

Lesão renal aguda em pacientes em uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina para tratar insuficiência cardíaca descompensada

Acute kidney injury in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors to treat decompensated heart failure

Yasmim Guimarães¹, Mário de Seixas Rocha¹, Carlos Antonio Guerreiro de Moura², Carlos Geraldo Guerreiro de Moura², Constança Margarida Sampaio Cruz^{1,2}

Recebido do Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce/Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Esse estudo procurou descrever a incidência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) descompensada pós uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA) e o perfil clínico-epidemiológico desses pacientes. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva. Foram incluídos no estudo pacientes com insuficiência cardíaca classe IV segundo critérios do *New York Heart Association* (NYHA) descompensada admitidos nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antônio no período de 01/03/2011 a 30/10/2012. Foram excluídos pacientes com doença renal crônica estágios III, IV, V e com dados incompletos. A lesão renal aguda foi definida de acordo com o critério RIFLE (*Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage*). Os dados foram analisados através do programa estatístico SPSS 14.0. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio. **RESULTADOS:** Dos 100 pacientes estudados, a maioria era do sexo masculino, de etnia afrodescendente e apresentavam como etiologia da insuficiência cardíaca a miocardiopatia chagásica crônica. O sexo feminino, a presença de hipertensão arterial prévia, maiores valores médios basais de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e maiores valores médios de idade foram associados à ocorrência de lesão renal aguda, bem como valores médios mais elevados de creatinina sérica basal. Doses médias maiores de inibidores de enzima conversora de angiotensina e de furosemida venosa durante a primeira semana de tratamento foram associadas à

ocorrência lesão renal aguda. A área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) Curve (AuROC) para uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina foi de 0,70 com $p=0,001$. **CONCLUSÃO:** Doses elevadas de inibidor de enzima conversora de angiotensina e de furosemida venosa predis põem mais esses pacientes ao desenvolvimento da lesão renal, principalmente na primeira semana de introdução de inibidor de enzima conversora de angiotensina.

Descritores: Lesão renal aguda/etiologia; Insuficiência cardíaca/complicações; Creatinina; Inibidores da enzima conversora de angiotensina/efeitos adversos; Furosemida; Taxa de filtração glomerular; Estudos de coortes

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: This study sought to describe the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients with decompensated heart failure after angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and the clinical - epidemiological profile of these patients. **METHODS:** This is a prospective cohort study. Patients with New York Heart Association (NYHA) class IV were included in the study. They were admitted in the wards of Internal Medicine, Hospital Santo Antonio in the period from 01/03/2011 to 30/10/2012. Patients with chronic kidney disease stages III, IV, V, and without complete data were excluded. Acute kidney injury was defined according to the RIFLE (*Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage*) criteria. Data were analyzed using SPSS 14.0 statistical program. This project was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital St. Anthony. **RESULTS:** Of the 100 patients, the majority were male, of african descent and had Chagas' cardiomyopathy as a cause of heart failure. Females, the presence of previous hypertension and higher baseline mean of diastolic or systolic pressure and higher mean values of age were associated with the occurrence of acute kidney injury, as well as higher values of baseline serum creatinine. Higher doses of angiotensin converting enzyme inhibitors and furosemide were associated with the occurrence of renal injury. The area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve (AUROC) for angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) was 0.70 with $p=0.001$. **CONCLUSION:** High doses of angiotensin

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

² Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia, Brasil.

Data de submissão: 29/07/2014 – Data de aceite: 26/08/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz
Rua Plínio Moscoso, 486/502
Edifício Ilha de Maré – Jardim Apipema
CEP: 40155-810 – Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: constancacruz@yahoo.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

converting enzyme inhibitors and intravenous furosemide are associated with acute kidney injury especially in the first week of introduction of angiotensin converting enzyme inhibitors.

Keywords: Acute kidney injury/etiology; Heart failure/complications; creatinine; Angiotensin-converting enzyme inhibitors/adverse effects; Furosemide; Glomerular filtration rate; Cohort studies

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome clínica que se caracteriza por suprimento sanguíneo inadequado dos tecidos, não conseguindo atender as demandas metabólicas dos mesmos na presença de retorno venoso normal, ou conseguem fazer esse papel apenas na vigência de pressões de enchimento ventricular muito elevadas^(1,2). Também definida como depressão miocárdica, a IC está associada a elevadas taxas de morbi-mortalidade, sendo um dos mais importantes desafios clínicos da atualidade⁽²⁻⁴⁾.

