

Adição de Bloqueador do Receptor de Angiotensina II na Insuficiência Cardíaca Descompensada

Angiotensin II Receptor Blocker Add-On Therapy for Low Cardiac Output in Decompensated Heart Failure

Marcelo E. Ochiai, Antonio C. P. Barretto, Juliano N. Cardoso, Robinson T. Munhoz, Paulo C. Morgado, José A. F. Ramires
Hospital Auxiliar de Cotoxó do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Durante a descompensação da insuficiência cardíaca, ocorre uma intensa ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, entretanto, o uso de inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA) não pode bloqueá-lo completamente. De outro modo, a adição de bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) pode ser útil quando ocorre a dependência de inotrópico. Avaliamos a eficiência da associação BRA-IECA para retirada da dobutamina na insuficiência cardíaca avançada e descompensada.

Objetivo: Avaliar a eficácia da associação de bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II ao inibidor de enzima de conversão, para a retirada da dobutamina em pacientes com dependência de suporte inotrópico decorrente da descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica.

Métodos: Em um estudo caso-controle (N = 24), selecionamos pacientes internados por descompensação da insuficiência cardíaca e com uso por mais de 15 dias de dobutamina, ou uma ou mais tentativas sem sucesso de retirada; dose otimizada de IECA; e FEVE < 0,45. Os pacientes então receberam adicionalmente BRA (n = 12) ou não (controle, n = 12). O desfecho foi o sucesso na retirada da dobutamina, avaliado pela regressão logística, com p < 0,05.

Resultados: A fração de ejeção foi de 0,25, e a idade de 53 anos, com dose de dobutamina de 10,7 µg/kg.min. O sucesso na retirada de dobutamina ocorreu em oito pacientes do grupo BRA (67,7%), e em dois no grupo controle (16,7%). A "odds ratio" foi de 10,0 (intervalo de confiança de 95%: 1,4 a 69,3; p = 0,02). A piora da função renal foi semelhante (grupo BRA: 42% vs. grupo controle: 67%, p = 0,129).

Conclusão: Neste estudo piloto, a associação BRA-IECA foi relacionada ao sucesso na retirada da dobutamina, na insuficiência cardíaca avançada descompensada. A piora da função renal foi semelhante em ambos os grupos. Estudos adicionais são necessários para esclarecer o assunto. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 235-238)

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca congestiva, prognóstico, bloqueador do receptor de angiotensina

Abstract

Background: During heart failure (HF) decompensation, an intense activation of the renin-angiotensin-aldosterone system occurs; however, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) cannot block it completely. Otherwise, the addition of angiotensin II receptor blocker (ARB) can be useful when the inotropic dependence occurs. We evaluated the efficacy of the ARB-ACEI association on dobutamine withdrawal in advanced decompensated HF.

Objective: To assess the efficacy of association angiotensin receptor blocker - angiotensin converting enzyme inhibitor to withdraw the intravenous inotropic support in decompensated severe heart failure.

Methods: In a case-control study (N = 24), we selected patients admitted at the hospital due to HF that had been using dobutamine for more than 15 days, with one or more unsuccessful drug withdrawal attempts; optimized dose of ACEI and ejection fraction (EF) < 0.45. Then, the patients additionally received ARB (n=12) or not (control, n=12). The outcome was the successful dobutamine withdrawal, evaluated by logistic regression, with a p < 0.05.

Results: The EF was 0.25 and the age was 53 years, with a dobutamine dose of 10.7 µg/kg.min. The successful drug withdrawal was observed in 8 patients from the ARB group (67.7%) and in 2 patients from the control group (16.7%). The odds ratio (OR) was 10.0 (95%CI: 1.4 to 69.3; p = 0.02). The worsening in renal function was similar (ARB group: 42% vs. control group: 67%; p=0.129).

Conclusion: In this pilot study, the ARB-ACEI association was associated with successful dobutamine withdrawal in advanced decompensated heart failure. The worsening in renal function was similar in both groups. Further studies are necessary to clarify the issue. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 219-222)

Key words: Congestive heart failure, prognosis, angiotensin II type 1 receptor blockers.

