

Terapia com Inibidor da ECA com Dosagens Relativamente Altas e Risco de Agravamento Renal na Insuficiência Cardíaca Crônica

ACE-inhibitor Therapy at Relatively High Doses and Risk of Renal Worsening in Chronic Heart Failure

De Vecchis R.¹, Di Biase G.², Ariano C.¹, Cioppa C.¹, Giasi A.¹, Ciccarelli A.², Pucciarelli A.¹, Cantatrione S.¹.

Cardiology Unit, Presidio Sanitario Intermedio "Elena d'Aosta"¹, Naples, Italy; Neurorehabilitation Unit, Casa di Cura "S.Maria del Pozzo"², Somma Vesuviana (Naples), Italy

Resumo

Fundamento: O efeito renoprotetor dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) vem sendo questionado no caso de diminuição do volume circulante efetivo, como na insuficiência cardíaca crônica direita ou biventricular.

Objetivo: Detectar os preditores clínicos de agravamento renal na população de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), caracterizado por dois tipos de regime de dosagem de inibidores da ECA.

Métodos: De acordo com um desenho de coorte retrospectiva, seguimos dois grupos de pacientes com ICC – tanto direita quanto biventricular –, todos na classe III da NYHA, tratados com inibidores da ECA (enalapril ou lisinopril), e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50%, por meio de distinção em sua dosagem de inibidor da ECA: média-baixa (≤ 10 mg por dia) ou dosagem "alta" (> 10 mg por dia) de enalapril ou lisinopril. A disfunção renal agravada (DRA) foi definida pelo aumento de Cr > 30% com relação ao segmento basal. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar os preditores da DRA entre as seguintes variáveis: os inibidores da ECA com "alta" dosagem, idade, FEVE basal, histórico de repetidas terapias intensivas com diuréticos de alça por via intravenosa (diurético intravenoso), diabetes, Cr basal, histórico de hipertensão, pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg.

Resultados: Cinquenta e sete pacientes foram recrutados, dos quais 15 foram tratados com inibidor da ECA com dosagem "alta". Durante um seguimento médio de 718 dias, a ARD ocorreu em 17 pacientes (29,8%). Apenas o inibidor da ECA com "alta" dosagem (RR: 12,4681 IC: 2,1614 - 71,9239 $p = 0,0050$) e Cr basal (RR: 1,2344 IC: 1,0414 - 1,4632 $p = 0,0157$) foi demonstrado ser preditor da DRA. Além disso, demonstrou-se que o inibidor da ECA com dosagens "altas" não previu DRA em ICC sem diurético intravenoso e ICC com diabetes.

Conclusão: Na ICC de classe III da NYHA, o inibidor da ECA com "altas" dosagens e um maior Cr basal foi preditor da DRA. A nefrotoxicidade relacionada com inibidores da ECA em "altas" dosagens foi aumentada com o diurético intravenoso, ao passo que, em pacientes com ICC com diabetes, aquela não foi detectada. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):507-516)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, ECA-inibidores, diuréticos, diabetes melito.

Abstract

Background: Renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors has been questioned in case of decreased effective circulating volume, like in right or biventricular chronic heart failure.

Objective: To detect clinical predictors of renal worsening in cardiac heart failure (CHF) patient population characterized by two types of ACE-inhibitor dosing regimens.

Methods: According to a retrospective cohort design, we followed 2 groups of patients with CHF — whether right or biventricular —, all in III NYHA class treated with ACE-inhibitors (enalapril or lisinopril), and with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50%, by distinguishing them by ACE-inhibitor dosing: average-low (≤ 10 mg per day) or "high" dose (>10 mg per day) of enalapril or lisinopril. Worsened renal failure (ARD) was defined by Cr increase >30% from baseline. Cox proportional hazards model was used to identify the predictors of ARD among the following variables: ACE-inhibitors "high" dose, age, basal LVEF, history of repeated intensive intravenous loop diuretic therapies (IV diur), diabetes, basal Cr, history of hypertension, systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg.

Results: 57 patients were recruited, of whom 15 were treated with ACE-inhibitor "high" dose. During a mean follow-up of 718 days, ARD occurred in 17 (29.8%) patients. Only ACE-inhibitor "high" dose (HR: 12.4681 C.I.: 2.1614-71.9239 $p=0.0050$) and basal Cr (HR: 1.2344 C.I.: 1.0414-1.4632 $p=0.0157$) were shown to predict ARD. Moreover, ACE-inhibitor "high" doses were shown to fail to predict ARD in both CHF without IV diur and CHF with diabetes.

Conclusion: In III NYHA class CHF, ACE-inhibitor "high" doses and a higher basal Cr predicted ARD. Nephrotoxicity related to ACE-inhibitor "high" doses was increased by IV diur, whereas it was not detected in CHF patients with diabetes. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):507-516)

Keywords: Heart Failure; Enzyme Inhibitors; Peptidyl-Dipeptidase A; Diuretics; Diabetes Mellitus.

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

Correspondência: Renato De Vecchis •

Via P. Gaurico 21- 80125 - Naples, Italy

E-mail: carmelariano@tiscali.it, r.de.vecchis@alice.it

Artigo recebido em 20/01/11; revisado recebido em 09/05/11; aceito em 07/06/11.

Introdução

O risco de toxicidade renal relacionado com inibidores da ECA constituía uma das preocupações mais comuns quando esses compostos eram introduzidos como agentes terapêuticos para a hipertensão e a insuficiência cardíaca crônica (ICC)¹⁻⁴. Essas preocupações foram posteriormente refutadas e/ou relativizadas por muitos estudos e meta-análises⁵⁻⁷, que destacaram o efeito renoprotetor dos inibidores da ECA, que é o resultado da sua propriedade indutora de redução na pressão capilar intraglomerular elevada patologicamente, conforme encontrado no diabetes ou na hipertensão primária.