Com o envelhecimento da população, a incidência de IC está aumentando, o que é motivo de preocupação para a atenção em saúde, principalmente à população idosa^(1,2,5,6).

No período compreendido entre 2000 e 2007, houve redução significativa nas internações hospitalares por insuficiência cardíaca em todas as regiões brasileiras, sendo que em 2007 a IC foi responsável por 6% dos óbitos registrados pelo sistema de informações de mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) no Brasil⁽²⁾. Já em 2010, houve potencial crescimento de pacientes em risco ou portadores da doença⁽⁵⁾. A principal causa de IC no Brasil é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial sistêmica. Enquanto em regiões endêmicas, a doença de chagas é a etiologia mais importante^(2,5).

Durante o estado de descompensação da IC, ocorre ativação muito intensa do eixo renina-angiotensina-aldosterona como tentativa de compensar um baixo débito cardíaco para os órgãos alvos, principalmente para os rins⁽⁷⁻⁹⁾. Com a redução da perfusão renal, as células justaglomerulares produzem renina, que agindo sobre o angiotensinogênio o transforma em angiotensina I, que por sua vez sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) transformando em angiotensina II⁽⁸⁾.

A grande produção de Angiotensina II causa efeitos deletérios importantes para o miocárdio como o remodelamento cardíaco, retenção hídrica e aumento da pós carga, o que piora ainda mais o estado metabólico já em desequilíbrio^(3,7-11).

Na tentativa de melhorar qualidade de vida, reduzir tempo de internação e aumentar sobrevida desses pacientes, o tratamento para IC inclui os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) como uma das opções^(3,7,8,10-12). Alguns estudos até mostram esse medicamento como primeira escolha terapêutica, destacando os benefícios dessa droga para o paciente com insuficiência cardíaca^(8,13).

Os Inibidores de conversão de angiotensina bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II, reduzindo a secreção de aldosterona e vasopressina e, conseqüentemente diminui a atividade do sistema nervoso simpático^(3,8,11). No entanto, esse bloqueio de produção de angiotensina II não impede sua

ação por outras vias, pois o IECA não inibe a ativação dos receptores AT1 e AT2, importantes para ação desse peptídeo^(7,11,14-16).

Os IECAs induzem dilatação venosa e arterial, melhorando função cardíaca, reduzindo sintomatologia e causando queda de mortalidade^(4,15,17,18). No entanto, em pacientes com IC muito descompensada e com taxa de filtração glomerular (TFG) altamente dependente do mecanismo compensatório de produção de angiotensina II, ocorre elevação de creatinina sérica e declínio da TFG na fase inicial do uso do medicamento⁽¹⁹⁾.

A lesão renal aguda (LRA) é definida de forma genérica como queda abrupta e sustentada da função renal⁽²⁰⁾. Geralmente é acompanhada da elevação da creatinina sérica⁽¹⁸⁾. E responde por significativa morbidade e uma taxa de mortalidade que varia de 20 a 80%^(21,22).

A LRA pode ser observada na fase inicial do tratamento com IECA em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, bem como em pacientes em uso prolongado do medicamento^(18,23-25). Na maioria desses pacientes que desenvolvem LRA com uso de IECA, observa-se a presença de pelo menos um de quatro pré-requisitos citados a seguir: pressão arterial média (PAM) baixa, uso de diurético, estenose bilateral da artéria renal, uso de medicações que causam vasoconstricção como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e presença de lesão renal crônica (LRC)^(18,19,26).

No entanto, alguns trabalhos trazem como alternativa para redução da LRA, o ajuste da dose inicial do medicamento de acordo com a pressão arterial, função renal e níveis de potássio, bem como a implementação de uma dose inicial de IECA baixa, com aumento da dose de forma progressiva^(1,25).

