Associada a pacientes com doença ulcerativa, mas não à doença de Crohn. | Indica inflamação crônica correlacionada com aumento da permeabilidade intestinal. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Anticorpos anti-Saccharomyces (ASCA) | Plasma | Homólogo à parede celular das enterobactérias. Associada a pacientes com doença de Crohn, mas não a doença ulcerativa. | Indica inflamação crônica correlacionada com aumento da permeabilidade intestinal. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Proteína C Reativa (PCR; 125,5 kDa) | Plasma de Soro | A PCR é uma proteína de fase aguda produzida exclusivamente no fígado após estimulação pela interleucina-6. | A PCR é um marcador de inflamação aguda e necrose tecidual. A concentração de PCR aumenta drasticamente após infecções microbianas. | turco; Kasapoglu, 2010 |
| Amilóide A sérico (SAA-1; 12,5 kDa) | Plasma, soro, urina | O fígado é o principal local de síntese de SAA-1 e é um reagente de fase aguda. O SAA-1 tem funções imunomoduladoras (quimiotaxia e expressão de moléculas de adesão), propriedades de citocinas e regula positivamente as metaloproteinasas. O SAA-1 está | O aumento da concentração de SAA-1 está associado à inflamação sistêmica. | Reisinger et al., 2014 de Villiers et al., 2000 |

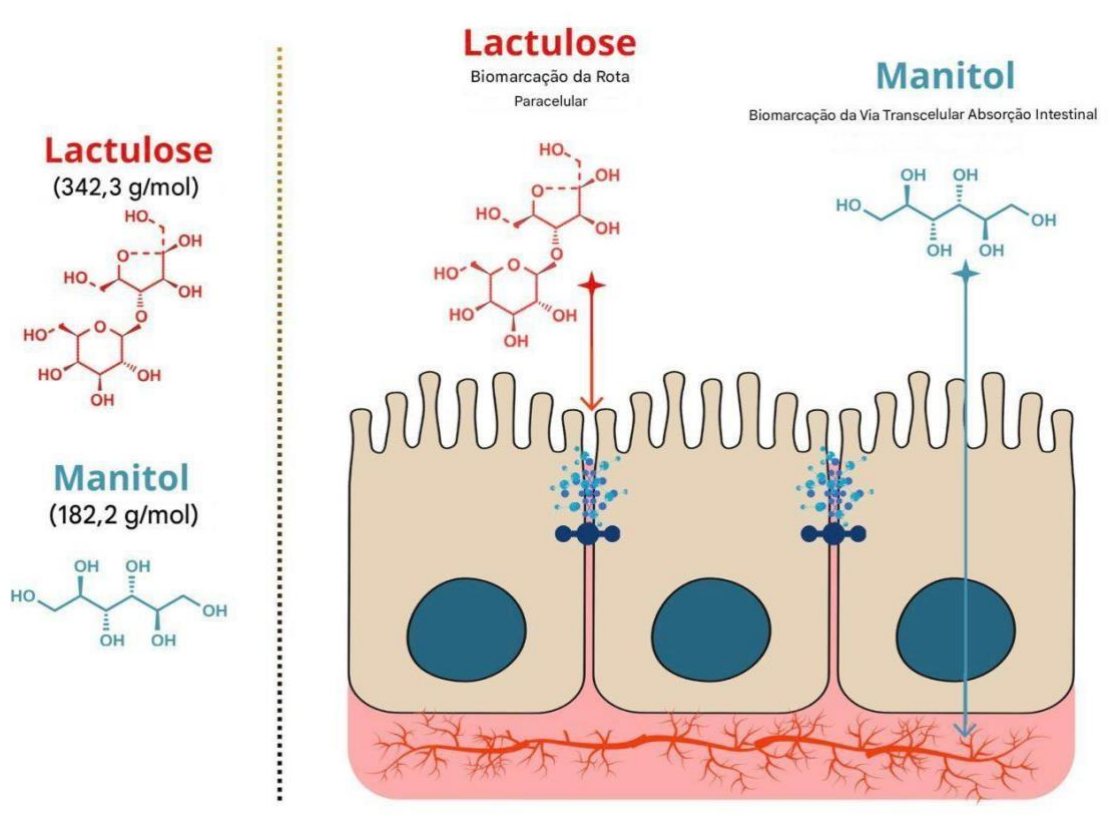
| | | | | |
|---|------------------------------------|--|---|--|
| | | envolvido no transporte e metabolismo do colesterol. | | |
| Lipossacarídeo (LPS; ~ 20 kDa) | Plasma, Soro, Tecido homogeneizado | LPS é uma endotoxina liberada por bactérias. | O aumento do LPS pode induzir efeitos inflamatórios e anticoagulantes. | Wang et al., 2015 |
| Proteína de ligação a LPS (LBP; 51 kDa) | Plasma de Soro | LBP é uma proteína de fase aguda que é produzida constitutivamente pelo fígado. A proteína catalisa a monomerização do LPS e sua transferência para sCD14 e lipoproteínas. | Esta proteína tem ambos os papéis na ativação de monócitos por LPS e na neutralização de LPS através da via lipoproteica. | Brenchley et al., 2011 Forsyth et al., 2011 |

Fonte: Resumo dos principais biomarcadores utilizados no contexto clínico para a análise da permeabilidade intestinal nos contextos funcional, inflamatório e imunológico. Adaptado de Rodrigues e colaboradores (2016).

Além disso, há escassez de estudos que utilizem essas técnicas convencionais para investigar as repercussões que as variações do volume intravascular têm na IC. Sugere-se que isso ocorra por alguns fatores como altos custos, complexidade técnica, tempo de processamento, disponibilidade limitada, condições do paciente e baixa acurácia.

Entretanto, o uso de testes orais usando carboidratos tem se mostrado eficiente na avaliação da barreira morfofuncional intestinal. A lista de glicídios usados nos testes inclui lactulose, manitol, sacarose, xilose e raminose. De fato, o teste de lactulose e manitol é o mais amplamente utilizado. Lactulose, um dissacarídeo que é absorvido pelos enterócitos através do transporte paracelular, e manitol, um monossacarídeo absorvido através das membranas celulares através do transporte transcelular (Kosek *et al.*, 2017) (**Figura 3**).

Figura 3 - Representação das estruturas químicas dos carboidratos lactulose e manitol.



*lactulose é um dissacarídeo de alto peso molecular que, em condições normais, não é absorvido pelo intestino, enquanto o manitol é um monossacarídeo de baixo peso molecular que é absorvido transcelularmente. Essas características moleculares tornam ambos ideais para avaliar a permeabilidade intestinal. O teste consiste na administração oral dessas substâncias e na análise de sua excreção urinária. Alterações na relação lactulose/manitol indicam disfunções na barreira intestinal e são amplamente utilizadas em estudos clínicos e diagnósticos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O método de análise específico usando esses dois sacarídeos consiste na ingestão simultânea desses dois compostos diluídos em água e, após coleta de urina por um período de 5 horas ou 2 horas, é bem detectado usando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (Barboza *et al.*, 1999; Schoultz; Keita, 2020). Em condições epiteliais saudáveis, um aumento na lactulose urinária representa um aumento no PI, indicando um distúrbio funcional e estrutural da rota transcelular. Um aumento ou redução no manitol indica a área absorptiva epitelial. A razão de excreção lactulose/manitol (L:M) tem sido usada para medir a permeabilidade completa do epitélio intestinal. Um valor alterado dessa razão tem sido associado a várias doenças intestinais, que incluem fatores etiológicos imunológicos, inflamatórios e ambientais (Seethaler *ET AL.*, 2021; Galipeau; Verdu, 2016; Liverani *et al.*, 2016; Turpi *et al.*, 2020). Essa abordagem tem se mostrado eficiente em modelos de disfunção metabólica, onde variações no epitélio intestinal são aparentemente silenciosas (Silveira *et al.*, 2023).

Grupos de pesquisa vêm demonstrando variações patobiológicas na barreira morfofuncional intestinal por meio de testes de LM, aplicando-os em testes *in vivo* e ensaios clínicos (Barboza *et al.*, 1999; Kosek *et al.*, McCormick *et al.*, 2019). Há décadas, essa técnica tem-se mostrado eficiente na avaliação do aumento da PI no contexto de enteropatia ambiental, desnutrição e doenças infecciosas, somada a modelos pré-clínicos de diabetes, desnutrição e impacto fisiológico do exercício físico exaustivo (Ribeiro *et al.*, 2024; Freitas *et al.*, 2020; Kosek; Mal-Ed, 2017; Rogawski *et al.*, 2017; Siqueira *et al.*, 2024). Embora eficiente no estudo da PI, dada a alta dinâmica do epitélio intestinal, há necessidade do avanço de métodos analíticos mais robustos, com maior ergonomia e precisão na detecção de biomarcadores intestinais de LM, em especial o uso de uma plataforma acoplada de Cromatografia Líquida (LC) e Espectrometria de Massas - denominada LC-MS/MS (Yu *et al.*, 2024).

1.9 HPLC-PAD é um método futuro ou atual para análise da Permeabilidade Intestinal na Insuficiência Cardíaca?

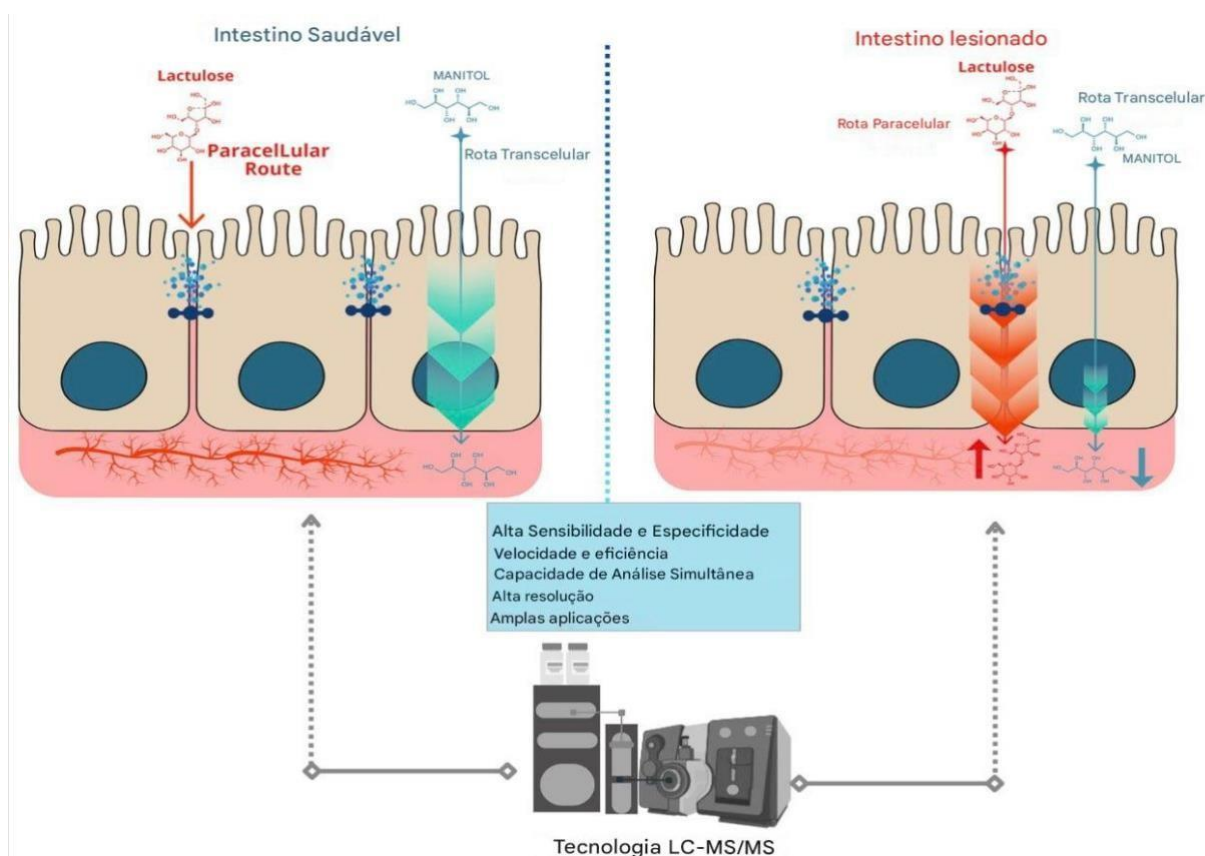
O uso de biomarcação pelo teste LM reflete aspectos fisiopatológicos e morfofuncionais do epitélio intestinal. Portanto, otimizar ainda mais a eficiência da análise neste contexto tornou-se necessário. Com base nos avanços laboratoriais, sugere-se atualizar os métodos baseados em HPLC. Kubica *et al.* (2012) demonstraram alta precisão em alterações na permeabilidade intestinal detectando lactulose, manitol na urina em crianças com doenças inflamatórias intestinais (principalmente inflamação intestinal crônica, úlcera estomacal e duodenal) por meio da plataforma LC-MS/MS (Kubica *et al.*, 2012). Nesse sentido, alta especificidade e detecção sensível de LM em pacientes pediátricos com SII (Gervasoni *et al.*, 2016). Recentemente, um grupo de pesquisa, também demonstrou, usando o teste LM por uma plataforma LC-MS/MS, um aumento na permeação paracelular no intestino de crianças de baixa renda (Magalhães *et al.*, 2025).

Estudos que investigam a permeabilidade intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca usando técnicas analíticas ainda são escassos. No entanto, uma abordagem anterior utilizando cromatografia líquida mostrou um aumento na permeação epitelial intestinal [(por (melibiose e ramnose), absorção mediada por carreador ativo (3-O-metil-D-glicose (3-OMG)) e passivo (D-xilose))] associado ao aumento de marcadores inflamatórios (Sandek *et al.*, 2012). Neste escopo, Sandek e colaboradores encontraram alterações morfológicas e funcionais significativas do intestino em pacientes com ICC. Esses achados são consistentes com perfusão intestinal restrita e conseqüente edema de mucosa, maior permeabilidade intestinal e falta de

defesa imunológica com biofilme bacteriano aumentado (Sandek *et al.*, 2007). Ambos os estudos antecipados apontam para a necessidade de usar técnicas ainda mais específicas na análise de PI.

O conjunto de trabalhos apoia cada vez mais o uso de biomarcadores intestinais por meio de técnicas analíticas, especialmente em condições que afetam profundamente o epitélio intestinal. Acredita-se que o uso dessas técnicas parece ser promissor em condições de variações de volume e de perfusão tecidual, particularmente na Insuficiência Cardíaca Aguda cada vez mais reconhecida como um problema de saúde global. (Figura 4).

Figura 4 - Biomarcadores intestinais por meio de técnicas analíticas _HPLC-MS/MS.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

1.10 Justificativa

A compreensão da intrincada rede homeostática que mantém o equilíbrio do volume intravascular e o entendimento de suas interações fisiológicas em um eixo complexo formado pelo epitélio cardiovascular-renal-intestinal é assunto por demais relevante.

Não obstante os sistemas cardiovascular e renal desempenharem papéis essenciais na regulação do volume e da composição dos fluidos corporais (Hall, 2021), é incontestável a relevância do papel fisiológico do trato intestinal para os ajustes do organismo frente às variações agudas da volemia (Darlington *et al.*, 1995). Apesar desse reconhecimento, persistem lacunas importantes quanto à compreensão da contribuição intestinal, sobretudo em cenários de síndrome de baixo débito, como ocorre na Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA).

O presente estudo discute como variações agudas da volemia afetam o epitélio intestinal, sendo um dos sistemas criticamente afetados pela hipoperfusão de órgãos durante a insuficiência cardíaca, favorecendo inclusive a inflamação sistêmica e perpetuando a deterioração clínica do paciente crítico (Sandek *et al.*, 2021).

Para esse propósito, utilizou-se o teste de avaliação da permeabilidade intestinal usando o teste LM, um dos mais aceitos para a avaliação da função intestinal, por meio da plataforma LC-MS/MS, que tem se mostrado eficaz em expressar alterações na área absorptiva e indicar alterações funcionais na via intracelular, minimizando os riscos associados aos procedimentos padrão, ao mesmo tempo em que otimiza a precisão e a eficácia na detecção de difusões mínimas.

É relevante acrescentar aqui que essa abordagem sugere otimização da detecção em termos de tempo, sensibilidade e precisão, sendo um método futuro a ser aplicado no contexto de disfunções cardíacas de baixo débito, podendo auxiliar no manejo adequado da volemia, subsidiando estratégias de monitorização e condutas individualizadas na terapia com fluidos e diuréticos, evitando-se de forma mais precoce complicações associadas a alterações da perfusão sistêmica.

2 HIPÓTESES

Este estudo apresentou 2 principais hipóteses norteadoras:

- a) Postulou-se que alterações agudas da volemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda comprometam a integridade morfofuncional da barreira do epitélio intestinal;
- b) Postulou-se viabilidade da biomarcação das alterações produzidas na barreira morfofuncional gastrointestinal através do teste de lactulose e manitol (L:M) em pacientes críticos com ICA.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto das alterações agudas da volemia sobre a integridade e a função da barreira funcional do epitélio intestinal em pacientes críticos com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA),

3.2 Objetivos Específicos

1. Comparar a permeabilidade intestinal entre pacientes com ICA, indivíduos com Doença Arterial Coronariana (DAC) e voluntários saudáveis, por meio da razão de excreção urinária de lactulose/manitol (L:M);

2. Correlacionar os achados de permeabilidade intestinal com parâmetros clínico-hemodinâmicos obtidos por ecocardiografia à beira do leito (ex.: fração de ejeção, diâmetro da VCI, VTI, débito cardíaco);

3. Avaliar a associação entre os níveis de biomarcadores cardíacos (ex.: NT-ProBNP) e os distúrbios na permeabilidade intestinal nos pacientes com ICA;

4. Investigar a influência de variáveis clínicas e terapêuticas (comorbidades, uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica, suporte volêmico) sobre a integridade da barreira intestinal nos pacientes com ICA;

5. Analisar o prognóstico clínico-hospitalar dos pacientes com ICA em associação com os níveis de disfunção da barreira do epitélio intestinal:

5.1 Desfecho primário – óbito

5.2 Desfecho secundário – alta, dias de internação em UTI,

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo e aspectos éticos

Estudo prospectivo, transversal de abordagem quantitativa submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA) apreciado e aprovado originalmente pelo Sistema CEP/CONEP Plataforma Brasil, conforme Parecer Consubstanciado no dia 17.11.2020. Houve uma Emenda incluindo o estudo da permeabilidade intestinal ao projeto original, com novo Parecer consubstanciado no dia 28 de fevereiro de 2022.

Conforme a Resolução 466/MS/CNS de 12 de dezembro de 1996, a perspectiva de benefícios justifica a pesquisa com participantes dependentes, sendo garantida a autonomia através de explícito Termo de Consentimento Pós-Informado (**ANEXO III**) obtido, depois de sua leitura e esclarecimento sobre quaisquer dúvidas ao paciente e/ou responsável, podendo ele ter tempo para refletir sobre sua participação, e caso haja consentimento, este pode ser revogado a qualquer momento pelo paciente.

4.2 Local da pesquisa e População estudada

O presente estudo foi realizado nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) pertencentes ao Hospital Regional Norte e ao Hospital do Coração – Pe. José Linhares, localizados em Sobral, município da região norte do Estado do Ceará, entre o período de março de 2022 a janeiro de 2024.

Foram inicialmente selecionados 125 indivíduos, sendo 70 pacientes críticos admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) previamente mencionadas, com idade igual ou superior a 18 anos e com hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca aguda (ICA), estabelecida com base nos critérios clínicos de Boston e de Framingham (Tabelas 2 e 3), durante o período de internação hospitalar.

Dois grupos controles foram recrutados, conforme a seguinte distribuição:

- **Grupo Controle 1:** Composto por 20 pacientes com hipótese diagnóstica de doença arterial coronariana (DAC), internados na UTI coronariana do Hospital do Coração Pe. José Linhares e, posteriormente, submetidos a cateterismo cardíaco. Nesses pacientes foi evidenciada disfunção sistólica segmentar do ventrículo esquerdo (DSVES), sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca grave.

- **Grupo Controle 2:** Composto por 35 voluntários saudáveis, sem comorbidades conhecidas, recrutados com o objetivo de estabelecer parâmetros basais da função da barreira morfofuncional intestinal.

Do total de participantes recrutados, 88 foram considerados elegíveis e submetidos ao teste de permeabilidade intestinal. Dentre esses, em 8 pacientes com ICA não foi detectada a presença de lactulose nas amostras de urina analisadas, inviabilizando o cálculo da razão lactulose/manitol.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para inclusão no estudo os pacientes atenderam os seguintes critérios:

- a) Idade a partir de 18 anos, conscientes ou inconscientes;
- b) Diagnóstico Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) firmado a partir de sua admissão nos Centros de Terapia Intensiva mencionados acima, os quais possuíam critérios clínicos, conforme descritos nas Tabelas 3 e 4;
- c) Diagnóstico ecocardiográfico realizado à beira do leito evidenciando a Fração de Ejeção do Ventrículo (FEVE) menor ou igual a 30%, conforme Tabela 5.

4.4 Desenho do Estudo

O delineamento metodológico do presente estudo está representado no fluxograma da Figura 5. O protocolo foi estruturado em cinco pontos temporais distintos, conforme descrito a seguir:

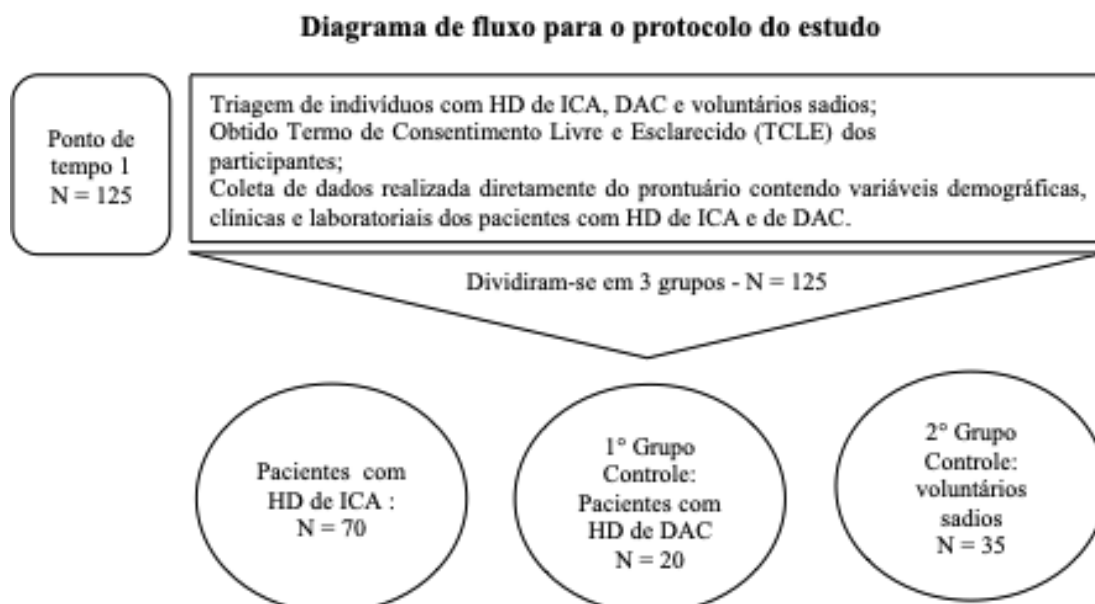
- **Ponto temporal 1:** Realizou-se a triagem de 125 indivíduos, os quais foram alocados em três grupos: (i) grupo de pacientes com hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca aguda (ICA); (ii) primeiro grupo controle, composto por pacientes com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana (DAC); e (iii) segundo grupo controle, constituído por voluntários saudáveis. Nesta etapa inicial, todos os participantes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em conformidade com os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos. Posteriormente, procedeu-se à coleta de dados clínicos, demográficos e laboratoriais diretamente dos prontuários médicos dos pacientes incluídos nos grupos ICA e DAC.
- **Ponto temporal 2:** Os pacientes do grupo ICA foram submetidos ao ecodopplercardiograma realizado à beira do leito na unidade de terapia intensiva (UTI).

Os pacientes do grupo DAC, por sua vez, foram avaliados por meio de cateterismo cardíaco, conforme protocolo clínico-institucional estabelecido.

- **Ponto temporal 3:** Vinte participantes foram excluídos da amostra final com base nos critérios de exclusão previamente definidos, incluindo recusa em participar de alguma etapa do protocolo ou instabilidade clínica que impedisse a coleta das amostras.
- **Ponto temporal 4:** Foi realizada a coleta de amostras de urina de todos os participantes incluídos, seguida pela análise laboratorial das mesmas, com o objetivo de quantificar a excreção urinária de lactulose e manitol e calcular a razão lactulose/manitol (L:M), utilizada como indicador da permeabilidade intestinal.
- **Ponto temporal 5:** Foram excluídos oito pacientes do grupo ICA devido à ausência de detecção de lactulose nas amostras de urina analisadas, o que inviabilizou a obtenção da razão L:M e, conseqüentemente, sua inclusão na análise final.

Vale salientar que os participantes integrantes deste estudo foram acompanhados pela equipe técnica médica e multiprofissional integrantes do quadro das UTIs, através de visitas diárias e específicas, com tomada de decisão de acordo com o quadro clínico e prognóstico de cada paciente, sem a interferência da equipe que conduzia o presente estudo.

Figura 5 - Fluxograma de recrutamento dos participantes.



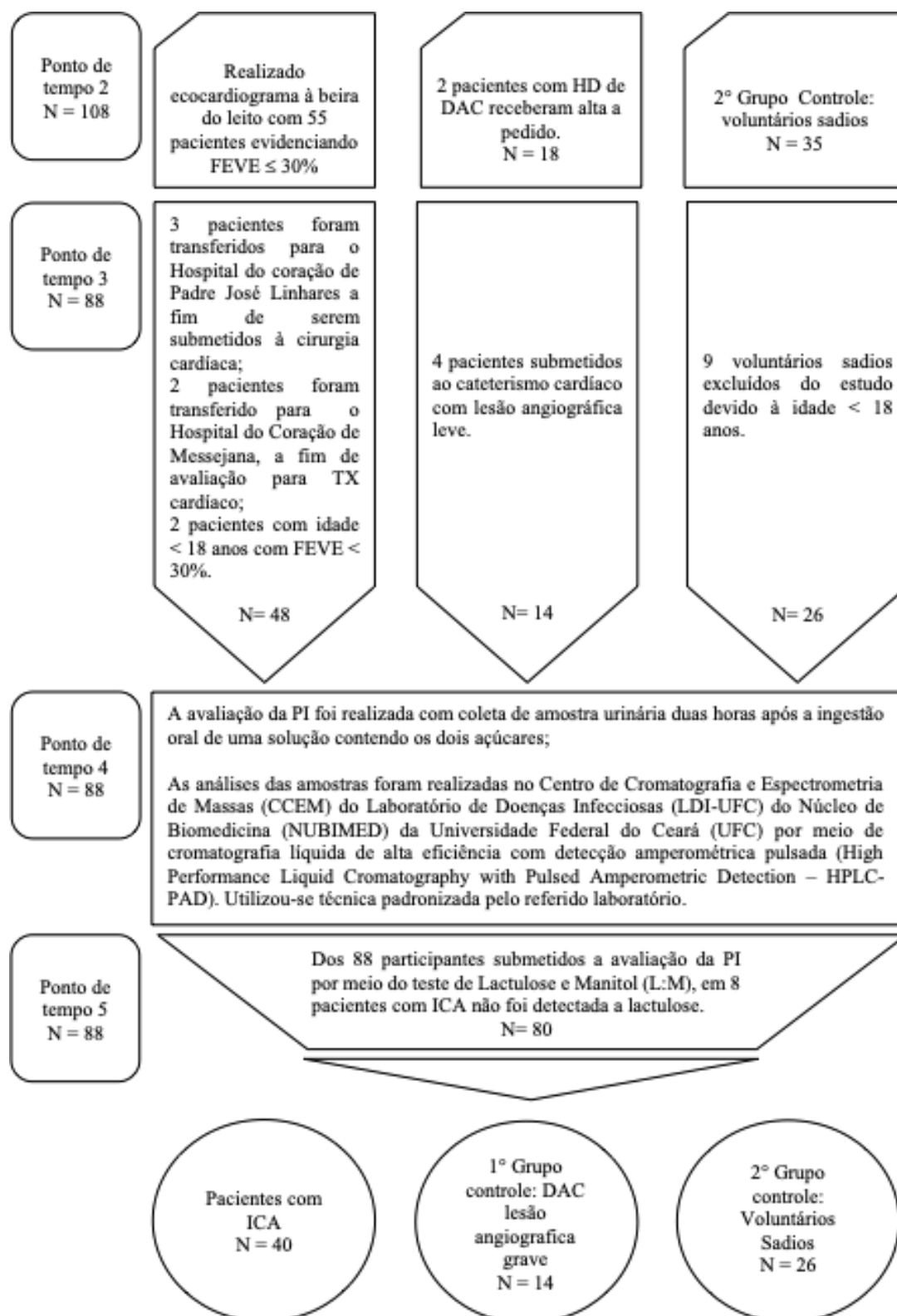


Figura 5. Fluxograma de recrutamento dos participantes. DAC = Doença Arterial Coronariana; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; HD= Hipótese Diagnóstica; ICA = Insuficiência Cardíaca Aguda; PI = Permeabilidade Intestinal; TX = Transplante; FEVE < 30% = Disfunção Sistólica Grave de Ventrículo Esquerdo; No primeiro Grupo Controle somente foram incluídos no Estudo os pacientes com DAC que tinham lesão angiográfica de grau moderado ou grave, conforme resultado do cateterismo cardíaco.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 Diagnóstico e critérios para Insuficiência Cardíaca aguda

O diagnóstico de Insuficiência Cardíaca, conforme a II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda (2009) é feito baseado em sinais e sintomas clínicos e amparado por exames complementares.

Foram utilizados, como critérios clínicos, os Critérios de Boston e de Framingham, descritos nas Tabelas 2 e 3. Como exame complementar, foi realizado ecocardiograma à beira do leito, com o objetivo de estimar a função sistólica do ventrículo esquerdo, conforme detalhado a seguir:

4.5.1 Critérios de Boston para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC)

A Tabela 2 demonstra os critérios de Boston para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. No máximo 4 pontos são permitidos para cada uma das três categorias; assim, a pontuação total (composta pelas três categorias) tem um valor máximo de 12 pontos. O diagnóstico de insuficiência cardíaca é classificado como “definitivo” com pontuação entre 8 e 12 pontos; “possível”, com pontuação entre 5 e 7 pontos; e “improvável” se a pontuação for de 4 ou menos.

Tabela 2 - Critérios de Boston para diagnóstico de Insuficiência Cardíaca.

| Critério | Pontos |
|---|---------------|
| Categoria I: história | |
| Dispneia em repouso | 4 |
| Ortopneia | 4 |
| Dispneia paroxística noturna | 3 |
| Dispneia ao caminhar no plano | 2 |
| Dispneia ao subir escadas | 1 |
| Categoria II: exame físico | |
| Frequência cardíaca (FC) (1 ponto se FC 91 a 110bpm; 2 pontos se FC > 110) | 1 ou 2 |
| Turgência jugular (2 pontos se > 6cmH ₂ O; 3 pontos se > 6cm H ₂ O mais hepatomegalia ou edema) | 2 ou 3 |
| Creptações pulmonares (1 ponto se restrito às bases; 2 pontos se mais do que apenas nas bases) | 1 ou 2 |
| Sibilos | 3 |
| Terceira bulha cardíaca | 3 |
| Categoria III: radiografia de tórax | |
| Edema pulmonar alveolar | 4 |
| Edema pulmonar intersticial | 3 |
| Derrame pleural bilateral | 3 |
| Índice cardiotorácico > 0.50 | 3 |
| Redistribuição de fluxo para lobos superiores | 2 |

Fonte: II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda, 2009.