É também verdade, no entanto, que a terapia combinada utilizando altas dosagens de diuréticos de alça e inibidores da ECA pode levar a consequências nocivas para a função da filtração glomerular. Esse conceito é bastante esclarecido nos dias de hoje^{2,8-11}, mas foi por muito tempo negligenciado por causa da noção predominante^{12,13} que marcou o antagonismo farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) durante a terapia diurético-intensiva, caracterizado pela provável influência favorável tanto na função renal quanto na hemodinâmica geral em pacientes com ICC, por efetivamente contrabalançar o acionamento do SRAA, que se constatou derivar consistentemente de qualquer administração de diurético com alta dosagem¹⁴. No entanto, vários estudos vêm apontando que a hipotensão, com desenvolvimento durante tratamento de descarga com diuréticos de alça intravenosos mantidos por diversos dias, pode produzir um efeito mais prejudicial na hemodinâmica renal e filtração glomerular, caso uma terapia com inibidor da ECA também seja administrada¹⁵⁻¹⁷. Esse cenário pode ser causado por uma queda muito acentuada no acionamento tônico vasoconstritor da arteríola glomerular eferente, relacionada com o inibidor da ECA com “altas” dosagens (ou seja, > 10 mg de enalapril ou dosagem equivalente de outro inibidor da ECA) e resultando em um desvio sanguíneo de capilares glomerulares em direção ao leito arteriolar eferente. Infelizmente, isso agrava as consequências hemodinâmicas da hipoperfusão renal relacionada ao diurético, causando e/ou agravando uma concomitante queda da taxa de filtração glomerular. Uma vez que a terapêutica diurética intensa é conhecida por sua capacidade de produzir um suprimento sanguíneo renal diminuído e um agravamento renal com relação ao nível sódico e depleção de volume em pacientes com ICC¹⁸⁻²⁰, a tentativa de detectar qualquer interação medicamentosa entre os inibidores da ECA e os diuréticos em nossa população de pacientes com ICC foi exatamente um dos objetivos do nosso estudo. Também se esperava que o diabetes predispusse os pacientes com ICC ao desenvolvimento de agravamento renal²¹. Por sua vez, uma terapia com inibidor da ECA é em geral concebida como um instrumento para impedir ou retardar a progressão da nefropatia diabética em pacientes com diabetes sem ICC^{22,23}. Portanto, nosso estudo foi concebido para fornecer dados adicionais sobre o efeito do inibidor da ECA em pacientes com ICC e diabetes.

De acordo com vários estudos anteriores²⁴⁻²⁶, uma maior incidência de função renal significativamente agravada tem provável ocorrência em pacientes mais velhos com ICC comparado a pacientes mais jovens, a despeito da terapia. Além disso, com base em alguns estudos^{25,26}, os pacientes

mais velhos usando inibidores da ECA podem desenvolver disfunção renal mais provavelmente do que aqueles pacientes mais velhos que não usam os inibidores. Espera-se que a gravidade da ICC expressa por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo baixa (FEVE) predisponha à insuficiência renal por causa da comprometida perfusão renal e ativação neuro-hormonal associadas. Por fim, os betabloqueadores podem apresentar efeitos benéficos na função renal devido à propriedade de induzir uma atenuação da liberação de renina associada a efeitos simpáticos²⁷, mesmo que um risco de perfusão renal reduzida ocorra por causa de seu efeito inotrópico negativo e/ou possível hipotensão concomitante também deva ser considerada.

Dessa forma, em nossa população com ICC, também investigamos a relação controversa entre esses fatores (idade avançada, função sistólica ventricular esquerda reduzida, terapia com betabloqueadores) e um possível avanço da toxicidade renal durante o uso prolongado de inibidor da ECA com diversas dosagens.

Métodos

Um estudo retrospectivo observacional da coorte foi projetado recrutando-se pacientes com ICC, todos tratados com inibidores da ECA em várias dosagens, de dois centros (N.R. CI S.M.dP e C. U. E.d'A.). Um investigador em cada instituto (RDV em E.dA e AC em CI S.M.dP) analisou os prontuários de todos os pacientes internados entre junho de 2006 e junho de 2008 nos respectivos ambulatórios. Qualquer aumento na creatinina sérica maior do que 30% do seu valor basal – medido antes do início do período de seguimento – foi definido como surgimento de disfunção renal (DRA) ou agravamento de disfunção renal. Usando um desenho de coorte, analisamos dois grupos de pacientes com ICC – seja ICC direita ou biventricular – todos incluídos na classe III da Associação Cardiológica de Nova York (NYHA) e tratados com inibidores da ECA (enalapril ou lisinopril). A subdivisão da população do estudo em dois grupos foi feita com base na dosagem programada de inibidor da ECA: média-baixa (≤ 10 mg por dia) ou dosagem “alta” (ou seja, > 10 mg por dia), de enalapril ou lisinopril. Um paciente foi recrutado ao apresentar um histórico de ICC com quadro clínico estável na inclusão na classe III da NYHA, em conjunto com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo ecocardiográfica (FEVE) < 50% somada à presença documentada de inibidores da ECA em sua terapia. Os critérios de exclusão foram o infarto do miocárdio em 30 dias, síncope relacionada com arritmia, cirurgia cardíaca de maior porte, angina instável, hipertensão incontrolável, *cor pulmonar*, doença neurológica grave ou doença cerebrovascular, suspeita de estenose da artéria renal, insuficiência renal avançada (ou seja, creatinina sérica > 2,2 mg/dL na linha de base) e provável falta de adesão (por exemplo, alcoolismo, dependência de drogas).

Visitas de acompanhamento, conforme geralmente realizadas em duas instituições envolvidas em nossa pesquisa, e verificadas por nossa análise retrospectiva, incluíram o histórico do paciente, exame físico, avaliação do uso de medicamentos, avaliação de efeitos adversos, alterações na dosagem medicamentosa, coleta de dados laboratoriais e

ecocardiográficos. Em especial, o estudo com ecodoppler das flutuações da veia cava no final da expiração e no final da inspiração¹¹ foi periodicamente realizado em todos os pacientes seguidos com ICC de classe III da NYHA, em conformidade com a prática habitual, de forma a alcançar uma avaliação aproximada útil do estado hemodinâmico do paciente e para monitorar o seu volume circulante efetivo. Além disso, com relação aos dois grupos, definimos, com base na dosagem do inibidor da ECA, que qualquer mudança possível na dosagem original prescrita de um para o outro grupo não deveria ser considerada pela análise estatística final (de acordo com o princípio da análise de “intenção de tratar”).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software EPI INFO (versão 3.3 para Windows, do Centro de Prevenção e Controle de Doenças de Atlanta, EUA). As variáveis categóricas foram analisadas por teste Qui-quadrado e exato de Fisher, ao passo que as variáveis contínuas foram comparadas por meio do uso do teste ANOVA de um fator ou do teste de Mann-Whitney para distribuições assimétricas.