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

Correspondência: Marcelo E. Ochiai •

Hospital Auxiliar de Cotoxó - InCor - Hospital das Clínicas da FMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: marcelo.ochiai@incor.usp.br

Artigo recebido em 08/02/08; revisado recebido em 08/05/08; aceito em 29/05/08.

Introdução

A descompensação aguda da insuficiência cardíaca é um momento que requer condutas específicas para obtenção de melhor resultado. Não é incomum a necessidade de suporte inotrópico, e alguns pacientes desenvolvem dependência dessa medicação. Essa situação tem sido pouco estudada, e alguns autores consideram-na somente como “ponte” para o transplante cardíaco ou como o final da vida¹. Dessa forma, torna-se necessário encontrar opções para esses pacientes.

Uma opção seria a redução da resistência arterial sistêmica para permitir a retirada do suporte inotrópico. Vasodilatadores endovenosos têm sido utilizados para essa finalidade, entretanto, outras estratégias vasodilatadoras poderiam ser úteis. O conceito de bloqueio múltiplo do renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), isto é, associação do inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA) com o bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), tem sido estudada em estágios mais iniciais de insuficiência cardíaca, entretanto, não foi abordada em situações mais avançadas.

Na insuficiência cardíaca, quanto mais avançada do ponto de vista clínico, mais ativado o SRAA. As vias do SRAA são redundantes, e a enzima de conversão de angiotensina (ECA) é responsável pela produção de somente 11% da angiotensina II². Dessa forma, o IECA não tem a capacidade de bloquear a maioria da produção de angiotensina II, e assim a estimulação desse sistema persiste.

Por outro lado, teoricamente o BRA poderia interromper essa estimulação, pois compete no receptor AT1 tanto com a angiotensina II produzida pela ECA como com a produzida por outras enzimas, o que resulta em um aumento da angiotensina II³. Níveis mais altos de angiotensina II podem estimular o receptor AT2, cuja expressão ocorre em situações de injúria tecidual.

Métodos

Este é um estudo piloto, caso-controle, para avaliar a eficácia da associação de bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II ao inibidor de enzima de conversão, para a retirada da dobutamina em pacientes com dependência de suporte inotrópico decorrente da descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica.

Selecionamos os pacientes entre os internados em enfermaria de retaguarda de um hospital de referência terciária no período entre dezembro de 2002 e setembro de 2004.

Incluímos pacientes com dependência de suporte inotrópico, definida com duração maior ou igual a 15 dias de uso de dobutamina, ou 1 ou mais tentativas de retirada sem sucesso, ou ambos. Retirada sem sucesso da dobutamina foi definida como a piora da dispneia ou fadiga, hipotensão arterial acentuada, confusão mental e piora da função renal após a redução ou mesmo a retirada da infusão da medicação.

Outros critérios de inclusão foram: fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor ou igual a 0,45⁴; e o uso otimizado de inibidor da enzima de conversão, de diuréticos e de digitalíco. A etiologia da disfunção ventricular não foi critério

de inclusão.

Os critérios de exclusão foram: pressão arterial sistólica \leq 70 mmHg; ureia sérica \geq 200 mg/dL; potássio sérico \geq 6,0 mEq/L; estenose aórtica clinicamente significativa; síndrome coronariana aguda; procedimentos de revascularização do miocárdio; e acidente vascular cerebral nos dois meses prévios ao estudo.

No grupo BRA, o bloqueador do receptor de angiotensina II foi adicionado ao uso otimizado do inibidor de enzima de conversão, definido como a maior dose tolerada pelo paciente, com as seguintes doses-alvo: captopril 150 mg/dia, e enalapril 20 mg/dia. Em dez pacientes foi usado losartan, inicialmente 25 mg/dia, após 25 mg duas vezes por dia, e 50 mg duas vezes por dia (dose-alvo). Em dois pacientes foi usado irbesartan, 75 mg/dia, após 75 mg duas vezes por dia, 150 mg duas vezes por dia (dose-alvo). Nessas sequências não foi permitida a queda da pressão arterial sistólica abaixo de 70 mmHg.