Devido a grande prevalência de IC no mundo e particularmente no Brasil, bem como ao uso cada vez mais constante de inibidores da enzima conversora de angiotensina como droga de escolha para tratamento dessa condição, é de fundamental importância que se estude a associação entre efeitos desse medicamento em pacientes descompensados, e conseqüentemente se atente para incidência de LRA nesses pacientes, já que esta é uma condição que merece cuidado redobrado de toda equipe de saúde. Este trabalho tem como objetivos descrever a incidência de lesão renal aguda em pacientes com IC descompensada pós uso de IECA e o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com IC descompensada que desenvolveram LRA, bem como relacionar dose de IECA/furosemida com desenvolvimento de LRA.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, utilizando uma amostra de conveniência do tipo sistemática.

Foram incluídos no estudo pacientes com IC classe IV segundo critérios do NYHA (em inglês: *New York Heart Association*) descompensada devido à interrupção do tratamento medicamentoso por pelo menos 10 dias e consecutivamente admitidos nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antônio no período de 01/03/2011 a 30/10/2012. Em caso de reinternação no período, somente foi considerado o primeiro internamento do paciente. Foram incluídos no estudo um total de 133 pacientes.

Critérios de exclusão

Foram pacientes com doença renal crônica estágios III, IV, V segundo a classificação atual da Sociedade Brasileira de Nefrologia e dados incompletos em relação às dosagens de creatinina sérica (foram excluídos um total de 43 pacientes). Após a admissão, estes pacientes foram seguidos até desenvolvimento de LRA, alta ou óbito.

Foram coletados dados referentes à creatinina e potássio séricos diariamente e, em caso de níveis elevados, nova mostra de soro era coletada para confirmação. Essas mensurações foram anotadas nos prontuários dos pacientes, os quais foram a fonte de coleta de dados. A pressão arterial foi monitorada a cada 6h através de esfigmomanômetro aneróide. Não houve cegamento do profissional responsável pela aferição dessas variáveis.

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da admissão foram coletados e anotados em ficha padrão com especial atenção para às doses de furosemida venosa, doses de início de terapia com IECA, níveis pressóricos antes e depois da instituição do tratamento medicamentoso e dosagens de creatinina sérica antes e após início do tratamento.

A fotometria de chama foi utilizada para dosar o potássio sérico. Esse método para dosagem de potássio sérico se caracteriza por medir a concentração desse íon na solução em questão em chama de mistura de acetilênio e ar através de um espectômetro para mensurar as densidades das linhas provenientes da reação⁽²⁷⁾.

A LRA foi definida de acordo com o critério "Risk" do escore RIFLE (em inglês: *Risk/Injury/Failure/Loss/End-Stage*). O critério de RIFLE é baseado em três estágios de lesão renal aguda (*Risk/Injury/Failure*) que tem como referência alterações na creatinina sérica juntamente com os valores do débito urinário. Além desses três estágios, o RIFLE se fundamenta em dois desfechos clínicos (*Loss/End-stage*)⁽²⁸⁾.

A variável dependente foi ocorrência de LRA. As variáveis independentes foram: uso e dose de IECA, uso e dose de furosemida, idade, sexo, existência de comorbidades associadas a seguir: hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM). As dosagens de creatinina e potássio séricos foram realizadas diariamente, sendo descritas nos resultados na forma de média.

Método de Jaffé modificado foi usado para dosar creatinina sérica, sistema este que oferece a determinação da creatinina sérica em concentrações submilimolares⁽²⁹⁾.

Os dados coletados foram analisados através do programa estatístico SPSS versão 14.0. Para descrever frequências, medidas de tendência central e de dispersão foi utilizada estatística descritiva. O teste T de Student foi utilizado para comparar médias, enquanto para a comparação de proporções foi utilizado o teste do Qui-quadrado. A Curva ROC (em inglês: *Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para encontrar pontos de corte de melhor sensibilidade e especificidade de doses de IECAs e furosemida venosa para desenvolvimento de LRA, além de encontrar melhor ponto de corte de queda máxima de pressão arterial sistólica (PAS) para desenvolvimento de LRA. Análise de regressão logística multivariada foi realizada para encontrar

preditores de LRA e para diminuir a interferência de fatores de confusão.

O projeto de pesquisa, respeitando a Declaração de Helsinque sobre Ética em Pesquisa com Seres Humanos e os princípios da Beneficência, da Não Maleficência e da Autonomia e seguiu as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio sob o parecer nº 20007/2012. Os prontuários foram acessados com o consentimento da coordenação da Clínica Médica do hospital.

