

Hipotensão Arterial e Disfunção Renal: Meus Fantasmas na Insuficiência Cardíaca

Hypotension and Renal Dysfunction: The Ghosts of Heart Failure

Humberto Villacorta Junior e Aline Sterque Villacorta

Universidade Federal Fluminense - Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ – Brasil

Hipotensão arterial, bradicardia e disfunção renal como obstáculos ao tratamento da insuficiência cardíaca

“Podemos facilmente perdoar uma criança que tem medo do escuro; a real tragédia da vida é quando os homens têm medo da luz.”

Platão

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença crônica, de elevada morbimortalidade e alto custo. O tratamento da IC por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) está bem determinado e consta em Diretrizes Médicas. No entanto, inúmeras situações podem limitar o tratamento, fazendo com que o médico não consiga aplicar as recomendações de Diretrizes. Alguns pacientes graves podem não tolerar os medicamentos ou as doses recomendadas; outros podem apresentar efeitos colaterais. Em alguns casos, no entanto, observa-se um excesso de cautela, deixando-se de prescrever o tratamento preconizado, temendo complicações. O objetivo deste artigo é desmistificar, com base na literatura, algumas situações que podem impedir que o tratamento medicamentoso otimizado seja oferecido ao paciente com IC.

Os dois principais efeitos colaterais que podem funcionar como obstáculos ao tratamento da IC são a hipotensão arterial e a piora da função renal. Além desses, comentaremos sobre a bradicardia e a hipercalemia.

Hipotensão Arterial

O principal fator limitante no tratamento da IC é a falta de entendimento do conceito de hipotensão arterial nesse cenário. Pacientes com IC por disfunção sistólica de VE, em classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA), quando adequadamente medicados, costumam apresentar níveis de pressão arterial (PA) sistólica tão “baixos”

Palavras-chave

Hipotensão; Pressão Arterial; Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Renal.

Correspondência: Humberto Villacorta Junior •

Rua Sacopã, 173 Apto 502. CEP 22471-180, Lagoa, RJ – Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br, huvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 03/01/2017, revisado em 29/03/2017, aceito em 17/04/2017

quanto 90 mmHg, sem apresentar sintomas. Em alguns casos, de etiologia não isquêmica, até 80 mmHg de pressão sistólica pode ser tolerado. Um paciente desse tipo, quando se apresenta com PA “normal”, 120x80 mmHg, pode estar submedicado, embora esses parâmetros possam mudar, nos casos de cardiopatia hipertensiva. Portanto, para o diagnóstico de hipotensão arterial nesses casos, não podemos nos basear apenas no valor absoluto da PA. É necessário que haja sintomas de hipotensão, como lipotimia, tonteiros, fraqueza, mãos frias, astenia, pré-síncope ou síncope.

Devemos lembrar que os pacientes com IC tem vários sistemas neuro-hormonais ativados, resultando em vasoconstrição (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, endotelinas, etc).¹ É, portanto, necessário que vasodilatadores sejam usados, para antagonizar esses efeitos e reduzir a pós-carga, aliviando o trabalho cardíaco. De fato, é muito bem estabelecido na literatura que a utilização de medicamentos que combatem esses sistemas, como betabloqueadores,² inibidores de enzima de conversão (IECA)^{3,4} ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)⁵ e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona),⁶ resultam em aumento de sobrevida e devem ser prescritos para todos os pacientes com IC, nas doses preconizadas nas Diretrizes médicas.⁷ Outros vasodilatadores, como a associação nitrato-hidralazina, também mostraram aumento de sobrevida em um cenário específico e podem ser adicionados ao esquema anterior ou até substituir os IECA em casos de intolerância ou limitações pela função renal.^{7,8}