4.5.2 Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)

A Tabela 3 demonstra os critérios de Framingham para o diagnóstico de IC que requer a presença simultânea de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior em conjunto com dois critérios menores

Tabela 3 - Critérios de Framingham para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca

| |
|---|
| Critério maiores |
| Dispneia paroxística noturna |
| Turgência jugular |
| Creptações pulmonares |
| Cardiomegalia (à radiografia de tórax) |
| Edema agudo de pulmão; |
| Terceira bulha (galope) |
| Refluxo hepatojugular |
| Perda de peso > 4.5Kg em 5 dias em resposta ao tratamento |
| Critérios menores |
| Edema de tornozelo bilateral |
| Tosse noturna |
| Dispneia a esforços ordinários |
| Hepatomegalia |
| Derrame pleural |
| Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente |
| Taquicardia (FC > 120 bpm) |

Fonte: II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda, 2009.

4.6 Avaliação Ecocardiográfica à beira do leito

Cada paciente do presente estudo foi submetido à realização de um Ecodopplercardiograma à beira do leito, consciente ou inconsciente, do qual se avaliou a Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo com a estimativa da Fração de Ejeção (FEVE), a presença ou não de disfunção segmentar do Ventrículo Esquerdo, a presença de hipocinesia difusa, parâmetros hemodinâmicos como responsividade a fluidos através da estimativa da velocidade-tempo (VTI) do fluxo sanguíneo (estudo com Doppler) que passa na Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE), unidade de medida em centímetros, com valores normais em adultos entre 18cm a 22cm, do Volume Sistólico obtido através do cálculo (Área da VSVE X VTI da VSVE) do Débito Cardíaco (VS X FC) e do estudo do diâmetro da Veia Cava Inferior (Valor normal \rightarrow VCI \leq 2,1 cm e colapso inspiratório \geq 50%) (Tajik; Deward; Oh, 2018).

4.6.1 Estimativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A estimativa da Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo dos participantes foi realizada à beira do leito, através de exame ecocardiográfico transtorácico, executado pelo proponente deste Estudo, no período de internamento dos pacientes na UTI.

Essa avaliação consistiu na obtenção da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo - FEVE (%) estimada na forma quantitativa, através do uso do ECO bidimensional e/ou Modo M, conforme os valores atuais de referência definidos pelas Diretrizes da *American Society of Echocardiography e European Association of Echocardiography* – (ASE/EACVI, 2015).

A Classificação da Insuficiência Cardíaca Sistólica do Ventrículo Esquerdo estabeleceu-se de acordo com as estimativas da FEVE%. Conforme as Diretrizes da *American Society of Echocardiography e European Association of Echocardiography* (ASE/EACVI, 2015), uma FEVE \leq 30% sugere uma função sistólica de Ventrículo Esquerdo gravemente anormal (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Dos Valores atuais de referência de FEVE NORMAL e ANORMAL (%)

| Sexo | Normal | Levemente Anormal | Moderadamente Anormal | Gravemente Anormal |
|-----------------|----------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Homens | 52 – 72% | 41 – 51% | 30 – 40% | < 30% |
| Mulheres | 54 – 74% | 51 – 53% | 30 – 40% | < 30% |

Fonte: Diretrizes ASE/EACVI (2015).

4.6.2 Estimativa do Débito Cardíaco/Responsividade a fluidos

A avaliação do débito cardíaco e da resposta a fluidos foi também realizada pelo Ecodopplercardiograma transtorácico por meio do Volume Sistólico – VS (volume de sangue ejetado a cada batimento) obtido através do cálculo da integral velocidade-tempo (VTI) do fluxo sanguíneo (estudo com Doppler) que passa na Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE) (Mathias, 2022).

Posteriormente, estimou-se o Débito Cardíaco (DC) como resultado do produto da frequência cardíaca (FC) pelo volume sistólico (VS) (Tajik; Deward; Oh, 2018).

Ainda como variável, a fim de subsidiar o estudo da volemia do paciente crítico com IC, dentro de um contexto clínico e hemodinâmico, realizou-se também o estudo do diâmetro da Veia Cava Inferior com base nas variações respiratórias nos pacientes em ar ambiente. Naqueles em Ventilação Mecânica (VM) estudou-se a distensibilidade, conforme condições técnicas já bem estabelecidas (Feissel *et al.*, 2004; Slama; Maizel; Mayo, 2009).

4.7 Critérios clínicos e diagnósticos utilizados nos pacientes com DAC (1º grupo controle)

Para o diagnóstico dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC), além dos critérios clínicos utilizados na admissão hospitalar, adotou-se como critério complementar o diagnóstico anatômico por meio do cateterismo cardíaco, considerado o padrão-ouro para essa condição (Nakasako et al., 2024). Para a inclusão no estudo, foram selecionados apenas os pacientes que apresentavam lesões angiográficas de, no mínimo, grau moderado.

4.8 Correlação clínico-hemodinâmica X permeabilidade intestinal e prognóstico

Identificou-se, portanto, através da avaliação clínica e com o auxílio da ecocardiografia o perfil clínico-hemodinâmico dos pacientes com ICA e tentou-se, com base nessas informações obtidas, avaliar prognóstico e correlacionar o efeito dessa condição clínico-hemodinâmica com a função da barreira morfofuncional intestinal.

Conforme Cleland et al (2003), a identificação do perfil clínico-hemodinâmico tem importância não somente na determinação da estratégia terapêutica, como também tem valor prognóstico, podendo ainda definir as condições de volemia e de perfusão nos pacientes com ICA. A estimativa da condição hemodinâmica se faz por meio da avaliação de sinais e sintomas de hipervolemia ou hipovolemia e de baixa perfusão periférica à beira do leito. Os pacientes com sintomas e sinais clínicos de congestão ficam denominados como CONGESTOS; na ausência dos mesmos, como SECOS; na presença de sinais de baixo débito, como FRIOS; e os com perfusão periférica mantida, como QUENTES (Stevenson *et al*, 1998). Portanto, existirão quatro situações possíveis:

Perfil A - Pacientes sem sinais de congestão ou de baixo débito: quente-seco

Perfil B - Pacientes congestos sem baixo débito: quente-congesto;

Perfil C - Pacientes congestos com baixo débito: frio-congesto;

Perfil L - Pacientes sem sinais de congestão com baixo débito: frio-seco;

Figura 6 - Classificação clínica-hemodinâmica



Perfil A: quente-seco; perfil B: quente-congesto; perfil C: frio-congesto; perfil L: frio-seco

Fonte: Arquivo Brasileiro de Cardiologia (2018).

4.9 Variáveis coletadas

Foram coletados os seguintes dados: (a) variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais; (b) diagnóstico inicial, (c) comorbidades preexistentes (d) terapia farmacológica em uso (e) estimativa da função sistólica do ventrículo esquerdo através da ecocardiografia à beira do leito; (f) valores séricos de pró-BNP que constam no Formulário que compõe o ANEXO

4.9.1 Coleta de exames laboratoriais – PRÓ-BNP

Alguns participantes do estudo portadores de ICA com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo, conforme diagnosticado pelo Ecodopplercardiograma realizado à beira leito, foram submetidos à coleta laboratorial de 5ml de sangue periférico para análise do marcador sérico PRÓ-BNP, mediante Ensaio ELECSYS PROBNP II - Imunoensaio de detecção eletroquimioluminescência (ECLIA) para determinação quantitativa *in vitro* do produto Pró-Peptídeo Natriurético Tipo B em soro de plasma humano. Conforme já bem estabelecido na literatura que os níveis elevados desse biomarcador se correlacionam diretamente com o grau de insuficiência cardíaca, sendo útil no diagnóstico, na avaliação da resposta ao tratamento e na determinação do prognóstico (Tan *et al.*, 2024).

4.10 Integridade e função da barreira intestinal

A avaliação foi realizada por meio do teste de Lactulose e Manitol (L:M), com coleta de amostra urinária de duas horas após a ingestão oral de uma solução contendo 5,0 g de Lactulose (Duphar Laboratories, Southampton, Reino Unido) e 1,0 g de Manitol (Henrifarma

Chemicals and Pharmaceuticals LTDA, São Paulo, Brasil), dissolvidos em 20 mL de água (LIMA, 1998), utilizando-se a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção amperométrica pulsada (HPLC/PAD). Este teste é um ensaio quantitativo amplamente utilizado para mensurar a integridade funcional da barreira intestinal, avaliando diretamente a capacidade de duas moléculas de açúcar não metabolizadas — lactulose e manitol — de atravessar a mucosa intestinal.

O manitol (peso molecular: 182 Da), um monossacarídeo hidrossolúvel, é prontamente absorvido pelas células epiteliais intestinais, atuando como marcador da via transcelular. Já a lactulose (peso molecular: 342 Da), um dissacarídeo sintético formado por galactose e frutose, é escassamente absorvida, sendo utilizada como marcador da via paracelular, especialmente da integridade das junções entre as células do epitélio intestinal. Uma razão elevada entre lactulose e manitol (L:M) indica comprometimento da integridade e a função da barreira funcional do epitélio intestinal como descrito por Magalhães *et al.* (2025)

O teste L:M apresenta vantagens importantes, como sua natureza não invasiva e a capacidade de detectar disfunções da barreira intestinal em diversas condições clínicas, incluindo doenças diarreicas, desnutrição, infecção por HIV, trauma, estresse cirúrgico, doença celíaca, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal (DII) ativa, síndrome do intestino irritável (SII), alergia e intolerância à proteína do leite de vaca, deficiência de lactase, mucosite induzida por quimioterapia ou agentes inflamatórios (Cerrato *et al.*, 2024). Além disso, é utilizado como parâmetro sensível para avaliar a saúde intestinal em estudos de intervenção relacionados à nutrição e ao saneamento básico, especialmente em crianças vivendo em condições de pobreza (Magalhães, 2025).

Tradicionalmente, o protocolo do teste previa a coleta de urina por um período de cinco horas, o que frequentemente limitava sua aplicabilidade clínica e adesão por parte dos pacientes. No entanto, estudos recentes demonstraram que a redução do tempo de coleta para duas horas mantém a acurácia e confiabilidade dos resultados, uma vez que estes são expressos como a proporção relativa entre as quantidades de lactulose e manitol excretadas na urina durante o intervalo estabelecido (Musa *et al.*, 2019)

4.10.1 Coleta de amostras para o teste de lactulose/manitol

No dia da realização da coleta de amostras de urina, os participantes do estudo receberam uma solução-teste para ingestão oral contendo 5,0 g de Lactulose (Duphar

Laboratories, Southampton, Reino Unido) e 1,0 g de Manitol (Henrifarma Chemicals and Pharmaceuticals LTDA, São Paulo, Brasil), dissolvidos em 20 mL de água (Lima, 1998). O participante tinha que estar em jejum por no mínimo 2-3 horas antes do teste e não ter ingerido alimentos ricos em carboidratos ou gorduras e nem bebidas alcoólicas nas últimas 24 horas; não realizar uso de antimicrobianos ou antivirais e não apresentar desconforto intestinal. Toda a fase de coleta de amostra foi acompanhada por uma enfermeira treinada integrante da equipe do projeto.

Após a ingestão da solução teste, o voluntário permaneceu em jejum por mais 1 hora e, a cada micção, toda urina foi coletada pela enfermeira em recipiente plástico que a depositava em proveta plástica graduada, onde ficava armazenada até o final do período da coleta. Este período tinha duração de 2 horas e o volume de urina na proveta era preservado com o conservante clorexidina (0,236 mg/mL de urina, Sigma Chemical, St Louis, Estados Unidos), adicionado à amostra na concentração de 1 gota a cada 50 mL de urina. Ao final de cada coleta, os volumes urinários foram mensurados diretamente na proveta, registrados, homogeneizados, distribuídos em três alíquotas em criotubos e armazenados a -80 °C em freezer dos Laboratórios pertencentes aos Hospitais aonde estavam sendo realizada a pesquisa (HRN de Sobral e HC Padre José Linhares).

4.10.2 Local da Análise das amostras do teste lactulose/manitol em HPLC-PAD

As análises das amostras foram realizadas no Centro de Cromatografia e Espectrometria de Massas (CCEM) do Laboratório de Doenças Infecciosas (LDI-UFC) do Núcleo de Biomedicina (NUBIMED) da Universidade Federal do Ceará (UFC), por meio de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção amperométrica pulsada (*High Performance Liquid Chromatography with Pulsed Amperometric Detection* – HPLC-PAD). Utilizou-se técnica padronizada pelo referido laboratório. Duas soluções-padrão de carboidratos foram usadas para calibrar o sistema de HPLC-PAD. Cada padrão contém 60 µM dos seguintes açúcares: glucosamina, manitol, melibiose e lactulose (grupo I); e inositol, sorbitol, glucose e lactose (grupo II). As soluções-padrão foram utilizadas para calibrar o sistema no início das medições e entre os grupos, para corrigir a perda de sensibilidade devido ao acúmulo de materiais nos eletrodos. Para determinar a variação intra-experimento, foram empregados os grupos I e II na concentração de 0,1 mM. Para o estudo, foram misturados 50 µl de urina mais 50 µl de uma solução contendo melibiose (3,6 mM) diluída em 1,9 ml de água destilada e deionizada duas vezes. Após feita uma centrifugação, 50 µl da mistura anterior foi

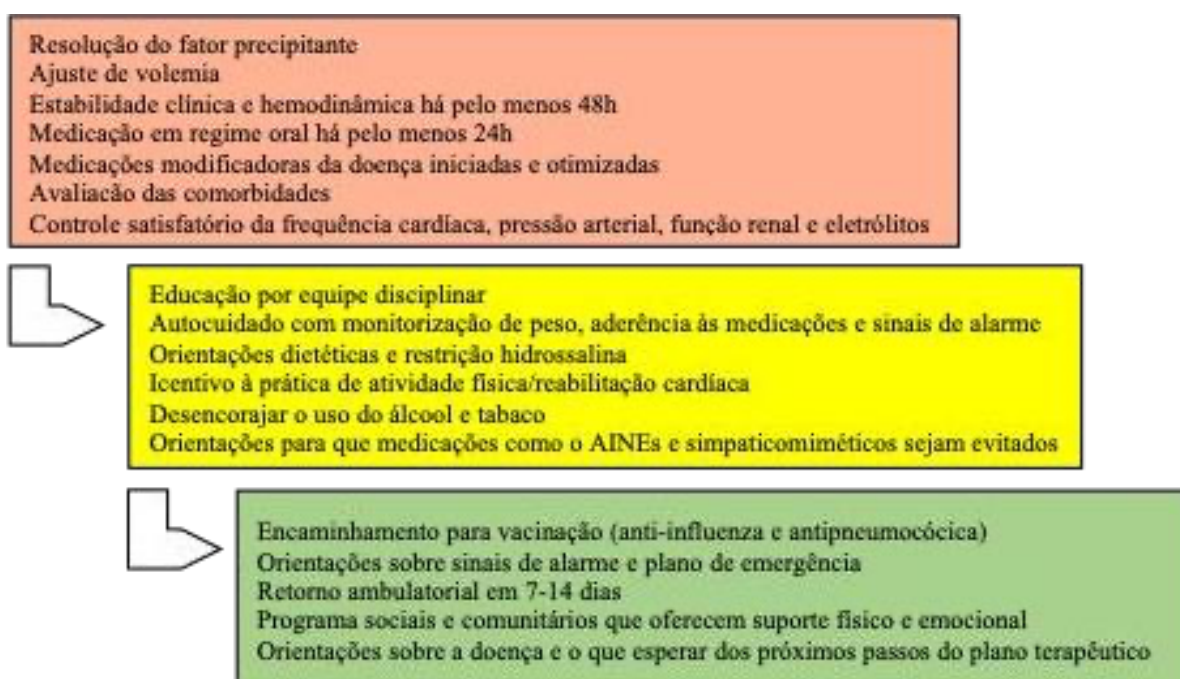
utilizado para determinação da concentração de lactulose e manitol por HPLC-PAD, conforme descrito previamente (Barboza *et al.*, 1999).

4.11 Estratégia de acompanhamento Pós-Alta: Desafios e Limitações na Reaplicação do Teste L:M nos pacientes com ICA

Posteriormente, foi realizado contato telefônico com os pacientes diagnosticados com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), com o objetivo de avaliar sua evolução clínica e, se possível, repetir o teste com L:M após melhora clínica, laboratorial e ecocardiográfica e alta hospitalar com base em critérios clínicos preconizados pela literatura, conforme o modelo de sistematização descrito na **Figura 7** (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018).

No entanto, a reavaliação dos pacientes tornou-se inviável para esta pesquisa, uma vez que grande parte deles evoluiu para óbito após a alta ou foi readmitida em outras instituições hospitalares.

Figura 7 - Modelo de sistematização de cuidados para alta hospitalar em três etapas.



FONTE: Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3): 436-539. AINE: anti-inflamatórios não esteroides

Na etapa vermelha, estão os pré-requisitos clínicos; , que devem ser atingidos com o objetivo de compensar a doença e atingir o melhor equilíbrio hemodinâmico possível. Na etapa amarela, estão os pré-requisitos multidisciplinares para prevenir novas hospitalizações, como educação do paciente, orientações sobre atividade física, dieta, autocuidado e aderência. Finalmente, na etapa verde, estão o agendamento de retorno e o plano de seguimento ambulatorial.

Fonte: Arquivo Brasileiro de Cardiologia (2018).

4.12 Amostra

4.12.1 Cálculo Amostral

Foi conduzido um estudo piloto interno, no qual a coleta inicial dos dados ocorreu de forma paralela à análise exploratória do estudo principal. Esse delineamento permitiu o ajuste prospectivo do tamanho amostral com base nos dados preliminares obtidos, conforme necessidade observada pelos pesquisadores, a fim de alcançar o tamanho amostral ideal (Machin *et al.*, 2018).

Com base nos resultados desse estudo piloto, realizou-se o cálculo amostral para comparação entre dois grupos independentes, utilizando o teste de Mann-Whitney, conforme equação proposta por Machin et al. (2018):

$$n = \left(\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \cdot \sigma}{\delta} \right)^2 \cdot \left(\frac{1 + k}{k} \right)$$

Com a inserção dos valores obtidos:

$$n = \left(\frac{(1,96 + 1,2816) \cdot \sigma}{0,2} \right)^2 \cdot \left(\frac{1 + 1,54}{1,54} \right)$$

Onde:

- k representa a razão de alocação entre os grupos, sendo $k=1,54$ neste estudo;
- $Z_{\alpha/2}$ representa o valor crítico para um nível de confiança de 95% em teste bicaudal, ou seja, $Z_{\alpha/2}=1,96$;
- Z_{β} representa o valor correspondente ao poder estatístico de 90%, ou seja, $Z_{\beta}=1,2816$;
- δ representa o tamanho do efeito esperado, assumido como pequeno ($\delta=0,2$);
- σ representa o desvio padrão médio estimado a partir dos dados do estudo piloto.

A aplicação dos dados resultou em um tamanho amostral total estimado de 66 indivíduos, sendo 40 alocados ao grupo com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) e 26 ao grupo de voluntários saudáveis, de acordo com a razão de alocação $k=1,54$.

4.12.2 Amostragem

A amostragem foi realizada por conveniência, ou seja, os participantes do estudo foram selecionados de acordo com sua disponibilidade para a coleta dos dados, sem aplicação de processos de randomização. Esse tipo de amostragem, embora amplamente utilizado em pesquisas clínicas, impõe limitações quanto à generalização dos resultados, por não assegurar a representatividade da população-alvo (Polit; Beck, 2018).

4.13 Metodologia de Análise de Dados

Na análise estatística descritiva, as variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas (percentuais), enquanto as variáveis numéricas foram descritas por medidas de tendência central e dispersão: mediana, valores mínimo e máximo, e os quartis (P25–P75).

A normalidade das distribuições foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk, considerando-se $p < 0,05$ como critério para rejeição da hipótese nula de distribuição normal. Para os intervalos de confiança das proporções, adotou-se a distribuição de Wilson, com margem de erro calculada a 95% de confiança (Wallis, 2013).

Os dados dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos (FEVE, VCI, PA, FC, PRÓ-BNP) foram apresentados como média \pm erro padrão da mediana. Já os resultados do teste de permeabilidade intestinal (razão lactulose/manitol, L:M) foram expressos como mediana e intervalo interquartil (P25–P75), com representação gráfica em box-and-whisker plots.

Para comparação da razão L:M entre os grupos (Insuficiência Cardíaca Aguda, Doença Arterial Coronariana e voluntários saudáveis), foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, adequado para três grupos com distribuição não normal dos dados. Em análises pareadas entre dois grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ (Peacock; Kerry; Balise, 2017).

Foram ainda computadas as taxas de variação apresentada entre os grupos Insuficiência Cardíaca, DAC e voluntários, da variável “Razão LM”. Tal medida pode assumir valores positivos (quando há um aumento) e negativos (quando há um decréscimo) (Levin; Fox; Forde, 2017).

A associação entre a razão L:M e o diâmetro da VCI foi analisada com o teste exato de Fisher, após a dicotomização das variáveis: razão L:M (" $\geq 0,08$ " e " $< 0,08$ ") e VCI (" ≤ 20 mm" e " > 20 mm"). A medida de associação utilizada foi a razão de prevalência, com $p < 0,05$ como critério de significância estatística (Peacock; Kerry; Balise, 2017).

Optou-se em utilizar a análise de “cluster” e de frequência de palavras com as variáveis “Drogas em Uso” e “Antecedentes/Comorbidades”, dada a natureza qualitativa das mesmas. Para a realização de tais análises foi utilizado o *package* tm da linguagem R, o qual é destinado para realização de análises textuais (Wickham, 2019).

Para a análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e o teste Logrank, sendo considerado $p < 0,05$ para uma diferença estatisticamente significativa entre as curvas (Peacock; Kerry; Balise, 2017).

A regressão múltipla (Levin; Fox; Forde, 2017) foi realizada considerando Razão LM como variável dependente e Óbito, Tempo de Internação (dia), Idade(ano), Sexo, Catéter Nasal, e Droga Vasoativa como variáveis independentes. As variáveis que apresentassem associação com nível de significância de $p < 0,16$ seriam consideradas para a regressão múltipla ajustada.

A regressão logística (Peacock; Kerry; Balise, 2017) foi realizada considerando óbito como variável dependente e Razão LM, Tempo de Internação (dia), Idade(ano), Sexo, Catéter Nasal, e Droga Vasoativa como variáveis independentes. Da mesma forma, as associações que apresentassem $p < 0,16$ seriam consideradas para a regressão logística multivariada a fim de se controlar o efeito de confusão. Nas regressões mencionadas acima foi considerado $p < 0,05$ para uma associação estatisticamente significativa.

Por sua vez, a correlação de Kendall (Peacock; Kerry; Balise, 2017) foi utilizada para investigar a associação da Razão LM com Pro BNP, DC, VCI, VTI e FEVE. Nesse método, o τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existentes. Foi considerado um $p < 0,05$ para correlação significativa. O programa estatístico R, versão 4.4.1, foi utilizado para auxiliar as análises do presente estudo.

Considerando a natureza qualitativa das variáveis “Drogas em uso” e “Antecedentes/comorbidades”, empregou-se análise de agrupamento (cluster) e frequência de palavras, utilizando o pacote tm da linguagem R, versão 4.4.1. Por fim, todas as análises consideraram o valor de $p \leq 0,05$ como indicativo de significância estatística.

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas e perfil clínico-laboratorial da população

A amostra foi composta por 80 participantes, com predomínio do sexo masculino tanto entre os pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA) quanto entre os voluntários saudáveis.

A idade média dos pacientes com ICA foi de 63,3 anos (25–81 anos), enquanto os voluntários apresentaram média de 36,4 anos (22–68 anos) e os pacientes com doença arterial coronariana (DAC) média de 64,3 anos (51–75 anos), sendo a maioria dos indivíduos com ICA oriunda de Sobral-CE (**Tabela 6**).

Com relação a a forma de dieta, a maioria dos pacientes com ICA encontrava-se em dieta oral na admissão e apresentava múltiplas comorbidades. Os parâmetros laboratoriais basais foram semelhantes entre os grupos, exceto pelo NT-proBNP: entre os 13 pacientes com ICA submetidos a essa dosagem, os valores foram expressivamente elevados, sugerindo prognóstico desfavorável. No que diz respeito ao suporte ventilatório, a maior parte respirava ar ambiente, enquanto oito necessitaram de ventilação mecânica (**Tabela 7**).

Quanto ao desfecho hospitalar, a maior parte dos pacientes com ICA recebeu alta, registrando-se seis óbitos durante a internação (**Tabela 9**).

Tabela 6 - Caracterização da população estudada segundo as variáveis sociodemográficas: Idade, Gênero e local de origem

| Perfil Sociodemográfico | | | |
|----------------------------------|------------------|----------------|--------------------|
| VARIÁVEIS | ICA | DAC | Voluntários Sadios |
| Idade* (média – mínimo - máximo) | 63,6 (25 - 81) | 64,3 (51 - 75) | 36,4 (22 – 68) |
| Gênero[†], n (%) | | | |
| Masculino | 29 (72,5%) | 7 (50%) | 16 (61,5%) |
| Feminino | 11 (27,5%) | 7 (50%) | 10 (38,5%) |
| Local de Origem, n (%) | | | |
| Sobral | 19 (47,5%) | - | 10 (38,47%) |
| Fortaleza | - | - | 16 (61,53%) |
| Varjota | 3 (7,5%) | - | - |
| Irauçuba | 2 (5%) | - | - |
| Massapê | 2 (5%) | - | - |
| Itarema | 2 (5%) | - | - |
| Outros locais [‡] | 12 (30%) | - | - |
| TOTAL | 40 (100%) | - | 26 (100%) |

ICA= Insuficiência Cardíaca Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana; *Valor estatisticamente significativo ($p < 0,01$) do teste de Kruskal-Wallis, comparando idade de pessoas com ICA, DAC e dos voluntários. †Valor não significativo ($p = 0,285$) do teste Exato de Fisher, não havendo associação de gênero com nenhum dos três grupos.

‡As cidades de Senador Sá, Tianguá, Alcântaras, Crateús, Graça, Tamboril, Marco, Martinópolis, Ipueiras, Ibiapina, Santa Quitéria e Forquilha apresentaram 1 participante no estudo.

Tabela 7 - Caracterização da população estudada segundo as variáveis clínico-laboratoriais: antecedentes/comorbidades, diagnóstico clínico na admissão, exames bioquímicos e complementares

| Antecedentes/Comorbidades, n (%) | | | |
|---|-------------------------|---------------------|-----------------------------|
| VARIAVEIS | ICA | DAC | Voluntários Sadios * |
| HAS | 21 (29,6 %) | - | - |
| TBG | 10 (14,1 %) | - | - |
| Etilismo | 8 (11,3 %) | - | - |
| DPOC | 7 (9,9 %) | - | - |
| Hepatopatia | 3 (4,2 %) | - | - |
| DRC | 4 (5,6 %) | - | - |
| AVE Isquêmico | 4 (5,6 %) | - | - |
| DAOP | 2 (2,8 %) | - | - |
| DAC | 4 (5,6 %) | - | - |
| Cardiopatia Chagásica | 1 (1,4 %) | - | - |
| Neo de Mama | 1 (1,4 %) | - | - |
| TVP | 1 (1,4 %) | - | - |
| Febre Reumática | 1 (1,4 %) | - | - |
| Cardiopatia Periparto | 1 (1,4 %) | - | - |
| Distrofia Muscular Duchenne | 1 (1,4 %) | - | - |
| DLP | 1(%) | - | - |
| HIV | 1(%) | - | - |
| TOTAL | 71 (100%) | - | - |
| Diagnóstico Clínico na Admissão, n (%) | | | |
| VARIAVEIS | ICA | DAC | Voluntários Sadios * |
| IC Agudizada | 15 (37,5%) | - | - |
| AVEI | 11 (27,5%) | - | - |
| Sepse | 8 (20%) | - | - |
| DPOC Exacerbada | 3 (7,5%) | - | - |
| DAOP | 1 (2,5%) | - | - |
| Dor Abdominal | 2 (5%) | - | - |
| SCA | - | 4 (28,54%) | - |
| IAM | - | 1 (7,15%) | - |
| SCA e FAARV | - | 1 (7,15%) | - |
| DAC Grave | - | 3 (21,42%) | - |
| IAM e BAVT | - | 1 (7,15%) | - |
| IAM CSSST | - | 2 (14,29%) | - |
| SCA-RM | - | 1 (7,15%) | - |
| EAO | - | 1 (7,15%) | - |
| TOTAL | 40 (100%) | 14 (100%) | - |
| Exames Bioquímicos e Complementares, (média – mínimo - máximo) | | | |
| VARIAVEIS | ICA | DAC | Voluntários Sadios * |
| Creatinina [†] (mg/dL) | 1,080 (0,670 – 1,518) | 1,0 (0,925 – 1,10) | - |
| Ureia [‡] (mg/dL) | 43,45 (28,70 – 62,02) | 45,0 (32,0 – 58,50) | - |
| TGO (U/L) | 50 (22 – 76,5) | - | - |
| TGP (U/L) | 26 (16,5 – 43) | - | - |
| TAP | 1,080 (1,020 – 1,320) | - | - |
| TTPA | 31,75 (30,43 – 33,30) | - | - |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,75 (11,68 – 13,75) | - | - |
| Leucócitos (cél./mm ³) | 10.345 (8.600 – 12.922) | - | - |
| PRO BNP [§] | 8.444 (5.268 – 16.163) | - | 20 (18 - 32) |

ICA= Insuficiência Cardíaca Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana; * Sem antecedente/comorbidades conhecidas;

† Teste de Mann-Whitney realizado entre os pacientes com ICA e DAC não apontou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,94$).

‡ Teste de Mann-Whitney realizado entre os pacientes com ICA e DAC não apontou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,48$).

§ n amostral de pacientes com pro BNP= 13 pacientes com ICA.

AVEI = Acidente Vascular Encefálico, Isquêmico, BAVT = Bloqueio Atrioventricular Total, DAOP Doença Arterial Oclusiva Periférica, DLP = Dislipidemia, DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DRC = Doença Renal Crônica, EAO = Estenose Aórtica, FAARV = Fibrilação Atrial com Alta Resposta Ventricular HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana, IAM CSST= Infarto Agudo do Miocárdio com Supra do Segmento ST, RM = Revascularização do Miocárdio, SCA = Síndrome Coronariana Aguda, TGO = Transaminase Glutâmico-Oxalacética, TGP = Transaminase Glutâmico-Pirúvica, TVP = Trombose Venosa Profunda.

Na variável Antecedentes/Comorbidades a palavra "HAS" apresentou maior destaque, sendo mencionada 21 vezes pelos participantes. Tal palavra apresentou associação com "TBG", que por sua vez se desmembrou em várias outras associações.