Adicionalmente, os pesquisadores envolvidos nesse trabalho não tem conflito de interesse nem são financiados por qualquer fonte.

RESULTADOS

Foram estudados um total de 100 pacientes, obtendo uma média de idade de 55,04±15,40 anos. Desses pacientes, a maioria era do sexo masculino e de etnia afrodescendente. Quanto à etiologia da insuficiência cardíaca, a maioria tinha como causa miocardiopatia chagásica crônica, seguida de cardiopatia hipertensiva, cardiopatia isquêmica e, por fim, outras causas (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínico-demográficas basais de portadores de Insuficiência Cardíaca descompensada tratados com inibidor da ECA (IECA) à admissão (N=100)

*Variável	Pacientes que iniciaram uso de IECA†
Idade	55,04±15,40
Gênero masculino	64%
Etnia afrodescendente	83%
Etiologia da insuficiência cardíaca	Miocardiopatia crônica chagásica (48%) Cardiopatia hipertensiva (25%) Cardiopatia isquêmica (12%) Valvulopatias (7%) Outros (7%)
Creatinina sérica em mg/dl	1,19±0,35
Potássio sérico em mEq/l	4,15±0,57
Pressão arterial sistólica em mmHg (PAS)	143,50±13,95
Pressão arterial diastólica em mmHg (PAD)	86,40±8,23
Diabetes mellitus	10% sim
Hipertensão arterial sistêmica	41% sim
Dose de Captopril em mg/dia	47,09±26,45
Dose de furosemida endovenosa em mg/dia	72,00±25,58
Associação de † IECA com espironolactona	(49%) sim (51%) não
Dose de espironolactona em mg/dia	18,50±29,86

*As variáveis contínuas estão expressas em média±desvio padrão e as categóricas em percentagem válida; † inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

A comparação das características dos pacientes que desenvolveram ou não LRA foi descrita na Tabela 2. Observou-se que o sexo feminino, a presença de HAS prévia, maiores valores médios basais de PAS e pressão arterial diastólica (PAD), e maiores valores médios de idade foram associados a ocorrência de LRA, assim como valores mais elevados de creatinina sérica basal, dose médias maiores de IECA e de furosemida.

A área sob a curva ROC (AuROC) calculada para uso de IECA foi 0,70 com $p=0,001$. O ponto de corte de melhor equilíbrio entre especificidade e sensibilidade foi 43,75; tendo nesse ponto uma sensibilidade de 73% e especificidade de 75% (Gráfico 1).

Para o uso de Lasix, a AuROC foi de 0,70 com $p=0,001$. O ponto de corte foi de 70, tendo uma sensibilidade de 92% e especificidade de 50% (Gráfico 2).

Foi feita a Curva ROC da queda da PAS, obtendo-se a AuROC de 0,84 com $p<0,001$. O ponto de corte foi 14,5, apresentando nesse ponto uma sensibilidade de 97,3% e especificidade de 38% (Gráfico 3).

Na análise multivariada foi observado que dose inicial de IECA acima de 43,75mg, queda da PAS $>15\text{mmHg}$ e a dose de furosemida acima de 70mg foram associadas positivamente a ocorrência de LRA (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca congestiva descompensada é motivo importante de internação hospitalar no mundo e no Brasil. À medida que a doença evolui sem tratamento adequado, o prognóstico e sobrevida do paciente pioram significativamente⁽²⁾.

O IECA é um medicamento bastante utilizado para tratar esses pacientes e suas repercussões clínicas devem ser bem estudadas e analisadas, principalmente àquelas referentes a alterações renais.

A maioria dos estudos relacionados ao uso de IECA em pacientes com Insuficiência cardíaca descompensada mostra que esse medicamento melhora sobrevida e prognóstico dos pacientes^(1,4,8,9). O presente trabalho não se diferenciou quanto a isso dos demais. No entanto, ganhou destaque por se ater a investigação do desenvolvimento de LRA em pacientes em uso de IECA na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, assim como visto em outras pesquisas^(19,30).