Uma queda da PA acompanhada de sintomas após a prescrição medicamentosa identifica pacientes de maior gravidade, desde que afastada a hipovolemia. Mas uma queda assintomática da PA com os medicamentos usados no tratamento da IC, pode não ter impacto prognóstico. Na verdade, há dados na literatura que sugerem que a PA mais “baixa” é, na verdade um marcador de que o tratamento está sendo eficaz. Por exemplo, no estudo SOLVD, onde enalapril foi comparado a placebo em pacientes com IC, a PA sistólica na admissão ao estudo foi em média de 125,3 e 124,5 mmHg nos grupos enalapril e placebo, respectivamente. Ao final do estudo, a queda de PA foi maior no grupo enalapril que no grupo placebo (4,7 vs 4,0 mmHg). Mas a sobrevida foi maior no grupo enalapril, a despeito de maior queda de PA.⁴ O mesmo foi observado no estudo CONSENSUS, também com enalapril.³ Mais recentemente, ressaltamos o estudo PARADIGM-HF, onde o LCZ 696 (valsartan + sacubitril) foi comparado a enalapril. Houve maior incidência de hipotensão arterial no grupo LCZ 696, mas o LCZ696 reduziu em 20% o desfecho morte cardiovascular e hospitalizações por IC, em comparação ao enalapril.⁹

Ponto de Vista

Portanto, não devemos suspender ou reduzir as doses das medicações porque a PA está “baixa”. Somente se houver sintomas de hipotensão arterial a dose deve ser reduzida. Mesmo nesses casos, muitas vezes a hipotensão deve-se ao diurético e não o IECA. Cheque o status volêmico do paciente. Se não há sinais objetivos de congestão, suspenda primeiro o diurético, pois é possível que haja hipovolemia. Em seguida, reduza a dose ou suspenda a associação nitrato-hidralazina. IECA e BRA devem ser os últimos na lista, pois seus benefícios são maiores.

Piora da Função renal

Assim como observado na seção anterior em relação à PA, os IECA promovem aumento de sobrevida, apesar de aumentar a creatinina. No estudo SOLVD, o uso de enalapril reduziu a mortalidade, apesar de aumentar em 0,1 mg/dL em média, os valores de creatinina.⁴ Pelo mecanismo de ação dos IECA, é esperado que eles aumentem a creatinina, já que promovem dilatação da artéria glomerular eferente.¹⁰ Mas o efeito final é de cardio e renoproteção.^{3,4,7,10,11} Não há na literatura um valor definido de creatinina que contraindique a utilização de IECA e podem ser usados até mesmo em pacientes em programa de hemodiálise,¹² embora possam causar hipotensão arterial nessa situação. No estudo SOLVD, pacientes foram excluídos se tivessem creatinina basal maior que 2 mg/dL, mas o estudo CONSENSUS incluiu pacientes com até 3,4 mg/dL. Aumentos de creatinina de até 30% em relação ao basal, após introdução de IECA, parecem ser seguros.¹¹ Em pacientes com IC crônica, os IECA devem ser prescritos e mantidos apesar de moderado aumento da creatinina, desde que não haja hipercalemia ou insuficiência renal aguda.

No paciente hospitalizado com IC aguda é comum observarmos elevações transitórias da creatinina durante o processo de tratamento da congestão com diuréticos, pela redução do volume intravascular. No entanto, desde que a congestão tenha sido adequadamente tratada, esses aumentos não estão associados a pior prognóstico.^{13,14} Em nossa experiência, a creatinina, nesses casos, costuma cair ao final da internação ou cerca de 30 dias após a alta.^{14,15} Em outras palavras, a creatinina elevada à admissão parece ser reflexo da congestão das veias renais e os aumentos transitórios são consequência do processo de redução volêmica. A congestão, independente da piora da função renal, é que está associada a pior prognóstico.^{14,16} O aumento intenso e persistente da creatinina parece indicar pior prognóstico, mas os aumentos transitórios não.¹⁶ Portanto, deve-se manter o diurético e os IECA nessa situação, em que ainda há evidentes sinais de congestão, apesar do aumento de escórias. Os diuréticos só devem ser suspensos nos casos de insuficiência renal pré-renal, onde há aumento da creatinina em paciente com sinais de hipovolemia e os IECA em casos de hipercalemia grave ou insuficiência renal aguda (anúria ou oligoanúria associada a aumento da creatinina).

