

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

GRACIANE RADAELLI

**RELAÇÃO ENTRE USO DE INIBIDOR DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E DESFECHOS
NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA**

**PORTO ALEGRE
2011**

GRACIANE RADAELLI

**RELAÇÃO ENTRE USO DE INIBIDOR DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E DESFECHOS NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador

PROF. DR. LUIZ CARLOS BODANESE

PORTO ALEGRE

2011

GRACIANE RADAELLI

**RELAÇÃO ENTRE USO DE INIBIDOR DA ENZIMA
CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E DESFECHOS NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA**

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Cristina M. Moriguchi Jeckel

Profª Dra. Carla Helena Augustin Schwanke

Profª. Dra. Ana Maria Medeiros

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

R124r Radaelli, Graciane.

Relação entre o uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina e desfechos no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica / Graciane Radaelli. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

69 f.: gráf.; tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

1. REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA. 2. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA. 3. PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO. 4. ESTUDOS DE COORTES. 5. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Título.

CDD 617.412

NLM WG 169

Bibliotecária Responsável:
Sabrina Caimi Silva da Costa
CRB 10/1606

***“O futuro tem muitos nomes:
Para os fracos é o inalcançável.
Para os temerosos, o desconhecido.
Para os valentes é a oportunidade”.***

Victor Hugo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família por ter acreditado e apoiado esta minha caminhada. Durante todos os momentos da minha vida estiveram presentes, sempre com palavras carinhosas e incentivadoras.

Ao Dr. Carlos Antônio Abunader Kalil pelo incentivo e apoio, nesta jornada de conhecimento e aprendizado. Muito obrigada.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese, pela orientação, apoio, compreensão e pela oportunidade única de aprendizado. Muito obrigada.

Agradeço também em especial a minha amiga e colega de trabalho Luciana, pela confiança, amizade e carinho, e também a todos aqueles que de uma forma ou de outra me ajudaram neste período.

Ao Dr. João Carlos Vieira da Costa Guaragna pelo tempo disponibilizado para o aprimoramento científico deste projeto.

Ao Professor Dr. Mário Wagner pela ajuda na análise estatística e orientações disponibilizadas durante este período de 2 anos.

A minha querida professora e amiga Cristina M. Moriguchi Jeckel, que sempre esteve presente desde minha fase acadêmica, foi minha inspiração pela busca do conhecimento. Muito obrigada.

Ao Programa de Pós-Graduação, em particular ao Ernesto e a Vanessa pelas orientações.

A querida amiga Jacqueline Piccoli, que durante esta fase foi uma pessoa importantíssima para o andamento deste projeto. Muito obrigada.

As amigas: Rosa e Ellen, onde de alguma maneira estiveram sempre presentes nesta fase com palavras de conforto, carinho e motivação.

A todos que de alguma forma contribuíram para meu crescimento.

A todos os profissionais do Serviço de Cardiologia e Eletrofisiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Obrigada!

RESUMO

Introdução: Os Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) tem se mostrado benéficos na prevenção de óbito, infarto e acidente vascular encefálico em pacientes portadores de doença arterial coronariana. Entre outros efeitos, atuam no controle da hipertensão arterial e do remodelamento cardíaco, diminuindo a progressão para insuficiência cardíaca. No entanto, não há consenso quanto à sua indicação em pacientes que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).

Objetivo: Avaliar a relação entre o uso pré-operatório de IECA e desfechos clínicos após a realização da CRM.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo. Foram incluídos dados de 3.139 pacientes consecutivos que foram submetidos à CRM isolada em hospital terciário universitário brasileiro entre janeiro de 1996 e dezembro de 2009. O seguimento se deu até a alta hospitalar ou óbito. Desfechos clínicos no pós-operatório foram analisados entre os usuários e os não-usuários de IECA nos pré-operatório.

Resultados: Cinquenta e dois por cento (1.635) dos pacientes receberam IECA no pré-operatório. O uso de IECA no pré-operatório foi preditor independente de necessidade de suporte inotrópico (RC 1,24; IC 1,01-1,47; P=0,01), de insuficiência renal aguda (RC 1,23; IC 1,01-1,73; P=0,04) e de evolução para fibrilação atrial (RC 1,32; IC 1,02-1,7; P=0,03) no pós-operatório. A taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam ou não IECA no pré-operatório foi semelhante (10,3 vs. 9,4%, P=0,436), bem como a incidência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (15,6 vs. 15,0%, P=0,694; e 3,4 vs 3,5%, P=0,963, respectivamente).

Conclusão: O uso pré-operatório de IECA foi associado a uma maior necessidade de suporte inotrópico no pós-operatório, bem como a uma maior incidência de IRA e FA, não estando associado a um aumento da taxa de IAM, AVE e óbito.

Palavras-chave: inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), desfechos clínicos.

ABSTRACT

Background: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have been shown to be beneficial in preventing death, myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. Among other effects, act in the control of hypertension and cardiac remodeling, decreasing the progression to heart failure. However, there is no consensus as to its indication in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Objectives: To assess the relationship between preoperative use of ACE inhibitors and clinical outcomes after the performance of CABG.

Methods: A retrospective cohort study. We included data from 3139 consecutive patients who underwent CABG in Brazilian tertiary university hospital between January 1996 and December 2009. Follow-up was until discharge or death. Clinical outcomes after surgery were analyzed between users and nonusers of ACE inhibitors in the preoperative period.