O ideal para se estudar a correlação entre uso de IECA e o desenvolvimento de LRA, sem sombra de dúvidas, é através do ensaio clínico randomizado duplo-cego. Apenas Ljungman et al., e Swedber et al., realizaram esse tipo de estudo^(19,31). Entretanto, por recomendação do comitê de ética, os estudos foram interrompidos, visto os benefícios da droga para os indivíduos

Tabela 2. Características clinicodemográficas e laboratoriais de portadores de Insuficiência Cardíaca descompensada tratados com IECA segundo presença de Lesão Renal Aguda (LRA)

*Variáveis qualitativas (Test Quiquadrado)	Com LRA (n=37)	Sem LRA (n=63)	Valor de p
Sexo	Sexo masculino 18 (48,65%)	Sexo masculino 46 (73,02%)	p=0,01
Raça	Afrodescendentes 37 (100%)	Afrodescendentes 50 (79,36%)	p=0,21
Etiologia	MCC 16 (43,24%)	MCC 32 (50,79%)	
	Cardiopatia hipertensiva 10 (27,03%)	Cardiopatia hipertensiva 15 (23,81%)	
	Cardiopatia isquêmica 7 (18,92%)	Cardiopatia isquêmica 5 (7,94%)	p=0,42
	Valvulopatia 3 (8,11%)	Valvulopatia 4 (6,35%)	
	Outras causas 1 (2,71%)	Outras causas 6 (9,52%)	
Diabetes	Sim 3 (8,11%)	Sim 7 (11,11%)	p=0,63
Hipertensão	Sim 24 (64,86%)	Sim 17 (26,98%)	p<0,001
Variáveis quantitativas (Test T de Student)	Com LRA (n=37)	Sem LRA (n=63)	Valor de p
Idade	60,46±12,25	51,87±16,25	p=0,01
Potássio sérico basal	4,13±0,62	4,16±0,55	p=0,79
Creatinina sérica basal	1,37 ±0,41	1,08±0,25	p<0,001
Dose † IECA	56,76±29,55	41,41±22,83	p<0,005
PAD admissão	90±7,82	84,29±7,77	p=0,001
PAS admissão	150,54±14,13	139,36±12,16	p<0,001
Dose furosemida venosa	83,24 ±21,86	65,40±25,45	p=0,001

*As variáveis contínuas estão expressas em média±desvio padrão e as categóricas em percentagem válida; † inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

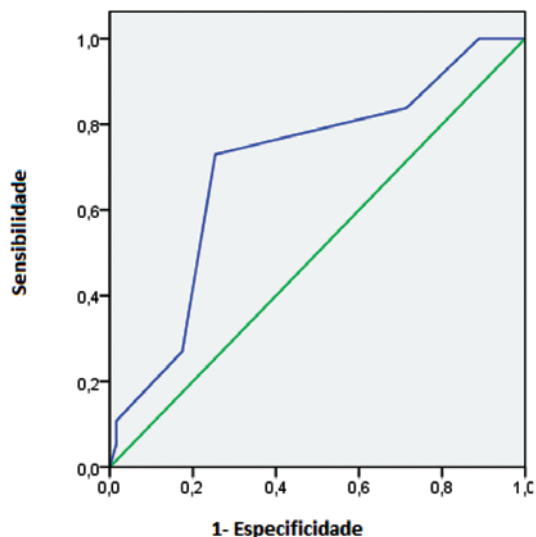


Gráfico 1. Curva ROC/IECA.

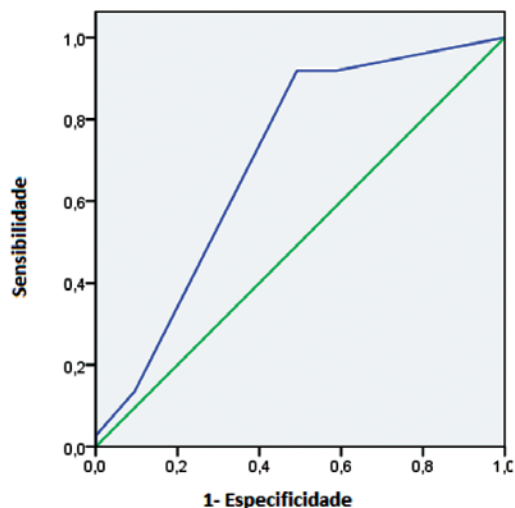


Gráfico 2. Curva ROC Lasix.