Tabela 8 - Caracterização da população estudada segundo as variáveis drogas em uso

| Drogas em Uso, n (%) | | | |
|---------------------------|------------|------------|-----------------------|
| VARIÁVEIS | ICA | DAC* | Voluntários Sadios ** |
| Diurético | 27 (12,7%) | - | - |
| IBP | 26 (12,3%) | - | - |
| Heparina | 19 (9,0%) | - | - |
| Antibioticoterapia | 17 (8,0%) | - | - |
| Dobutamina | 16 (7,5%) | - | - |
| Sinavastatina | 16 (7,5%) | - | - |
| Antiagregante plaquetário | 14 (6,6%) | - | - |
| Nitrato | 11 (5,2%) | - | - |
| Noradrenalina | 10 (4,7%) | - | - |
| Enalapril | 10 (4,7%) | - | - |
| Gastrocinético | 8 (3,8%) | - | - |
| Fentanil | 7 (3,3%) | - | - |
| Midazolam | 7 (3,3%) | - | - |
| Novos anticoagulantes | 5 (2,4%) | - | - |
| Digitálico | 4 (1,9%) | - | - |
| Hidralazina | 4 (1,9%) | - | - |
| Losartana | 3 (1,4%) | - | - |
| Anlodipina | 3 (1,4%) | - | - |
| Amiodarona | 2 (0,9%) | - | - |
| Insulina | 1 (0,5%) | - | - |
| Retroviral | 1 (0,5%) | - | - |
| Atorvastatina | 1 (0,5%) | - | - |
| Monocordil | - | 14 (16,7%) | - |
| Sinvastatina | - | 14 (16,7%) | - |
| AAS | - | 13 (15,5%) | - |
| Enalapril | - | 13 (15,5%) | - |
| Clopidogrel | - | 12 (14,3%) | - |
| Carvedilol | - | 12 (14,3%) | - |
| Metoprolol | - | 6 (7,3%) | - |
| TOTAL | 212 (100%) | 84 (100%) | |

ICA= Insuficiência Cardíaca Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana;

Na variável "Drogas em Uso" as palavras "Diurético" e "IBP" apresentaram maior destaque, sendo mencionada 27 e 26 vezes, respectivamente e associaram-se.

Tabela 9 - Caracterização da população estudada segundo as variáveis: dieta, status respiratório e desfecho.

| Dieta*, n (%) | | | |
|----------------------------|------------|-----------|---------------------|
| VARIAVEIS | ICA | DAC† | Voluntários Sadios‡ |
| Via oral | 27 (67,5%) | 14 (100%) | 26 (100%) |
| Enteral | 13 (32,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| TOTAL | 40 (100%) | 14 (100%) | 26 (100%) |
| Status Respiratório, n (%) | | | |
| Ar Ambiente | 29 (72,5%) | 14 (100%) | 26 (100%) |
| VM | 8 (20,0%) | - | - |
| Catéter Nasal | 2 (5,0%) | - | - |
| Máscara Respiratória | 1 (2,5%) | - | - |
| TOTAL | 40 (100%) | 14 (100%) | 26 (100%) |
| Desfecho§, n (%) | | | |
| Alta | 34 (85%) | 14 (100%) | 26 (100%) |
| Óbito | 6 (15%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| TOTAL | 40 (100%) | 14 (100%) | 26 (100%) |

ICA= Insuficiência Cardíaca Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana;

*O teste de Exato de Fisher realizado entre os pacientes com ICA e DAC, apontou uma associação estatisticamente significativa ($p = 0,01$) entre ICA e Dieta enteral, e entre DAC e Dieta oral

†Todos os pacientes com DAC faziam uso de medicação via oral; ‡Nenhum dos Voluntários Sadios fazia uso de medicação. §O teste Exato de Fisher não apontou associação estatisticamente significativa ($p = 0,17$) da variável desfecho (alta ou óbito) com ICA ou DAC.

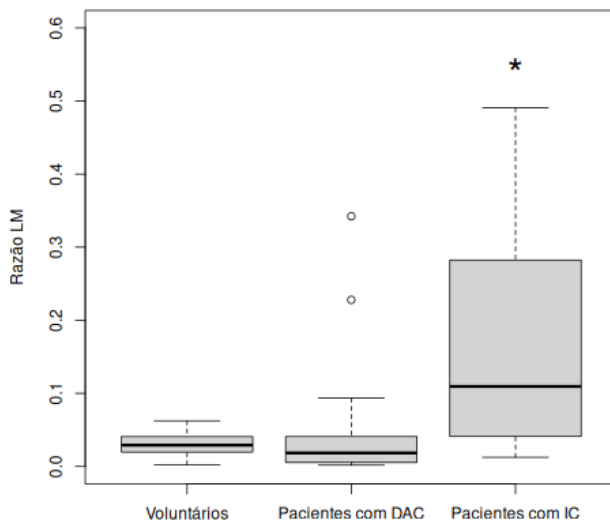
5.2 Análise da Permeabilidade Intestinal entre os Grupos (Objetivo 1)

Indivíduos com insuficiência cardíaca apresentaram uma mediana da Razão LM de 0,1094, um valor mínimo de 0,0124 e máximo de 1,2320, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,0411 e 0,2732, respectivamente (**Figura 8**).

Já os voluntários apresentaram uma mediana de 0,0290, um valor mínimo de 0,0021 e máximo de 0,0623, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,0199 e 0,0406, respectivamente. Indivíduos com DAC apresentaram uma mediana de 0,0193, um valor mínimo de 0,0017 e máximo de 1,9103, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,0063 e 0,0802, respectivamente (**Figura 8**).

Houve um aumento do valor mediano em torno de 277,2% no grupo com Insuficiência Cardíaca quando comparado com os voluntários. Dessa forma houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os dois grupos. Por sua vez houve uma diminuição do valor mediano de 33,1% do grupo voluntários para o grupo com DAC. Contudo, não houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,42$). Entre os grupos DAC e insuficiência cardíaca, houve um aumento do valor mediano de 466,8% do primeiro para o segundo. Dessa forma houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,006$). No que diz respeito ao teste Kruskal-Wallis, seu nível de significância foi $p < 0,001$ (**Figura 8**).

Figura 8 - Razão LM. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários sadios.



* Diferença estatisticamente significativa entre pacientes com ICA e voluntários sadios e entre Pacientes

com ICA e pacientes com DAC. Outliers grupo DAC: 0,22, 0,34, e 1,91; Outliers grupo IC: 0,67, 1,11 e 1,23;

ICA = Insuficiência cardíaca aguda; DAC = Doença arterial coronariana

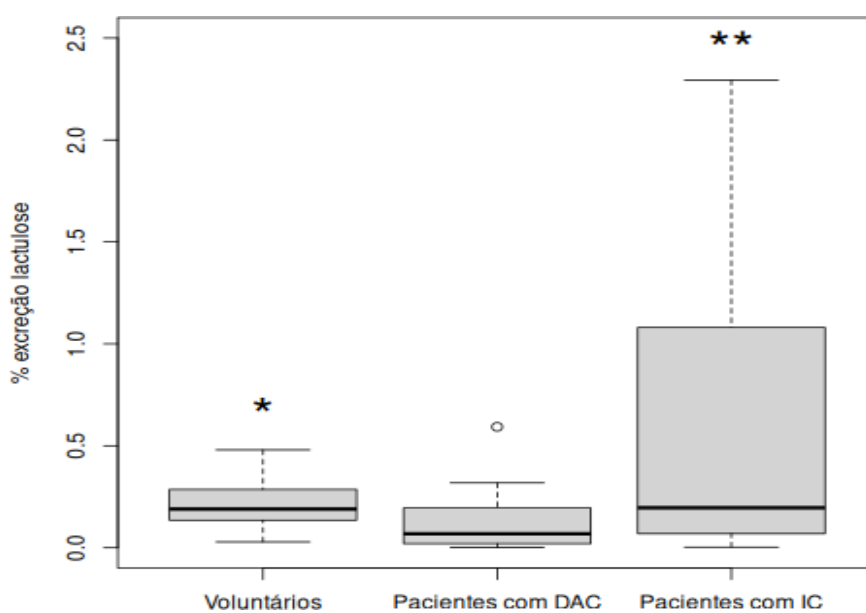
Indivíduos com insuficiência cardíaca apresentaram uma mediana de excreção de lactulose de 0,1959, um valor mínimo de 0,0029 e máximo de 4,5420, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,07205 e 1,0501, respectivamente. Os voluntários por sua vez apresentaram uma mediana de 0,1899, sendo um valor mínimo de 0,0286 e máximo de 0,4797, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,1372 e 0,2845, respectivamente (**Figura 9**).

Já os indivíduos com DAC apresentaram uma mediana de excreção de lactulose de 0,0687, um valor mínimo de 0,0012 e máximo de 13,3364, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 0,0206 e 0,1833, respectivamente (**Figura 9**).

Dessa forma, houve um aumento do valor mediano de 3,16% do grupo voluntários para o grupo com Insuficiência Cardíaca. Contudo, não houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,66$) entre os dois grupos, não podendo ser sugerida haver uma real diferença na população. Já entre os voluntários e DAC houve uma diminuição do valor mediano de 63,8% do grupo voluntários para o grupo com DAC. Dessa forma, houve uma diferença

estatisticamente significativa ($p < 0,03$). Por sua vez entre DAC e IC, houve um aumento do valor mediano de 185,1% do grupo com DAC para o grupo com IC. Dessa forma, houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). No que diz respeito ao teste Kruskal-Wallis, seu nível de significância foi $p = 0,05$ (**Figura 9**).

Figura 9 - Excreção Lactulose. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários saudáveis.



* diferença estatisticamente significativa entre Voluntários e Pacientes com DAC.

** diferença estatisticamente significativa entre Pacientes com IC e Pacientes com DAC.

Outliers grupo DAC: 0,59 e 13,33. Outliers grupo IC: 3,21, 3,52, 4,26 e 4,54.
ICA = Insuficiência cardíaca aguda; DAC = Doença arterial coronariana.

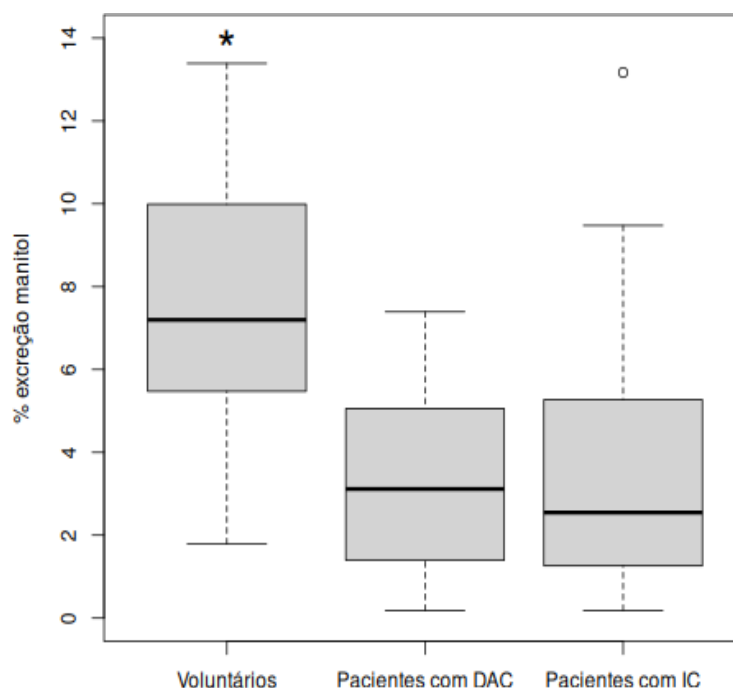
Indivíduos com insuficiência cardíaca apresentaram uma mediana de excreção de manitol de 2,5483, um valor mínimo de 0,1876 e máximo de 15,6845, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 1,34592 e 5,1663, respectivamente (**Figura 10**).

Já os voluntários apresentaram uma mediana de 7,1985, um valor mínimo de 1,792 e máximo de 20,279, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 5,518 e 9,806, respectivamente (**Figura 10**).

Indivíduos com DAC apresentaram uma mediana de manitol de 3,1172, um valor mínimo de 0,1876 e máximo de 7,3922, com primeiro e terceiro quartil apresentando valores de 1,4262 e 4,9814, respectivamente (**Figura 10**).

Houve uma diminuição do valor mediano de 64,6% do grupo voluntários para o grupo com Insuficiência Cardíaca. Dessa forma houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os dois grupos, sugerindo haver uma real diferença na população. Por sua vez, houve uma diminuição do valor mediano de 56,7% do grupo voluntários para o grupo com DAC, também havendo uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Entre os grupos DAC e insuficiência cardíaca houve uma diminuição do valor mediano de 18,25% do primeiro para o segundo, contudo, não houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,99$). No que diz respeito ao teste Kruskal-Wallis, seu nível de significância foi $p < 0,001$ (**Figura 10**).

Figura 10 - Excreção Manitol. Comparação entre pacientes com ICA, DAC/Pós angioplastia e voluntários sadios.



* diferença estatisticamente significativa entre Voluntários e Pacientes com DAC e entre Voluntários e Pacientes com IC. Outliers grupo voluntários: 20,27. Outliers grupo IC: 13,16, 14,97, e 15,68.
ICA = Insuficiência cardíaca aguda; DAC = Doença arterial coronariana

Considerando a excreção de Lactulose, a maior taxa e variação observada foi entre os grupos DAC e Insuficiência Cardíaca. Indivíduos com Insuficiência Cardíaca tiveram um aumento de 185,1% da excreção de Lactulose quando comparados aos indivíduos com DAC (**Tabela 10**).

Considerando a excreção de Manitol, a maior diferença observada foi entre Voluntários e Insuficiência Cardíaca. Indivíduos com Insuficiência Cardíaca apresentaram uma diminuição de 64,6% quando comparados aos Voluntários (**Tabela 10**).

Considerando a Razão LM, a maior taxa de variação observada foi entre os grupos DAC e Insuficiência Cardíaca, seguida pelos grupos Voluntários e Insuficiência Cardíaca. Assim indivíduos com Insuficiência Cardíaca tiveram um aumento de 466,8% do valor da Razão LM quando comparados aos indivíduos com DAC. O grupo com Insuficiência Cardíaca ainda apresentou um aumento de 277,2% do valor da Razão LM quando comparado ao grupo de Voluntários (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Comparação das taxas de variação dos valores medianos apresentados pelos grupos, ICA, DAC e Voluntários sadios considerando a excreção de Lactulose, Manitol e Razão LM.

| Comparação entre Grupos | Taxa de Variação | | |
|--|--------------------|------------------|----------|
| | Excreção Lactulose | Excreção Manitol | Razão LM |
| Voluntários com Insuficiência Cardíaca | +3,16% | -64,6% | +277,2% |
| Voluntários com DAC | -63,8% | -56,7% | -33,1% |
| DAC com Insuficiência Cardíaca | +185,1% | -18,25% | +466,8% |

ICA = Insuficiência Cardíaca Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana

5.3 Correlação da Permeabilidade com Parâmetros Cardíacos (Objetivo 2)

Tabela 11 - Avaliação da Função Sistólica dos pacientes com ICA, DAC e voluntários sadios.

| ICA | | | DAC | | | Voluntários Sadios * | | |
|-----------------------------------|----|--------------------|-----------------------------|----|--------------------|--------------------------------|----|------------------|
| Ecocardiografia | | | Pós Cateterismo Cardíaco | | | | | |
| Hipocinesia difusa de VE FEVE (%) | n | % (IC 95%) | Disfunção Segmentar de VE** | n | % (IC 95%) | Função Sistólica Normal de VE* | n | % (IC 95%) |
| 19 – 22 | 4 | 10,0 (4 – 23,1) | Lesão Uniarterial | 6 | 42,9 (21,4 - 67,4) | - | 26 | 100 (78,5 - 100) |
| 23 – 26 | 3 | 7,5 (2,6 – 19,9) | Lesão Biarterial | 2 | 14,3 (4 - 39,9) | - | | |
| 27 – 30 | 33 | 82,5 (68,1 – 91,3) | Lesão Triarterial | 3 | 21,4 (7,6 - 47,6) | - | | |
| - | - | - | Lesão Multiarterial | 3 | 21,4 (7,6 - 47,6) | - | | |
| TOTAL | 4 | 100.0 | TOTAL | 14 | 100.0 | TOTAL | 26 | 100 |

*Não foram submetidos ao estudo da função sistólica do ventrículo esquerdo. Função sistólica normal presumida pela clínica assintomática; ** evidenciada em todos os pacientes com DAC.

Tabela 12 - Variáveis evidenciadas no ecocardiograma transtorácico realizado à beira do leito.

| DC (mL/min) * | n | % (IC 95%) |
|----------------------|----------|--------------------|
| 1000 – 2000 | 12 | 30,0 (18,1 – 45,4) |
| 2001 – 3000 | 17 | 42,5 (28,5 – 57,8) |
| 3001 – 4000 | 6 | 15,0 (7,1 – 29,1) |
| > 4.000 | 5 | 12,5 (5,5 – 26,1) |
| TOTAL | 40 | 100 |
| VCI (mm) ** | | |
| 18 – 23 | 22 | 55,0 (39,8 – 69,3) |
| 24 – 28 | 13 | 32,5 (20,1 – 48,0) |
| 29 – 33 | 5 | 12,5 (5,5 – 26,1) |
| TOTAL | 40 | 100 |
| VTI (cm) *** | | |
| 4,8 – 7,55 | 12 | 30,0 (18,1 – 45,4) |
| 7,56 – 10,31 | 11 | 27,5 (16,1 – 42,8) |
| 10,32 – 13,07 | 13 | 32,5 (20,1 – 48,0) |
| 13,08 – 14,80 | 4 | 10,0 (4,0 – 23,1) |
| TOTAL | 40 | 100 |

*Parâmetros normais entre 4.000 a 8.000 mL/min.

**Considera-se turgência a partir de 21mm.

***Valores normais entre 16 a 20cm

DC = Débito Cardíaco, VCI = Veia Cava Inferior, VTI = Velocidade de Tempo Integral

Tabela 13 - Correlação entre a Razão LM com Débito Cardíaco, Veia Cava Inferior, Velocidade-Tempo Integral, Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

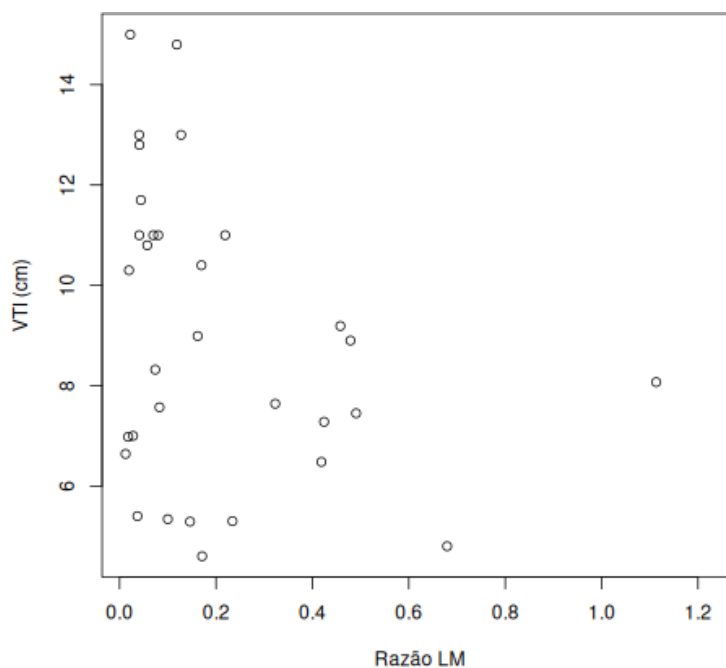
| Variáveis | Razão LM | |
|------------------|----------------------------|----------------|
| | τ^* | p valor |
| DC (L/min) | -0,09 | 0,46 |
| VCI (mm) | 0,10 | 0,40 |
| VTI (cm) | -0,21 | 0,09 |
| FEVE (%) | -0,14 | 0,23 |

DC – Débito Cardíaco, VCI = Veia Cava Inferior, VTI = Velocidade de Tempo Integral, FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

*correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existentes.

A Tabela 13 destacou que as correlações entre a Razão LM apresentou com VTI foi negativa entre moderada e fraca, a FEVE foi negativa e fraca e a VCI foi negativa e fraca, porém nível de significância estatística.

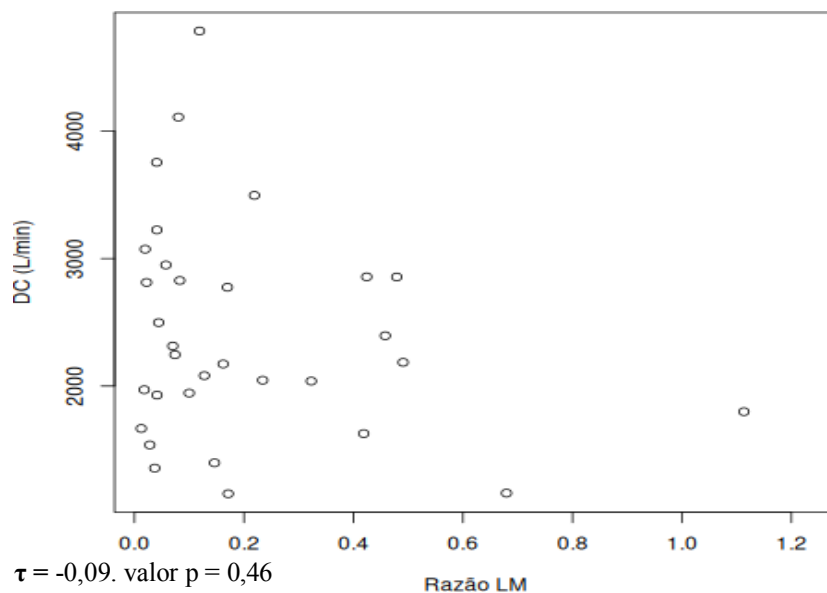
Figura 11 - Correlação entre Razão LM e VTI (cm)



$\tau = -0,21$. valor $p = 0,09$

correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existentes.

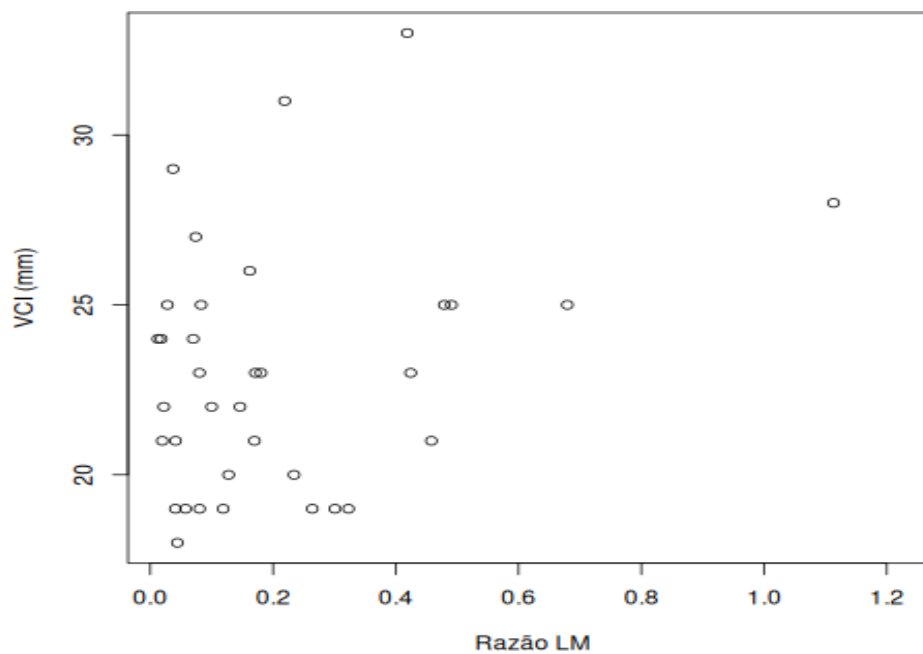
Figura 12 - Correlação entre Razão LM e DC (L/min)



$\tau = -0,09$. valor $p = 0,46$

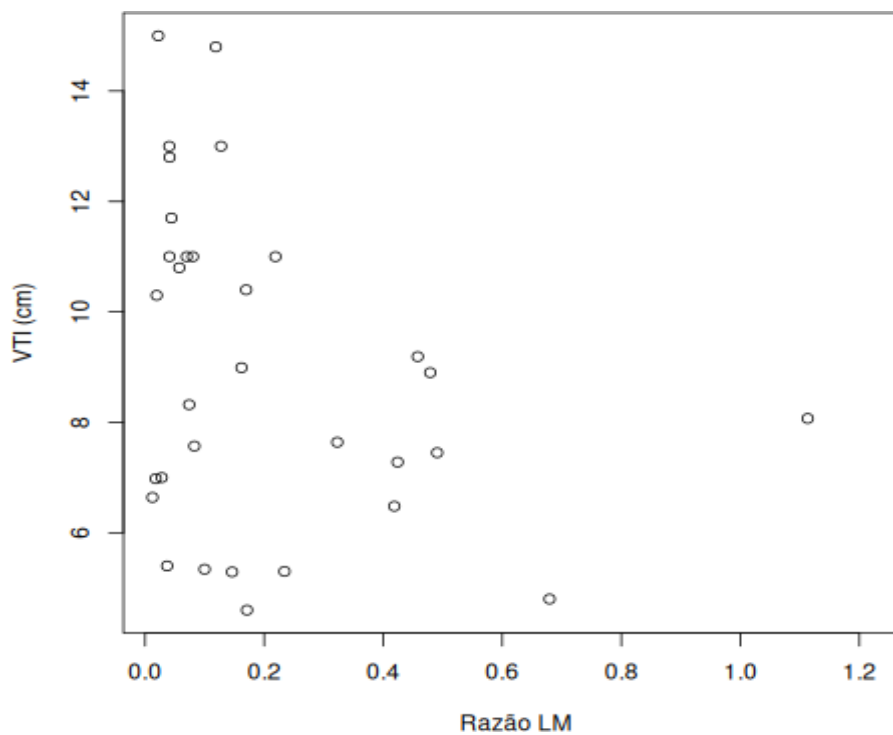
correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existentes.

Figura 13 - Correlação entre Razão LM e VCI (mm)



$\tau = 0,10$. valor $p = 0,40$
 correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existente

Figura 14 - Correlação entre Razão LM e FEVE (%)



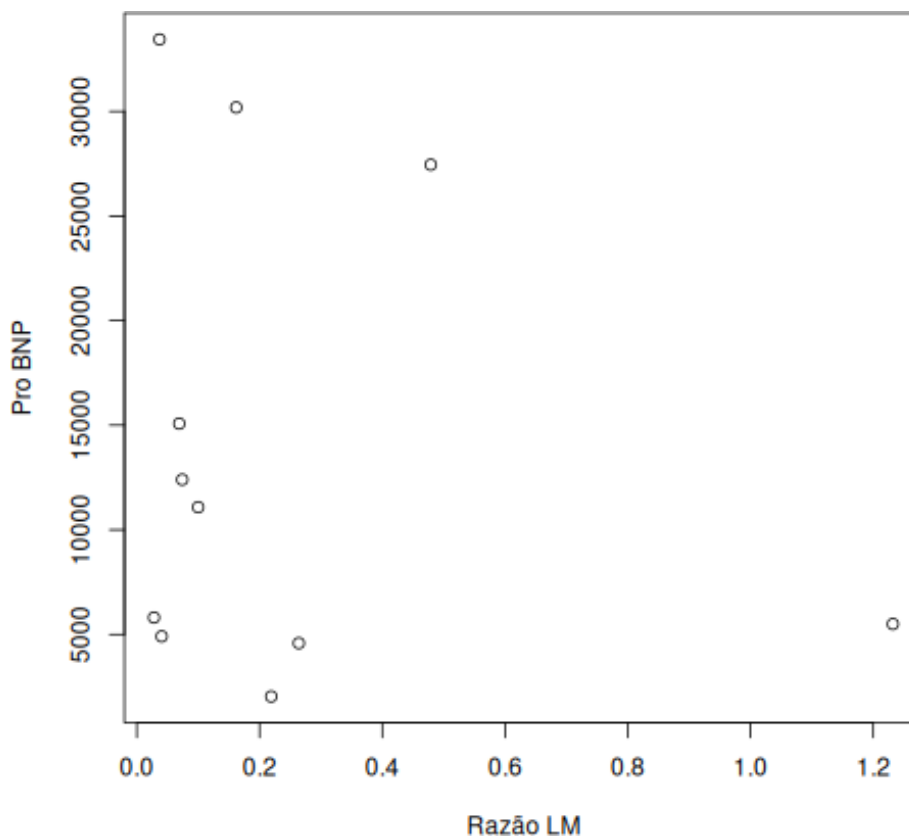
$\tau = -0,14$. valor $p = 0,23$

correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existente

5.4 Associação com Biomarcadores Cardíacos (Objetivo 3)

Para investigar a associação entre as variáveis Razão LM e Pro BNP foi utilizada a correlação de Kandall, a qual mostrou uma correlação negativa fraca ($\tau = -0,16$), assim os valores de Pro BNP tenderam a diminuir na medida que os valores da Razão LM aumentavam, contudo, tal correlação não foi estatisticamente significativa $p = 0,54$.

Figura 15 - Correlação entre Pro BNP e Razão LM



Correlação negativa fraca ($\tau = -0,16$), $p = 0,54$. – 13 pacientes com ICA

ICA = insuficiência cardíaca aguda

correlação de Kendall τ (tau) representa o coeficiente de correlação, seu uso foi escolhido devido à natureza assimétrica das distribuições das referidas variáveis e os *missing values* existente

5.5 Influência de Variáveis Clínicas e Terapêuticas (Objetivo 4)

Análise de regressão logística univariada e multivariada para verificar se há influência de variáveis clínicas e terapêuticas na alteração da barreira intestinal e avaliar se a disfunção da barreira intestinal é preditora independente de mortalidade ou tempo de internação

Tabela 14 - Regressão logística univariada considerando óbito como variável dependente.

| | Óbito | | | | OR (IC 95%) | Valor p |
|--|-----------------------|------|-----------------------|------|---------------------|---------|
| | Sim | | Não | | | |
| | n | % | n | % | | |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | 3 | 30,0 | 8 | 26,7 | 1,17 (0,24 – 5,69) | 0,83 |
| Masculino* | 7 | 70,0 | 22 | 73,3 | | |
| Status respiratório | | | | | | |
| Ventilação Mecânica | 3 | 30,0 | 5 | 17,9 | 2,1 (0,38 – 11,43) | 0,39 |
| Máscara Reservatória | 1 | 10,0 | 0 | 0 | - | 0,99 |
| Catéter Nasal | 0 | 0 | 2 | 7,1 | - | 0,99 |
| Ar ambiente* | 6 | 60,0 | 21 | 75,0 | | |
| Droga Vasoativa | | | | | | |
| Sim | 5 | 50,0 | 11 | 39,3 | 1,54 (0,36 – 6,60) | 0,55 |
| Não* | 5 | 50,0 | 17 | 60,7 | | |
| Idade (média – valor mínimo e máximo) | 72,3 (68 - 75) | | 62 (25 - 81) | | 1,01 (0,95 – 1,07) | 0,60 |
| Tempo de Internação (dia) (média – valor mínimo e máximo) | 38 (10 - 79) | | 20 (2 - 104) | | 1,02 (0,99 – 1,05) | 0,07 |
| Razão LM (mediana – valor mínimo e máximo) | 0,144 (0,040 - 0,322) | | 0,091 (0,012 - 1,232) | | 0,30 (0,004 – 21,2) | 0,58 |

* Categoria de referência.