O risco cumulativo foi estimado com a análise de Kaplan-Meier. Foram construídas curvas do estimador de Kaplan-Meier e o teste de log-rank foi utilizado para comparar o risco relativo de DRA entre o inibidor da ECA nos grupos com dosagens alta e baixa. Um modelo de risco proporcional de Cox multivariado foi então ajustado, assumindo a DRA (ou seja, um aumento na creatinina sérica > 30% a partir do nível encontrado na inclusão) como desfecho (variável censurada). As variáveis que entraram no modelo de Cox foram: assunção de uma dosagem diária oral de inibidores da ECA (enalapril ou lisinopril) > 10 mg, idade (variável contínua), idade < 75 anos, histórico de um ou mais cursos de terapia diurética intravenosa intensiva, diabetes, FEVE basal (variável contínua) e valores de creatinina sérica basais (variável contínua). Os resultados da análise de regressão de riscos proporcionais de Cox produziram estimativas de riscos por meses (riscos) da DRA, com e sem a administração de dosagens > 10 mg por dia de enalapril ou lisinopril, ao longo do tempo desde a inclusão. Com base nessas estimativas, foram computados os riscos cumulativos em horizontes tratamento entre um e três anos, e com assunção do inibidor da ECA variando de 2,5 a 30 mg por dia após a inclusão.

Construímos também uma série de tabelas de contingência de 2X2, que tiveram como objetivo identificar todas as interações potenciais envolvendo um regime de inibidor da ECA com alta dosagem. Os pacientes que não possuíam os dados para qualquer uma das variáveis indicadas acima foram excluídos da análise.

Resultados

Identificamos e analisamos retrospectivamente os prontuários dos 112 pacientes consecutivos diagnosticados com ICC direita ou biventricular, todos estavelmente incluídos na classe III da NYHA, bem como aqueles caracterizados por constatações ecocardiográficas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50% (medido pelo método de Simpson). Entre eles, aqueles tratados com inibidores da ECA e que preencheram os

critérios mencionadas acima para inclusão no estudo somaram 57 (51%), 15 dos quais eram tratados com enalapril ou lisinopril com dosagem diária > 10 mg.

Durante um seguimento médio de 718 dias, a DRA ocorreu em 17 (29,8%) dos pacientes. Mais especificamente, durante um seguimento médio de 738 dias, 6 (14,3%) dos 42 pacientes no grupo com baixa dosagem de inibidor da ECA (≤ 10 mg por dia de enalapril ou lisinopril) desenvolveram DRA de acordo com a definição do estudo em comparação com 11 (73,3%) dos 15 pacientes pertencentes ao grupo com alta dosagem com inibidor da ECA (> 10 mg por dia de enalapril ou lisinopril) durante um seguimento médio de 698 dias – p (teste exato de Fisher) = 0,0001.

Não ocorreram óbitos na coorte de pacientes com ICC recrutada ao longo do seguimento por dois anos. Doze hospitalizações foram observadas, nove delas envolvendo pacientes (seis no total) pertencentes ao grupo com alta dosagem de inibidor da ECA; ao passo que três hospitalizações no grupo com inibidor da ECA com baixa dosagem foram distribuídas entre dois pacientes. Todas as hospitalizações foram o resultado da necessidade de revisar a terapia programada em razão da ocorrência de um agravamento mal tolerado dos sinais e/ou sintomas de insuficiência cardíaca, tais como o aumento do edema periférico ou dispneia exacerbada.

A transição para o regime de dosagem baixa de inibidor da ECA ocorreu em 2/15 (13,3%) dos pacientes com ICC originalmente indicados para o grupo com alta dosagem de inibidor da ECA. A alteração oposta para o grupo com alta dosagem de inibidor da ECA envolveu 3/42 pacientes (7% dos pacientes inicialmente tratados com uma dosagem baixa de inibidor da ECA).

A distribuição de sexo e idade e as características hematológicas e clínicas basais dos dois grupos (grupos com dosagem baixa e alta de inibidor da ECA) são apresentadas na tabela 1. O teste ANOVA de um fator foi aplicado para comparar as variáveis contínuas e os testes χ^2 (Qui-quadrado) ou exato de Fisher foram empregados para comparação das variáveis dicotômicas.

Utilizando a análise de regressão de riscos proporcionais de Cox, os preditores univariados significativos da função renal diminuída foram o tratamento com inibidor da ECA com alta dosagem, a terapia com diurético de alça intravenosa intensiva (um ou mais cursos de infusão), idade (variável contínua) e idade inferior a 75 anos (Tabela 2).

Os resultados da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox, utilizando a ocorrência de DRA durante o seguimento como um desfecho (variável censurada), são apresentados na tabela 3. Após o controle de todas as outras variáveis, apenas o tratamento com inibidor da ECA com alta dosagem (razão de risco: IC de 12,4681: 2,1614 a 71,9239 p = 0,0050) e creatinina sérica basal (relação de risco: 1,2344, IC: 1,0414 a 1,4632, p = 0,0157) foram demonstrados estar associados com um maior risco de função renal diminuída durante o período de seguimento. Com base na estimativa da curva de Kaplan-Meier, o hazard ratio (HR) para o desenvolvimento de diminuição da função renal foi 8,1803 (log rank p < 0,0001) no grupo da dose inibidor da ECA elevado em comparação com inibidor da ECA grupo de dose baixa (Fig. 1).