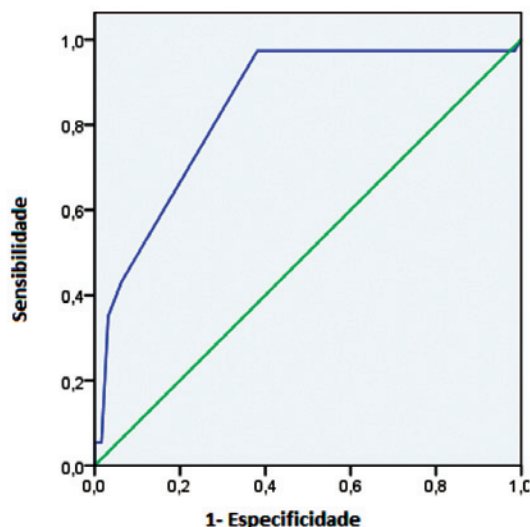


Gráfico 3. Curva ROC da queda da pressão arterial sistólica (PAS).

Tabela 3. Preditores de lesão renal aguda (N=100)

	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)
Idade (anos)	1,03	0,97 a 1,09
Sexo masculino	2,45	0,55 a 10,95
Presença de HAS	0,64	0,06 a 6,72
PAS (mmHg)	1,00	0,91 a 1,11
PAD (mmHg)	1,04	0,88 a 1,22
Dose inicial IECA >43,75mg/dia	5,54	1,44 a 21,29
Creatinina Basal (mg/dl)	0,82	0,02 a 29,56
Queda PAS >15mmHg	47,21	4,84 a 460,96
Dose furosemida >70mg	8,22	1,43 a 51,95

em uso. Logo, por questões éticas, o presente trabalho utilizou como metodologia o estudo de coorte e, por isso, possui algumas limitações quanto ao acesso aos diversos dados.

Assim como em outros dois trabalhos, só foram incluídos na amostra os pacientes com ICC classe funcional IV, segundo a classificação de NYHA^(19,31).

O tamanho amostral do estudo aqui apresentado está em consonância com um dos principais estudos relacionados ao tema⁽¹⁹⁾, bem como o predomínio de uma população do sexo masculino^(30,32-34). A média de idade encontrada no presente artigo foi inferior a vista em outros encontrados na literatura^(19,30,34).

Os dados aqui apresentados mostram como etiologia mais frequente da IC a miocardiopatia chagásica. Isso se contrapõe aos principais estudos acerca do tema, que trazem a cardiopatia isquêmica como causa principal de IC^(19,30,32,34). Essa informação é muito importante na hora de se realizar comparativos quanto ao desenvolvimento de agravo renal, já que a miocardiopatia chagásica pode estar relacionada a um pior prognóstico.

Uma peculiaridade importante do presente estudo é uma população com predomínio de afrodescendentes, enquanto outros trabalhos não trouxeram uma descrição da raça^(19,30). No entanto, os resultados aqui expostos não mostraram associação entre etnia e presença de injúria renal.

Pode-se observar que no presente artigo o sexo masculino está menos associado ao desenvolvimento da LRA nos pacientes estudados, o que se contrapõe a um dos principais estudos acerca do tema, que não mostrou qualquer tipo de associação entre a lesão renal e o sexo⁽³⁰⁾. Com relação à etiologia da IC, não foi notada associação de nenhuma delas com o desenvolvimento da injúria renal aguda, assim como visto em dados da literatura⁽³⁰⁾.

Packer et al., mostra que pacientes que desenvolveram LRA tinham maior prevalência de DM quando comparado aos pacientes que não desenvolveram a lesão, mas não encontrou associação entre a presença de HAS e o desenvolvimento da mesma. Já o presente estudo não associou DM ao aparecimento de LRA, mas relacionou positivamente a presença de hipertensão à injúria renal⁽³⁴⁾.

Segundo os resultados trazidos na pesquisa aqui apresentada, quanto maior a idade, maior a incidência de deterioração renal. Isso se contrapõe à maioria dos dados presentes na literatura,

nos quais não se encontrou essa associação relacionada a uso de IECA em portadores de IC avançada^(19,30). No entanto, não se pode afirmar se essa informação oferecida pelo presente estudo deve-se a uma relação verdadeira e direta entre idade e LRA, ou à presença de alguns fatores de confusão como pior estado clínico de pacientes mais idosos ou até mesmo à própria diminuição senil da TFG.