A variável que demonstrou a associação mais expressiva com a mortalidade foi o tempo de internação, com valor de p = 0,07

Tabela 15 - Regressão Múltipla não ajustada com Razão LM como variável dependente.

| Variável | Coefficiente | p valor |
|-----------------------------------|--------------|---------|
| Óbito (não*-sim) | -0,0616 | 0,54 |
| Sexo (mas.* – fem.) | -0,0999 | 0,31 |
| Droga Vasoativa (não*-sim) | 0,001 | 0,98 |
| Tempo de Internação (dia) | -0,00015 | 0,93 |
| Idade (ano) | -0,0008 | 0,79 |
| Catéter Nasal | | |
| Ventilação Mecânica [†] | -0,1461 | 0,20 |
| Máscara Reservatória [†] | -0,1494 | 0,60 |
| Catéter Nasal [†] | -0,1217 | 0,56 |

| Doença | | |
|------------------|---------|-------------------|
| IC [‡] | 0,18696 | 0,01 [§] |
| DAC [‡] | 0,16411 | 0,08 |

* Categoria de referência. † comparado com ar ambiente (categoria de referência). ‡ comparada com voluntários (categoria de referência). § Associação estatisticamente significante

Tabela 16 - Antecedentes e Comorbidades. Frequência de palavras.

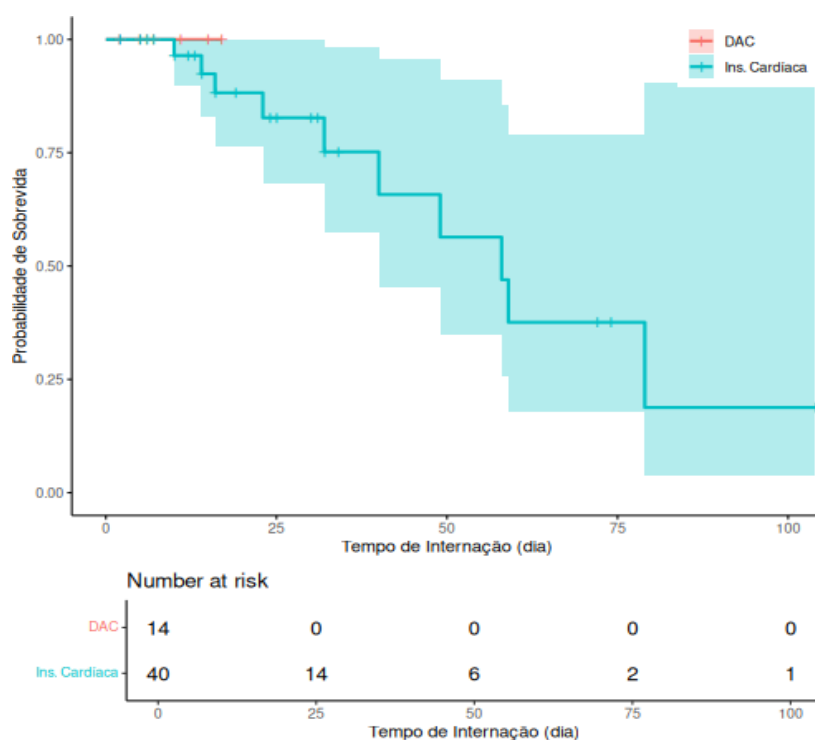
| Antecedentes e Comorbidades | Óbito | | | |
|--------------------------------|-------|------|-----|------|
| | Sim | | Não | |
| | n | % | n | % |
| Has | 5 | 33,3 | 21 | 31,8 |
| Dpoc | 3 | 20,0 | 6 | 9,1 |
| Avei | 2 | 13,3 | 2 | 3,0 |
| Etilismo | 2 | 13,3 | 7 | 10,6 |
| TBG | 3 | 20,0 | 9 | 13,6 |
| DAC | 0 | 0 | 5 | 7,6 |
| DRC | 0 | 0 | 4 | 6,1 |
| Hepatopatia | 0 | 0 | 3 | 4,5 |
| Daop | 0 | 0 | 2 | 3,0 |
| Cardiopatia Chagásica | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| Neo de Mama | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| TVP | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| Febre Reumática | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| Distrofia Muscular de Duchenne | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| DLP | 0 | 0 | 1 | 1,5 |
| HIV | 0 | 0 | 1 | 1,5 |

5.6 Curva de sobrevida dos pacientes e associação da Permeabilidade com o Prognóstico Hospitalar (Objetivo 5)

A Figura 18 mostra a curva de Kaplan-Meier com os respectivos intervalos de confiança de 95%, além do número de pacientes em risco em determinados períodos. 54 pessoas participaram da análise de sobrevida (ic = 40 e DAC = 14). A mediana de permanência no estudo dos sobreviventes com insuficiência cardíaca (n = 30) foi de 13,5 dias (valor mínimo = 2 e máximo = 104). Já a mediana dos sobreviventes com DAC (n = 14) foi de 5 dias (valor mínimo = 2 e máximo = 17). Entre os que faleceram e que tinham insuficiência cardíaca (n = 10), a mediana de permanência no estudo foi de 36 dias (valor mínimo = 10 e máximo = 79).

A curva de Kaplan-Meier mostra que pacientes com insuficiência cardíaca tiveram uma menor taxa de sobrevida, contudo o nível de significância apresentado pelo teste de Logrank foi $p = 0,6$. A seguir é apresentado uma tabela com o percentual de sobrevida dos pacientes com IC com os respectivos intervalos de confiança.

Figura 16- Estimativa de Sobrevida método de Kaplan-Meier com Intervalo de confiança de 95% e número de pacientes em risco.



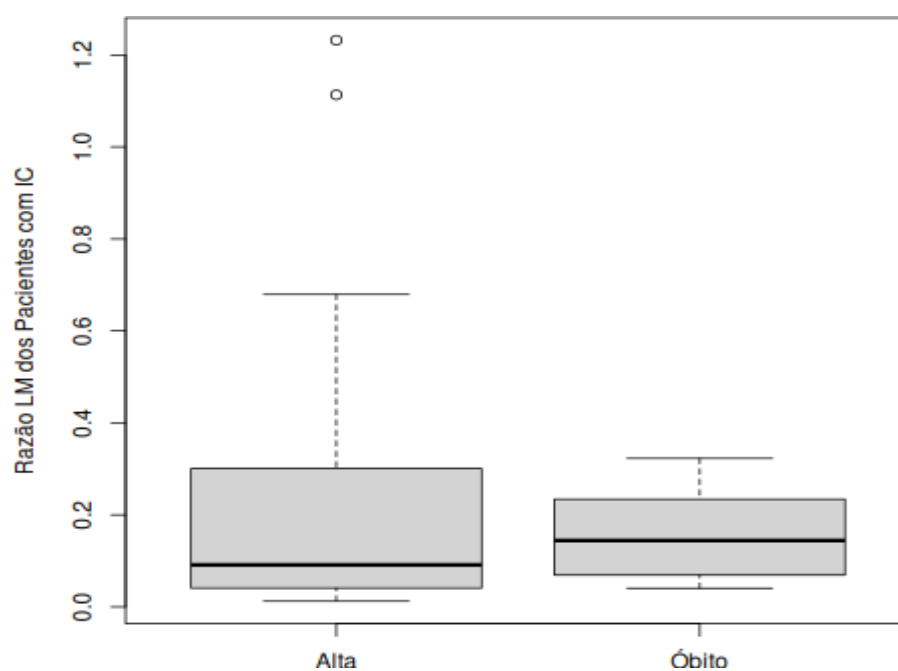
Nível de significância apresentado pelo teste de Logrank foi $p = 0.6$

Tabela 17 - Porcentagem de sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca.

| Tempo de internação (dia) | Porcentagem de Sobrevida (IC 95%) |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 10 | 96 (90 - 100) |
| 14 | 92 (83 - 100) |
| 16 | 88 (76 - 100) |
| 23 | 83 (68 - 100) |
| 32 | 75 (58 - 98) |
| 40 | 66 (45 - 96) |
| 49 | 56 (35 - 91) |
| 58 | 47 (26 - 86) |
| 59 | 38 (18 - 79) |
| 79 | 19 (4 - 91) |

Os indivíduos que faleceram apresentaram uma mediana da Razão LM de 0,144, primeiro quartil de 0,081, terceiro quartil 0,218, valores mínimo e máximo de 0,040 e 0,322, respectivamente. Aqueles que receberam alta apresentaram uma mediana da Razão LM de 0,091, primeiro quartil de 0,040, terceiro quartil 0,291, valores mínimo e máximo de 0,012 e 1,232, respectivamente. Sendo assim, os indivíduos que faleceram apresentaram uma mediana 58,2% maior que aqueles que receberam alta. Contudo, não foi uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, $p = 0,80$.

Figura 17 - Razão LM. Comparação do grupo ICA estratificada em óbito e alta.



Grupo óbito: mediana: 0,144. Grupo Alta: mediana: 0,091 e outliers: 1,11 e 1,23.
Não houve diferença à nível de significância estatística entre os grupos

6 DISCUSSÃO

6.1 Discussão dos principais resultados

Neste estudo transversal foram investigadas alterações da função da barreira funcional do epitélio intestinal provocadas por alterações agudas da volemia em pacientes críticos com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), por meio da análise da permeabilidade intestinal utilizando o teste de lactulose/manitol com a plataforma HPLC-PAD.

Com base nos resultados obtidos, observou-se uma alteração da permeabilidade intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), evidenciada pelo aumento da razão lactulose/manitol (L:M), quando comparados aos indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) e aos controles saudáveis.

Esse achado reforça a hipótese de disfunção da barreira intestinal, caracterizada por aumento da excreção de lactulose (indicando maior permeabilidade paracelular) e redução da excreção de manitol (sugerindo prejuízo na absorção transcelular), o que em conjunto reflete comprometimento funcional da mucosa intestinal e redução da área absorptiva efetiva (Carvalho *et al.*, 2025).

Na análise da associação entre a razão lactulose/manitol (L:M) e os níveis séricos de Pro-BNP, a correlação de Kendall indicou uma tendência de correlação negativa, embora fraca e não estatisticamente significativa. Em termos práticos, observou-se que níveis mais elevados de permeabilidade intestinal, refletidos pelo aumento da razão L:M, estiveram associados a menores concentrações de Pro-BNP. No entanto, essa relação não atingiu significância estatística, limitando inferências conclusivas quanto a uma associação direta entre disfunção da barreira intestinal e a gravidade hemodinâmica estimada por esse biomarcador.

Conforme destacado por Brann *et al.* (2024), biomarcadores de congestão, como o NT-proBNP, refletem a sobrecarga hemodinâmica e a estase venosa por meio da elevação das pressões de enchimento cardíaco, mas não avaliam diretamente a integridade da barreira intestinal. Sob essa perspectiva, os achados deste estudo sugerem que, embora o NT-proBNP seja útil na estimativa da congestão circulatória, seu papel na avaliação da disfunção da barreira intestinal é indireto e limitado.

A análise entre os parâmetros hemodinâmicos ecocardiográficos e a permeabilidade intestinal demonstrou uma correlação negativa entre a razão lactulose/manitol (L:M) e a velocidade de tempo integral (VTI), embora de intensidade fraca a moderada e sem significância estatística. A ausência de correlação significativa, entretanto, não elimina a

possibilidade de relação causal, sobretudo em estudos observacionais, nos quais fatores como variabilidade clínica, tamanho amostral e variáveis de confusão podem interferir nas associações detectadas (Medronho *et al.*, 2014)

Do ponto de vista fisiopatológico, é plausível que a disfunção cardiovascular impacte diretamente a integridade da mucosa intestinal. Alterações como fração de ejeção (FEVE) reduzida, dilatação da veia cava inferior (VCI) e baixo débito cardíaco estão associadas a hipoperfusão esplâncnica, estase venosa e congestão intestinal, favorecendo o edema da parede intestinal, isquemia submucosa e aumento da permeabilidade da barreira epitelial. Estudos prévios já demonstraram que pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar comprometimento da barreira intestinal, com aumento da translocação bacteriana, ativação inflamatória sistêmica e alteração na expressão de proteínas de junção, como claudinas e ocludinas (Sandek *et al.*, 2007).

Apesar da hipótese de que variáveis clínicas e terapêuticas como comorbidades, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica poderiam influenciar a permeabilidade intestinal, a análise de regressão múltipla não ajustada não evidenciou associação estatisticamente significativa entre essas variáveis e a razão L/M. Este achado pode ser explicado, em parte, por limitações metodológicas, como o tamanho amostral reduzido e a ausência de ajuste para variáveis inflamatórias e nutricionais, que são reconhecidamente mediadoras importantes da integridade da barreira intestinal.

Estudos prévios também apontam que, em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), a disfunção de barreira intestinal parece estar mais relacionada a alterações hemodinâmicas, como hipoperfusão esplâncnica e aumento da pressão venosa central, do que às comorbidades ou intervenções terapêuticas isoladas (Sandek *et al.*, 2007; Wernly *et al.*, 2021; Fang *et al.*, 2022).

Mebazaa *et al.* (2015) reforçam que parâmetros clínicos como ventilação mecânica ou uso de drogas vasoativas refletem a gravidade da disfunção orgânica sistêmica e podem refletir momentos clínicos agudos, mas não necessariamente estão associados ao tempo de desenvolvimento das alterações da barreira intestinal que ocorrem de forma mais insidiosa. Assim, os achados reforçam a hipótese de que a permeabilidade intestinal em pacientes com ICA reflete mecanismos hemodinâmicos específicos da síndrome congestiva e não apenas a presença de comorbidades ou suporte intensivo.

Com relação ao prognóstico clínico-hospitalar dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), incluindo mortalidade e tempo de internação, em associação aos níveis de disfunção da barreira intestinal, a análise de sobrevida por Kaplan-Meier demonstrou menor

taxa de sobrevivência entre os pacientes com ICA. No entanto, o teste de Logrank indicou ausência de significância estatística ($p = 0,6$). Observou-se ainda que os indivíduos que evoluíram para óbito apresentaram uma mediana da Razão Lactulose/Manitol (LM) 58,2% superior àqueles que receberam alta hospitalar. Ainda assim, essa diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,80$). Por outro lado, a variável que demonstrou a associação mais expressiva com a mortalidade foi o tempo de internação, com valor de $p = 0,07$. Esse achado sugere uma tendência: a cada dia adicional de hospitalização, haveria um aumento de aproximadamente 2% no risco de óbito entre os pacientes com ICA, o que reforça a hipótese de que o tempo de internação pode estar relacionado à gravidade clínica e à disfunção de barreira intestinal, embora mais estudos sejam necessários para confirmar essa associação. Não obstante, a relação entre a disfunção da barreira intestinal e desfechos clínicos adversos em pacientes com insuficiência cardíaca já tem sido previamente descrita na literatura (Sanderson *et al.*, 2024; Sander *et al.*, 2007).

Ademais, ainda que neste estudo a análise de sobrevida não tenha alcançado significância estatística, a tendência observada é coerente com achados anteriores que apontam maior permeabilidade intestinal como fator associado à mortalidade (Vernooij *et al.*, 2020). Além disso, o tempo de internação, que apresentou $p = 0,07$, já foi apontado por Gheorghide *et al.* (2008) como preditor de pior prognóstico em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca.

6.2 Análise crítica das vantagens e limitações do estudo

O estudo contribui de forma original, abordando um campo emergente e ainda pouco explorado: a disfunção da barreira intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA), integrando aspectos hemodinâmicos e gastrointestinais – o que representa uma importante contribuição no campo da pesquisa clínica.

É relevante para a compreensão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda (ICA) investigar, por meio da razão lactulose/manitol (L:M), a integridade da barreira intestinal em pacientes críticos com instabilidade volêmica.

Entre os principais pontos positivos, destaca-se o uso do método de quantificação HPLC-PAD, altamente específico e sensível (Barboza *et al.*, 1999) além da comparação entre três grupos distintos (ICA, DAC e controles saudáveis), o que fortalece a validade interna dos achados.

Adicionalmente, a correlação exploratória entre a disfunção de barreira intestinal e marcadores clínicos e hemodinâmicos, como NT-proBNP e VTI, amplia a compreensão do possível papel da mucosa intestinal na fisiopatologia e no prognóstico da ICA. Ainda que os resultados não tenham atingido significância estatística em algumas análises e na comparação da razão L:M entre óbito e alta, observou-se uma tendência clínica relevante, com pacientes que faleceram apresentando valores de permeabilidade intestinal 58,2% superiores àqueles que receberam alta. A associação marginal entre tempo de internação e mortalidade também aponta para um possível papel prognóstico da disfunção de barreira intestinal em contextos de internação prolongada e instabilidade clínica.

Entretanto, é importante reconhecer as limitações do estudo. O tamanho amostral reduzido pode ter impactado no poder estatístico das análises e limitado inferências mais robustas. Além disso, o desenho transversal impede estabelecer relações causais entre a disfunção da mucosa intestinal e os desfechos clínicos (Rothman *et al.*, 2008). A ausência de ajustes multivariados para variáveis inflamatórias, nutricionais ou de comorbidades pode ter interferido nas associações detectadas, assim como a avaliação pontual da permeabilidade intestinal pode não refletir as flutuações clínicas esperadas em pacientes críticos. Biomarcadores como o NT-proBNP, ainda que úteis na avaliação da congestão hemodinâmica, mostram-se limitados na identificação direta de dano intestinal, conforme já destacado na literatura. Apesar dessas limitações, os resultados obtidos reforçam a hipótese de que a disfunção de barreira intestinal em pacientes com ICA está mais relacionada à congestão esplâncnica e à hipoperfusão do que a intervenções terapêuticas ou comorbidades isoladas, como sugerido por estudos prévios (Sandek *et al.*, 2007; Wernly *et al.*, 2021; Fang *et al.*, 2022).

6.3 Desdobramentos e perspectivas futuras

Os achados deste estudo, ainda que limitados pelo seu tamanho amostral, oferecem importantes pistas sobre a interface entre a disfunção da barreira intestinal e a fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda (ICA). A demonstração de alterações da permeabilidade intestinal, mensuradas pela razão lactulose/manitol (L:M), especialmente em pacientes com ICA, abre caminho para diversos desdobramentos científicos e clínicos relevantes.

A confirmação de que a disfunção de barreira intestinal pode ser um evento fisiopatológico precoce e potencialmente modificável na ICA justifica o desenvolvimento de estudos longitudinais, que avaliem a evolução temporal da permeabilidade intestinal ao longo

da internação e seu impacto prognóstico em desfechos clínicos como mortalidade, tempo de internação, necessidade de suporte intensivo e readmissão hospitalar (Fukuda *et al.*, 2020).

A ausência de correlação significativa entre a razão L:M e marcadores tradicionais de gravidade hemodinâmica, como NT-proBNP e VTI, sugere que a avaliação da barreira intestinal possa representar um domínio complementar no monitoramento clínico de pacientes com ICA, não capturado pelos biomarcadores convencionais. Isso estimula futuras investigações que incorporem painéis multimodais de biomarcadores, incluindo marcadores de dano intestinal (I-FABP, zonulina), inflamação (IL-6, TNF- α), endotoxemia (LPS) e disbiose, promovendo uma abordagem integrada do eixo intestino-coração (Desai *et al.*, 2023).

Sob o enfoque da medicina translacional, os achados contribuem para um campo ainda incipiente, no qual a integridade intestinal passa a ser considerada como possível alvo terapêutico. A validação da relação entre permeabilidade intestinal e desfechos clínicos poderá abrir espaço para ensaios clínicos com intervenções direcionadas, como probióticos, simbióticos, agentes moduladores da microbiota, suplementação de vitaminas (Carvalho *et al.*, 2025) ou para terapias vasoativas que causem menor impacto esplâncnico, menor redução na densidade de vilos perfundidos, com o objetivo de preservar a função de barreira e melhorar absorção de nutrientes e fármacos em pacientes com ICA (Nakajima *et al.*, 2006).

Por fim, o estudo também aponta para a necessidade de desenvolvimento de ferramentas diagnósticas acessíveis e em tempo real para avaliação da barreira intestinal à beira do leito, o que poderia ter implicações práticas na estratificação de risco e no manejo clínico personalizado de pacientes internados com insuficiência cardíaca aguda.

Dessa forma, este trabalho abre espaço para futuras investigações longitudinais com maior amostragem e abordagem multiparamétrica, que permitam elucidar melhor o papel prognóstico e terapêutico da integridade intestinal em contextos de insuficiência cardíaca aguda.

7 CONCLUSÃO

A presente investigação teve como objetivo geral avaliar o impacto das alterações agudas da volemia sobre a integridade e a função da barreira epitelial intestinal em pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA). Os achados obtidos corroboram esse propósito, evidenciando que pacientes com ICA apresentaram aumento da permeabilidade intestinal, avaliada por meio da razão de excreção urinária de lactulose/manitol (L:M), quando comparados a indivíduos com Doença Arterial Coronariana (DAC) e voluntários saudáveis.

Esses resultados reforçam a hipótese de que alterações hemodinâmicas agudas associadas à ICA comprometem a barreira intestinal, atendendo ao objetivo geral da pesquisa.

Considerando os objetivos específicos propostos, foram observados os seguintes resultados:

Objetivo Específico 1 – Comparar a permeabilidade intestinal entre grupos (ICA, DAC e controles saudáveis)

Os resultados evidenciaram que os pacientes com ICA apresentaram maior permeabilidade intestinal, com aumento da razão L:M, em comparação aos indivíduos com DAC e aos voluntários saudáveis.

Objetivo Específico 2 – Correlacionar a permeabilidade intestinal com parâmetros clínico-hemodinâmicos

Foi observada uma correlação negativa entre a razão L:M e o índice de tempo de velocidade (VTI), embora sem significância estatística. Ainda assim, esses dados sugerem uma possível relação entre disfunção da barreira intestinal e alterações hemodinâmicas.

Objetivo Específico 3 – Avaliar a associação entre níveis de NT-ProBNP e a permeabilidade intestinal

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a razão L:M e os níveis séricos de NT-ProBNP. Entretanto, uma tendência negativa foi identificada.

Objetivo Específico 4 – Investigar a influência de variáveis clínicas e terapêuticas na integridade da barreira intestinal

A análise indicou que a disfunção da barreira intestinal está mais relacionada à presença de congestão esplâncnica e hipoperfusão do que a comorbidades pré-existentes ou intervenções terapêuticas específicas.

Objetivo Específico 5 – Analisar o prognóstico clínico-hospitalar em associação com a disfunção da barreira intestinal

Identificou-se uma tendência de associação entre tempo prolongado de internação hospitalar e maior mortalidade ($p = 0,07$), o que sugere que a disfunção da barreira intestinal pode estar associada a desfechos clínicos desfavoráveis.

Em síntese, os resultados obtidos reforçam o potencial papel prognóstico da permeabilidade intestinal em pacientes com ICA, demonstrando coerência com os objetivos propostos, ainda que algumas correlações tenham se apresentado como tendências sem significância estatística. Esses dados reforçam a relevância do tema e justificam a necessidade de futuras investigações com maior amostragem e controle multivariado.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, D. *et al.* Subestudo de ensaio clínico randomizado controlado de mecanismos específicos de células de inibição da Janus Kinase 1 com upadacitinibe na mucosa intestinal da doença de Crohn: Análise do estudo CELEST. **Inflammatory Bowel Diseases**, Estados Unidos, v. 27, n. 12, p. 1999-2009, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ibd/izab116>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- ALEXANDER, B. T. *et al.* Avaliando a evidência pré-clínica do papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona na programação pré-natal da saúde cardiovascular materna e da prole ao longo do curso de vida: movendo o campo para a frente: uma declaração científica da American Heart Association. **Hypertension**, Estados Unidos v. 80, n. 5, p. e75-e89, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000227>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- ANAND, I. S. *et al.* Patogênese do edema na anemia crônica grave: estudos de água corporal e sódio, função renal, variáveis hemodinâmicas e hormônios plasmáticos. **British Heart Journal**, Reino Unido, v. 70, n. 4, p. 357-362, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/hrt.70.4.357>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- ANDRESEN, V. *et al.* Plecanatide in chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, Reino Unido, v. 15, p. 17562848221076030, 2022.
- ANKER, S. D. *et al.* Elevated soluble receptors and altered cytokines in chronic heart failure. **American Journal of Cardiology**, Estados Unidos, v. 79, p. 1426-1430, 1997.
- ANTICO, S. *et al.* Regulação do volume celular e diminuição do volume apoptótico em enterócitos superficiais do cólon distal de ratos. **Cellular Physiology and Biochemistry**, Alemanha, v. 32, n. 6, p. 1551-1565, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000356592>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- ANZUETO, L.; BENOIT, J. N.; GRANGER, D. N. Um modelo de rato para estudar a circulação intestinal. **American Journal of Physiology**, Estados Unidos, v. 246, n. 1, p. G56-G61, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1984.246.1.G56>.
- ARCHONTAKIS-BARAKAKIS, P. *et al.* Utilização de oxigênio intestinal e adaptação celular durante lesão de isquemia-reperfusão intestinal. **Clinical and Translational Medicine**, Estados Unidos, v. 15, n. 1, p. e70136, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ctm2.70136>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- ARUTYUNOV, G. P. *et al.* Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. **International Journal of Cardiology**, Estados Unidos, v. 125, n. 2, p. 240-245, 2008.
- ATSUGI, T. *et al.* A secreção holocrina ocorre fora da barreira de junção estreita em glândulas multicelulares: Lições de camundongos deficientes em claudina-1. **Journal of Investigative Dermatology**, Estados Unidos, v. 140, n. 2, p. 198-308.e5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.150>. Acesso em: 22 nov. 2024.
- BARBOZA JUNIOR, M. S. *et al.* Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. **Brazilian Journal of Medical and Biological**

Research, São Paulo, v. 32, n. 12, p. 1499–1504, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999001200008>. Acesso em: 22 nov. 2024.

BERNARD, C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. **J.-B. Baillièrre et fils**, Paris, v. 2, 1859. Disponível em: <https://bit.ly/3W8nMZT>. Acesso em: 6 mar. 2024.

BHARUCHA, A. E.; SEIDE, B. M.; ZINSMEISTER, A. R. Safety and efficacy of linaclotide in constipation-predominant irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 159, n. 1, p. 110–123, 2020.

BOHLEN, H. G. Integração da estrutura intestinal, função e regulação microvascular. **Microcirculation**, Estados Unidos, v. 5, n. 1, p. 27–37, 1998.

BONA, M. D. *et al.* A área de absorção intestinal está correlacionada com fatores de risco cardiovascular associados à obesidade e à síndrome metabólica. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, Holanda, v. 35, n. 4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.103803>. Acesso em: 22 nov. 2024.

BOTTARDI, A. *et al.* Clinical Updates in Coronary Artery Disease: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Medicine**, Estados Unidos, v. 13, n. 16, p. 4600, 2024.

BRANN, A. *et al.* Biomarkers of Hemodynamic Congestion in Heart Failure. **Current Heart Failure Reports**, Berlim, v. 21, n. 6, p. 541–553, 2024.

BRAUNWALD, E. *et al.* **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2022.

BRENCHLEY, J. M.; DOUEK, D. C. Translocação microbiana através do trato GI. **Annual Review of Immunology**, Califórnia, v. 30, p. 149–173, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075001>. Acesso em: 22 nov. 2024.

BUISSON, A. *et al.* Metaloprotease-9 da matriz fecal e lipocalina-2 como biomarcadores na detecção de atividade endoscópica em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 52, n. 7, p. e53–e62, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000837>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CAPELO, L. R. *et al.* Modificações da complacência gástrica em cães relacionadas a alterações no volume de líquido extracelular: um possível papel fisiológico. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 73–76, 1983.

CAREY, R. M. Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man: lack of dependence upon aldosterone. **Circulation Research**, Estados Unidos, v. 43, p. 19–23, 1978.

CARRITHERS, S. L. *et al.* Increased urinary excretion of uroguanylin in patients with congestive heart failure. **American Journal of Physiology**, v. 278, n. H538–H547, 2000.

CARVALHO, M. C. C. *et al.* Intestinal permeability and its relation to anthropometric and biochemical variables associated with cardiovascular risk in an elderly population. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 15, n. 1, p. 21919, 2025.

CASAROTO, E. *et al.* Bedside echocardiography in critically ill patients. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 4, p. 644–646, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ns8nLrt66xwdLsW8V3tXk6H/?lang=en>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CAULFIELD, L. E. *et al.* Permeabilidade intestinal e inflamação mediam riscos associados à ingestão alimentar de deficiências de micronutrientes em 15 meses: resultados do estudo MAL-ED (OR07-04-19). **Current Developments in Nutrition**, Estados Unidos, v. 3, Suppl. 1, p. 726, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz034.OR07-04-19>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CERRATO, L. M. *et al.* A rapid and reliable spectrofluorimetric method to assess intestinal permeability by the lactulose–mannitol test. **Biomedicines**, Estados Unidos, v. 12, n. 7, p. 1557, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071557>. 22 nov. 2024.

CIHORIC, M. *et al.* Distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos em cirurgia abdominal de alto risco de emergência, um estudo retrospectivo. **World Journal of Surgery**, Estados Unidos, v. 46, n. 6, p. 1325–1335, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06499-9>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CLEELAND, J. G. *et al.* The Euro Heart Failure Survey Programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. **European Heart Journal**, Reino Unido, v. 24, n. 5, p. 442–463, 2003.

COLETTA, M. *et al.* Variáveis imunológicas associadas à resposta clínica e endoscópica ao vedolizumabe em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Journal of Crohn's and Colitis**, Reino Unido, v. 14, n. 9, p. 1190–1201, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa035>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CONG, C. *et al.* Inibidores do sistema renina-angiotensina atenuam a pneumonite por radiação ativando o eixo ACE2-angiotensina-(1–7) via NF- κ B/MAPK. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 13, n. 1, p. 8324, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35412-0>.

CONRAADS, V. M.; JORENS, P. G.; CLERCK, L. S. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. **European Journal of Heart Failure**, Reino Unido, v. 6, p. 483–491, 2004.

DARLINGTON, D. N. *et al.* Alterações na resistência vascular regional e no volume sanguíneo após hemorragia em ratos acordados alimentados e em jejum. **Journal of Applied Physiology** (1985), v. 78, n. 6, p. 2025–2032, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.6.2025>. Acesso em: 22 nov. 2024.

DESAI, D., *et al.* Re-defining the gut heart axis: a systematic review of the literature on the role of gut microbial dysbiosis in patients with heart failure. **Cureus**, Estados Unidos, v. 15, n. 2, 2023.

FANG, L. *et al.* Acute heart failure and intestinal barrier dysfunction: an underestimated pathophysiologic link. **International Journal of Cardiology**, v. 362, p. 15–23, 2022.

FEIGENBAUM, H.; ARMSTRONG, W. F.; RYAN, T. **Feigenbaum's Echocardiography**. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2019.

FEISSEL, M. *et al.* A variação respiratória no diâmetro da veia cava inferior como um guia para terapia de fluidos. **Intensive Care Medicine**, Alemanha, v. 30, p. 1834–1837, 2004.

FLEMING, S. C. *et al.* Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in healthy children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Estados Unidos, v. 10, n. 2, p. 171–175, 1990.

FONTELES, M. C. *et al.* Effects of STA, LT and cholera toxin on renal electrolyte transport: Possible roles of an endogenous ST-like compound from the isolated perfused kidney. Extended Abstract. In: US-JAPAN CHOLERA MEETING, XXVII, 1991, Charlottesville. **Proceedings** [...], 1991.

FONTELES, M. C.; LIMA, A. A. M. Efeitos das toxinas do *V. cholerae* e da *E. coli* no rim perfundido. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FISILOGIA, IXVIII, 1983, São Lourenço, MG. **Anais do Congresso Brasileiro de Fisiologia**. São Paulo: FESBE, 1983. p. S31:46.