Com relação à interação dos testes por tabelas de contingência 2x2 para avaliar a modificação do efeito, encontramos uma significativa interação positiva entre a terapia com inibidor da ECA com alta dosagem e a terapia com diuréticos de alça intensiva: pacientes sendo administrados com enalapril ou lisinopril em altas dosagens (mais do que 10 mg e 30 mg por dia), somado à administração de diurético de laço intravenosa apresentaram um risco aumentado de disfunção renal em comparação com pacientes do mesmo grupo com alta dosagem de Inibidor da ECA que não haviam

sido submetidos a esse tipo de tratamento combinado ($p = 0,0862$) (Figura 2). Ademais, em pacientes com ICC sem diabetes pertencente ao grupo com alta dosagem de Inibidor da ECA, uma associação foi observada entre o uso de inibidor da ECA com altas dosagens e o aumento do risco de deterioração renal, mas essa associação não era observada em pacientes com ICC do mesmo grupo com alta dosagem de Inibidor da ECA se eles sofriam de diabetes ($p = 0,0077$) (Figura 3). Dessa forma, tanto a terapia intravenosa intensiva com diuréticos de alça quanto o diabetes foram identificados

Tabela 1 – Características hematoquímicas e clínicas basais de pacientes com ICC que tinham sido indicados à terapia com alta e baixa dosagem de Inibidor da ECA. As comparações foram realizadas utilizando o teste ANOVA de um fator para variáveis contínuas e os testes Qui-quadrado ou exato

Variável	Grupo com baixa dosagem de Inibidor da ECA (n = 42)	Grupo com alta dosagem de Inibidor da ECA (n = 15)	Valor de p
Creatinina basal (mg/dL)	1,4 ± 0,3	1,25 ± 0,4	0,135
Fração de ejeção basal (%)	39 ± 5	41 ± 5	0,189
Idade	74,6 ± 3	72,2 ± 4	0,018
Sexo (% de homens)	27(64%)	10(67%)	0,881
Terapia diurética intravenosa intensiva (um ou mais cursos)	10(23%)	10(67%)	0,0075
Histórico de hipertensão (%)	16(38%)	6(40%)	0,858
Diabete (%)	6(14,3%)	6(40%)	0,084
PAS < 100 mmHg (%)	3(7%)	1(6,6%)	0,4539

ECA - enzima conversora de angiotensina.

Tabela 2 - Preditores univariados da diminuição da função renal na população com ICC do estudo

Variável clínica	Relação de Risco	IC de 95%	p
Alta dosagem de inibidor da ECA	8,6809	3,1764 - 23,7241	<0,0001
Diuréticos intravenosos intensivos (um ou mais cursos de infusão)	3,2847	1,2512 - 8,6227	0,0163
Diabete	2,1937	0,8146 - 5,9072	0,1220
Idade < 75 anos	3,1439	1,1925 - 8,2887	0,0212
Idade (variável contínua)	0,8647	0,7727 - 0,9675	0,0117
Creatinina sérica basal (mg/dl)	1,0697	0,9395 - 1,2180	0,3114
% de FEVE	0,9943	0,9022 - 1,0958	0,9091

ECA - enzima conversora de angiotensina; .FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 3 - Preditores multivariados da diminuição da função renal na população com ICC do estudo

Covariável	b	SE	p	Exp(b)	IC de 95% de Exp(b)
Alta dosagem de inibidor da ECA	2,5232	0,8987	0,0050	12,4681	2,1614 a 71,9239
Idade (variável contínua)	0,003006	0,09106	0,9737	1,0030	0,8398 a 1,1979
Idade < 75 anos	0,4766	0,8819	0,5889	1,6106	0,2885 a 8,9912
Creatinina sérica basal (mg/l)	0,2106	0,08720	0,0157	1,2344	1,0414 a 1,4632
Diabete	0,3119	0,6839	0,6483	1,3661	0,3600 a 5,1837
Diuréticos intravenosos intensivos (um ou mais cursos de infusão)	0,1556	0,7235	0,8297	1,1684	0,2850 a 4,7896
% de FEVE	-0,1295	0,07119	0,0689	0,8785	0,7647 a 1,0094

ECA - enzima conversora de angiotensina; .FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

como modificadores efetivos da relação entre o inibidor da ECA com alta dosagem e a DRA em pacientes com ICC.

Discussão

Os resultados do nosso estudo mostraram algumas diferenças significativas quando comparados com aqueles obtidos por estudos anteriores^{28,29} com relação à possível associação entre uma terapia com inibidor da ECA e o desenvolvimento de disfunção crônica renal. A discrepância encontrada ao se comparar os nossos resultados com aqueles obtidos por essas pesquisas pode ser causada por mais de um fator.

Em primeiro lugar, em nosso estudo, optamos por um aumento na creatinina sérica > 30% com relação ao segmento basal como critério para definir o dano renal, que é um corte mais sensível comparado com aqueles adotados por outros autores em outros lugares.

Em vez disso, o estudo de ELITE²⁸ e o estudo de Knight e cols.²⁹ definiram a deterioração renal como um aumento na creatinina sérica, respectivamente, de > 0,3 e $\geq 0,5$ mg/dL com relação ao valor basal. Destarte, com base no critério de inclusão menos restritivo que adotamos, uma maior incidência de disfunção renal agravada era esperada em nosso estudo. Outra questão deve ser considerada no tocante

à composição diferente de nosso relato de caso: de fato, os pacientes com ICC incluídos em nosso estudo apresentaram um consistentemente alto envolvimento das câmaras cardíacas direitas e, conseqüentemente, apresentavam um maior risco de disfunção renal, por causa da congestão venosa renal quando comparados aos pacientes incluídos nos estudos anteriores, a maioria dos quais sofriam de insuficiência apenas do ventrículo esquerdo, ou seja, um tipo de insuficiência cardíaca menos propenso ao desenvolvimento de disfunção renal, tanto espontânea quanto iatrogênica. A questão de saber se os inibidores da ECA tinham de ser tratados com maior cautela e se os pacientes com ICC com insuficiência cardíaca direita ou biventricular descompensada tinham de receber menores dosagens quando comparados àqueles com insuficiência apenas do ventrículo esquerdo não recebeu até agora a consideração e atenção devidas. De fato, em nossa opinião, a congestão venosa renal, que está presente apenas nos pacientes com insuficiência cardíaca somente no ventrículo direito, conforme caracterizado pela hipertensão venosa sistêmica, não tem nenhum benefício com altas dosagens de medicamentos vasodilatadores tais como o inibidor da ECA. Nesse grupo de pacientes, a descongestão farmacológica alcançada por meio de diuréticos de alça deve ser associada com uma política terapêutica voltada para preservar a filtração glomerular utilizando agentes