Outro dado muito importante evidenciado nesse artigo mostra que uma creatinina basal mais elevada tem maior relação com o desenvolvimento da LRA.

Segundo o CONSENSUS o aumento da creatinina sérica ocorreu dentro de 2 a 3 primeiras semanas de administração do medicamento, estabilizando-se após esse período. No entanto, após 6 meses de tratamento aconteceu um novo crescimento da creatinina. Os autores desse trabalho afirmam que esse segundo crescimento pode ser decorrente do próprio uso do remédio ou pela própria deterioração da condição clínica do paciente pela evolução da doença^(19,31).

Doses iniciais elevadas de IECA foram mais associadas ao desenvolvimento de LRA no estudo aqui abordado, assim como encontrado na maioria dos dados oferecidos pela literatura^(19,30). Apenas um estudo não associou o uso desse medicamento à injúria renal, pois utilizou doses baixas e analisou pacientes classe funcional II e III⁽²⁵⁾. Além disso, o presente artigo mostrou que doses de IECA superiores à 43,75mg durante a primeira semana de terapia foram fortemente associadas ao desenvolvimento da lesão renal.

O CONSENSUS evidenciou que o crescimento da creatinina sérica diminuiu quando há uma redução das doses do IECA. No entanto, nesse mesmo estudo, a maioria dos pacientes obteve um crescimento da creatinina sérica inferior a 30%, apesar da dose inicial alta do medicamento. Além disso, esse trabalho não pôde associar doses crescentes da droga à deterioração renal por questões éticas, já que se tratou de um ensaio clínico randomizado^(19,31).

Outra questão observada com bastante frequência na maioria dos estudos é que o desenvolvimento da lesão renal está associado a doses elevadas de diuréticos^(19,25,30)

Packer et al., demonstrou que a redução da dose do diurético diminuiu a ureia e a creatinina em 5 a 14 dias. Além disso, observou que os pacientes que apresentaram maior depleção de volume antes ou durante o tratamento com IECA apresentaram maior deterioração renal⁽³⁴⁾.

Ljungman et al., mostrou uma redução do crescimento da creatinina sérica quando houve diminuição da dose de diurético. Pacientes com maior gravidade de injúria renal estavam em uso de maiores doses de furosemida⁽¹⁹⁾.

O presente estudo trouxe maior associação entre doses altas de furosemida e LRA, encontrando um ponto de corte maior que 70mg de furosemida por via venosa na primeira semana de introdução de IECA como fortemente relacionado à deterioração renal.

O trabalho aqui apresentado associou uma PAD e PAS elevada na admissão, bem como uma queda de PAS maior que 15mmHg, ao maior desenvolvimento de LRA. No entanto, um dos principais trabalhos encontrados na literatura traz uma relação inversa entre PAD e PAS basais com o crescimento máximo

da creatinina, associando uma PAD menor anterior à deterioração renal com uma maior gravidade da lesão⁽¹⁹⁾. Pierpont et al., demonstrou que pacientes com pressões baixas ficaram mais propícios ao desencadeamento da queda do clearance da creatinina e da excreção de sódio. O presente trabalho não avaliou o clearance da creatinina, pois tem como limitação o desenho retrospectivo que torna o acesso à informações mais limitadas. Vale lembrar que no presente estudo houve maior prevalência de hipertensão arterial como comorbidade no grupo de pacientes que desenvolveram LRA relacionada ao uso de IECA⁽³²⁾.

Por fim, pôde-se observar que a adoção do escore RIFLE a partir do estágio "Risk", utilizado no presente artigo para definir LRA, foi mais sensível do que o trazido pelo CONSENSUS, um dos principais estudos encontrados na literatura acerca do tema. Isso justifica uma taxa maior de pacientes que desenvolveram injúria renal com o uso de IECA nos dados aqui apresentados^(19,31).

CONCLUSÃO

A LRA foi menos associada ao sexo masculino e mais relacionada à pacientes com HAS prévia, idade mais avançada, creatinina basal maior ou PAD e PAS maiores na admissão. A raça, a etiologia da IC e a presença de DM não tiveram influência sobre o acometimento renal.