Nós monitorizamos a função renal através de dosagens séricas de ureia, creatinina, sódio e potássio a cada três dias, e se necessário diariamente. Nos Pacientes com a ureia sérica $<$ 50 mg/dl e creatinina $<$ 1,5 mg/dl, consideramos a piora da função renal como elevação acima de 100 mg/dl e 2,5 mg/dl, respectivamente. Na situação com níveis de ureia $>$ 100 mg/dl e de creatinina $>$ 2,5 mg/dl, consideramos piora da função renal a ocorrência de elevação de pelo menos duas vezes o valor inicial.

O grupo controle foi selecionado de acordo com os mesmos critérios de inclusão e exclusão, e com o objetivo de parear sexo, idade, fração de ejeção, sódio sérico e função renal. Nesse grupo, foi considerado o momento inicial a partir da definição de dependência de dobutamina (mais de 15 dias de uso de dobutamina ou 1 ou mais tentativas de retirada da droga vasoativa).

Consideramos como desfecho principal a ocorrência da retirada bem sucedida da dobutamina. A ocorrência de óbito foi registrada.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão e analisadas pelo teste t de Student. As variáveis categóricas foram expressas em número e proporção e analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo Qui-quadrado. Consideramos significativa $p <$ 0,05 (bicaudal).

As variáveis com $p <$ 0,10 foram incluídas na análise multivariada pelo método da regressão logística⁵, para cálculo do “odds ratio” e do respectivo intervalo de confiança de 95%. As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier⁶ e comparadas pelo teste de Log-Rank⁷. Essas análises foram feitas pelo programa estatístico SAS (Cary, NC, EUA).

Ética

A pesquisa foi avaliada e aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) do HCFMUSP, em consoante com a declaração de Helsinki.

Resultados

Selecionamos 24 pacientes, 12 no grupo BRA e 12 no grupo controle, com idade de 53 ± 15 anos, fração de ejeção de $0,25 \pm 0,06$, e a etiologia mais frequente foi a doença de Chagas (54,2%). Os pacientes receberam dobutamina por um período de $33,5 \pm 21,8$ dias, antes do início do estudo, com dose de $10,7$ mcg/kg.min. A tabela 1 mostra as características basais segundo o grupo.

A piora da função renal ocorreu em 13 (54%) pacientes; 5 (42%) no grupo BRA e 8 (67%) no grupo controle; com $p = 0,219$.

A retirada com sucesso da dobutamina ocorreu em 8 (66,7%) pacientes no grupo BRA, e em 2 (16,7%) no grupo controle, com $p = 0,013$, pela análise univariada. A retirada da dobutamina com sucesso foi relacionada com sódio sérico maior ($p = 0,013$) e com tendência para creatinina sérica menor ($p = 0,059$).

Essas variáveis foram analisadas pela regressão logística, que identificou o uso de BRA como variável independente para sucesso na retirada de dobutamina, com "odds ratio" de 10,0 (intervalo de confiança de 95%: 1,4 a 69,3; $p = 0,02$). Sódio e creatinina não foram associados à retirada com sucesso.

O intervalo entre o início do BRA e a retirada da dobutamina foi de $19,4 \pm 17,0$ dias, e a dose de losartan ($n = 10$) foi de $62,5 \pm 29,5$ mg/dia, e a de irbesartan ($n = 2$) foi de $300,0 \pm 212,1$ mg/dia.

Na amostra total, 15 pacientes morreram: 5 (41,7%) no grupo BRA e 10 (83,8%) no grupo controle. No grupo BRA, entre os pacientes com sucesso na retirada de dobutamina, a mortalidade foi de 25%; e entre os sem sucesso foi de 75%. No grupo controle, entre os que não tiveram sucesso na retirada

da droga vasoativa, houve 90% de mortalidade. As curvas de sobrevida estão mostradas na figura 1. A mortalidade aos dois meses de seguimento foi de 56% (intervalo de confiança de 95%: 34,8% a 78,4%).