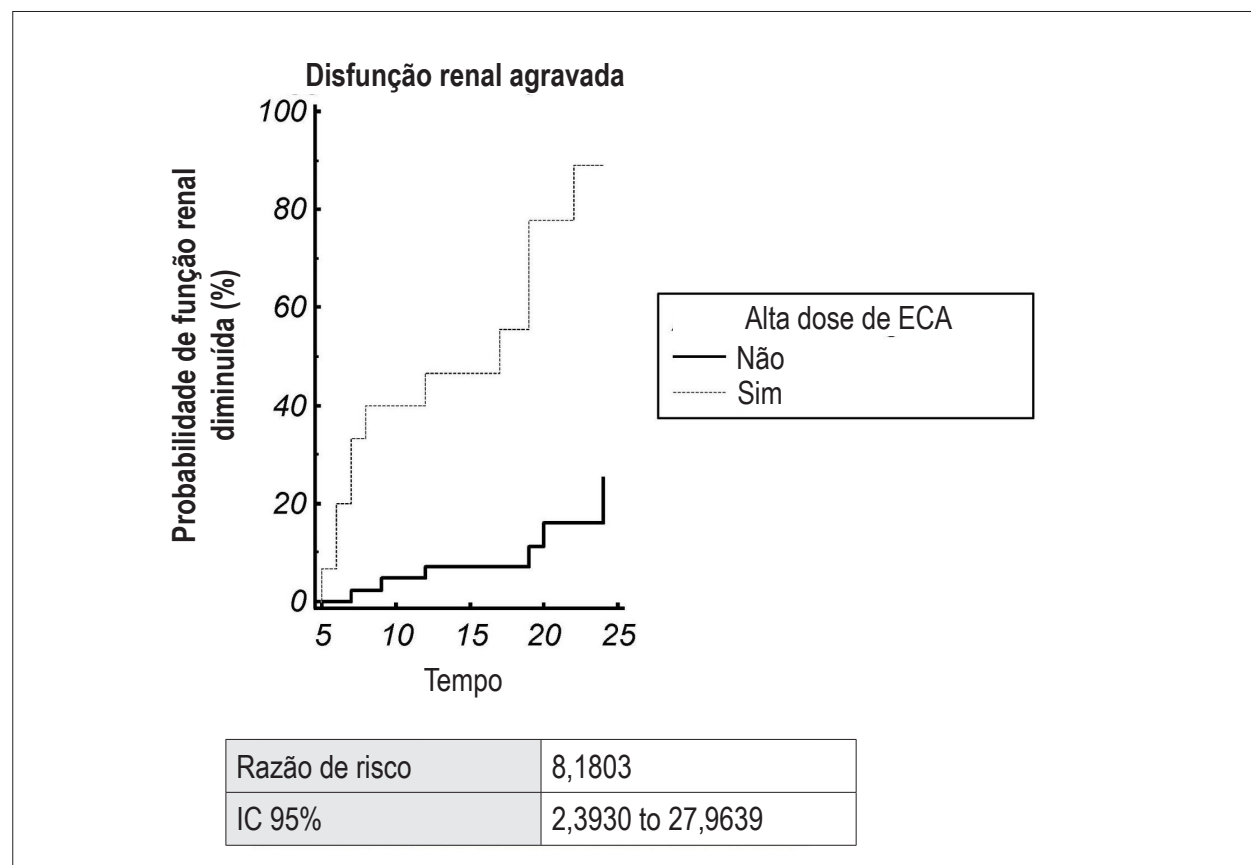


Fig. 1 – Curva Kaplan-Meier para a probabilidade de desenvolvimento de função renal diminuída durante o período de seguimento. A razão de risco (RR) para o desenvolvimento de função renal foi de 8.1803 (teste de log rank $p < 0,0001$) no grupo de alta dosagem de ECA comparado com o grupo de baixa dosagem de ECA.

osmóticos³⁰⁻³³, de forma a manter uma taxa de enchimento adequada e recuperar o fluido do espaço extravascular sem induzir qualquer queda na filtração glomerular relacionada à depleção intravascular.

Cabe ressaltar também o nosso conceito de alta e baixa dosagem de inibidor da ECA, chamando atenção para o fato de que isso deve ser interpretado de acordo com um significado não absoluto. Na verdade, os pacientes com ICC já tratados com medicamentos capazes de mitigar a ativação de SRAA, tais como os betabloqueadores, antagonistas do receptor da aldosterona ou baixas dosagens de digoxina, mesmo uma dosagem de 20 mg por dia de enalapril ou lisinopril, poderia ser rotulada como “alta”, especialmente no caso em que a simulação de hipertensão ou SRAA estejam faltando. Este é o exato caso dos pacientes com ICC com quadro hemodinâmico e clínico, apresentando uma boa resposta à terapia e mantidos em repouso. Além disso, o

tratamento habitual de pacientes com ICC classificados na classe III da NYHA, como aqueles considerados em nosso estudo, incluiu principalmente antagonistas do receptor da aldosterona, cuja capacidade de melhora da sobrevida nesse cenário clínico foi comprovada³⁴. Dessa forma, para evitar a hipercalemia e a acidose e arritmias associadas, as dosagens do inibidor da ECA devem ser reduzidas quando associadas à administração de qualquer antagonista do receptor da aldosterona; assim, mesmo uma dosagem diária de 20 mg de enalapril ou lisinopril poderia ser definida como “alta” quando considerada nesse quadro clínico e farmacológico em especial.

Ao comparar as características basais dos dois grupos (o com “alta” dosagem do inibidor da ECA versus o com “baixa” dosagem do inibidor da ECA) uma distribuição desigual das abordagens etárias e farmacológicas torna-se evidente. Essas diferenças basais, referentes ao desenho