Bradycardia

A frequência cardíaca (FC) elevada é marcador de gravidade e é prejudicial ao paciente com IC, podendo

inclusive ser a causa de IC (taquicardiomiopatia).^{1,17} Desde a publicação do estudo Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) sabe-se que a FC não é apenas um marcador de gravidade, mas um alvo terapêutico na IC, uma vez que os pacientes tratados com ivabradina, um redutor exclusivo da FC, apresentaram redução do desfecho combinado mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.¹⁸ Betabloqueadores prolongam a sobrevida de pacientes com IC e são medicamentos que reduzem a FC. Pacientes com IC devem ter como alvo uma FC entre 50 a 60 bpm. Não é incomum encontrarmos pacientes com FC acima desses valores, onde a dose de máxima do betabloqueador não é alcançada, por receio de bradicardia. Em um outro cenário, vemos pacientes em ritmo sinusal, já com doses máximas de betabloqueadores, com FC acima de 70 bpm, onde a ivabradina estaria indicada,⁷ mas o médico não prescreve, por temer a bradicardia. No estudo US Carvedilol, houve maior queda da FC no grupo carvedilol, comparado a placebo (em média, 12,6 vs 1,4 batimentos, respectivamente) com maior incidência de bradicardia (9% vs 1%). No entanto, apenas 0,9% dos pacientes precisaram suspender o carvedilol devido à bradicardia. No estudo SHIFT, a incidência de bradicardia assintomática e sintomática foi, respectivamente, de 6% e 5%. Contudo, a droga foi suspensa por esse motivo em apenas 1% dos casos. Devemos, portanto, perseguir esse alvo de FC entre 50 a 60 bpm. Se esse alvo não for atingido com betabloqueadores, a ivabradina pode ser adicionada, se o paciente estiver em ritmo sinusal, com disfunção sistólica e FC acima de 70 bpm. Lembramos ainda que a digoxina pode ser uma opção, usada nos pacientes mais graves, que permaneçam sintomáticos apesar do tratamento com o esquema medicamentoso anterior e para controle de frequência em pacientes em ritmo de fibrilação atrial.⁷

Hipercalemia

A utilização de espironolactona em pacientes com IC classe funcional III e IV da NYHA resultou em redução de 30% no risco de morte por qualquer causa.⁶ Posteriormente seu uso foi estendido para pacientes em classe II, assumindo-se o mesmo benefício encontrado com eplerenone, um outro antagonista da aldosterona, no Estudo EMPHASIS.⁷ É um medicamento de baixo custo, com grande impacto na IC. Seu principal efeito colateral é a ginecomastia, que ocorre em 9% dos casos. Uma outra complicação que assusta o médico pelo potencial de causar arritmias e morte súbita é a hipercalemia. No estudo RALES a incidência de hipercalemia grave ocorreu em 10 (1%) pacientes no grupo placebo e em 14 (2%) no grupo que tomou espironolactona, uma diferença sem significância estatística. Todavia, é comum ouvirmos que no “mundo real” a incidência de hipercalemia seria maior. Muitos apontam um estudo feito no Canadá, que mostrou aumento da mortalidade por hipercalemia após a publicação do estudo RALES,¹⁹ para justificar seus temores. No entanto, uma análise mais detalhada revela que muitas vezes, por trás da hipercalemia está a utilização inadequada da espironolactona. Por exemplo, um estudo feito nos Estados Unidos antes e após a publicação do estudo RALES em setembro de 1999, mostrou que houve um aumento de 7 vezes na prescrição de espironolactona

após a publicação do estudo.²⁰ Contudo, em 31% dos casos o paciente não preenchia os critérios do RALES (tinham creatinina > 2,5 mg/dL ou potássio sérico > 5,0 mEq/L). Além disso, doses acima da preconizada (25 mg/dia) às vezes são utilizadas na prática clínica, o que aumenta o risco.