FONTELES, M. C.; NASCIMENTO, N. R. Guanylin peptide family: history, interactions with ANP, and new pharmacological perspectives. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Canadá, v. 89, n. 8, p. 575–585, ago. 2011.

FORSYTH, C. B. *et al.* O aumento da permeabilidade intestinal se correlaciona com a coloração de alfa-sinucleína da mucosa sigmoide e marcadores de exposição à endotoxina na doença de Parkinson inicial. **PLoS ONE**, Reino Unido, v. 6, n. 12, e28032, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>. Acesso em: 22 nov. 2024.

FORTE, L. R. Natriuretic and kaliuretic activities of guanylin and uroguanylin in the isolated perfused rat kidney. **American Journal of Physiology**, Estados Unidos, v. 275, n. 2 Pt 2, p. 191–197, ago. 1998.

FORTE, L. R. *et al.* Mechanisms of guanylin action via cyclic GMP in the kidney. **Annual Review of Physiology**, Estados Unidos, v. 62, p. 673–695, 2000.

FREITAS, A. K. L. *et al.* Alanil-glutamina protege a função da barreira intestinal em ratos treinados contra o impacto do exercício exaustivo agudo. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 53, n. 5, e9211, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209211>. Acesso em: 22 nov. 2024.

FRÜHBECK, G. *et al.* A expressão diminuída do inflamossomo NLRP6 está associada ao aumento da permeabilidade intestinal e inflamação na obesidade com diabetes tipo 2. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Alemanha, v. 81, n. 1, p. 77, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05124-3>. Acesso em: 22 nov. 2024.

FUKUDA, S. *et al.* Gut–liver–heart axis in critical illness. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Reino Unido, v. 17, p. 131–132, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0268-6>. Acesso em: 22 nov. 2024.

FURUSE, M. *et al.* Occludina: uma nova proteína de membrana integral localizada em junções estreitas. **Journal of Cell Biology**, Estados Unidos, v. 123, n. 6, p. 1777–1788, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1777>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GALIPEAU, H. J.; VERDÚ, E. F. A tarefa complexa de medir a permeabilidade intestinal na ciência básica e clínica. **Neurogastroenterology & Motility**, Estados Unidos, v. 28, n. 7, p. 957–965, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nmo.12871>. PMID: 27339216. Acesso em: 22 nov. 2024.

GAN, J. *et al.* Um caso para avaliação aprimorada da permeabilidade intestinal: uma meta-análise quantificando a proporção lactulose:manitol na doença celíaca e de Crohn. **BMC Gastroenterology**, Reino Unido, v. 22, n. 1, p. 16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02082-z>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GERVASONI, J. *et al.* Validação de um método LC-MS/MS para quantificação urinária de lactulose e manitol: resultados em pacientes com síndrome do intestino irritável. **Disease Markers**, Reino Unido, v. 4, n. 5, p. 116-222, 201. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/5340386>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GHAKHI, J. K. Anemia and heart failure. **Current Opinion in Cardiology**, Estados Unidos, v. 24, p. 172–178, 2009.

GHEORGHIADÉ, M. *et al.* Outcomes in patients hospitalized for heart failure: a risk model and approach to care. **American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 121, n. 11, p. 986–994, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.024>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GILL, S. K. *et al.* O impacto de uma ultramaratona de 24 horas no perfil de endotoxinas e citocinas circulatórias. **International Journal of Sports Medicine**, Estados Unidos, v. 36, n. 8, p. 688–695, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398535>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GONSCHIOR, H. *et al.* A segregação em nanoescala de claudinas de canais e barreiras permite o fluxo de íons paracelulares. **Nature Communications**, Reino Unido, v. 13, n. 1, p. 4985, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32533-4>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GRAÇA, J. R. V. *et al.* Variações na complacência gástrica induzidas por alterações agudas do volume sanguíneo em ratos anestesiados. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 405–410, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002000300018>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GREENBERG, R. N. *et al.* Comparison of effects of uroguanylin, guanylin, and Escherichia coli heat-stable enterotoxin STa in mouse intestine and kidney: evidence that uroguanylin is an intestinal natriuretic hormone. **Journal of Investigative Medicine**, Estados Unidos, v. 45, n. 5, p. 276–282, jun. 1997.

GREENLEAF, J. E. Problema: sede, comportamento de beber e desidratação involuntária. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Estados Unidos, v. 24, n. 6, p. 645–656, 1992.

GROOTJANS, J. *et al.* Inflamação induzida por isquemia-reperfusão intestinal humana caracterizada: experiências de um novo modelo translacional. **The American Journal of Pathology**, Estados Unidos, v. 176, n. 5, p. 2283–2290, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.091069>. Acesso em: 22 nov. 2024.

GROSS, R. A.; KALRA, B. Polímeros biodegradáveis para o meio ambiente. **Science**, Estados Unidos, v. 297, n. 5582, p. 803–807, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.297.5582.803>. Acesso em:

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall** – Tratado de Fisiologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

HEIDENREICH, P. A. *et al.* ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary. **Journal of Cardiac Failure**, Estados Unidos, v. 28, n. 5, p. 810–830, 2022.

HONETSCHLÄGEROVÁ, Z. *et al.* Autorregulação renal prejudicada e natriurese pressórica: algum papel no desenvolvimento de insuficiência cardíaca em ratos hipertensos normotensos e dependentes de angiotensina II? **Hypertension Research**, Japão, v. 46, n. 10, p. 2340–2355, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01401-z>. Acesso em: 22 nov. 2024.

HOROWITZ, A. *et al.* Permeabilidade paracelular e regulação de junções estreitas na saúde e doença intestinal. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Reino Unido, v. 20, n. 7, p. 417–432, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00766-3>. Acesso em: 22 nov. 2024.

HORVIT, A. *et al.* Endotelina-1, sobrecarga de volume extracelular e hemodinâmica em pacientes em hemodiálise. **American Journal of Hypertension**, Estados Unidos, v. 37, n. 9, p. 692–699, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpae060>. Acesso em: 22 nov. 2024.

HU, S. X.; BENNER, C. P.; FULLER, T. E. Correlação das proporções de lactulose para manitol no plasma e na urina para avaliação da permeabilidade intestinal em porcos. **American Journal of Veterinary Research**, Estados Unidos, v. 84, n. 8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.23.01.0002>. Acesso em: 22 nov. 2024.

IPEY, J. N. *et al.* Corrida intervalada aguda de alta intensidade aumenta marcadores de danos gastrointestinais e permeabilidade, mas não sintomas gastrointestinais. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, Canadá, v. 42, n. 9, p. 941–947, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0646>. Acesso em: 22 nov. 2024.

JEFFERIES, J. L. *et al.* Análise do volume sanguíneo e síndrome cardiorenal: do laboratório à cabeceira. **Cardiorenal Medicine**, Suíça, v. 14, n. 1, p. 483–497, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000540497>.

JEUKENDRUP, A. E. *et al.* Relação entre queixas gastrointestinais e endotoxemia, liberação de citocina e reação de fase aguda durante e após um triatlo de longa distância em homens altamente treinados. **Clinical Science**, Londres, v. 98, n. 1, p. 47–55, 2000.

KATINIOS, G.; *et al.* Aumento da permeabilidade epitelial colônica e eosinofilia da mucosa na colite ulcerativa em remissão em comparação com a síndrome do intestino irritável e a saúde. **Inflammatory Bowel Diseases**, Estados Unidos, v. 26, n. 7, p. 974–984, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz328>. Acesso em: 22 nov. 2024

KING, D. *et al.* Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. **Age and Ageing**, Reino Unido, v. 25, n. 2, p. 144–149, 1996.

- KISSER, B. *et al.* O ensaio da câmara de uso para estudar o metabolismo e o transporte de fármacos no intestino humano. **Current Protocols in Pharmacology**, Estados Unidos, v. 77, p. 7.17.1–7.17.19, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpph.22>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KÖPPEN, B. M. **Berne & Levy** – Fisiologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.
- KOPP-HOOLIHAN, L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. **Journal of the American Dietetic Association**, Estados Unidos, v. 101, n. 2, p. 229–241, 2001.
- KOSEK, M. N. *et al.* Normalização por idade e sexo das medidas de permeabilidade intestinal para a avaliação aprimorada da enteropatia na infância e na primeira infância. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Estados Unidos, v. 65, n. 1, p. 31–39, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001610>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KOSEK, M. N.; MAL-ED Network Investigators. Caminhos causais de enteropatógenos para enteropatia ambiental: descobertas do estudo de coorte de nascimento MAL-ED. **EBioMedicine**, Reino Unido, v. 18, p. 109–117, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.02.024>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KOSEK, M. *et al.* Avaliação da enteropatia ambiental no estudo de coorte MAL-ED: estrutura teórica e analítica. **Clinical Infectious Diseases**, Estados Unidos, v. 59, Suppl. 4, p. S239–S247, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu457>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KOUFOU, E. E. *et al.* Expressão alterada de proteínas de junção estreita intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou preservada: um mecanismo patogênico de hiperpermeabilidade intestinal. **Biomedicines**, Estados Unidos, v. 12, n. 1, p. 160, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010160>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KRACK, A. *et al.* The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. **European Heart Journal**, Reino Unido, v. 26, n. 22, p. 2368–2374, 2005.
- KUBICA, P. *et al.* Abordagem moderna para determinação de lactulose, manitol e sacarose na urina humana usando HPLC-MS/MS para estudos de permeabilidade intestinal e do trato digestivo superior. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, Países Baixos, v. 907, p. 34–40, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.08.031>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KUO, W. T. *et al.* A proteína de junção estreita ZO-1 é dispensável para a função de barreira, mas crítica para o reparo eficaz da mucosa. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 161, n. 6, p. 1924–1939, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.047>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KUWABARA, *et al.* A ocludina regula o citoesqueleto de actina nas células endoteliais. **Cell Structure and Function**, Japão, v. 26, n. 2, p. 109–116, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1247/csf.26.109>. Acesso em: 22 nov. 2024
- KWON, O.; *et al.* O desenvolvimento de um modelo funcional de epitélio do intestino delgado humano para absorção de fármacos. **Science Advances**, Estados Unidos, v. 7, n. 23,

eabh1586, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh1586>. Acesso em: 22 nov. 2024

LAMIA, B. *et al.* Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. **Intensive Care Medicine**, Alemanha, v. 33, p. 1125–1132, 2007.

LANG, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Estados Unidos, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>. Acesso em: 22 nov. 2024

LARSEN, E. H.; HOFFMANN, E. K. Regulação de volume em epitélios. In: HAMILTON, K. L.; DEVOR, D. C. (eds.). **Princípios e função básicos do transporte de íons epiteliais: canais iônicos e transportadores de epitélios em saúde e doença** – vol. 1. 2. ed. Cham: Springer, 2020. p. 395–460. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-52780-8_11. Acesso em:

LENNANE, R. J. *et al.* A comparison of natriuresis after oral and intravenous sodium loading in sodium-depleted rabbits: evidence for a gastrointestinal or portal monitor of sodium intake. **Clinical Science & Molecular Medicine**, Reino Unido, v. 49, n. 5, p. 433–436, nov. 1975.

LEVIN, J.; FOX, J. A.; FORDE, D. R. **Estatística para Ciências Humanas**. 11. ed. São Paulo: Pearson, 2017.

LI, Y. *et al.* Estrutura do domínio C-terminal citoplasmático conservado da ocludina: identificação da superfície de ligação ZO-1. **Journal of Molecular Biology**, Reino Unido, v. 352, n. 1, p. 151–164, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.07.017>. Acesso em: 22 nov. 2024

LIM, C. H. *et al.* Osmosinalização e regulação de volume em células epiteliais intestinais. In: **Methods in Enzymology**, Estados Unidos, v. 428, p. 325–342, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(07\)28019-X](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(07)28019-X). Acesso em: 22 nov. 2024

LIMA, A. A. *et al.* Determinant variables, enteric pathogen burden, gut function, and immune-related inflammatory biomarkers associated with childhood malnutrition: a prospective case-control study in northeastern Brazil. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Estados Unidos, v. 36, n. 12, p. 1177–1185, 2017.

LIMA, A. A.; MONTEIRO, H. S.; FONTELES, M. C. The effects of Escherichia coli heat-stable enterotoxin in renal sodium tubular transport. **Pharmacology & Toxicology**, Dinamarca, v. 70, n. 3, p. 163–167, 1992.

LIMA, A. A. M. **Glutamina e alanil-glutamil-glutamina: síntese química, efeito no transporte de água, eletrólitos e permeabilidade intestinal**. 1998. Doutorado em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Fortaleza, 1998.

LIVERANI, E. *et al.* Como prever recidiva clínica em pacientes com doença inflamatória intestinal. **World Journal of Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 22, n. 3, p. 1017–1033, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1017>. Acesso em: 22 nov. 2024

MACEDO, G. M. **A hipovolemia por doação de sangue aumenta a complacência gástrica e eleva os limites de saciedade em humanos sadios**. 67 f. Mestrado em Cirurgia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/7325>. Acesso em: 15 jul. 2025.

MACHIN, D. *et al.* **Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies**. 4. ed. Wiley, 2018.

MAGALHÃES, A. B. Avaliação de disfunção de barreira intestinal em condições de vulnerabilidade: implicações para políticas de saúde pública. **Revista Brasileira de Gastroenterologia e Nutrição**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 20–35, 2025.

MAGALHÃES, L. M. V. C. **Validação do teste lactulose**: manitol através de hplc- ms/ms para análise de barreira morfofuncional gastrointestinal. 2021. 120 f. Doutorado em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

MAGALHÃES, L. M. V. C. *et al.* Quantificação de lactulose e manitol usando LC-MS/MS em um estudo clínico de crianças com doença entérica ambiental. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 58, e14156, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431X2024e14156>. Acesso em: 22 nov. 2024

MARCONDES-BRAGA, F. G. *et al.* Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 116, n. 6, p. 1174–1212, 2021.

MARTENS, P. *et al.* O estado ideal do volume plasmático na insuficiência cardíaca em relação ao resultado clínico. **Journal of Cardiac Failure**, Estados Unidos, v. 25, n. 4, p. 240–248, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.11.019>. Acesso em: 22 nov. 2024

MATHIAS, W. JR. **Manual de Ecocardiografia**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2022.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício – Nutrição, Energia e Desempenho Humano**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024.

MCCORMICK, B. J. J. *et al.* Permeabilidade intestinal e inflamação mediam a associação entre densidade nutricional de alimentos complementares e medidas bioquímicas do estado de micronutrientes em crianças pequenas: resultados do estudo MAL-ED. **American Journal of Clinical Nutrition**, Estados Unidos, v. 110, n. 4, p. 1015–1025, 2019.

MCKENNA, Z. J. *et al.* Exercício em hipóxia hipobárica aumenta marcadores de lesão intestinal e sintomas de desconforto gastrointestinal. **Experimental Physiology**, Reino Unido, v. 107, n. 4, p. 326–336, 2022.

MEBAZAA, A. *et al.* Acute heart failure and organ dysfunction: a new approach to classification and pathophysiology. **European Heart Journal**, Reino Unido, v. 36, n. 12, p. 846–854, 2015.

MEDRONHO, R. A. *et al.* **Epidemiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2024.

MICHIBA, K. *et al.* Caracterização do transporte intestinal de fármacos humanos com sistema de câmara de uso incorporando jejuno humano recém-isolado. **Drug Metabolism and Disposition**, Estados Unidos, v. 49, n. 1, p. 84–93, 2021.

- MILLER, W. L. Fluid volume homeostasis in health and heart failure: a tale of two circulations. **Circulation: Heart Failure**, Estados Unidos, v. 16, n. 4, e009234, 2023.
- MITCH, W. E.; WILCOX, C. S. Distúrbios de fluidos corporais, sódio e potássio na insuficiência renal crônica. **American Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 72, n. 3, p. 536–550, 1982.
- MUROHARA, T. *et al.* Unraveling the complex pathophysiology of heart failure: insights into the role of renin angiotensin aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS). **Current Problems in Cardiology**, Estados Unidos, v. 49, n. 4, p. 102411, 2024.
- MUSA, M. A. *et al.* Measurement of intestinal permeability using lactulose and mannitol with conventional five hours and shortened two hours urine collection by two different methods: HPAE-PAD and LC-MSMS. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 14, n. 8, e0220397, 2019.
- NAKAJIMA, Y. *et al.* Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine alone or combined on intestinal microcirculation during endotoxin-induced shock in mice. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 34, n. 6, p. 1752–1757, jun. 2006.
- NAKAMURA, S. *et al.* Determinante morfológico de junções estreitas revelado por estruturas de claudina-3. **Nature Communications**, Reino Unido, v. 10, n. 1, p. 816, 2019.
- NAKASAKO, D. S. *et al.* Perspectivas atuais sobre revascularização em síndromes coronarianas crônicas. **Epitaya E-books**, São Paulo, v. 1, n. 78, p. 571-594, 2024.
- NANCEY, S. *et al.* A neopterina é um novo marcador fecal confiável tão preciso quanto a calprotectina para prever a atividade da doença endoscópica em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Inflammatory Bowel Diseases**, Estados Unidos, v. 19, n. 5, p. 1043-1052, 2013.
- NIEBAUER, J. *et al.* Endotoxina e ativação imune na insuficiência cardíaca crônica: um estudo de coorte prospectivo. **Lancet**, Reino Unido, v. 353, n. 9167, p. 1838-1842, 1999.
- NISHIDA, M. *et al.* Claudin-2 regula a inflamação colorretal por meio da sinalização dependente da cinase da cadeia leve da miosina. **Digestive Diseases and Sciences**, Estados Unidos, v. 58, n. 6, p. 1546-1559, 2013.
- O'BRIEN, J. A. *et al.* Regulatory volume increase after hypertonicity-or vasoactive-intestinal-peptide-induced cell-volume decrease in small-intestinal crypts is dependent on Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransport. **European Journal of Physiology**, Alemanha, v. 423, n. 1-2, p. 67-73, 1993.
- OAMI, T. *et al.* A regulação positiva de Claudina-2 aumenta a permeabilidade intestinal, ativação imunológica, disbiose e mortalidade na sepse. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Estados Unidos, v. 121, n. 10, p. e2217877121, 2024.
- ODENWALD, M. A.; TURNER, J. R. Defeitos de permeabilidade intestinal: é hora de tratar? **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Estados Unidos, v. 11, n. 9, p. 1075-1083, 2013.

OKADA, Y. *et al.* Controle mediado por receptor da diminuição do volume regulatório (RVD) e diminuição do volume apoptótico (AVD). **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Estados Unidos, v. 532, n. 1, p. 3-16, 2001.

OKTEDALEN, O.; *et al.* Alterações na mucosa gastrointestinal após corrida de longa distância. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Suécia, v. 27, n. 4, p. 270-274, 1992.

PALHETA JR, R. C. *et al.* Papel do peptídeo natriurético atrial e da ocitocina no atraso do esvaziamento gástrico induzido pelo estiramento atrial direito em ratos. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Estados Unidos, v. 328, n. 3, p. 396-407, 2025.

PEACOCK, J. L.; KERRY, S. M.; BALISE, R. R. **Presenting Medical Statistics from Proposal to Publication**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2017.

PEACOCK, J. L.; PEACOCK, P. J. **Oxford Handbook of Medical Statistics**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2020.

PECOITS-FILHO, R. *et al.* Impacto da função renal residual no estado do volume na insuficiência renal crônica. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Estados Unidos, v. 22, n. 3, p. 285-292, 2004.

PELSERS, M. M. *et al.* Proteína de ligação a ácidos graxos do tipo intestinal e do tipo hepático no intestino. Distribuição tecidual e utilidade clínica. **Clinical Biochemistry**, Reino Unido, v. 36, n. 7, p. 529-535, 2003.

PETERSON, K. M. *et al.* REG1B como um preditor de nanismo infantil em Bangladesh e Peru. **American Journal of Clinical Nutrition**, Estados Unidos, v. 97, n. 5, p. 1129-1133, 2013.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Essentials of Nursing Research: appraising evidence for nursing practice**. 9. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2018.

PRATA, M. D. M. G. *et al.* Comparações entre mieloperoxidase, lactoferrina, calprotectina e lipocalina-2, como biomarcadores fecais de inflamação intestinal em crianças desnutridas. **Revista Brasileira de Geografia e Estatística**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 134-139, 2016.

QIUJIN, J. *et al.* Papel e alvo terapêutico eficaz da microbiota intestinal na insuficiência cardíaca. **Cardiovascular Therapeutics**, Estados Unidos, v. 2, n. 2, 2019.

RALEVIC, V. Fisiologia circulatória esplâncnica. **Hepatogastroenterology**, Alemanha, v. 46, n. 2, p. 1409-1413, 1999.

RAYA-SANDINO, A. *et al.* Claudin-23 remodela a arquitetura da junção estreita epitelial para regular a função de barreira. **Nature Communications**, Reino Unido, v. 14, n. 1, p. 6214, 2023.

RAYES, M. *et al.* Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. **Transplantation**, Estados Unidos, v. 74, n. 1, p. 123-128, 2002.

REDFORS, S. Small intestinal fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. **Acta Physiologica Scandinavica**, Suécia, v. 131, n. 3, p. 429-437, nov. 1987.

RIBEIRO, S. A. *et al.* Um novo modelo de desnutrição murina baseado na alimentação complementar de crianças desnutridas causa danos à barreira morfofuncional do epitélio intestinal. **The Journal of Nutrition**, Estados Unidos, v. 154, n. 4, p. 1232-1251, 2024.

RODRIGUES, F. A. P. *et al.* Fisiologia da barreira epitelial intestinal, N.1. *In: Sistema digestório: integração básica-clínica*. São Paulo: Blucher, 2016. p. 441-478. Disponível em: <https://openaccess.blucher.com.br/article-details/fisiologia-da-barreira-epitelial-intestinal-20127>. Acesso em: 09 jul. 2025.

ROGAWSKI, E. T. *et al.* Determinantes e impacto da infecção por *Giardia* nos primeiros 2 anos de vida na coorte de nascimento MAL-ED. **Journal of Pediatric Infectious Diseases Society**, Estados Unidos, v. 6, n. 2, p. 153-160, 2017.

ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 111, n. 3, p. 436-539, set. 2018. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2024.

ROLA, F. H. *et al.* Efeitos de alterações volêmicas agudas na complacência jejunal em cães. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 523-531, 1989.

ROMEIRO, F. G. *et al.* Alterações gastrointestinais associadas à insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 98, n. 3, p. 273-277, 2012.

ROTHMAN, K. J. *et al.* **Modern epidemiology**. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SALAJOVA, K. B.; MALIK, J.; VALERIANOVA, A. Síndromes cardiorrenais e seu papel na homeostase da água e do sódio. **Physiol Res.**, República Tcheca, v. 73, n. 2, p. 173-187, 2024.

SAMPAIO, I. C. *et al.* Impacto da desnutrição aguda no crescimento, morfologia ileal e transporte de nutrientes em modelo murino. **Brazilian Journal Medicine Biologic Res.**, São Paulo, v. 49, n. 10, p. e5340, 2016.

SANDEK, A. *et al.* Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, Estados Unidos, v. 50, n. 16, p. 1561-1569, 2007.

SANDEK, A. *et al.* Fluxo sanguíneo intestinal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica: uma ligação com crescimento bacteriano, sintomas gastrointestinais e caquexia. **Journal of the American College of Cardiology**, Estados Unidos, v. 64, n. 11, p. 1092-1102, 2014.

SANDEK, A. Gut-Heart Axis in Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, Estados Unidos, v. 77, n. 20, p. 1766-1777, 2021.

SANDER, M. S. *et al.* Intestinal permeability and bacterial translocation in congestive heart failure: A new target for intervention? **Journal of the American College of Cardiology**, Estados Unidos, v. 50, n. 16, p. 1561-1569, 2007.

SANDERSON, T. R. *et al.* Increased intestinal permeability in patients with heart failure: association with poor outcomes. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 21919, 2024.

SANTOS, D. F. *et al.* Suporte circulatório mecânico na insuficiência cardíaca grave: avaliação da eficiência e riscos na terapia intensiva. **Brazilian Journal of Health Review**, São Paulo, v. 6, n. 5, p. 20474–20489, 2023.

SAVARESE, G. *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. **Cardiovascular Research**, Reino Unido, v. 118, n. 17, p. 3272-3287, 2022.

SCHIMPL, G. *et al.* Allopurinol reduces bacterial translocation, intestinal mucosal lipid peroxidation, and neutrophil-derived myeloperoxidase activity in chronic portal hypertensive and common bile duct-ligated growing rats. **Pediatr Research**, Estados Unidos, v. 40, p. 422-428, 1996.

SCHOULTZ, I.; KEITA, Å. V. A barreira intestinal e técnicas atuais para a avaliação da permeabilidade intestinal. **Células**, v. 9, n. 8, p. 1909, 2020.

SCHRIER, R. W. *et al.* Tolvaptano, um antagonista seletivo do receptor V2 da vasopressina oral, para hiponatremia. **The New England Journal of Medicine**, Estados Unidos, v. 355, n. 20, p. 2099-2112, 2006.

SCHUMANN, M. *et al.* Proteínas Par-3 e PP-1 determinantes da polaridade celular estão envolvidas em defeitos de junção estreita epitelial na doença celíaca. **Gut**, Reino Unido, v. 61, n. 2, p. 220-228, 2012.

SCOTT, R. B.; MARIC, M. O efeito do peptídeo natriurético atrial na contratilidade e trânsito do intestino delgado. **Peptídeos**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 799-803, 1991.

SEETHALER, B. *et al.* Biomarcadores para avaliação da permeabilidade intestinal na prática clínica. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, Estados Unidos, v. 321, n. 1, p. G11-G17, 2021.

SENAY, J. R. L. C.; PIVARNIK, J. M. Mudanças de fluidos durante o exercício. **European Society of Skeletal Radiology**, Alemanha, v. 13, n. 1, p. 335-388, 1985.

SILVA, A. P. T. *et al.* A nefrectomia bilateral atrasa o esvaziamento gástrico de uma refeição líquida em ratos acordados. **Ren Falha**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 275-284, 2002.

SILVEIRA, B. K. S. *et al.* O consumo diário de caju e castanha-do-pará modifica a saúde intestinal em mulheres com sobrepeso em intervenção com restrição calórica: um ensaio clínico randomizado (estudo com castanhas-do-pará). **Journal of Nutrition**, Estados Unidos, v. 154, n. 3, p. 962-977, 2024.

SIQUEIRA, F. J. W. S. *et al.* A hiperglicemia aguda induzida modifica a função de barreira do epitélio intestinal por inflamação do tecido e ruptura da junção estreita resultando em secreção hidroeletrólítica em um modelo animal. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 57, p. e13309, 2024.

SJÖVALL, H. *et al.* Transporte intestinal de fluidos e eletrólitos no homem durante redução do volume sanguíneo circulante. **Intestino**, São Paulo, v. 27, n. 8, p. 913-918, 1986. DOI: 10.1136/gut.27.8.913.

SJÖVALL, H.; JODAL, M.; LUNDGREN, O. Controle simpático do transporte de fluidos e eletrólitos intestinais. **Fisiologia**, São Paulo, v. 2, n. 6, p. 214-217, 1987.

SLAMA, M.; MAIZEL, J.; MAYO, P. H. Echocardiographic evaluation of preload responsiveness. In: LEVITOV, A.; MAYO, P.; SLONIM, A. **Critical Care Ultrasonography**. The McGraw-Hill Companies, 2009.

STEINER, C. A. *et al.* Fator induzível por hipóxia como uma ponte entre função de barreira saudável, cicatrização de feridas e fibrose. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, Estados Unidos, v. 323, n. 3, p. C866-C878, 2022.

STEVENSON, L. W.; MASSIE, B. M.; FRANCIS, G. S. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. **American Heart Journal**, Estados Unidos, v. 135, n. 6 Pt 2 Supl, p. S293-S309, 1998.

STREEKSTRA, E. J. *et al.* Monocamadas enteróides humanas como uma alternativa potencial para câmara de Ussing e monocamadas Caco-2 para estudar permeabilidade passiva e efluxo de drogas. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Países Baixos, v. 201, p. 106877, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106877>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SUGA, S. *et al.* Secreção de peptídeo natriurético tipo C (CNP) induzida por citocina a partir de células endoteliais vasculares - evidência de CNP como um novo regulador autócrino/parácrino a partir de células endoteliais. **Endocrinologia**, São Paulo, v. 133, n. 6, p. 3038-3041, 1993.

SUZUKI, H. *et al.* A estrutura cristalina de uma claudina fornece insights sobre a arquitetura de junções estreitas. **Science**, Estados Unidos, v. 344, n. 6181, p. 304-307, 2014. DOI: 10.1126/science.1248571.

SUZUKI, H. *et al.* Modelo para a arquitetura de canais iônicos paracelulares baseados em claudina através de junções estreitas. **Journal of Molecular Biology**, Reino Unido, v. 427, n. 2, p. 291-297, 2015.

TAJIK, A. J.; DEWARD, J. B.; OH, J. K. **The Echo Manual**. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2016.

TAJIK, A. J.; DEWARD, J. B.; OH, J. K. **The Echo Manual**. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

TAKAMI, M.; AOI, W. *et al.* Exercícios de alta intensidade prejudicam a função da barreira intestinal ao gerar estresse oxidativo. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, Japão, v. 74, n. 2, p. 136-140, 2024.

TAKENAKA, T. *et al.* Células epiteliais do intestino delgado humano diferenciadas de células-tronco intestinais adultas como um novo sistema para prever a absorção oral de medicamentos em humanos. **Drug Metabolism and Disposition**, Estados Unidos, v. 42, n. 11, p. 1947-1954, 2014.

TAKESHITA, M. *et al.* Uma nova família de proteínas associadas a junção estreita expressas no epitélio intestinal e renal. **Journal of Cell Biology**, Estados Unidos, v. 153, n. 2, p. 263-274, 2001.

TAMAKI, S. *et al.* Valor prognóstico do status do volume plasmático calculado em pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada aguda — um estudo comparativo prospectivo com outros índices de volume plasmático. **Circulation Reports**, Estados Unidos, v. 1, n. 9, p. 361-371, 2019.

TAMURA, A. *et al.* Perda de claudina-15, mas não de claudina-2, causa deficiência de Na⁺ e má absorção de glicose no intestino delgado de camundongos. **Revista Brasileira de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 140, n. 3, p. 913-923, 2011.

TAMURA, A. *et al.* Megaintestino em camundongos deficientes em claudina-15. **Revista Brasileira de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 134, n. 2, p. 523-534, 2008.

TAMURA, A.; TSUKITA, S. Barreira paracelular e funções de canal de claudinas TJ: organização de sistemas biológicos: avanços no campo da barriologia revelados em camundongos knockout. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, Reino Unido, v. 36, p. 177-185, 2014.

TAN, E. S. J. *et al.* Associações diferenciais de peptídeos natriuréticos do tipo A/B com estrutura, função e prognóstico cardíacos na insuficiência cardíaca. **Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure**, Estados Unidos, v. 12, n. 3, p. 461-474, 2024.

TANAKA, H. *et al.* deleção intestinal de Claudina-7 aumenta o fluxo de soluto orgânico paracelular e inicia a inflamação colônica em camundongos. **Gut**, Reino Unido, v. 64, n. 10, p. 1529-1538, 2015.