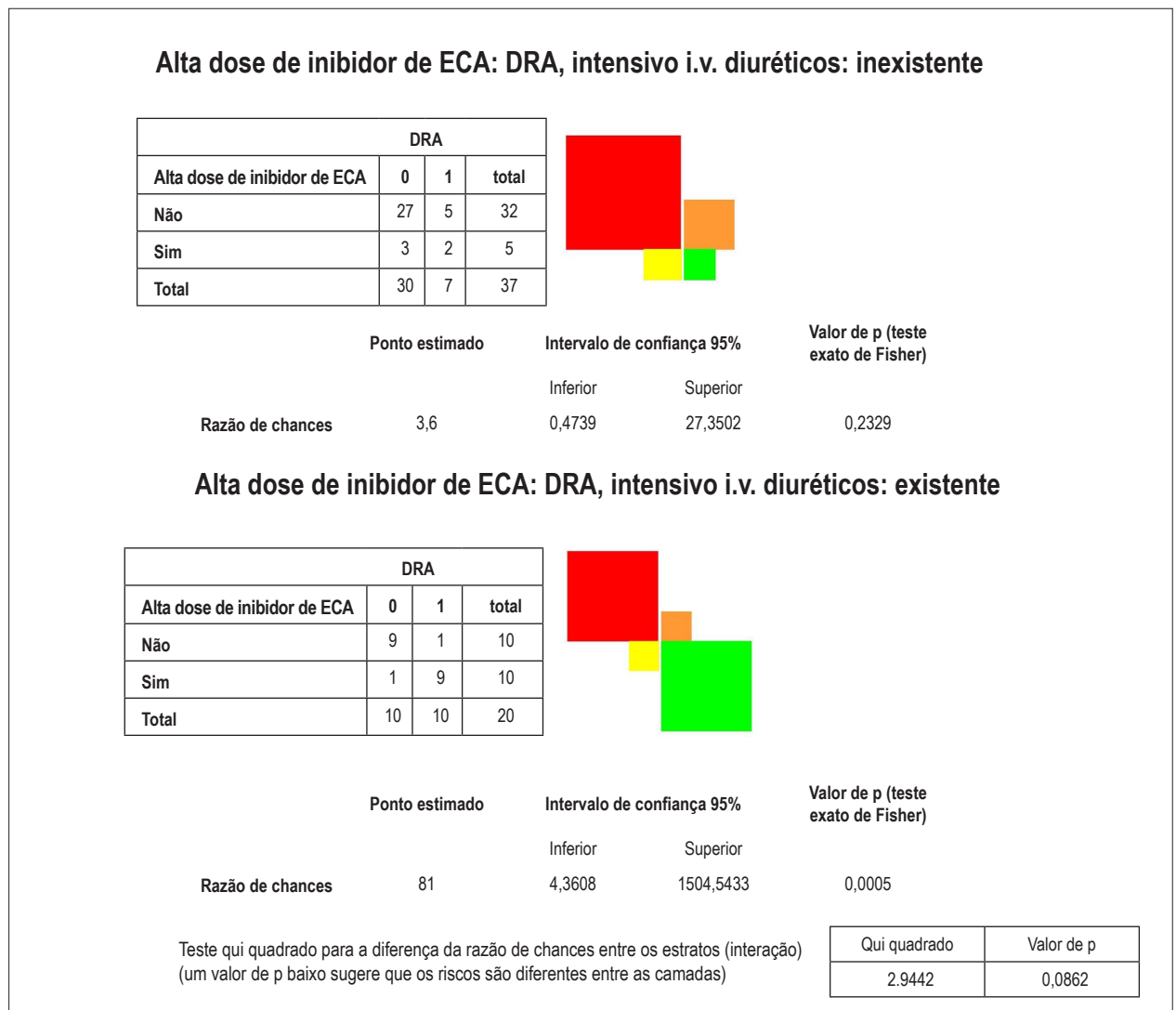


Fig 2 – Não: administração de enalapril ou lisinopril < 10 mg ao dia; Sim: presença de alta dose de inibidor de ECA (>10 mg de enalapril ou lisinopril por dia); 0: nenhuma evidência de disfunção agravada (DRA); 1: presença de DRA.

Artigo Original

observacional do estudo, influenciam os resultados da análise univariada de regressão de riscos proporcionais de Cox. Na verdade, alguns preditores de disfunção renal agravada desenvolvidos ao longo do seguimento, conforme detectados pela análise univariada de Cox, podem representar um simples reflexo da distribuição heterogênea dos esquemas etários e farmacológicos do segmento basal entre os dois grupos. Por exemplo, de acordo com a análise univariada (Tabela 2), a administração intensiva de diuréticos de alça está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de dano renal durante o seguimento, mas essa associação pode ser simplesmente causada por um viés de seleção em nosso estudo proveniente de um uso mais frequente de altas dosagens do inibidor da ECA em pacientes submetidos a regime de diuréticos de alça intravenosos (Tabela 1). Um viés de seleção também explica a constatação univariada de menor incidência do agravamento renal em pacientes com mais de 75 anos: na verdade, os pacientes que tomaram

altas dosagens do inibidor da ECA apresentaram uma idade significativamente menor em comparação com o grupo com baixa dosagem do Inibidor da ECA (Tabela 1).

Além disso, outra questão que deve ser discutida é aquela tocante aos estudos³⁵⁻³⁷ que trataram do problema da dosagem da terapia com inibidor da ECA em pacientes com ICC, tendo sido as coortes incluídas caracterizadas consistentemente pela seleção preliminar da população do estudo, voltadas a excluir qualquer paciente com ICC com disfunção renal observável no segmento basal, de acordo com critérios de inclusão que talvez tenham sido muito fechados. Dessa forma, houve a seleção de um tipo de pacientes que mais provavelmente não sentiriam os efeitos do inibidor da ECA com altas dosagens que, no entanto, acreditava-se ser capaz de provocar alterações renais prejudiciais apenas em pacientes com ICC que já sofriam de disfunção renal. Pelo contrário, no nosso desenho de estudo, não indicamos a necessidade de excluir os pacientes com ICC

Alta dose de inibidor de ECA: DRA, diabete: inexistente

		DRA		
Alta dose de inibidor de ECA	0	1	total	
0	33	3	36	
1	1	8	9	
Total	34	11	45	

	Ponto estimado	Intervalo de confiança 95%		Valor de p (teste exato de Fisher)
		Inferior	Superior	
Razão de chances	88,0000	8,0522	961,7232	0,000006

Alta dose de inibidor de ECA: DRA, diabete: existente

		DRA		
Alta dose de inibidor de ECA	0	1	total	
0	3	3	6	
1	3	3	6	
Total	6	6	12	

	Ponto estimado	Intervalo de confiança 95%		Valor de p (teste exato de Fisher)
		Inferior	Superior	
Razão de chances	1,0000	0,1040	9,6139	0,7164

Teste qui quadrado para a diferença da razão de chances entre os estratos (interação)
(um valor de p baixo sugere que os riscos são diferentes entre as camadas)

Qui quadrado	Valor de p
7,1037	0,0077

Fig 3 – Não: administração de enalapril ou lisinopril < 10 mg ao dia; Sim: presença de alta dose de inibidor de ECA (>10 mg de enalapril ou lisinopril por dia); 0: nenhuma evidência de disfunção agravada (DRA); 1: presença de DRA.

que sofressem de disfunção renal crônica leve a moderada na sua inclusão – considerando que sua creatinina sérica não era superior ao corte de 2,2 mg/dL –, o que estava em visível conflito com os critérios³⁶ adotados na maioria dos estudos que tratavam da comparação entre altas e baixas dosagens do inibidor da ECA no quadro clínico da ICC.