Doses elevadas de IECA e de furosemida venosa predis põem mais esses pacientes ao desenvolvimento da lesão renal, principalmente na primeira semana de introdução de IECA. Logo, diuréticos venosos devem ser usados com cautela durante a primeira semana de tratamento com Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, bem como as doses iniciais de IECA devem ser dadas de forma gradual e crescente de acordo com dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com ICC descompensada.

REFERÊNCIAS

1. Vilas-Boas F, Follath F. [Current insights the modern treatment of decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):369-77.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira De Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1supl.1):1-71.
3. Moe GW, Armstrong PW. Congestive heart failure. *CMAJ.* 1988; 138(8):689-94.
4. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. Comment in: *N Engl J Med.* 1991;325(5):351-3; *N Engl J Med.* 1992;326(18):1220; author reply 1220-1.
5. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure – 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl.1): 1-33.
6. Guthrie D, Schumann L. Congestive heart failure. *J Am Acad Nurse Pract.* 1998;10(1):31-8; quiz 39-41.
7. Ochiai ME, Barreto A, Cardoso JN, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA. [Angiotensin II receptor blocker add-on therapy for low cardiac output in decompensated heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;9(2):219-22, 235-8, 222-5.

8. Feitosa GS. O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Bras Hipertens.* 2001; 8(4):425-30.
9. Dzau JV, Collucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;63(3):645-51.
10. Opie HL. Fundamental role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;75(18):3F-6F.
11. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Toropedersen C; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-Inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(16):1454-70.
12. Colucci WS. Renal effects of ACE inhibitors in heart failure. Up To Date [Internet].2013. [cited 2014 Jan 21]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/renal-effects-of-ace-inhibitors-in-heart-failure>
13. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8. Comment in: *Lancet.* 1993;342(8884):1418-9; *Lancet.* 1994;343(8892):289-9; *Lancet.* 1993;342(8884):1418.
14. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 1988;319(23):1517-25.
15. Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Emerging differences and new compounds. *Am J Hypertens* 1989;2:57-64.
16. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 1998;97(14):1411-20.
17. Giles TD, Kartz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin P, et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. The Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(6):1240-7. Comment in: *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(1):250-1.
18. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(16):1985-91.
19. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70(4):479-87.
20. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.
21. Metnitz PG, Krenn CG, Stelzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2051-8. Comment in: *Crit Care Med.* 2002;30(9):2156-7; *Crit Care Med.* 2003;31(9):2417.
22. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1448-60. Comment in: *N Engl J Med.* 1996;335(17):1321; author reply 1321-2; *N Engl J Med.* 1996;335(17):1320-1; author reply 1321-2.
23. Mason NA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *DICP.* 1990;24(5):496-505.
24. Gottlieb SS, Weir MR. Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1990; 66(11):14D-20D.
25. Rainer D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function in heart failure. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(1 suppl 1):74-80.
26. Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1989;149(3):669-73.
27. Cantani RA, Paiva Neto J. Dosagem do potássio e sódio pelo "forômeteo de chama": sua aplicação em análise de solo. *Bragantia.* 1949;9(9-12):175-83.
28. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1569-74. Comment in: *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1471-2.
29. Tymecki L, Korszun J, Strzelak K, Koncki R. Multicommutated flow analysis system for determination of creatinine in physiological fluids by Jaffe method. *Anal Chim Acta.* 2013;787:118-25.
30. Packer M, Lee W H, Medina N, Yushak M, Kessler P D. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in Severe chronic heart failure. *Ann Intern Med.* 1987;106(3):346-54.
31. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 1988;62(2):60A-6A.
32. Pierpont GL, Francis GS, Cohn JN. Effect of captopril on renal function in patients with congestive heart failure. *Br Heart J.* 1981;46(5):522-7.
33. Mujais SK, Fouad FM, Textor SC, Tarazi RC, Bravo EL, Hart N, et al. Transient renal dysfunction during initial inhibition of converting enzyme in congestive heart failure. *Br Heart J.* 1984; 52(1):63-71.
34. Packer M, Lee WH, Kessler PD. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 1986;74(4):766-74.