TANG, A. L.; SHEN, M. J.; ZHANG, G. Q. Disfunção da microcirculação intestinal na sepse: fisiopatologia, monitoramento clínico e intervenções terapêuticas. **World Journal of Emergency Medicine**, Hong Kong, v. 13, n. 5, p. 343-348, 2022.

TASIC, D.; *et al.* É possível analisar funções renais, eletrólitos e volemia usando inteligência artificial? **Diagnóstico**, São Paulo, v. 12, n. 12, p. 3131, 2022.

TAYLOR, G. *et al.* Os efeitos dos peptídeos de colágeno no estresse gastrointestinal induzido por exercício: um ensaio randomizado e controlado. **European Journal of Nutrition**, Alemanha, v. 62, n. 2, p. 1027-1039, 2023.

TEBANI, A. *et al.* Características metabólicas do tecido adiposo epicárdico associadas à disfunção do ventrículo esquerdo em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 12, n. 1, p. 6441, 2022.

TEIXEIRA, S. S. *et al.* O consumo de peixe cru pode ser associado a uma microbiota intestinal benéfica. **Scientific Reports**, Reino Unido, v. 14, n. 1, p. 21919, 2024.

THIELMANN, M. *et al.* Coronary artery disease and heart failure: medical management and future directions. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, Oxford, v. 66, n. 2, ezae271, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae271>. Acesso em: 9 jul. 2025.

TIEDEMANN, F. *et al.* Receptor adrenérgico β_3 aumenta o transporte de Na^+ e água no cólon. **The Journal of Physiology**, Reino Unido, v. 600, n. 17, p. 3889-3905, 2022.

TROUILLARD, J. *et al.* Regulação da permeabilidade intestinal: papel das proteínas das junções estreitas. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 21, n. 18, p. 6487, 2020. DOI: 10.3390/ijms21186487.

TSUDA, T. *et al.* Redução do trânsito gastrointestinal na insuficiência cardíaca crônica. **Digestive Diseases and Sciences**, Estados Unidos, v. 44, n. 10, p. 2046-2051, 1999.

TSUKAMOTO, K. *et al.* A disfunção da barreira intestinal induzida por bactérias é uma via para a progressão da fibrose hepática. **Revista Brasileira de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 156, n. 2, p. 635-646, 2019.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Alteração da expressão de claudinas e do tráfego vesicular em um modelo experimental de insuficiência cardíaca. **International Journal of Molecular Sciences**, Suíça, v. 21, n. 18, p. 6487, 2020.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Avaliação da permeabilidade intestinal utilizando marcadores fluorescentes. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, Japão, v. 52, n. 1, p. 24-30, 2013.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Disfunção da barreira intestinal e inflamação sistêmica na insuficiência cardíaca. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Suíça, v. 7, p. 606, 2020.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Intestinal barrier dysfunction is associated with endotoxemia and heart failure progression. **Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure**, Estados Unidos, v. 3, n. 5, p. 463-472, 2015.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Marcadores de permeabilidade intestinal na insuficiência cardíaca. **Clinica Chimica Acta**, Suíça, v. 528, p. 115-123, 2021.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Papel das proteínas das junções estreitas na homeostase da barreira intestinal. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, Estados Unidos, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Redução do fluxo sanguíneo intestinal e disfunção da barreira intestinal na insuficiência cardíaca crônica. **Heart Failure Reviews**, Reino Unido, v. 24, n. 6, p. 743-751, 2019.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Regulação do trânsito gastrointestinal por antagonistas do receptor adrenérgico β_3 no cólon. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Estados Unidos, v. 363, n. 3, p. 387-395, 2017.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Relação entre hipoperfusão intestinal, disfunção da barreira intestinal e disfunção ventricular em insuficiência cardíaca. **Heart Failure Reviews**, Reino Unido, v. 25, n. 6, p. 1025-1037, 2020.

TSUKAMOTO, K. *et al.* Terapias visando a barreira intestinal na insuficiência cardíaca. **Journal of Cardiac Failure**, Estados Unidos, v. 28, n. 9, p. 1311-1320, 2022.

TSUKITA, S.; TANAKA, H.; TAMURA, A. As claudinas: de junções estreitas a sistemas biológicos. **Trends in Biochemical Sciences**, Reino Unido, v. 44, n. 2, p. 141-152, 2019.

TURGUNOV, Y. *et al.* O papel de I-FABP, REG3 α , sCD14-ST e LBP como indicadores de lesão do trato gastrointestinal em pacientes com MODS. **Diagnósticos**, São Paulo, v. 15, n. 5, p. 515, 2025.

TURKAY, C.; KASAPOGLU, B. Métodos não invasivos na avaliação da doença inflamatória intestinal: onde estamos agora? Uma atualização. **Clínicas**, São Paulo, v. 65, n. 2, p. 221-231, 2010.

TURPIN, W. *et al.* O aumento da permeabilidade intestinal está associado ao desenvolvimento tardio da doença de Crohn. **Revista Brasileira de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 159, n. 6, p. 2092-2100.e5, 2020.

ULLUWISHEWA, D. *et al.* Efeitos da proteína do soro bovino na permeabilidade intestinal induzida por exercício em adultos saudáveis: um ensaio clínico randomizado. **European Journal of Applied Physiology**, Alemanha, v. 124, n. 7, p. 2045-2056, 2024.

VERNOOIJ, L. M. *et al.* The gut-heart axis: novel insights in the pathogenesis and treatment of heart failure. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Suíça, v. 7, p. 585618, 2020. Disponível em: 10.3389/fcvm.2020.585618.

VILLANACCI, V. *et al.* **Claudina-2**: Um marcador para uma melhor avaliação da cicatrização histológica da mucosa em doenças inflamatórias intestinais. *Dig Liver Dis.*, 2024. (no prelo).

VON HAEHLING, S. *et al.* Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. **Heart Failure Clinics**, Estados Unidos, v. 5, n. 4, p. 549-560, 2009.

WADA, M. *et al.* Perda de claudinas 2 e 15 de camundongos causa defeitos no fluxo de Na⁺ paracelular e transporte de nutrientes no intestino e leva à morte por desnutrição. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 144, n. 2, p. 369-380, 2013.

WALLIS, S. Binomial Confidence Intervals and Contingency Tests: Mathematical Fundamentals and the Evaluation of Alternative Methods. **Journal of Quantitative Linguistics**, Reino Unido, v. 20, n. 3, p. 178-208, 2013.

WAN, J. *et al.* Revisão sistemática com meta-análise: cromoendoscopia versus endoscopia de luz branca na detecção de displasia em pacientes com doença inflamatória intestinal. **Journal of Digestive Diseases**, China, v. 20, n. 4, p. 206-214, 2019.

WANG, J. *et al.* A resposta clínica de upadacitinibe e risankizumabe está associada à redução dos mecanismos de resposta inadequados anti-TNF-A da doença inflamatória intestinal. **Inflammatory Bowel Diseases**, Estados Unidos, v. 29, n. 5, p. 771-782, 2023.

WANG, L. *et al.* Métodos para determinar a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana durante a doença hepática. **Journal of Immunological Methods**, Países Baixos, v. 421, p. 44-53, 2015.

WATANABE, D. *et al.* Eficácia e segurança da dissecação endoscópica da submucosa para pólipos duodenais não ampulares: uma revisão sistemática e meta-análise. **Digestive and Liver Disease**, Itália, v. 51, n. 6, p. 774-781, 2019.

WERNLY, B. *et al.* Intestinal permeability in critically ill patients with heart failure. **Journal of Critical Care**, Estados Unidos, v. 61, p. 243-248, 2021.

WICKHAM, H. **Advanced R**. 2. ed. CRC Press, 2019.

YANG, S. M. *et al.* Valor da combinação dos níveis séricos de d-lactato, diamina oxidase e endotoxina para prever infecções derivadas do intestino em pacientes com câncer. **Journal of Neurosurgery**, Estados Unidos, v. 8, n. 2, p. 101-106, 2023.

YU, S. *et al.* Evolução de LC–MS/MS em laboratórios clínicos. **Clinica Chimica Acta**, Países Baixos, v. 555, p. 117797, 2024.

YUSUF, S. M. *et al.* Relações atenuadas entre índices de sobrecarga de volume e peptídeo natriurético atrial em hipertensão primária dependente de volume sustentada e não controlada. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 72, n. 5, p. 1100-1109, 2018.

ZAID, A. *et al.* A base endócrina do eixo cardio-renal: novas perspectivas sobre corina. **Physiological Reports**, Reino Unido, v. 12, n. 13, e16105, 2024.

ZHENG, D. Y. *et al.* Eficácia e segurança do upadacitinib para doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática e meta-análise de RCT e estudos observacionais do mundo real. **International Immunopharmacology**, Países Baixos, v. 126, p. 111229, 2024.

ZHOU, Z. *et al.* Deficiências na sinalização mediada por corina e peptídeo natriurético atrial prejudicam a ossificação endocondral no desenvolvimento ósseo. **Communications Biology**, Reino Unido, v. 7, n. 1, p. 1380, 2024.

ZHU, N.; LI, T. *et al.* Visando a inflamação miocárdica: investigando o potencial terapêutico do peptídeo natriurético atrial na fibrose atrial. **Molecular Biology Reports**, Estados Unidos, v. 51, n. 1, p. 506, 2024.

ZUCKER, I. H.; XIA, Z.; WANG, H. J. Potencial neuromodulação da síndrome cardio-renal. **Journal of Clinical Medicine**, Suíça, v. 12, n. 3, p. 803, 2023.

ZUO, L.; KUO, W. T.; JERROLD, R. T. Junções estreitas como alvos e efetores da homeostase imune da mucosa. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, Estados Unidos, v. 10, n. 2, p. 327-340, 2020.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Neste momento você (ou responsável) está tendo a opção de participar de uma pesquisa que objetiva investigar a correlação do estado volêmico na presença de Insuficiência Cardíaca Aguda com disfunção sistólica de Ventrículo Esquerdo/níveis pró-BNP com o esvaziamento gástrico de líquidos e com a permeabilidade intestinal em pacientes críticos internados em UTIs da Região Norte do Ceará.

1. Nesta pesquisa o(a) paciente será submetido, como prevê a metodologia utilizada no estudo, no próprio leito hospitalar, à realização de ecodopplercardiograma, a um teste de esvaziamento gástrico de líquido e a um teste de permeabilidade intestinal, via catéteres nasogástrico e vesical, prescrita respectivamente sua instalação em pacientes graves, e à coleta de sangue para exame laboratorial, para determinação do pro-BNP, marcador de grande acurácia diagnóstica e prognóstica da Insuficiência Cardíaca.

Lembramos ser a participação voluntária, podendo o(a) paciente desistir, em qualquer momento, sem alterar o tratamento na UTI. Os pacientes que participam e os que não participam têm a mesma assistência médica na UTI. Asseguro que o senhor(a) (ou responsável) tem o direito e a liberdade de desistir da participação a qualquer momento, durante a realização do estudo. Assim como, o senhor(a) (ou responsável) terá o direito de não responder a qualquer pergunta, sem ter de explicar o motivo de não participar. A ausência do consentimento impossibilitará a participação no estudo.

2. Com relação aos riscos, informamos a presente pesquisa envolver riscos mínimos, pois só participarão os pacientes internados em UTI, já submetidos à cateterização nasogástrica/entérica e/ou vesical por prescrição constante na evolução médica diária, portanto, presumidamente em estado crítico e obviamente já se encontrarem sob dieta zero, seja por motivos de instabilidade hemodinâmica, intolerância gástrica ou outros, sendo, portanto, o ensaio de caráter observacional, propondo-se verificar como a doença crítica afeta a motilidade e integridade do trato gastrointestinal.

Para minimizar riscos de acidentes durante os procedimentos, o pesquisador responsável seguirá fielmente os protocolos obrigatórios nos Planos de Segurança do Paciente (PSP) das unidades de Saúde, a que se refere à RDC nº 36, de 25 de julho de 2013 da Anvisa, dentre os quais destacamos os protocolos de identificação do paciente, cirurgia segura, segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, segurança no uso de equipamentos e materiais, prevenção de quedas, prevenção e controle de eventos adversos em serviços de saúde e promoção do ambiente seguro (BRASIL, 2013; 2014).

Ademais o pesquisador responsável se compromete a estar atento a qualquer mudança clínica do paciente, bem como só realizará qualquer procedimento relacionado à pesquisa, na presença do médico e/ou do enfermeiro responsáveis pelo plantão, com vistas a preservar com maior segurança a vida do participante na realização de qualquer procedimento, caso haja alguma intercorrência.

Relatamos ainda que o resultado da pesquisa será divulgado, sendo mantida no anonimato a identidade do paciente, bem como informações que possam identificá-lo(a).

3. Os resultados desse estudo serão de grande ajuda, pois possibilitarão aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos pacientes críticos estabelecer, com maior segurança na prescrição, o eventual retorno nos pacientes internados em UTI à dieta líquida entérica.

4. Se você precisar de algum tratamento, orientação ou encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma coisa que precise de tratamento, você será encaminhado(a) por JOSÉ RONALDO DA GRACA, (88) 99261 0904 ao (CTI/HRN), Avenida John Sanford, 1505, Junco – Sobral/CE.

5. Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames, avaliações etc. serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus (Suas) respostas, dados pessoais, dados de exames laboratoriais, de imagem, avaliações físicas e/ou mentais etc. ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum dos(as) questionários, fitas gravadas, fichas de avaliação etc. nem quando os resultados forem apresentados.

6. Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: VICENTE LOPES MONTE NETO

Endereço: Centro de Terapia Intensiva – Hospital Regional Norte (CTI/HRN), Avenida John Sanford, 1505, Junco – Sobral/CE

Telefone para contato: 88-3677-9300 e no meu telefone celular 88-99965-9345.

Horário de atendimento: Nas sextas feiras no período de 8h a 11h pela manhã

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar:

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Av. Comandante Mauro Célio Rocha Ponte, 150, bairro Derby, Sobral –CE, CEP: 62042-280 telefone: Telefone (88)3677-4255.

Centro de Estudos Hospital Regional Norte Telefone: Contato: (88) 3677-9516

Cidade/Estado: Sobral - CE

7. Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

8. Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

APÊNDICE B - CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Sobral-Ce., _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Ou Representante legal

Impressão dactiloscópica

Vicente Lopes Monte Neto

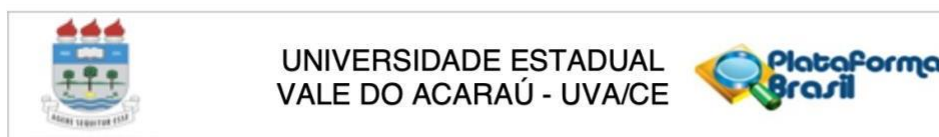
**APÊNDICE C - AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA BARREIRA DO EPITÉLIO
INTESTINAL EM PACIENTES CRÍTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
AGUDA INTERNADOS EM UTI DO HOSPITAL REGIONAL NORTE – SOBRAL –
CEARÁ**

| | | | |
|--|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Nome: | | | |
| Idade: | | Gênero: () Feminino () Masculino | |
| Diagnóstico inicial: | | | |
| Antecedentes/Comorbidades: | | | |
| Terapêutica Medicamentosa em uso: | | | |
| Exames laboratoriais: | | | |
| Dieta: | Oral () | Sonda () | |
| Status respiratório: | Espontânea () | Suplementação de O₂ () | Vent. Mecânica () |
| RESULTADO PRÓ-BNP | | | |
| ECOCARDIOGRAMA | | | |
| FEVE% | | | |
| VCI: DIÂMETRO () | | COLAPSO INSPIRATÓRIO (%) | |
| VTI: | DÉBITO CARDÍACO CALCULADO: | | IC: |
| Desfecho: | Alta () | Óbito () | |

**APÊNDICE D -AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA BARREIRA DO EPITÉLIO
INTESTINAL EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
INTERNADOS EM UTI DO HOSPITAL DO CORAÇÃO PADRE JOSÉ LINHARES –
SOBRAL – CEARÁ**

| | | | |
|--|-----------------------------------|--|------------------------------|
| Nome: | | | |
| Idade: | | Gênero: () Feminino () Masculino | |
| Diagnóstico inicial: | | | |
| Antecedentes/Comorbidades: | | | |
| Terapêutica Medicamentosa em uso: | | | |
| Exames laboratoriais: | | | |
| Dieta: | Oral () | Sonda () | |
| Status respiratório: | Espontânea () | Suplementação de O₂ () | Vent. Mecânica () |
| RESULTADO PRÓ-BNP | | | |
| ECOCARDIOGRAMA | | | |
| FEVE% | | | |
| VCI: DIÂMETRO () | | COLAPSO INSPIRATÓRIO | (%) |
| VTI: | DÉBITO CARDÍACO CALCULADO: | | IC: |
| Desfecho: | Alta () | Óbito () | |

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO DO ESTADO VOLÊMICO NA PRESENÇA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA COM O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS E A PERMEABILIDADE INTESTINAL EM PACIENTES CRÍTICOS INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DA REGIÃO NORTE DO ESTADO DO CEARÁ

Pesquisador: Vicente Lopes Monte Neto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 37165919.1.0000.5053

Instituição Proponente: Universidade Estadual Vale do Acaraú - UVA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.267.749

Apresentação do Projeto:

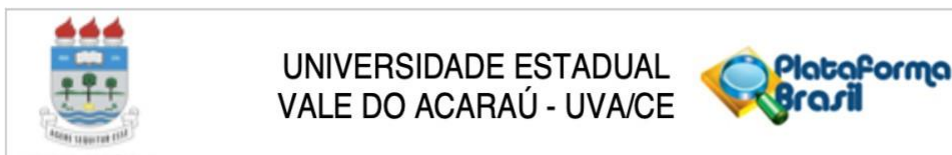
Projeto de pesquisa de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará (UFC). Estudo prospectivo, transversal de abordagem quantitativa será realizado nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) pertencentes ao Hospital Regional Norte, Santa Casa de Misericórdia, e Hospital do Coração – Pe. José Linhares, localizados em Sobral, município da região norte do Estado do Ceará. A

amostra será de 40 pacientes internados em UTIs e serão coletadas: variáveis demográficas e clínico-laboratoriais, função sistólica do ventrículo esquerdo, níveis séricos do pró-BNP; posteriormente serão realizados estudo do esvaziamento gástrico de líquido com o acetaminofeno marcador para teste indireto, através de espectrofotometria, adaptado conforme técnica validada pelo proponente e a permeabilidade intestinal com lactulose/manitol, através de HPLC/PAD. A análise estatística das variáveis hemodinâmicas e bioquímicas será expressa com \pm erro padrão da média e os resultados serão expressos como mediana e intervalo inter-quartil, resumidos na forma "box & whiskers plots". O teste de Kruskal-Wallis será utilizado para comparar as diferenças entre as médias. Diferenças $p < 0,05$ serão consideradas significantes.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar o grau de Insuficiência Cardíaca Aguda com disfunção de ventrículo esquerdo,

Endereço: Av Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 150
Bairro: Derby **CEP:** 62.041-040
UF: CE **Município:** SOBRAL
Telefone: (88)3677-4255 **Fax:** (88)3677-4242 **E-mail:** cep_uva@uvanet.br



Continuação do Parecer: 5.267.749

pesquisa pelo CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1877890_E1.pdf | 22/02/2022 01:16:06 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_EMENTA.docx | 22/02/2022 01:14:10 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_DE_DOUTORADO_COM_EMENTA.doc | 22/02/2022 01:05:48 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderosto.pdf | 07/11/2020 15:53:30 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Outros | CRITERIOS_INCLUSAO_E_EXCLUSAO_POS_PENDENCIAS.docx | 07/11/2020 15:20:13 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Outros | carta_de_anuencia_santa_casa_timbrada_pdf_pos_pendencias.pdf | 07/11/2020 15:11:22 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Outros | email_prof_a_Dra_keila.jpeg | 31/08/2020 19:56:48 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Outros | carta_de_anuencia_HRN.pdf | 30/08/2020 10:47:58 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |
| Outros | carta_de_anuencia_Hospital_do_coracao.pdf | 30/08/2020 10:46:47 | Vicente Lopes Monte Neto | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SOBRAL, 28 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Maria do Socorro Melo Carneiro
 (Coordenador(a))

Endereço: Av Comandante Maurocílio Rocha Ponte, 150
Bairro: Derby **CEP:** 62.041-040
UF: CE **Município:** SOBRAL
Telefone: (88)3677-4255 **Fax:** (88)3677-4242 **E-mail:** cep_uva@uvanet.br

ANEXO B – FORMULÁRIO DE CADASTRO DE PROJETO



CENTRO DE BIOMEDICINA
UNIDADE DE PESQUISAS CLÍNICAS
CENTRO DE CROMATOGRAFIAS E ESPCTOMETRIA DE MASSAS (CCEM)

Título do Projeto:

Avaliação da Função da barreira do epitélio intestinal em pacientes críticos com Insuficiência Cardíaca aguda internados em Unidade de Terapia Intensiva na Região Norte do Estado do Ceará

Hipóteses do estudo que justifique a realização da avaliação da permeabilidade intestinal pelo teste de LM?

Alterações agudas da volemia de pacientes críticos com insuficiência cardíaca aguda e seu impacto na barreira morfofuncional intestinal

Quantidade total de amostras queridas: 48

Obs: cada set experimental comportará no máximo **60 amostras!**

Aprovação pelo coordenador do Laboratório de Doenças Infeciosas () **Sim** () **Não**

Pesquisador Responsável: VICENTE LOPES MONTE NETO

Pós-graduando Responsável: VICENTE LOPES MONTE NETO

Fonte Financiadora: _____

Quantidade total de amostras: 48

Origem da amostra: Humano () Rattus norvegicus () Camundongo C57BL-6 ()

Camundongo Swiss () Outros (Especificar: _____)

Doses administradas pelos executores do estudo in vivo:

Dose de Lactulose: _____

Dose de Manitol: _____

Citar a utilização de outros fármacos durante o protocolo in vivo:

O protocolo envolve a privação de água ou comida:

O participante deveria estar em jejum no mínimo de 2 horas

Obs 1: Serão admitidas para a dosagem somente amostras de urinas previamente centrifugadas e que tenham no mínimo 200 uL.

Obs 2: Não serão dosadas com qualidade impróprias (p. ex contaminadas, precipitadas)

Obs 3: É obrigatório preenchimento do **formulário 1!**

Obs 4: A identificação das amostras terá de ser por numeral de **1 a 60!**

Período de avaliação laboratorial pelo CCEM

Data de Início: 01/03/2022 **Data de Término:** 30/04/2025

Parecer técnico parcial, caso não ocorra êxito na dosagem no período estimado:

Obs1: A dosagem será realizada durante um período de até 20 dias uteis.

Obs2: Ao final do set experimental de dosagem, o responsável técnico irá liberar o parecer final de cada dosagem individual no **formulário 1**.

Responsável pela entrega das amostras ao CCEM:

Nome

Data

Responsável pelo recebimento ao CCEM:

Nome

Data

Dados do solicitante:

Nomes dos principais envolvidos pela execução do procedimento experimental:

VICENTE LOPES MONTE NETO

Email: vicentemonte@yahoo.com.br

Telefones: 88 99965 9345

Laboratório de origem: Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Ceará

Prof. Armenio Aguiar dos Santos,
CREMEC 4369 Prof. Titular de
Fisiologia Humana UFC

Pesquisador orientador

Prof. Vicente Lopes Monte Neto
Doutorando em Ciências Médicas
CRM 9402

**Responsável pela condução dos
experimentos In vivo**

Equipe do CCEM:

Dr. Aldo A. M. Lima
CRM 2655

Dra. Lyvia Maria V. C. Magalhães
CRF 2647

Tec. Charliene de Melo

Tec. Luciana França

ANEXO C - QUANTIDADE DE AMOSTRAS E SUAS CARACTERIZAÇÕES COM RESULTADOS DO TESTE LM, DA EXCREÇÃO DE LACTULOSE E DE MANITOL DE 48 PACIENTES SUBMETIDOS AO TESTE.

| Urinas | Volume entregue (µL) | Volume total (mL) | Atente aos requisitos de qualidade (S=Sim ou N=Não) | PERC EXCR LAC | PERC EXC MAN | L/M |
|--------|----------------------|-------------------|---|---------------|--------------|----------|
| 1 | 1 µL | 100 ml | Sim | 1,921 | 1,559 | 1,232 |
| 2 | 1 µL | 180 ml | Sim | 0,151 | 2,043 | 0,074 |
| 3* | 1 µL | 100 ml | Sim | | 6,3131 | |
| 4 | 1 µL | 500 ml | Sim | 1,288 | 7,91 | 0,162 |
| 5 | 1 µL | 300 ml | Sim | 0,075 | 2,653 | 0,028 |
| 6* | 1 µL | 220 ml | Sim | | 3,2277 | |
| 7 | 1 µL | 350 ml | Sim | 4,542 | 9,475 | 0,479 |
| 8* | 1 µL | 450 ml | Sim | | 1,9517 | |
| 9 | 1 µL | 550 ml | Sim | 0,2401 | 1,091 | 0,219 |
| 10 | 1 µL | 250 ml | Sim | 1,9163 | 7,247 | 0,264 |
| 11 | 1 µL | 250 ml | Sim | 0,1891 | 1,8911 | 0,1000 |
| 12 | 1 µL | 250 ml | Sim | -0,0254 | 0,1582 | -0,1607 |
| 13 | 1 µL | 350 ml | Sim | -0,0275 | 0,2599 | -0,1058 |
| 14 | 1 µL | 400 ml | Sim | 1,9807 | -2,5025 | -0,7915 |
| 15 | 1 µL | 150 ml | Sim | 0,0180 | 0,3130 | 0,0574 |
| 16 | 1 µL | 500 ml | Sim | -0,0493 | 0,5830 | -0,0845 |
| 17 | 1 µL | 350 ml | Sim | 0,0303 | 0,7351 | 0,0412 |
| 18 | 1 µL | 300 ml | Sim | 0,9189 | 7,7377 | 0,1188 |
| 19* | 1 µL | 300 ml | Sim | | 5,2701 | |
| 20 | 1 µL | 400 ml | Sim | -0,0963 | 0,1988 | -0,4847 |
| 21 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,0962 | -0,0016 | -60,9921 |
| 22* | 1 µL | 500 ml | Sim | | 2,4993 | |
| 23 | 1 µL | 200 ml | Sim | 3,2187 | 4,7368 | 0,6795 |
| 24 | 1 µL | 150 ml | Sim | 0,3285 | 3,9655 | 0,0828 |
| 25* | 1 µL | 100 ml | Sim | | 0,7114 | |
| 26* | 1 µL | 500 ml | Sim | | 4,9729 | |
| 27 | 1 µL | 300 ml | Sim | 1,2365 | 5,8271 | 0,2121 |
| 28 | 1 µL | 100 ml | Sim | 1,2592 | 2,5660 | 0,4907 |
| 29 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,1551 | 3,7881 | 0,0409 |
| 30 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,3166 | 1,8648 | 0,1698 |
| 31 | 1 µL | 200 ml | Sim | 1,0198 | 5,6544 | 0,1804 |
| 32 | 1 µL | 400 ml | Sim | 0,6651 | 1,5883 | 0,4187 |
| 33 | 1 µL | 350 ml | Sim | 1,1410 | 2,6901 | 0,4242 |
| 34 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,1254 | 1,7906 | 0,0700 |
| 35** | 1 µL | 100 ml | Sim | | | |
| 36 | 1 µL | 200 ml | Sim | 2,2926 | 15,6845 | 0,1462 |
| 37 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,1903 | 0,228 | 0,8346 |
| 38 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,1213 | 1,5114 | 0,0802 |
| 39 | 1 µL | 300 ml | Sim | 0,0277 | 0,217 | 0,1276 |
| 40 | 1 µL | 100 ml | Sim | 0,0532 | 2,7344 | 0,0195 |
| 41 | 1 µL | 200 ml | Sim | 0,3027 | 1,0062 | 0,3008 |
| 42 | 1 µL | 300 ml | Sim | 3,5222 | 14,973 | 0,2342 |
| 43 | 1 µL | 300 ml | Sim | 0,0632 | 1,4309 | 0,0442 |
| 44 | 1 µL | 250 ml | Sim | 0,0151 | 0,3286 | 0,458 |
| 45 | 1 µL | 500 ml | Sim | 4,261 | 3,8277 | 1,1132 |
| 46 | 1 µL | 350 ml | Sim | 0,032 | 1,4502 | 0,0221 |
| 47 | 1 µL | 450 ml | Sim | 0,1632 | 13,1692 | 0,0124 |
| 48 | 1 µL | 300 ml | Sim | 0,2036 | 2,5307 | 0,0805 |

*não detectada lactulose; ** não detectados lactulose e manitol.

Fonte: Núcleo de Biomedicina (UFC), mar/2022 a jan/2024.

**ANEXO D - MANUSCRITO - INTERPLAY BETWEEN VOLEMIC BALANCE AND THE
INTESTINAL TRACT: INSIGHTS ON BIOMARKERS AND DIAGNOSTIC TESTS
USED TO ASSESS INTESTINAL MORPHOFUNCTIONAL BARRIER" PUBLICADO
NA REVISTA "BRAZILIANJOURNAL OF MEDICAL AND IBIOLOGICAL
RESEARCH"**



Interplay between volemic balance and the intestinal tract: insights on biomarkers and diagnostic tests used to assess intestinal morphofunctional barrier

V.L.M. Neto¹, I.C.D. Araújo², T.B.M. Rôla³, P.J.C. Magalhães⁴, F.A.P. Rodrigues^{3,4},
A.A.M. Lima^{1,4}, and A.A. Santos^{1,4}

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

²Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

³Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

⁴Núcleo de Biomedicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Abstract

Volemic control is essential for maintaining tissue perfusion and fluid homeostasis, with cardiorenal and endothelial mediators regulating intravascular composition, often impaired in pathological states. Notably, intestinal epithelial cells are highly sensitive to volume fluctuations, resulting in changes in intestinal permeability that may not be detected by current diagnostic methods. This review offers a comprehensive description of the main mediators involved in volemic regulation, their impact on intestinal morphofunctionality, and specific details regarding epithelial cells. Additionally, key biomarkers - especially lactulose/mannitol - for assessing intestinal barrier disruption are highlighted, and a novel approach is proposed using liquid chromatography-mass spectrometry to investigate gut alterations in heart failure and exercise-induced stress, which are silent and neglected conditions with significant repercussions on intestinal barrier function.

Key words: Body fluid volume regulation; Biomarkers; Intestinal morphofunctional barrier; Lactulose/mannitol; Mass spectrometry

Introduction

The cardiorenal axis, modulated by neural, hormonal, and humoral mediators, regulates blood volume status by mediating the transport and distribution of essential substances in the body and the excretion of metabolic waste products (1). The cardiovascular system regulates tissue perfusion, while the kidneys play an essential role in maintaining the volume and composition of body fluids by targeting osmolality, electrolyte balance, and acid-base homeostasis in the extracellular milieu (2). Such actions operate bidirectionally under both physiological and pathophysiological conditions, mediated by sympathetic activity (catecholamines, e.g., noradrenaline and adrenaline), the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g., angiotensin II), endothelin, natriuretic peptide (NP) family [well-known atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP)], and enteric peptides (guanylin and uroguanylin),

although the underlying mechanisms, receptors, and pleiotropic effects are not yet fully understood (1,3).

Subtle changes in fluid volume or composition can affect cardiorenal function. In this context, fluid and solute intake also plays a critical role, particularly highlighting the complex morphofunctional structure of the intestinal epithelium, which comprises the machinery responsible for the absorption of substances and fluids from the intestinal lumen. Conversely, impaired intravascular distribution negatively impacts the function of intestinal cells (4). This review aims to underscore the presence of a homeostatic network of integrated physiological interactions within the cardiovascular-renal-intestinal axis, wherein body fluid composition serves as a bidirectional modulating sensor.