Até onde sabemos, as dosagens mais elevadas do inibidor da ECA nunca foram associadas à gênese de dano renal progressivo; pelo contrário, um potencial de toxicidade renal dos inibidores da ECA em pacientes com ICC, sem distinção de dosagens, é destacado por um estudo de Knight e cols.²⁹, no qual o inibidor da ECA enalapril é associado a um aumento de 33% no risco de desenvolvimento de agravamento renal ao longo de um seguimento de dois anos, utilizando um modelo univariado de Cox.

Em nosso estudo, por meio da regressão multivariada proporcional de Cox, a creatinina sérica basal também foi identificada como um preditor de deterioração renal. Ou seja, o risco no decorrer do tempo foi calculado para um aumento de 23,4% por mg/dL relativo ao aumento da creatinina sérica (Tabela 3). Esse achado nos leva a inferir que uma creatinina sérica basal elevada é um marcador de risco aumentado de insuficiência renal durante o seguimento subsequente e, talvez, que ela própria propicie um desfecho renal desfavorável, de maneira independente da terapia. Além disso, essa observação está em acordo com outros relatos da literatura³⁸.

Em nosso estudo, utilizando-se tabelas de contingência 2x2, descobrimos que o inibidor da ECA com “alta” dosagem não aumentou o risco de deterioração renal em pacientes com ICC com diabetes, conquanto aumentasse o risco de insuficiência renal associada a diuréticos nos pacientes com ICC (Figuras 2 e 3). Em outras palavras, no grupo com “alta” dosagem de inibidor da ECA, constatou-se que o efeito da inibição da ACE máxima como um fator de risco para o agravamento da função renal em pacientes com ICC era mitigado em pacientes com ICC com diabetes comparado àqueles sem diabetes (Figura 3), provavelmente por causa do inibidor da ECA em geral exercer um efeito renoprotetor muito importante em todos os pacientes diabéticos, incluindo os pacientes diabéticos com ICC. Esse achado é corroborado por muitos estudos, demonstrando o efeito protetor renal da inibição da ECA em pacientes com diabetes^{5,21,22}. Além disso, em nosso estudo, a terapia diurética intravenosa intensiva foi considerada um preditor univariado, e não um preditor multivariado, do desenvolvimento de insuficiência renal, um efeito que se constatou mais marcante no grupo com “alta” dosagem de inibidor da ECA. A relação entre a terapia de descarga com diuréticos de alça e a disfunção renal é frequentemente reportada na literatura, mas os resultados deste estudo, baseados em um pequeno relato de caso, apenas confirmam parcialmente esse risco, uma vez que nossa análise multivariada não identificou que o tratamento intensivo de descarga de diuréticos era um preditor significativo de agravamento renal em nossa população de pacientes com ICC. Por sua vez, o efeito negativo sobre a função renal de diuréticos de alça administrados por via intravenosa, conforme apontado por alguns autores^{9,18-20}, também poderia ser potencialmente explicado pelo viés de

seleção¹⁴. Em outras palavras, os pacientes com ICC com quadros clínicos mais graves por si e com um maior risco de insuficiência cardíaca e renal podem ter apresentado uma probabilidade maior de receber tratamentos infusionais repetidos com diuréticos de alça intravenosos.

Limitações do estudo

O estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas. A limitação mais importante é a de que esse estudo se baseia em um desenho retrospectivo (“estudo de coorte retrospectivo”), o que não nos permite acompanhar o histórico natural de agravamento da função renal após o seu desenvolvimento e as subsequentes alterações na dosagem do inibidor da ECA. Assim, seria necessária uma validação adicional por um ensaio randomizado específico e controlado. Também não possuímos uma avaliação direta da função renal, tal como a taxa de filtração glomerular. No entanto, na maioria dos quadros clínicos, a creatinina sérica ainda é a medida indireta usual da função renal. Outra limitação é a de que houve algumas variações na dosagem do inibidor da ECA durante o seguimento nos grupos com alta e baixa dosagem. Essas mudanças indicaram que poucos pacientes (2/15, equivalendo a 13,3% dos pacientes originalmente dispostos no grupo com alta dosagem) estavam sendo submetidos a uma redução na dosagem única diária, de modo a passar do grupo com alta para o com baixa dosagem. Embora mais raramente (3/42 pacientes, 7%), a mudança inversa, ou seja, a transição do grupo com baixa dosagem de inibidor da ECA para com alta dosagem também foi demonstrada. A contagem dos casos de alteração na dosagem original foi realizada, ao passo que nenhuma dessas mudanças agrupamento relativo ao inibidor da ECA foi considerada pela análise estatística final, de acordo com o princípio da intenção de tratar. Portanto, demonstrou-se que os pacientes com ICC que alteraram a dosagem original de inibidor da ECA foram analisados como pertencentes ao regime de Inibidor da ECA alto ou baixo, conforme atribuído na inclusão. Por fim, a medida aproximada do estado volêmico que consiste na estimativa ecográfica das alterações respiratórias nos diâmetros da cava talvez possa ter influenciado o viés de nossos resultados ao por detectar no tempo devido qualquer queda no volume circulante efetivo de sangue não tão acentuado quanto o identificado na ultrassonografia. É sabido que o retorno venoso e a pré-carga cardíaca, relacionados com o volume intravascular mesmo moderadamente comprometido, são capazes de levar à vasoconstrição esplâncnica reflexa³⁹, dessa forma reduzindo o fluxo renal e a taxa de filtração glomerular em pacientes com ICC, em especial na presença de congestão esplâncnica e venosa renal⁴⁰. Em vez disso, a avaliação direta da condição volêmica por monitoramento de pressão venosa central invasivo durante os períodos de instabilidade hemodinâmica⁸ talvez nos permitisse modular de uma melhor forma as dosagens do inibidor da ECA, reduzindo ou interrompendo-os na presença de depleção de volume diagnosticada no devido tempo. Dessa forma, um monitoramento mal conduzido da condição volêmica – por ecografia da veia cava – mais do que o uso de altas dosagens de inibidor da ECA deve ter levado a uma terapia com inibidor da ECA e diuréticos mensurada erroneamente a maior, dessa forma propiciando

Artigo Original

uma transição da condição inicial de sobrecarga cardíaca para um estado hipovolêmico relativo, induzindo uma insidiosa lesão renotubular subaguda⁸.