Discussão

Nossos resultados demonstraram que a associação de BRA-IECA foi relacionada à maior probabilidade de retirada da dobutamina na insuficiência cardíaca descompensada.

O estudo Val-HeFT demonstrou que a associação BRA-IECA reduz a internação, porém não altera a mortalidade⁸. Diferentemente, o estudo CHARM-ADDED encontrou uma redução tanto de internação quanto de mortalidade cardiovascular, porém sem redução da mortalidade total⁹. Entretanto, ambos os estudos avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca de grau moderado, com mortalidade de 19,5% em 23 meses no Val-HeFT, e 31% em 41 meses no CHARM-ADDED. Nossa mortalidade de dois meses de 56,6% mostra a gravidade da insuficiência cardíaca da nossa amostra, que também é compatível com a situação de dependência de dobutamina.

Binkley e cols.¹⁰ estudaram a vasodilatação com hidralazina para retirada de dobutamina em cinco pacientes. A fração de ejeção era 0,12 e a dose de 13,4 mcg/kg.min. A hidralazina melhorou o índice cardíaco, a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular periférica, o que permitiu o desmame da dobutamina em todos esses pacientes¹⁰.

Durante a descompensação da insuficiência cardíaca, o objetivo é a melhora hemodinâmica, com o aumento do índice cardíaco, redução da pressão de enchimento ventricular e redução da resistência vascular periférica. Esse objetivo deve ser prioridade sobre o processo de remodelamento cardíaco, pois este tem influência a médio e longo prazo.

Na insuficiência cardíaca descompensada, há controvérsia na escolha entre inotrópicos e vasodiladores. Provavelmente em algumas situações, como a dependência de dobutamina, ambos são necessários. A terapêutica vasodilatadora padrão é o nitroprussiato de sódio endovenoso, entretanto, seu uso é limitado em pacientes já com hipotensão arterial.

Tabela 1 - Características basais

	Grupo BRA (n = 12)	Grupo Controle (n = 12)	p
Idade, em anos, média (DP)	53,6 (18,8)	52,6 (11,0)	0,789
Homens (%)	8 (67)	10 (83)	0,640
FEVE, média (DP)	0,25 (0,05)	0,26 (0,08)	0,724
Doença de Chagas (%)	6 (50)	7 (58)	0,682
Dobutamina, µg/kg.min, média (DP)	10,7 (3,5)	10,8 (3,5)	0,948
Duração de uso da dobutamina, dias, média (DP)	38,7 (25,8)	28,4 (16,6)	0,232
Dose alta de IECA(%)	6 (50,0%)	5 (41,7%)	
Dose alta de furosemide (%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	
Digitálico (%)	11 (91,7%)	5 (41,7%)	
Sódio sérico, mEq/l, média (DP)	133,4 (3,6)	131,0 (5,3)	0,084
Ureia sérica, mg/dl, média (DP)	62,3 (41,2)	89,2 (31,5)	0,136
Creatinin sérica, mg/dl, média (DP)	1,5 (0,8)	1,8 (0,4)	0,351

FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda; n - número de pacientes; DP - desvio padrão; IECA - inibidor da enzima de conversão de angiotensina; Dose alta de IECA: captopril > 75mg/d ou enalapril > 10 mg/d; Dose alta de furoseme: > 80 mg/d por via oral, ou 40 mg/d por via endovenosa; p - nível descritivo.

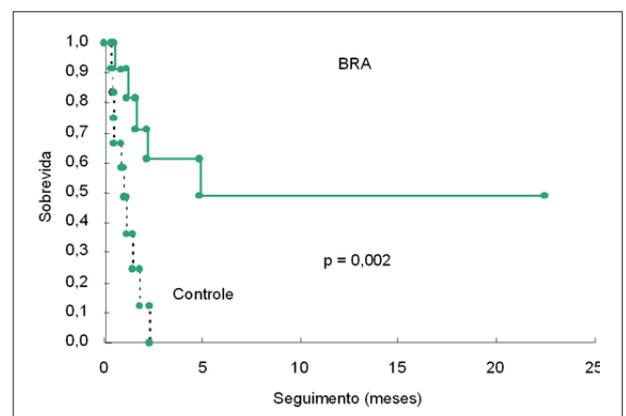


Fig. 1 - Curva de sobrevida segundo o uso ou não de bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA).