Investigating the pathophysiology of the intestinal epithelium is complex due to its dynamic, self-renewing

structure, which precisely regulates nutrient and electrolyte absorption while serving as a selective barrier with immunomodulatory functions (5,6). Disturbances in molecular mechanisms orchestrated by junctional proteins, such as claudins, occludins, and zonula occludens (ZO), alter the paracellular permeability, leading to the loss of intestinal barrier function, as demonstrated in both clinical and preclinical studies (7). This contributes to increased intestinal permeability, observed in several disease processes, but with limited diagnosis (8). Reliable methods are needed to assess the physiological changes occurring within intestinal morphofunctional tight junctions (TJs). Clinical and preclinical studies have been making progress in the validation of intestinal biomarkers for assessing epithelial dysfunction, notably the lactulose/mannitol excretion ratio (L:M), particularly in the context of intestinal permeability (9). However, while this approach is widely applied in inflammatory bowel diseases (10), it is rarely used in studies investigating the gastrointestinal symptoms associated with impaired flow, distribution, and perfusion induced by heart failure and/or physiological stress from physical exercise.

This review aims to delineate cardiorenal markers and their role in volemic control and discuss the implications of intravascular volume variations on intestinal barrier dynamics. The application of analytical methods to evaluate intestinal permeability in heart failure and physical exercise are also discussed, the former being a physiopathological condition and the latter a physiological stressor, both of which are still underexplored in the literature, particularly regarding alterations in intravascular content.

Volemia regulation

Volemic distribution in body fluid compartments

It is estimated that water accounts for approximately 50 to 70% of the adult human body, distributed across two main compartments: the intracellular compartment, which is the largest one, and the extracellular compartment. The intracellular compartment refers to the fluid within cells, while the extracellular fluid (ECF) includes the plasma, i.e. the colorless fluid part of blood without cellular components, the interstitial fluid (fluids that flow within the microscopic spaces between cells), and other fluids such as the lymph, saliva, ocular fluid, secretions from glands and the digestive system, cerebrospinal fluid, and the fluids excreted by the skin and kidneys (11).

The physiological control of fluid volume is mostly exerted on the intravascular compartment, i.e., the plasma, while the fluid within the interstitial space, i.e., the interstitial fluid, represents the major physiological target in the extravascular compartment. Blood plasma volume (2.5 to 3 L) accounts for almost 20% of the total extracellular fluid. As for total body water, 62% on average is intracellular water (26 L of the body's

42 L for an 80-kg man) and 38% is of extracellular origin (11,12) (Figure 1).

The regulation of the intravascular volume is mediated by the interaction between afferent and efferent mechanisms that target solute and water balance in the extracellular compartment, with sodium acting as the main solute determining the extracellular osmolality (13). Since the kidneys are primarily responsible for the urinary excretion of sodium and water, they play a central role in maintaining the intravascular volume. Under normal homeostatic conditions, the heart and kidneys interact through humoral atrio-renal pathways to promote increased urinary sodium and water excretion (14).

Changes in plasma volume occur in several clinical situations, including physiological conditions, such as healthy individuals who practice physical activity and pregnancy, and in pathological conditions, such as chronic anemia, liver cirrhosis, and heart failure (12,15).

Cardiorenal regulation of body volemia

The cardiorenal axis plays a central role in regulating the volume and composition of body fluids. The primary function of the cardiovascular system is to ensure adequate blood flow and distribution of essential substances to tissues according to their physiological demands. Additionally, it contributes to homeostatic regulation by maintaining fluid balance and modulating the supply of oxygen and nutrients under various physiological conditions, thereby ensuring proper tissue perfusion (16).

The renal system plays a vital role in regulating both the volume and composition of body fluids. In their role of maintaining homeostasis through the regulation of extracellular osmolality, electrolyte concentrations, and acid-base balance, the kidneys are highly sensitive to deviations in these parameters, that is, they respond appropriately to diverse physiological stimuli in a way that supports survival (17).

One of the renal effector mechanisms for maintaining body fluid homeostasis involves the control of the glomerular filtration rate (GFR). Signaling mechanisms contribute to balance the excretion of sodium ions (Na^+) and water by the kidneys, such as prostaglandins, endothelium-derived factors, the classic renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and ANP (18).

In a clinical environment, there is a broad consensus on the need for detailed monitoring of blood volume changes, with particular attention to key cardiorenal variables. Baseline renal function serves both as a predictor of response to diuretic therapy and as a marker of poor prognosis. Simultaneous variations in renal function, extracellular sodium levels, congestion status, and their interdependence are fundamental parameters, analyzed in conjunction with volemia, for assessing cardiorenal balance (19). Supplementary Table S1 presents a summary of the main mediators that influence body volume status; these markers respond to intrinsic

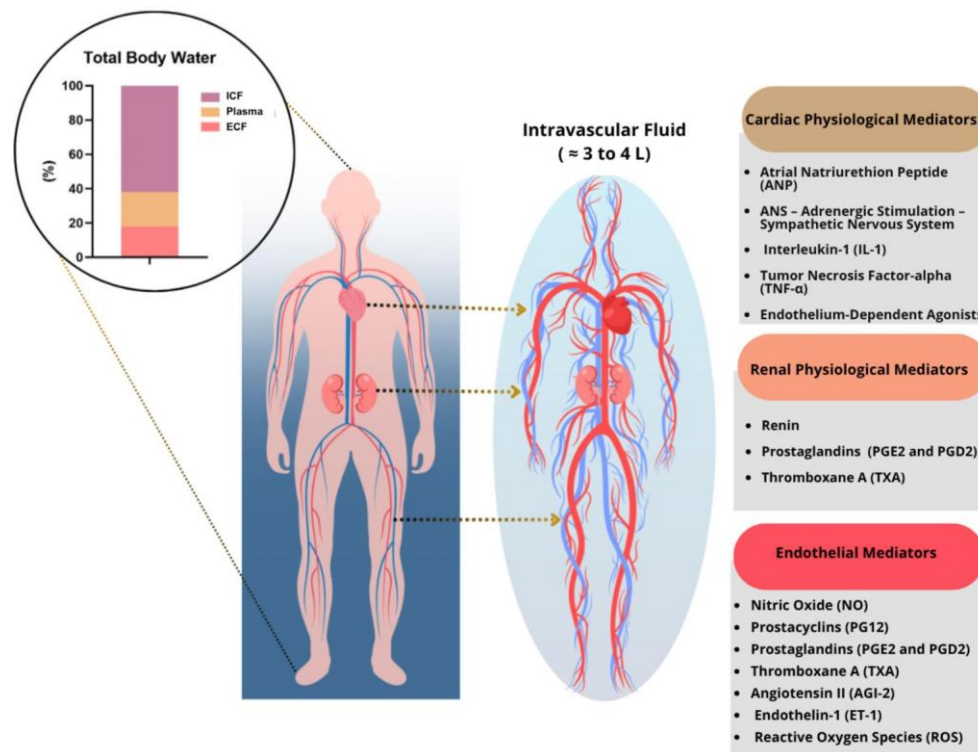


Figure 1. Compartmentalization of body volumes and the respective modulators that control composition and flow. The influence of input and output of the cardiovascular circuit is shown, as well as the list of mediators that control the composition and flow based on their influence on the volemic system. ICF: intracellular fluid; ECF: extracellular fluid.

factors (solute concentration) and/or blood pressure and humoral index, being released according to physiological needs, especially to maintain intra- and extravascular homeostasis (e.g., intravascular volume).

Natriuretic peptides and volume homeostasis

The natriuretic peptide system functions as an important endocrine, autocrine, and paracrine system, acting as a natural antagonist of the renin-angiotensin-aldosterone system and contributing to the maintenance of cardiovascular homeostasis. It primarily consists of three genetically distinct but structurally related peptides: atrial ANP, B-type natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP) (20). ANP is predominantly synthesized in the atria and released in response to atrial distension. BNP is synthesized and secreted mainly by ventricular myocytes in response to volume and pressure overload of these chambers after volume overload, leading to stretching of the ventricular wall (21). CNP is secreted primarily by the vascular endothelium upon stimulation by proinflammatory cytokines (e.g., interleukin-1 and tumor necrosis factor) and endothelium-dependent agonists (e.g., acetylcholine) (22).

NPs play a fundamental role in maintaining blood pressure (BP) and intravascular volume. BP control can

be achieved through the regulation of vascular tone, caused by a direct relaxing effect of NPs on vascular smooth muscle cells (23). Additionally, NPs help regulate BP by suppressing the RAAS, reducing sympathetic tone, and inhibiting endothelin-1 (ET-1) secretion (20). In this context, NPs play a fundamental role in regulating intravascular volume, influencing renal electrolyte and water balance, and directly mediating vascular endothelial permeability (24). Through its vasodilator properties, ANP increases the glomerular filtration rate, while reducing sodium reabsorption in the collecting tubule by acting as an antagonist of the RAAS (25).

The natriuretic peptide system has gained increasing prominence in hospital care, particularly for detection of cardiac dysfunction. Plasma measurement of BNP and its N-terminal fragment (NT-proBNP) - both active hormones released by the cardiac ventricles in response to volume and pressure overload - has shown strong correlation with heart failure severity. Elevated levels of these biomarkers are useful for diagnosis, monitoring treatment response, and assessing prognosis (18,22) (Figure 1).

The interaction between ANP and oxytocin has been recently investigated in the context of right atrial stretch on the gastric emptying of liquid. According to Palheta et al. (25), the stretching of a balloon in the right atrium releases

both ANP and oxytocin, significantly delaying the gastric emptying of liquid. In their preclinical model, the right atrial stretch was experimentally induced, and specific antagonists were administered to block the effects of these hormones. Inhibiting their actions attenuated the gastric emptying delay, indicating that ANP and oxytocin have complementary roles in modulating the gastrointestinal motility (26). According to Aikins et al. (27), oxytocin has cardiovascular effects beyond its classical roles and is also synthesized in the heart and major vessels, where it influences vascular tone and induces negative chronotropic effects via ANP release. This interaction suggests that oxytocin may modulate hydroelectrolytic homeostasis and gastrointestinal functions through paracrine and endocrine mechanisms. Supplementary Table S2 summarizes the main neurohormonal, humoral-mediated, and local signaling mediators that modulate volume status.

Gut-derived natriuretic peptides and their influence on volume status

The network of agents involved in blood volume regulation is complex. As an example, enteric hormones known as intestinal natriuretic factors have also been identified. In early studies, the biological properties of guanylin and uroguanylin were identified and believed to be potential intestinal natriuretic factors. It was observed that the ingestion and absorption of NaCl triggered the release of a substance from the intestine that acted on the kidneys, functioning as a regulatory mechanism for sodium excretion in the postprandial state (28).

The existence of an endocrine axis linking the intestine to the kidney was first suggested in the early 1980s, based on studies using a semi-purified extract of heat-stable *Escherichia coli* toxin. In addition to its well-known intestinal effects, the extract also produced renal effects such as diuresis, natriuresis, and kaliuresis. These findings were later confirmed through experiments using the purified form of the toxin (29).

Peptides of the guanylin family - particularly uroguanylin, secreted by intestinal enterochromaffin cells - function as hormones within an endocrine axis linking the gastrointestinal tract to the kidney (the entero-renal axis), as well as within an intrarenal paracrine system (30). Lima and Fonteles reported that the activation of guanylate cyclase C (GC-C) receptors by these peptides triggers postprandial sodium excretion (as previously documented), establishing a crucial link between two vital systems responsible for maintaining homeostasis in the face of external environmental changes (29). This highly integrated mechanism further enables small concentrations of atrial ANP to act synergistically with low concentrations of guanylin or uroguanylin - which alone do not induce natriuresis - to promote significant natriuretic effects (31).

Sodium balance is essential for the regulation of intravascular volume. Therefore, the guanylin family may play a role in the pathogenesis of hypertension and heart

failure. In pathophysiological conditions involving salt and water retention, such as heart failure, plasma levels of uroguanylin are elevated (32). This is likely a compensatory response, resulting from enhanced secretion of uroguanylin by other organs, such as the heart and gastrointestinal tract, to promote diuretic and natriuretic effects (29,30). Thus, it is presumed that the physiological functions of these peptide hormones are critically involved in the regulation of sodium homeostasis, particularly when animals are exposed to excess sodium chloride levels from the environment or diet, making them an active and integral component of the complex fluid balance regulatory system.

Neuroendocrine influence on body fluids

The hypothalamus regulates ECF osmolality and volume through osmo- and baroreceptors. When plasma osmolality increases or baroreceptor signaling decreases, neural and hormonal pathways trigger thirst and ADH secretion to reduce water loss via the kidneys. Conversely, when ECF osmolality decreases or volume expands, these mechanisms suppress thirst and ADH release, promoting water excretion to restore balance (13).

The endocrine system, in turn, secretes hormones which, via the renin-angiotensin-aldosterone system, become a critical regulator of blood volume, electrolyte balance, and systemic vascular resistance, being responsible for acute and chronic changes in the intravascular volume. This system comprises three important compounds: renin, angiotensin II, and aldosterone, the levels of which increase in plasma in response to a decreased renal blood perfusion pressure in the renal arteries, subsequently raising blood pressure. In contrast, higher perfusion pressure values and increased sodium supply to the distal convoluted tubule inhibit these systemic signaling processes (25) (Supplementary Table S1).

Renin is released into the circulation in response to several physiological stimuli. These include: changes in renal perfusion pressure detected by mechanoreceptors in the afferent arteriolar wall; increased sodium and chloride traffic in the macula densa and distal convoluted tubule (DCT); elevated sympathetic nervous system activity via recruitment of β_1 -adrenergic receptors; and feedback from humoral factors such as angiotensin I, potassium (renin secretion increases with hypokalemia and decreases with hyperkalemia), and atrial natriuretic peptide (14). Thus, conditions that reduce renal perfusion or sodium delivery to the DCT stimulate the release of renin into the bloodstream (33).

Dynamics of the intestinal epithelial barrier

Influence of the intestinal tract on volume composition

Although the cardiovascular and renal systems regulate body fluids, there is evidence of the gastrointestinal tract's

role in water and electrolyte balance. Gastric compliance adjusts to extracellular fluid changes, increasing during hypovolemia and decreasing with volume expansion (34).

Acute reduction in blood volume leads to decreased gastric tonus and an increase in gastric compliance compared to baseline values. Nevertheless, intravenous infusion of an isovolemic saline solution normalizes the gastric volume-pressure relationship (35). This phenomenon has been reproduced in both preclinical and clinical studies using a barostat system to monitor gastric tone. In animal models, blood volume replacement during hemorrhagic conditions improves gastric volume responses (36). Additionally, bilateral nephrectomy results in significant alterations in plasma volume, including increased blood pressure, blood volume, potassium levels, and blood osmolarity and accumulation of nitrogenous waste products (37).

The intestinal tract plays a key role in responding to blood volume changes, with studies linking volume shifts to small intestine motility in animal models. Additionally, sympathetic innervation enhances fluid absorption, integrating into the broader water homeostasis system (38).

It has been demonstrated that hypervolemia, as observed in certain pathological conditions such as kidney disease, induces volume-related changes in the colon that result in increased colonic secretion of water and electrolytes (34). This response appears to be progressive, with colonic secretion increasing proportionally to blood volume expansion. The underlying mechanism involves the release of natriuretic peptides, a group of hormones secreted by various tissues, particularly the heart, as previously discussed. These peptides exert pleiotropic effects, with the kidney being the primary target. In the kidneys, they enhance water and sodium excretion by inhibiting the Na^+/K^+ -ATPase pump and suppressing renin and aldosterone

secretion (37). Furthermore, natriuretic peptides induce muscle relaxation in the intestinal wall and blood vessels (39). The intestine's capacity to adapt to acute blood volume fluctuations is physiologically critical. Indeed, in animal models, enterectomy or prolonged fasting significantly impairs blood volume restoration and survival following hemorrhage (40).

Intestinal morphofunctional barrier: control of hydric and solute fluxes

The intestinal epithelium, a single-layered cell lining of the intestinal lumen, exerts essential functions in the organism. It is primarily composed of columnar epithelial cells, goblet cells (which produce mucus), enteroendocrine cells (which secrete hormones), and regenerative stem cells (41). This highly polarized cell monolayer forms TJs that restrict access to intercellular spaces, thereby establishing a selective permeability barrier via two main routes: transcellular and paracellular transport (42,43) (see Figure 2). The intestinal barrier function and intestinal permeability are part of a dynamic process that responds to various physiological, pathological, and pharmacological stimuli (43).

The balance between selective paracellular permeability and barrier function is essential for the proper absorption of micronutrients, energy substrates, and water, and for a normal immune defense (5). Under normal physiological conditions, the intestinal epithelium coordinates the interplay between paracellular and transcellular pathways, which are highly interdependent. The main energy substrates are absorbed via various transcellular transporters, notably sodium-glucose linked transporter 1 (SGLT-1) for glucose, glucose transporter 5 (GLUT-5) for fructose, peptide transporter 1 (PepT-1) for peptides, and a group of apical membrane transporters

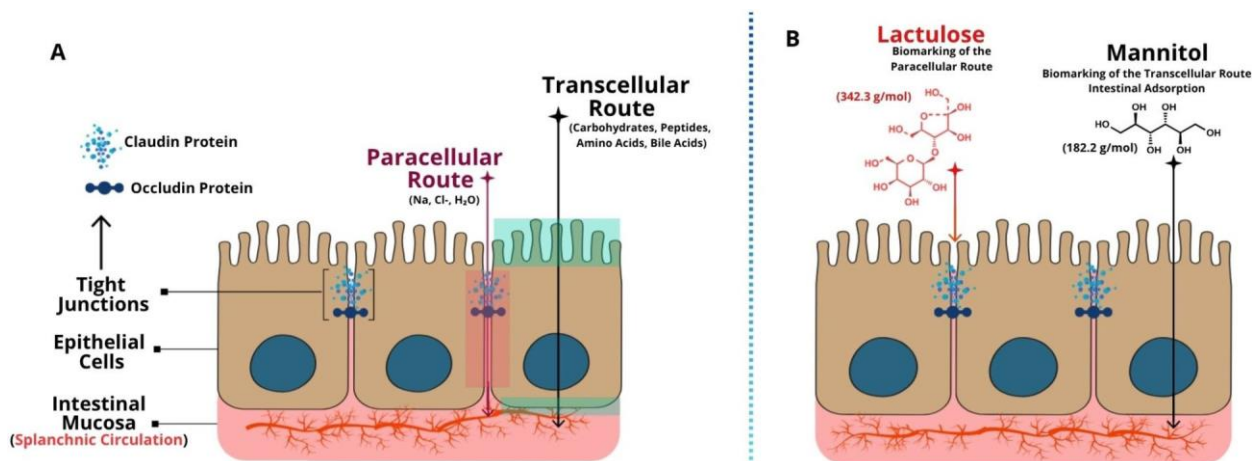


Figure 2. Transcellular transport occurs across cells, involving the passage of substances through the apical and basolateral membranes, while paracellular transport occurs between cells, through the intercellular space. A, Sites of transcellular absorption, both apical and basolateral (green) and paracellular route (red). B, Chemical structures of the carbohydrates lactulose and mannitol.

specific for amino acids (44). Complete nutrient absorption requires a second set of transporters located in the basolateral membrane, including glucose transporter 2 (GLUT-2) and proteins specialized in peptide and amino acid transport. The paracellular pathway has a unique complexity and dynamic regulation, allowing permeation of water and small ions such as Na^+ and Cl^- (7). Studies combining electrophysiological and high-resolution imaging techniques have shown that paracellular ion flux - particularly Na^+ - is essential to maintain ideal intestinal absorption rates. Impairment of this pathway results in malabsorption, hydroelectrolytic imbalance, and increased mortality in *in vivo* models (45). In this scenario, the Na^+/K^+ -ATPase pump is essential to maintain the electrochemical balance of the enterocyte, also generating the significant function of sodium recycling and its luminal disposition for substrate absorption (5).

Intestinal TJs are the primary regulatory structures for intestinal permeability. This morphofunctional region operates through electrochemical mechanisms governed by key junctional proteins (claudins and occludins) as well as the accessory ZO proteins (46). Based on their electrochemical properties, these proteins determine pore pathway permeability: claudins may either form ion-selective channels or act as sealing components within the TJs complex (6). Channels formed by pore-forming claudins are both charge- and size-selective, allowing passage of solutes with a maximum diameter of approximately 0.6 nanometers (47). The integrity of TJs enables optimal transcellular absorption of micro- and macronutrients via major apical transporters such as SGLT-1 and amino acid-specific carriers (6,44). These processes are essential for preserving cellular fluid composition and volume, as well as ensuring the availability of energy substrates required for overall cellular function (6).

The structural behavior of junctional proteins is considered complex, due to the intricate network of molecular interactions involving not only the proteins themselves but also cytoplasmic elements such as the cellular cytoskeleton (48). These proteins are highly susceptible to modulation by inflammatory markers and by alterations in oxygen and energy supply to intestinal cells (48,49). Although these observations are primarily derived from preclinical models, there is consistent evidence that local inflammation disrupts the functional dynamics of TJs. This phenomenon has been documented in conditions such as malnutrition and energy deficiency and is associated with changes in body composition (6,44,50).

Junctional proteins orchestrate the paracellular pathway

TJ proteins are situated in the apical region of epithelial enterocytes, where claudins and occludins constitute the central components of the junctional

complex, while ZO proteins serve as accessory elements. ZO proteins are crucial for mediating the linkage between transmembrane junctional proteins and the cytoskeletal network of the enterocyte (47). Occludin and claudin exhibit dynamic and self-regulating molecular architectures responsive to physiological stimuli, demanding detailed understanding.

Occludin: Occludin, discovered in 1993, was the first integral membrane protein identified in epithelial TJs. Its name derives from the Latin *occludere*, meaning 'to close off' or 'restrict passage'. Occludin is a 65-kDa membrane-associated tetraspanin phosphoprotein, characterized by four transmembrane domains, two extracellular loops, and one intracellular loop (51). It also features a short N-terminal and a long C-terminal cytoplasmic domain. The homophilic interaction of its extracellular loops with those of neighboring cells contributes to forming a barrier against macromolecules, but not against small ions (52). The extended C-terminal domain interacts with several intracellular TJ proteins, particularly ZO proteins, which are essential for anchoring occludin to the actin cytoskeleton (52).

Claudin: Claudins (claudin-1 and -2), identified in 1998, are part of a multigene family, made up of at least 27 members. Its isoforms show a different expression pattern, important for determining the physiological properties of TJs (53). Similar to occludin, claudins are proteins of 20–27 kDa and, morphologically, have one intracellular loop and two extracellular loops, in addition to C-terminal and N-terminal cytoplasmic domains (54). The extracellular loops of claudins engage in both homophilic and heterophilic interactions with claudins on adjacent cells. These interactions contribute to the formation of TJs that function as both a barrier and a selective pore system, regulating the passage of specific molecules through the paracellular route (54). Claudins perform different functions and can be divided into two groups: claudin-1, -3, -4, -5, -8, -9, -11, and -14 can be categorized as barrier-forming claudins, while claudin-2, -7, -12, and -15 are pore-forming claudins (55). Genetic, molecular, and functional studies have shown that the absence of certain claudin subtypes (e.g., claudin-1, -2, -15, and -23) impairs barrier function and triggers a series of complex pathophysiological events. These include growth disturbances, ionic and bioelectrogenic imbalances, macronutrient malabsorption, and morphological alterations in the intestinal epithelium (6,56).

Physiological intravascular variations affect epithelial cells

Intestinal epithelial cells respond to variations in osmotic content

There is strong evidence of crosstalk between volemia-dependent mechanisms of the cardiorenal axis

and intestinal epithelial cells. Kidney disease disrupts sodium and electrolyte balance, increasing cellular volume, while intestinal epithelial cells, due to their high transport capacity and abundant membrane transporters, are especially vulnerable to these fluctuations (57).

To prevent cellular shrinkage or swelling, enterocytes - like many other cell types - have efficient mechanisms to maintain osmotic balance (58). Volume regulatory mechanisms have been identified in intestinal epithelial cells located in both the villus and crypt regions of the small intestine. Enterocytes have sensors that regulate intracellular fluid composition. Crypt cells that swell in response to decreased extracellular osmotic pressure can restore their original volume via distinct K^+ and chloride Cl^- permeability pathways, which promote the efflux of these ions from the intracellular environment (59). In general, intracellular osmolarity is regulated through the activation of membrane transport pathways that mediate either net solute uptake, referred to as regulatory volume increase, or net solute loss, known as regulatory volume decrease (57,59,60). Regulatory volume increase involves sodium chloride ($NaCl$) uptake through the activation of sodium/hydrogen (Na^+/H^+) and chloride/bicarbonate (Cl^-/HCO_3^-) exchangers, or through sodium-potassium-chloride ($Na^+-K^+-2Cl^-$) and sodium-chloride (Na^+-Cl^-) symporters. In contrast, regulatory volume decrease relies primarily on potassium chloride (KCl) efflux via selective K^+ and Cl^- channels or potassium-chloride (K^+-Cl^-) symporters (58).

Intestinal epithelial cells appear to be highly exposed to intravascular changes influenced by mediators of the distribution and composition of blood flow (61). This phenomenon is evident in several conditions, including septic states, while receiving less attention in cases of cardiac rupture and uncontrolled physiological stress caused by physical exercise (62,63). These two conditions are clinically silent but potentially serious and with significant clinical relevance.

Volemic disruption in heart failure and gut stress

Despite continuous advances over the past decade in understanding the mechanisms underlying the onset and progression of heart failure, mortality and hospital readmission rates remain significantly high. Heart failure has also been associated with intestinal dysfunction (64). Although the mechanisms linking the heart and intestinal systems are uncertain, previous studies have demonstrated a bidirectional relationship, leading to the identification and characterization of the so-called 'gut-heart axis' (62). The severe effects of heart failure compromise blood distribution and perfusion to organs and tissues, with epithelial cells being particularly affected. Under normal physiological conditions, approximately 25% of cardiac output is directed to the splanchnic circulation, making the intestine one of the most highly perfused organs during periods of rest (65).

In this context, increased sympathetic nervous system activity leads to the constriction of precapillary and postcapillary vessels, reducing blood perfusion. These intestinal vascular changes may occur before noticeable alterations in heart rate or blood pressure, meaning that even slight decreases in cardiac output can result in varying degrees of intestinal ischemia (66).

Protein loss from the gastrointestinal tract is common in patients with right heart failure, particularly in those with congenital heart disease, often presenting as protein-losing enteropathy with symptoms such as hypoproteinemia, edema, and elevated fecal alpha-1-antitrypsin (66). This condition may contribute to cardiac cachexia, along with factors such as anorexia, malabsorption, mental depression, neurohormonal activation, chronic inflammation, and immune abnormalities. Weight loss is independently associated with poorer survival in patients with chronic heart failure (CHF) (66,67).

The increase in intestinal permeability appears to be a critical point in the pathophysiology of heart failure. A clinical study reported an increase in intestinal wall thickness, greater intestinal permeability, and reduced nutrient absorption, indicating intestinal ischemia in patients with CHF (68). Additionally, a greater presence of bacterial biofilms may occur on the intestinal mucosa, contributing to chronic inflammation and malnutrition. These findings underscore the importance of the systemic impact of heart failure, particularly on gastrointestinal function, and its consideration in the clinical management of affected patients.

Disturbances of the intestinal epithelium in the context of heart failure appear to be associated with inflammatory processes. CHF is linked to reduced carrier-mediated intestinal transport - particularly in edematous patients - and to increased levels of bacterial endotoxins, such as lipopolysaccharide (LPS), in the bloodstream, contributing to systemic inflammation (68). Stabilization of heart failure has been shown to reduce circulating LPS levels, suggesting a connection between intestinal dysfunction, ischemia, and endotoxin translocation, and underscoring its role in sustaining chronic inflammation (68).

Volemic redirection generates gastrointestinal (GI) symptoms during high-intensity exercise

Although no validated biomarker currently links gastrointestinal symptoms to cardiorenal function during intense exercise, critical shifts in cardiac output - reducing perfusion to renal, hepatic, and gastrointestinal systems - are proposed as a key pathophysiological mechanism. At rest, cardiac output is distributed approximately as follows: 20% to skeletal muscle, 22% to kidneys, 27% to the liver, and 7% to other tissues, including the gastrointestinal tract. During strenuous endurance exercise, this distribution shifts dramatically: 84% to skeletal muscle, 1% to kidneys, 2% to liver, and 3% to other tissues, reflecting a substantial splanchnic and renal hypoperfusion (12).

At maximal exercise intensity, gut blood flow can decrease to as little as 20% of its resting value in both trained and untrained individuals, with the sympathetic nervous system activity playing a key role in the redistribution of blood during physical exertion (67). Classical studies by Oktedalen et al. (68) reported that splanchnic blood flow may drop to critically low levels under maximal stimulation, potentially impairing GI motility, intestinal absorption, and mucosal integrity. These changes may contribute to exercise-induced abdominal symptoms and bacterial translocation.

High-intensity physical exercise increases intestinal permeability due to oxidative stress. A recent clinical model demonstrated that prolonged intense exercise causes damage to TJ proteins, such as claudin-1, and increases oxidative protein levels in intestinal tissue, leading to sustained intestinal barrier dysfunction even at rest (69). In an experimental model, our group reported a significant impact on the paracellular pathway in rodents subjected to exhaustive swimming training, with increased intestinal permeability and altered claudin-2 gene expression (70).

A clinical trial with athletes found that high-intensity interval running significantly increases markers of GI damage, including elevated intestinal permeability and intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels. Interestingly, these changes occurred without a clear correlation with reported GI symptoms, which remained mild or absent (71). These findings suggest that although acute high-intensity exercise can compromise intestinal integrity, it does not necessarily lead to overt clinical discomfort. On the other hand, other studies have reported substantial endotoxemia in athletes. Jeukendrup et al. (72) observed that 93% of triathletes experienced GI symptoms during or after a triathlon, with 45% reporting severe complaints. Mild endotoxemia, characterized by elevated circulating LPS levels, was detected in 68% of participants after a race. Additionally, they present a 27-fold increase in interleukin-6 (IL-6) and a 20-fold rise in C-reactive protein (CRP), indicating a pronounced acute-phase inflammatory response. A previous study found that during acid-base disturbance triggered by high-intensity exercise in a preclinical model, the use of sodium bicarbonate showed protective action against intestinal changes, indicating future approaches for intervention (73).

Similar patterns were noted in a 24-h continuous ultramarathon conducted under temperate conditions, resulting in circulatory endotoxemia and pro-inflammatory cytokinemia, counterbalanced by a compensatory anti-inflammatory response (74). These data underscore the complexity of intestinal responses to strenuous physical exertion. Therefore, detecting subtle variations in intestinal epithelial function remains a significant challenge, requiring the use of sensitive analytical techniques and specific biomarkers.

Analytical techniques and clinical biomarkers of intestinal permeability

Assessing pathophysiological variations in the intestinal epithelium presents important challenges due to its structural complexity, dynamic adaptive responses, and the need for specific and sensitive methods to detect subtle changes. In both clinical and experimental settings, the main investigative approaches include: endoscopy with biopsy, which enables direct visualization of the gastrointestinal tract and collection of tissue samples for histological analysis; immunohistochemistry, which uses specific markers to identify cellular and molecular alterations in the intestinal epithelium; non-invasive fecal tests, which assess inflammatory markers, protein loss, and intestinal permeability; and chromoendoscopy, which employs dyes to highlight suspicious areas during endoscopic examination (75,76).