Um estudo no Reino Unido monitorou as prescrições de espironolactona entre os anos de 1994 a 2007. Observou-se aumento marcante na prescrição da espironolactona após a publicação do Estudo RALES, mas diferentemente do estudo Canadense, não houve aumento de hospitalizações por hipercalemia e em pacientes ambulatoriais houve queda nas taxas de hipercalemia, devido a maior monitoração do potássio sérico.²¹ Esses dados mostram a segurança do fármaco, desde que respeitadas as contraindicações e a monitoração do potássio sérico e da função renal seja feita de forma adequada. A diretriz Brasileira de IC crônica não recomenda o início da espironolactona se a creatinina basal for acima de 2,5 mg/dL ou o potássio sérico maior que 5 mEq/L.⁷ Uma vez iniciado o fármaco, deve-se monitorar o potássio e a creatinina com frequência. No estudo RALES, isso foi feito mensalmente nos primeiros 3 meses e a cada 3 meses no primeiro ano e, em seguida, a cada 6 meses. Só devemos suspender a espironolactona se houver hipercalemia grave. A Diretriz de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda suspensão da espironolactona se os níveis de potássio ultrapassarem 6,0 mEq/L ou se a creatinina ultrapassar 3,5 mg/dL. Para valores de potássio entre 5,6 e

6,0, ou creatinina entre 2,5 e 3,5 mg/dL, recomenda-se a redução da dose para a metade e aumento da frequência dos exames de monitoramento.²²

Esperamos que esse artigo contribua para dar mais confiança ao médico e aumente a prescrição nas doses corretas das medicações com benefícios na IC. Todo medicamento tem um risco de complicações embutido, que deve ser pesado em relação aos seus benefícios. E no caso da IC, esses benefícios estão muito bem comprovados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Villacorta Junior H; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta Junior H, Villacorta AS.

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.

Referências

1. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 487-505.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *New Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
4. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
5. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer ME, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110(17):2618-26.
6. Pitt B, Zannad F, Remme J, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
7. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005;352(12):1276.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
10. Opie LH, Pfeffer MA. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Opie LH, Gersch BJ. *Drugs for the Heart.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
11. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in creatinine? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1297-300.
12. Chang TI, Shilane D, Brunelli SM, Cheung AK, Chertow GM, Winkelmayer WC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular outcomes in patients on maintenance hemodialysis. *Am Heart J.* 2011;162(2):324-30.
13. Testani JM, Chen J, McCauley B, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122(3):265-72.
14. Santarelli S, Russo V, Lalle I, Berardinis B, Navarin S, Magrini L, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):445-51. Erratum in: *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):559.

Ponto de Vista

15. Villacorta H, Sterque AP, Di Somma S, Precht BL, Porto PB, Martins WA, et al. Síndrome cardiorenal e congestão avaliada por bioimpedância vetorial (BIVA) em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca. In: 70º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia; Curitiba, 18 a 21 de setembro; 2015. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1 supl 1):28.
16. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(1):54-62.
17. Villacorta AS, Villacorta H Junior, Souza JS, Teixeira JA, Muradas MC, Alves CR, et al. Elevated heart rate is associated with cardiac denervation in patients with heart failure: a 123-iodine-MIBG myocardial scintigraphy study. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):455-9.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized, placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
19. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med.* 2004;351(6):543-51.
20. Masoudi FA, Gross CP, Wang Y, Rathore SS, Havranek EP, Foody JM, et al. Adoption of spironolactone therapy for older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the United States, 1998-2001. *Circulation.* 2005;112(1):39-47.
21. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, MacDonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ.* 2010;340:c1768.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.