Efeitos hemodinâmicos agudos do BRA têm sido descritos. Baruch e cols. encontraram uma redução de pressão capilar pulmonar e uma tendência de queda de resistência vascular periférica, 6 a 12 horas após a administração de valsartan em pacientes sem IECA¹¹. A melhora hemodinâmica ocorre duas horas após a ingestão de losartan, com redução de 18% da resistência vascular periférica e aumento de 25% no índice cardíaco¹². Esses efeitos hemodinâmicos acentuam-se após semanas de uso do BRA¹³.

A produção de angiotensina II por enzimas não ECA; como quimase, catelepsina, e caliceína; torna a vasodilatação plena por inibição da ECA pouco provável^{2,14}. O bloqueio múltiplo do SRAA pode levar a uma vasodilatação maior nas situações de maior resistência periférica, como a descompensação da insuficiência cardíaca. Essa vasodilatação adicional pode permitir a retirada da dobutamina nos pacientes com baixo débito cardíaco crônico e dependentes de suporte inotrópico.

Esse modelo de vasodilatação múltiplo aqui proposto para essa situação parece ser apropriado, pois durante a descompensação da insuficiência cardíaca, ocorre uma intensa ativação do SRAA, com vias redundantes.

No presente estudo, a probabilidade de retirada de dobutamina foi dez vezes maior com o uso da associação BRA-IECA do que somente com a dose plena de IECA, e a evolução mais frequente do grupo controle foi a ocorrência de óbito. Por essas razões, consideramos a associação BRA-IECA uma boa opção para a dependência de suporte inotrópico. Nos nossos pacientes, a piora da função renal foi frequente, provavelmente devido à gravidade da insuficiência cardíaca, mas não foi diferente entre os grupos.

O valor do presente estudo é demonstrar a melhora clínica considerável e indicar uma direção para o tratamento da dependência de dobutamina na insuficiência cardíaca descompensada.

Referências

1. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. *Circulation*. 2003; 108: 367-72.
2. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res*. 1990; 66: 883-90.
3. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*. 1980; 63: 645-51.
4. Borow K. An integrated approach to the noninvasive assessment of left ventricular systolic and diastolic performance. In: Sutton MSJ, Shaw PO, (eds.). *Textbook of adult and pediatric echocardiography and Doppler*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 97-155.
5. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989. p. 106-18.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53: 457-81.
7. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall; 1984.
8. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667-75.

Limitações do estudo

O desenho caso-controle com uma amostra relativamente pequena não é uma evidência forte o suficiente para indicar o uso rotineiro da associação BRA-IECA na dependência de suporte inotrópico. A etiologia mais frequente foi a chagásica, o que limita a generalização dos achados, principalmente em outros países. O desfecho utilizado, a retirada bem-sucedida da dobutamina, é um evento clinicamente relevante, entretanto, não foi avaliada de forma objetiva a situação hemodinâmica. A piora da função renal foi semelhante entre os dois grupos, porém não pode ser descartada a possibilidade de erro tipo II, devido ao tamanho da amostra; mesmo assim, a disfunção renal foi mais frequente no grupo controle.

Conclusões

Nesse estudo piloto, a associação BRA-IECA foi relacionada a retirada com sucesso da dobutamina na insuficiência cardíaca descompensada. A piora da função renal não foi mais frequente. Estudos randomizados são necessários para esclarecer o assunto.

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.

9. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added Trial. *Lancet*. 2003; 362: 767-71.
10. Binkley PF, Starling RC, Hammer DF, Leier CV. Usefulness of hydralazine to withdraw from dobutamine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 1103-6.
11. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short-term and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 2658-64.
12. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Lejemtel T, et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993; 88: 1602-9.
13. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. for the Losartan Hemodynamic Study Group. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation*. 1995; 91: 691-7.
14. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1056-61.