These methods are commonly applied in the diagnosis of intestinal diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome (IBS), and environmental enteropathy, in order to identify events related to intestinal infections and inflammatory processes (76). In this context, a set of biomarkers used to evaluate pathobiological processes involving the morphofunctional intestinal barrier is presented in Supplementary Table S1, including immunological markers, indicators of inflammatory status, and metabolic parameters (41).

Furthermore, few studies have employed these useful techniques to investigate the effects of intravascular volume variations in the context of heart failure and physiological stress induced by high-intensity physical exercise. This limitation may be attributed to several factors, including high costs, technical complexity, lengthy processing times, limited availability of resources, patient-related constraints, and suboptimal diagnostic accuracy.

However, the use of oral carbohydrate-based tests has proven to be effective in assessing the intestinal morphofunctional barrier. Glycids commonly used in these tests include lactulose, mannitol, sucrose, xylose, and rhamnose. Among them, the lactulose-mannitol test is the most widely employed. Lactulose, a disaccharide, is absorbed by enterocytes via the paracellular pathway, whereas mannitol, a monosaccharide, is absorbed through transcellular transport across cell membranes (77) (Figure 2B).

The analytical method involving these two saccharides consists of their simultaneous oral ingestion, diluted in water, followed by urine collection over a period of 2 to 5 h.

Quantification is reliably performed using high-performance liquid chromatography (HPLC) (78). Under normal epithelial conditions, an increase in urinary lactulose excretion reflects enhanced intestinal permeability, indicating functional and structural impairment of the paracellular route. Changes in mannitol excretion, either increased or decreased, reflect alterations in the epithelial absorptive surface area.

The lactulose-to-mannitol excretion ratio (L:M) is widely used to assess overall intestinal epithelial permeability. Alterations in this ratio have been associated with several intestinal disorders involving immunological, inflammatory, or environmental etiologies (10,79,80). This approach has also proven effective in models of metabolic dysfunction, where epithelial changes may be subclinical or asymptomatic (81).

Our research group has been documenting pathobiological variations in the intestinal morphofunctional barrier through the lactulose-mannitol (LM) test, applying it in both *in vivo* and clinical trials (49). For decades, this technique has proven effective in detecting increased intestinal permeability in the context of environmental enteropathy, malnutrition, and infectious diseases, as well as in preclinical models of diabetes, malnutrition, and the physiological impact of exhaustive physical exercise (52,70,82,83).

Although the LM test is efficient for evaluating intestinal permeability, the highly dynamic nature of the intestinal epithelium underscores the need for more robust analytical methodologies. In this context, there is growing interest in the use of a coupled liquid chromatography and the tandem mass spectrometry platform (LC-MS/MS), offering greater analytical precision and improved ergonomic performance in detecting LM-derived biomarkers (84).

LC-MS/MS for intestinal permeability assessment in heart failure and physical exercise: a promising approach yet to be explored

It is well established that the LM test reflects both pathophysiological and morphofunctional aspects of the intestinal epithelium. Therefore, optimizing analytical efficiency in this context has become increasingly important. In light of recent laboratory advances, it is recommended that conventional HPLC methods be upgraded to LC-MS/MS techniques. This platform offers improved precision, specificity, and sensitivity for detecting LM-derived biomarkers.

Kubica et al. highlighted the high accuracy of LC-MS/MS in quantifying urinary lactulose and mannitol as a method to detect altered intestinal permeability in children with inflammatory bowel diseases, including chronic intestinal inflammation, gastric ulcers, and duodenal ulcers (85). Similarly, the method has shown high specificity and sensitivity in identifying LM markers in pediatric patients with irritable bowel syndrome (86). Our research group has recently used the LM test employing the LC-MS/MS platform and found increased paracellular intestinal permeability in children from low-income backgrounds, thereby providing further support for its applicability in clinical and epidemiological research (87).

Studies investigating intestinal permeability in patients with heart failure using advanced analytical techniques remain scarce. However, a previous approach employing

liquid chromatography identified increased intestinal epithelial permeation of melibiose and rhamnose, along with altered carrier-mediated absorption - both active (3-O-methyl-D-glucose, 3-OMG) and passive (D-xylose) - which were associated with elevated inflammatory markers (68). In this context, Sandek et al. (67) reported significant morphological and functional enteric alterations in patients with CHF, including reduced intestinal perfusion, mucosal edema, increased intestinal permeability, impaired immunological defense, and enhanced bacterial biofilm formation. Thus, these studies underscore the need to refine more specific and sensitive methodologies to assess intestinal permeability in this population.

To date, in the context of physical exercise, there is still limited information on variations in intestinal permeability using LC-MS/MS. However, a recent controlled clinical study investigated intestinal permeability using lactulose and rhamnose as biomarkers through this analytical approach and found no significant changes in gastrointestinal symptoms previously associated with collagen supplementation (88).

While HPLC remains widely used for its simplicity and cost-effectiveness, LC-MS/MS offers superior sensitivity, specificity, and multiplexing (89). However, its broader application is limited by its high costs and the need for specialized personnel. In contexts such as cardiac failure, especially in critical care, and exercise-induced intestinal injury, precise analytical methods like LC-MS/MS are essential for accurate real-time assessment. A recent review highlights the clinical relevance and diagnostic potential of these advanced techniques for both contexts (89). In clinical intervention, this approach can accurately present mechanisms of transient damage to the intestinal epithelium (90). A growing body of evidence supports the application of intestinal biomarkers assessed by advanced analytical techniques, particularly in conditions that significantly impact the integrity of the intestinal epithelium. In addition to the lactulose and mannitol biomarkers, Supplementary Table S2 presents immunoinflammatory markers applied in the diagnosis of intestinal disorders that could be validated in mass spectrum approaches to increase the identification range (41,90). The use of LC-MS/MS appears especially promising in contexts involving intravascular volume fluctuations and altered tissue perfusion, such as in heart failure and high-intensity physiological stress (Figure 3).

A strategic approach is essential to overcome diagnostic limitations and enable a more accurate, integrative assessment of the cardiorenal volume-intestinal axis. This underscores the need for a validated diagnostic framework, in which a reliable evaluation of intestinal permeability using lactulose and mannitol depends on rigorous protocol standardization, control of confounding factors, and robust LC-MS/MS validation. Furthermore, integrating these elements with correlations of hemodynamic and inflammatory biomarkers - particularly those listed in

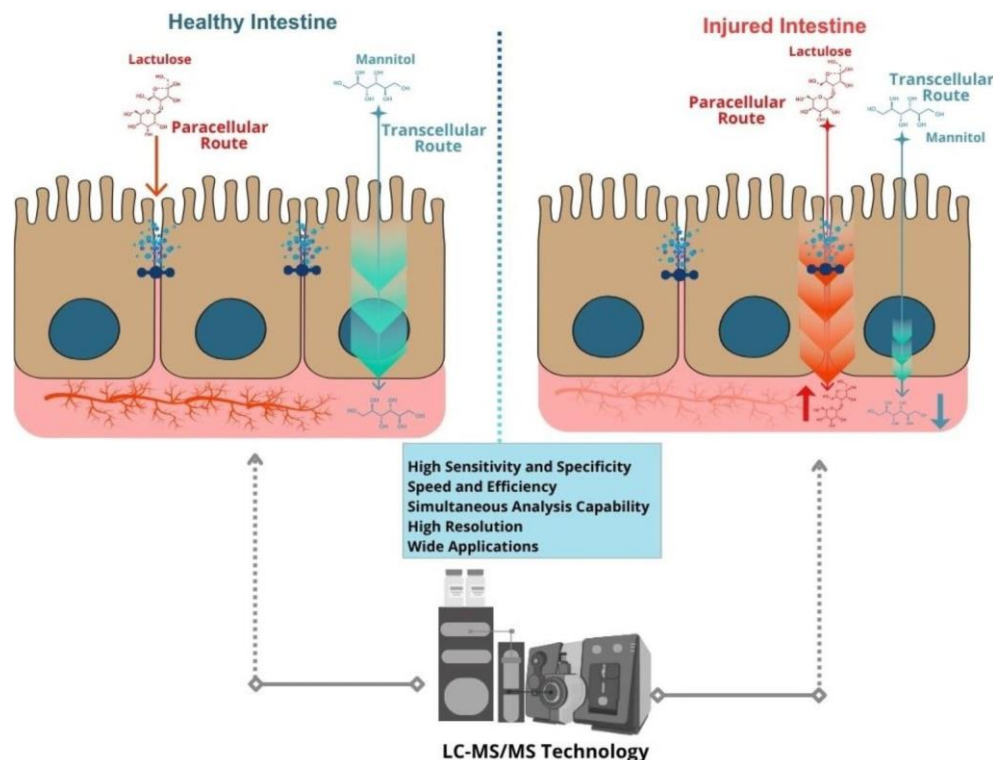


Figure 3. Use of coupled liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) platforms to improve the identification of intestinal epithelial damage in pathophysiological conditions that reduce perfusion and oxygen supply to the epithelium.

Supplementary Tables S1 and S2 of this review - and including appropriate control groups ensures not only clinical relevance and reproducibility, but also meaningful translational impact.

Conclusions

Intravascular volume regulation relies on a complex network of physiological mediators that respond to homeostatic fluctuations under both physiological and pathophysiological conditions. Among these mechanisms, the renal-cardiac axis plays a central role in adapting to volume changes. The intestinal epithelium is highly sensitive to both minimal and critical variations in the flow and composition of intra- and extravascular fluids, making it one of the systems most affected by organ hypoperfusion during heart failure and high-intensity physical exercise.

In this context, the LM test has proven effective in detecting alterations in the absorptive surface area and functional changes related to paracellular transport, thereby indirectly reflecting TJ integrity. It also minimizes the risks associated with invasive procedures while enhancing sensitivity in detecting subtle epithelial disruptions.

Finally, updating the analytical method used to quantify these biomarkers through LC-MS/MS is highly recommended. This technique offers superior performance in

terms of speed, sensitivity, and accuracy, and represents a promising tool for investigating intestinal permeability in conditions of low cardiac output and in individuals undergoing high-intensity physical exertion, such as endurance athletes.

Supplementary Material

[Click here to view \[pdf\].](#)

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Acknowledgments: We thank the Biomedicine Center of the Faculty of Medicine of the Federal University of Ceará for the institutional support.

Funding: This work was supported by funding from CAPES Proex - UFC/PPGCM Process: 88887.901901/2023-00; CNPq/MCTI/FNDCT No. 18/2021 Process: 404834/2021-3; and FUNCAP Process: FC3-0198-00073.01.00/22

Authors contributions: Neto, Vicente Lopes Monte: Conceptualization (Lead); Formal analysis (Lead); Investigation (Lead); Methodology (Lead); Validation (Lead); Visualization (Lead);

Writing - original draft (Lead); Writing - review & editing (Lead). Araújo, Ícaro Cavalcante Dias: Methodology (Equal); Visualization (Equal); Writing - original draft (Equal); Writing - review & editing (Equal). Rôla, T.B.M.: Visualization (Equal); Writing - original draft (Equal); Writing - review & editing (Lead). Magalhães, Pedro J.C.: Supervision (Equal); Visualization (Equal); Writing - original draft (Lead); Writing - review & editing (Lead). Rodrigues, Francisco Adelvane de Paulo: Corresponding Author; Conceptualization (Lead); Methodology (Lead); Supervision (Lead); Validation (Lead); Visualization (Equal); Writing - original draft (Lead); Writing - review & editing (Lead). Lima, Aldo A.M.: Methodology (Equal); Validation (Equal); Writing - original draft (Equal); Writing - review & editing (Lead). Santos, Armenio A.: Conceptualization (Lead); Formal analysis (Lead); Investigation (Lead); Methodology (Lead); Validation (Lead); Visualization (Lead); Writing - original draft (Lead); Writing - review & editing (Lead).

References

- Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parisis J, Butler J, Boudoulas H. The cardio-renal interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):636-48, doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.003.
- Tamaki S, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, Kawasaki M, et al. Prognostic value of calculated plasma volume status in patients admitted for acute decompensated heart failure-a prospective comparative study with other indices of plasma volume. *Circ Rep.* 2019;1(9):361-71, doi: 10.1253/circrep.CR-19-0039.
- Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tutto-lomondo A. The natriuretic peptide system: a single entity, pleiotropic effects. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9642, doi: 10.3390/ijms24119642.
- Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LAM, Okoshi MP. Gastro-intestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(3):273-7. PMID: 22527026.
- Wada M, Tamura A, Takahashi N, Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology.* 2013;44(2):369-80, doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.035.
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1075-83, doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
- Schumann M, Günzel D, Buerger N, Richter JF, Troeger H, May C, et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut.* 2012;61(2):220-8, doi: 10.1136/gutjnl-2011-300123.
- Villanacci V, Sordo RD, Lanzarotto F, Ricci C, Sidoni A, Manenti S, et al. Claudin-2: a marker for a better evaluation of histological mucosal healing in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2025;57(4):827-32, doi: 10.1016/j.dld.2024.08.001.
- Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, Nazare JA, Walter J, Delzenne NM, et al. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(1):G11-G17, doi: 10.1152/ajpgi.00113.2021.
- Gan J, Nazarian S, Teare J, Darzi A, Ashrafian H, Thompson AJ. A case for improved assessment of gut permeability: a meta-analysis quantifying the lactulose: mannitol ratio in coeliac and Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):16, doi: 10.1186/s12876-021-02082-z.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício - Nutricão, Energia e Desempenho Humano.* 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2024.
- Greenleaf JE. Problem: thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(6):645-56. PMID: 1602937.
- Schotman JM, van Borren MMGJ, Wetzels JFM, Kloke HJ, Reichert LJM, de Boer H. Sensitivity of total body electrical resistance measurements in detecting extracellular volume expansion induced by infusion of NaCl 0.9. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(12):1638-45, doi: 10.1038/s41430-020-0655-y.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099-112. PMID: 17105757, doi: 10.1056/NEJMoa065181.
- Aguree S, Gernand AD. Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):508, doi: 10.1186/s12884-019-2619-6.
- Honetschlägerová Z, Sadowski J, Kompanowska-Jezińska E, Maxová H, Táborský M, Kujal P, et al. Impaired renal autoregulation and pressure-natriuresis: any role in the development of heart failure in normotensive and angiotensin II-dependent hypertensive rats? *Hypertens Res.* 2023;46(10):2340-55, doi: 10.1038/s41440-023-01401-z.
- Zaid A, Hamo-Giladi DB, Kinaneh S, Heyman SN. The endocrine basis of the cardio-renal axis: New perspectives regarding corin. *Physiol Rep.* 2024;12(13):e16105.
- Tang WHW, Bakitas MA, Cheng XS, Fang JC, Fedson SE, Fiedler AG. Evaluation and management of kidney dysfunction in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150: e280-e295.
- Tan ESJ, Chan SP, Liew OW, Chong JPC, Leong KTG, Yeo PSD, et al. Differential associations of A-/B-type natriuretic peptides with cardiac structure, function, and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2024;12(3):461-74, doi: 10.1016/j.jchf.2023.09.011.
- Zhou Z, Mao X, Jiang C, Li W, Zhou T, Liu M, et al. Deficiencies in corin and atrial natriuretic peptide-mediated signaling impair endochondral ossification in bone development. *Commun Biol.* 2024;7(1):1380, doi: 10.1038/s42003-024-07077-6.
- Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells-evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology.* 1993;133(6):3038-41. PMID: 8243333, doi: 10.1210/endo.133.6.8243333.
- Yusuf SM, Norton GR, Peterson VR, Malan N, Gomes M, Mthembu N, et al. Attenuated relationships between indexes of volume overload and atrial natriuretic peptide in uncontrolled, sustained volume-dependent primary hypertension.

- Hypertension. 2023;80(1):147-59, doi: 10.1161/HYPERTEN SIONAHA.122.19637.
23. Horvit A, Jeon-Slaughter H, Sian J, Roehm B, Buren PNV. Endothelin-1, extracellular volume overload, and hemodynamics in hemodialysis patients. *Am J Hypertens*. 2024; 37(9):692-99, doi: 10.1093/ajh/hpae060.
 24. Cong C, Niu S, Jian Y, Zhang X, Jing W, Zheng Y, et al. Renin-angiotensin system inhibitors mitigate radiation pneumonitis by activating ACE2-angiotensin-(1-7) axis via NF- κ B/MAPK pathway. *Sci Rep*. 2023;13(1):8324, doi: 10.1038/s41598-023-35412-0.
 25. Palheta Jr RC, da Silva MTB, Georgii ADNP, Silva CMS, Siqueira RCL, Reis WL, et al. Role of atrial natriuretic peptide and oxytocin in gastric emptying delay induced by right atrial stretch in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2025;328(3):R396-R407, doi: 10.1152/ajpregu.00172.2024.
 26. Carey RM. Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man: lack of dependence upon aldosterone. *Circ Res*. 1978;43:19-23, doi: 10.1161/01.RES.43.1.19.
 27. Aikins AO, Nguyen DH, Paundralingga O, Farmer GE, Shimoura CG, Brock C, et al. Cardiovascular neuroendocrinology: emerging role for neurohypophyseal hormones in pathophysiology. *Endocrinology*. 2021;162:bqab082, doi: 10.1210/endo/bqab082.
 28. Lima AA, Monteiro HS, Fonteles MC. The effects of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin in renal sodium tubular transport. *Pharmacol Toxicol*. 1992;70(3):163-7, doi: 10.1111/j.1600-0773.1992.tb00449.x.
 29. Lima AAM, Fonteles MC. From *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin to mammalian endogenous guanylin hormones. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47:179-91, doi: 10.1590/1414-431X20133063.
 30. Fonteles MC, do Nascimento NRF. Guanylin peptide family: history, interactions with ANP, and new pharmacological perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(8):575-85, doi: 10.1139/y11-050.
 31. Carrithers SL, Eber SL, Forte LR, Greenberg RN. Increased urinary excretion of uroguanylin in patients with congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H538-47, doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.2.H538.
 32. Alexander BT, South AM, August P, Bertagnolli M, Ferranti EP, Grobe JL, et al. Appraising the preclinical evidence of the role of the renin-angiotensin-Aldosterone system in antenatal programming of maternal and offspring cardiovascular health across the life course: moving the field forward: a scientific statement from the American Heart association. *Hypertension*. 2023;80(5):e75-e89.
 33. Capelo LR, Cavalcante DM, Leitão IA, Filho GC, da-Silva EA. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume: a possible physiological role. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(1):73-6. PMID: 6640174.
 34. Macedo GM. A hipovolemia por doação de sangue aumenta a complacência gástrica e eleva o limiar de saciedade em humanos sadios. 67 f. [Master's dissertation in surgery]. Fortaleza: Faculdade de Medicina, UFC; 2010. PMID: 6640174
 35. Grac,a JRV, Leal PRL, Gondim FAA, Rola FH, Santos AA. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(3):405-10. PMID: 11887221, doi: 10.1590/S0100-879X2002000300018.
 36. Silva APT, Freire CCF, Gondim FAA, Lacerda RP, Santos AA, Rola FH, et al. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. *Ren Fail*. 2002;24(3): 275-84. PMID: 12166694, doi: 10.1081/JDI-120005361.
 37. Sjövall H, Abrahamsson H, Westlander G, Gillberg R, Redfors S, Jodal M, et al. Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. *Gut*. 1986;27(8):913-8. PMID: 3732898. PMID: 1433373, doi: 10.1136/gut.27.8.913.
 38. Scott RB, Maric M. The effect of atrial natriuretic peptide on small intestinal contractility and transit. *Peptides*. 1991;12(4): 799-803. PMID: 1838596, doi: 10.1016/0196-9781(91)90136-D.
 39. Redfors S. Small intestinal fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. *Acta Physiol Scand*. 1987;131(3):429-37. PMID: 3425347, doi: 10.1111/j.1748-1716.1987.tb08258.x.
 40. Kwon O, Jung KB, Lee KR, Son YS, Lee H, Kim JJ, et al. The development of a functional human small intestinal epithelium model for drug absorption. *Sci Adv*. 2021;7(23): eabh1586, doi: 10.1126/sciadv.abh1586.
 41. Rodrigues FAP, Medeiros PHQS, Prata MMG, Lima AAM. Fisiologia da barreira epitelial intestinal, N.1. In: Sistema digestório: integração básico-clínica. Blucher Open Access, 2016. p 441-78. <https://openaccess.blucher.com.br/article-details/fisiologia-da-barreira-epitelial-intestinal-20127>. Accessed March 9, 2024
 42. Michiba K, Maeda K, Kuriomri K, Enomoto T, Shimomura O, Takeuchi T, et al. Characterization of the human intestinal drug transport with ussing chamber system incorporating freshly isolated human jejunum. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(1):84-93, doi: 10.1124/dmd.120.000138.
 43. Sampaio IC, Medeiros PHQS, Rodrigues FAP, Cavalcante PA, Ribeiro SA, Oliveira JS, et al. Impact of acute undernutrition on growth, ileal morphology and nutrient transport in a murine model. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(10):e5340, doi: 10.1590/1414-431x20165340.
 44. Tamura A, Hayashi H, Imasato M, Yamazaki Y, Hagiwara A, Wada M, et al. Loss of claudin-15, but not claudin-2, causes Na⁺ deficiency and glucose malabsorption in mouse small intestine. *Gastroenterology*. 2011;140(3):913-23, doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.006.
 45. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(2):141-52, doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.
 46. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023; 20(7):417-32, doi: 10.1038/s41575-023-00766-3.
 47. Nishida M, Yoshida M, Nishiumi S, Furuse M, Azuma T. Claudin-2 regulates colorectal inflammation via myosin light chain kinase-dependent signaling. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6): 1546-59, doi: 10.1007/s10620-012-2535-3.
 48. Steiner CA, Cartwright IM, Taylor CT, Colgan SP. Hypoxia-inducible factor as a bridge between healthy barrier function, wound healing, and fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(3):C866-C878, doi: 10.1152/ajpcell.00227.2022.

49. Ribeiro SA, Braga EL, Queiroga ML, Clementino MA, Fonseca XM, Belém MO, et al. A new murine undernutrition model based on complementary feeding of undernourished children causes damage to the morphofunctional intestinal epithelium barrier. *J Nutr.* 2024;154(4):1232-51, doi: 10.1016/j.tjnut.2024.02.001.
50. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* 1993;123(6 Pt 2): 1777-88, doi: 10.1083/jcb.123.6.1777.
51. Kuwabara H, Kokai Y, Kojima T, Takakuwa R, Mori M, Sawada N. Occludin regulates actin cytoskeleton in endothelial cells. *Cell Struct Funct.* 2001;26(2):109-16, doi: 10.1247/csf.26.109.
52. Suzuki H, Nishizawa T, Tani K, Yamazaki Y, Tamura A, Ishitani R, et al. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions. *Science.* 2014;344(6181):304-7, doi: 10.1126/science.1248571.
53. Tamura A, Tsukita S. Paracellular barrier and channel functions of TJ claudins in organizing biological systems: advances in the field of barrierology revealed in knockout mice. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;36:177-85, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.09.019.
54. Gonschior H, Schmied C, Van der Veen RE, Eichhorst J, Himmerkus N, Piontek J, et al. Nanoscale segregation of channel and barrier claudins enables paracellular ion flux. *Nat Commun.* 2022;13(1):4985, doi: 10.1038/s41467-022-32533-4.
55. Tamura A, Kitano Y, Hata M, Katsuno T, Moriwaki K, Sasaki H, et al. Megaintestine in claudin-15-deficient mice. *Gastroenterology.* 2008;134(2):523-34, doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.040.
56. Larsen EH, Hoffmann EK. Volume regulation in epithelia. In: Hamilton KL, Devor DC (Editors), *Basic epithelial ion transport principles and function: ion channels and transporters of epithelia in health and disease-Vol. 1.* 2ed. Springer, Cham; 2020. p 395-460.
57. Lim CH, Bot AGM, Jonge HR, Tilly BC. Osmosignaling and volume regulation in intestinal epithelial cells. *Methods Enzymol.* 2007;428:325-42.
58. Okada Y, Maeno E, Shimizu T, Dezaki K, Wang J, Morishima S. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol.* 2001;532(Pt 1):3-16, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0003g.x.
59. Archontakis-Barakakis P, Mavridis T, Chlorogiannis DD, Barakakis G, Laou E, Sessler DI, et al. Intestinal oxygen utilisation and cellular adaptation during intestinal ischaemia-reperfusion injury. *Clin Transl Med.* 2024;15(1):e70136.
60. Antico S, Lionetto MG, Giordano ME, Caricato R, Schettino T. Cell volume regulation and apoptotic volume decrease in rat distal colon superficial enterocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2013;32(6):1551-65, doi: 10.1159/000356592.
61. Koufou EE, Assimakopoulos SF, Bosgana P, de Lastic AL, Grypari IM, Georgopoulou GA, et al. Altered expression of intestinal tight junction proteins in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Biomedicines.* 2024;12(1):160, doi: 10.3390/biomedicines12010160.
62. McKenna ZJ, Fennel ZJ, Berkemeier QN, Nava RC, Amorim FT, Deyhle MR, et al. Exercise in hypobaric hypoxia increases markers of intestinal injury and symptoms of gastrointestinal distress. *Exp Physiol.* 2022;107(4):326-36, doi: 10.1113/EP090266.
63. Qiujin J, Li H, Zhou H, Zhang X, Zhang A, Xie Y, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:5164298.
64. Ralevic V. Splanchnic circulatory physiology. *Hepato-gastroenterology.* 1999;46(Suppl 2):1409-13. PMID: 10431701.
65. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092-102, doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1179.
66. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2368-74, doi: 10.1093/eurheartj/ehi389.
67. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):80-5, doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
68. Oktedalen O, Lunde OC, Opstad PK, Aabakken L, Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(4):270-4, doi: 10.3109/00365529209000073.
69. Takami M, Aoi W, Matsumoto K, Kato Y, Kobayashi Y, Kuwahata M. High-intensity exercise impairs intestinal barrier function by generating oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr.* 2024;74(2):136-40, doi: 10.3164/jcfn.23-96.
70. Freitas AKL, Silva MTB, Silva CMS, Prata MMG, Rodrigues FAP, Siqueira RJB, et al. Alanine-glutamine protects the intestinal barrier function in trained rats against the impact of acute exhaustive exercise. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(5): e9211, doi: 10.1590/1414-431x20209211.
71. Pugh JN, Ipey SG, Doran DA, Fleming SC, Morton JP, Close GL. Acute high-intensity interval running increases markers of gastrointestinal damage and permeability but not gastrointestinal symptoms. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(9): 941-47, doi: 10.1139/apnm-2016-0646.
72. Jeukendrup AE, Vet-Joop K, Sturk A, Stegen JH, Senden J, Saris WH, et al. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond).* 2000;98(1): 47-55. PMID: 10600658.
73. Silva MTB, Palheta-Junior RC, Sousa DF, Fonseca-Magalhães PA, Okoba W, Campos CPS, et al. Sodium bicarbonate treatment prevents gastric emptying delay caused by acute exercise in awake rats. *J Appl Physiol (1985).* 2014;116(9):1133-41.
74. Gill SK, Hankey J, Wright A, Marczak S, Hemming K, Allerton DM, et al. The impact of a 24-h ultra-marathon on circulatory endotoxin and cytokine profile. *Int J Sports Med.* 2015;36(8):688-95.
75. Watanabe D, Hayashi H, Kataoka Y, Hashimoto T, Ichimasa K, Miyachi H, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for non-ampullary duodenal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):774-81, doi: 10.1016/j.dld.2019.03.021.

76. Wan J, Wang X, Yang ZP, Wu KC. Systematic review with meta-analysis: chromoendoscopy *versus* white light endoscopy in detection of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2019;20(4):206-14, doi: 10.1111/1751-2980.12714.
77. Kosek MN, Lee GO, Guerrant RL, Haque R, Kang G, Ahmed T, et al. Age and sex normalization of intestinal permeability measures for the improved assessment of enteropathy in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):31-9, doi: 10.1097/MPG.0000000000001610.
78. Barboza Junior MS, Silva TM, Guerrant RL, Lima AA. Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(12):1499-504, doi: 10.1590/S0100-879X1999001200008.
79. Liverani E, Scaioli E, Digby RJ, Bellanova M, Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1017-33, doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1017.
80. Turpin W, Lee SH, Garay JAR, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, et al. Increased intestinal permeability is associated with later development of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2020;159(6):2092-2100.e5, doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.005.
81. Silveira BKS, Rocha DMUP, Martino HSD, Grancieri M, Gomes MJC, Mantovani HC, et al. Daily cashew and Brazil nut consumption modifies intestinal health in overweight women on energy-restricted intervention: a randomized controlled trial (Brazilian nuts study). *J Nutr.* 2024;154(3):962-77, doi: 10.1016/j.tjn.2023.12.022.
82. Kosek MN, MAL-ED Network Investigators. Causal pathways from enteropathogens to environmental enteropathy: findings from the MAL-ED birth cohort study. *EBioMedicine.* 2017;18:109-17, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.024.
83. Siqueira FJWS, Rodrigues FAP, Ribeiro SA, Veras HN, Ferreira FCS, Siqueira RCL, et al. Induced acute hyperglycemia modifies the barrier function of the intestinal epithelium by tissue inflammation and tight junction disruption resulting in hydroelectrolytic secretion in an animal model. *Braz J Med Biol Res.* 2024;57:e13309, doi: 10.1590/1414-431x2024e13309.
84. Yu S, Zou Y, Ma X, Wang D, Luo W, Tang Y, et al. Evolution of LC-MS/MS in clinical laboratories. *Clin Chim Acta.* 2024;555:117797, doi: 10.1016/j.cca.2024.117797.
85. Kubica P, Kot-Wasik A, Wasik A, Namiesnik J, Landowski P. Modern approach for determination of lactulose, mannitol and sucrose in human urine using HPLC-MS/MS for the studies of intestinal and upper digestive tract permeability. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;907:34-40, doi: 10.1016/j.jchromb.2012.08.031.
86. Gervasoni J, Schiattarella A, Giorgio V, Primiano A, Russo C, Tesori V, et al. Validation of an LC-MS/MS method for urinary lactulose and mannitol quantification: results in patients with irritable bowel syndrome. *Dis Markers.* 2016;2016:5340386, doi: 10.1155/2016/5340386.
87. Magalhães LMVC, Rodrigues FAP, Filho JQ, Gondim RNDG, Ribeiro SA, Rôla TBM, et al. Quantifying lactulose and mannitol using LC-MS/MS in a clinical study of children with environmental enteric disease. *Braz J Med Biol Res.* 2025;58:e14156, doi: 10.1590/1414-431x2024e14156.
88. Taylor G, Leonard A, Tang JC, Dunn R, Fraser WD, Virgilio N, et al. The effects of collagen peptides on exercise-induced gastrointestinal stress: a randomized, controlled trial. *Eur J Nutr.* 2023;62(2):1027-39.
89. Nakagawa T, Masatoshi W. LC-MS/MS in clinical diagnostics: Opportunities, technical hurdles, and implementation challenges. *Med Mass Spectr.* 2024;65-73.
90. Ulluwishewa D, Nicholls G, Henderson H, Bernstein D, Fraser K, Barnett MPG, et al. Effects of bovine whey protein on exercise-induced gut permeability in healthy adults: a randomised controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2024;124(7):2045-56, doi: 10.1007/s00421-024-05423-4.