Conclusões

Apesar da de uma bem documentada redução na taxa de mortalidade causada pelo uso do inibidor da ECA em pacientes com ICC, nosso estudo destaca que as altas dosagens de inibidor da ECA aumentam o risco de comprometimento de filtração glomerular nesses pacientes, conforme avaliado pelo aumento do nível de creatinina sérica. Além disso, mesmo um nível de creatinina sérica mais alta na admissão foi mostrado ter associação com um risco aumentado de agravamento renal durante o período de seguimento de dois anos. O risco “nefrotóxico” relacionado com o inibidor da ECA com “altas” dosagens é significativamente maior em pacientes com ICC de qualquer idade concomitantemente prescritos com regimes intensivos com diuréticos de alça intravenosos. Dessa forma, aos pacientes com ICC avançada não deve ser negado o benefício associado aos inibidores da ECA, mas deve haver um acompanhamento clínico atento da função renal, em especial no caso em que qualquer terapia intensiva com diuréticos seja planejada para aliviar os sintomas ou sinais de retenção de fluidos acentuada.

Referências

1. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):346-54.
2. Cleland JG, Gillen G, Dargie HJ. The effects of frusemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J.* 1988;9(2):132-41.
3. Devoy MA, Tomson CR, Edmunds ME, Feehally J, Walls J. Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med.* 1992;232(6):493-8.
4. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB Jr, Kohn RM, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J.* 1996;131(2):350-5.
5. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996;156(3):286-9.
6. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127(5):337-45.
7. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000;160(5):685-93.
8. MacFadyen RJ, Ng Kam Chuen MJ, Davis RC. Loop diuretic therapy in left ventricular systolic dysfunction: has familiarity bred contempt for a critical but potentially nephrotoxic cardio renal therapy? *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):649-52.
9. Brandimarte F, Mureddu GF, Boccanelli A, Cacciatore G, Brandimarte C, Fedele F, et al. Diuretic therapy in heart failure: current controversies and new approaches for fluid removal. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(8):563-70.

Por sua vez, a terapia com inibidores da ECA, mesmo quando administrada com altas dosagens, parece reduzir o risco de insuficiência renal relacionada ao diabetes.

Esses resultados podem ser utilizados para implantar as diretrizes de tratamento para o acompanhamento da terapia com inibidor da ECA em pacientes com ICC e eles também podem fornecer valiosas contribuições para uma investigação mais aprofundada sobre alguns mecanismos fisiopatológicos e renoprotetores ainda não bem compreendidos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

10. De Vecchis R, Ciccarelli A, Pucciarelli A. Unloading therapy by intravenous diuretic in chronic heart failure: a double-edged weapon? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010; 11(8):571-4.
11. Cioffi G, Tarantini L, Pulignano G, Del Sindaco D, De Feo S, Opasich C, et al. Prevalence, predictors and prognostic value of acute impairment in renal function during intensive unloading therapy in a community population hospitalized for decompensated heart failure *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(6):419-27.
12. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure *Clin Sci (Lond).* 1980;59(6):443-9.
13. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Friedman PA, Souney PF, Rayment CM, et al. Factors affecting potassium balance during frusemide administration. *Clin Sci (Lond).* 1984;67(2):195-203.
14. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation.* 2008;117(7):975-83.
15. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaître V, Kleinknecht D, et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(2):100-4.
16. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, Mankus RA, Yokokawa K. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol.* 1994;42(3):170-4.
17. Wynckel A, Ebikili B, Melin JP, Randoux C, Lavaud S, Chanard J. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors *Am J Hypertens.* 1998;11(9):1080-6.
18. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1759-64.
19. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.*

20. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology*. 2009;113(1):12-9.
21. Stein G, Fünfstück R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2004;56(3):289-303.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-62.
23. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-33.
24. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int*. 1997;51(4):1196-204.
25. Schwartz D, Kornowski R, Schwartz IF, Dotan I, Weinreb B, Averbuch M, et al. Prediction of renal impairment in elderly patients with congestive heart failure treated with captopril. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996;10(1):75-9.
26. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtara H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet*. 1998;352(9121):13-6.
27. Barone FC, Nelson AH, Ohlstein EH, Willette RN, Sealey JE, Laragh JH, et al. Chronic carvedilol reduces mortality and renal damage in hypertensive stroke-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;279(2):948-55.
28. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas J, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349(9054):747-52.
29. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 1):849-55.
30. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1997-2003.
31. Issa VS, Bacal F, Mangini S, Carneiro RM, Azevedo CH, Chizzola PR, et al. Hypertonic saline solution for renal failure prevention in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):251-5.
32. De Vecchis R, Ciccarelli A, Ariano C, Pucciarelli A, Cioppa C, Giasi A, et al. Renoprotective effect of small volumes of hypertonic saline solution in chronic heart failure patients with marked fluid retention: results of a case-control study. *Herz*. 2011;36(1):12-7.
33. Redfors B, Swärd K, Sellgren J, Ricksten SE. Effects of mannitol alone and mannitol plus furosemide on renal oxygen consumption, blood flow and glomerular filtration after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):115-22.
34. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
35. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21(23):1967-78.
36. Roffman DS. High-versus low-dose ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Ann Pharmacother*. 2004;38(5):831-8.
37. Thomas S, Geltman E. What is the optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose in heart failure? *Congest Heart Fail*. 2006;12(4):213-8.
38. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004;147(2):331-8.
39. Abboud FM, Eckberg DL, Johannsen UJ, Mark AL. Carotid and cardiopulmonary baroreceptor control of splanchnic and forearm vascular resistance during venous pooling in man. *J Physiol*. 1979;286:173-84.
40. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart*. 2010;96(4):255-60.