Results: Fifty-two percent(1,635) of patients received ACE inhibitors preoperatively. The use of ACE inhibitors preoperatively was an independent predictor of inotropic support (OR 1.24; CI 1.01 to 1.47; P = 0.01), renal dysfunction (OR 1.23; CI 1, 01 to 1.73; P = 0.04) and progression to atrial fibrillation (OR 1.32; CI 1.02 to 1.7; P=0.03) postoperatively. The mortality rate among patients receiving or not preoperative ACE inhibitors was similar (10.3 vs. 9.4%; P = 0.436), and incidence of acute myocardial infarction and stroke 15,6 vs. 15,0%, P=0,694; e 3,4 vs 3,5%, P=0,963, respectively).

Conclusion: The preoperative use of ACE inhibitors was associated with an increased need for inotropic support postoperatively, and a higher incidence of ARF and AF, not associated with an increased rate of MI, stroke and death.

Keywords: angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), coronary artery bypass grafting (CABG), clinical outcome.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1	Resultados clínicos no pós-operatório de CRM	65
Tabela 1	Características dos pacientes	65
Tabela 2	Análise multivariada de suporte inotrópico no pós-operatório	66
Tabela 3	Análise multivariada de disfunção renal no pós-operatório	66
Tabela 4	Análise multivariada de fibrilação atrial no pós-operatório	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IAM	Infarto agudo do miocárdio
AIT	Acidente isquêmico transitório
VE	Ventrículo esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
POCC	Pós-operatório de cirurgia cardíaca
DAC	Doença arterial coronariana
IC	Insuficiência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
SCA	Síndrome coronariana aguda
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
DCV	Doença cardiovascular
TCE	Tronco de coronária esquerda

FR	Fatores de risco
RR	Risco relativo
SRAA	Sistema renina-angiotensina aldosterona
SRA	Sistema renina-angiotensina
AI	Angiotensina I
AII	Angiotensina II
ADH	Hormônio antidiurético
O₂ -2	Superóxido
ONOO	Peroxinitrito
NO	Óxido nítrico
eNOS	Nítrico sintase endotelial
iNOS	Nítrico sintase endotelial induzível
NADPH oxidase	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
AMP cíclico	Adenosina monofosfato cíclico
O₂	Oxigênio
AT1	Antagonista seletivo do receptor de angiotensina II; subtipo AT1
AT2	Antagonista seletivo do receptor de angiotensina II; subtipo AT2
VCAM-1	Molécula de adesão da célula vascular-1
ICAM-1	Endotélio da molécula de adesão intercelular-1

HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
IL-8	Interleucina-8
IL-6	Interleucina-6
AVE	Acidente vascular encefálico
PRD	Disfunção renal no pós-operatório
IC	Intervalo de confiança
ARA-2	Antagonista do receptor da angiotensina 2
RC	Razão de chance
NNT	Número necessário para tratar
CK-MB	Creatinaquinase fração MB
CEC	Circulação extracorpórea
UTI	Unidade de terapia intensiva
Receptores AT1	Receptores da angiotensina I
Receptores AT2	Receptores da angiotensina II
CC chemonine receptor 2	Quimiocina receptor 2

LISTA DE SÍMBOLOS

nº	Número
%	Porcentagem
mg/dL	Miligramas por decilitro
s	Segundo
ug/Kg/min	Micrograma por quilo por minuto
mg	Miligramas
mm/Hg	Milímetro de mercúrio
L/min/m²	Litro por minuto por metro quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Fisiopatologia e desfechos associados à doença arterial coronariana	16
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Pacientes com doença arterial coronariana que necessitam de tratamento cirúrgico	18
2.2	Complicações do pós-operatório de cirurgia cardíaca	19
2.2.1	Infarto agudo do miocárdio pós-operatório	20
2.2.2	Síndrome de baixo débito cardíaco	20
2.2.3	Arritmias	21
2.2.4	Complicações pulmonares	21
2.2.5	Insuficiência renal	22
2.2.6	Distúrbios do sistema nervoso central	22
2.2.7	Mediastinite	23
2.3	Fatores de risco para a cirurgia de revascularização miocárdica	23
2.3.1	Idade e estado geral	23
2.3.2	Sexo feminino	23
2.3.3	Diabetes	24
2.3.4	Doença pulmonar obstrutiva crônica	24
2.3.5	Insuficiência renal em estágio avançado	25
2.3.6	Reoperação	25
2.3.7	Doença arterial periférica	25
2.3.8	Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo	25
2.3.9	Revascularização miocárdica nos casos de síndrome coronariana aguda	26
2.3.10	Recomendações para o uso de balão intraórtico	27
2.4	Inibidor da enzima conversora de angiotensina	28
2.4.1	Sistema renina-angiotensina aldosterona	28
2.4.1.1	Ações do sistema renina-angiotensina nos vasos sanguíneos	29
2.4.1.2	Ações do sistema renina-angiotensina no coração	30
2.4.1.3	Ações do sistema renina-angiotensina nos rins	30
2.4.1.4	O sistema renina-angiotensina aldosterona local	30
2.4.2	Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no remodelamento cardíaco após infarto agudo do miocárdio	30
2.4.3	Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na insuficiência cardíaca	33
2.4.4	Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na hipertensão arterial	34
2.4.5	Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na aterosclerose	34
2.4.6	Efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina em estudos clínicos	36
2.4.6.1	Estudos de insuficiência cardíaca sintomática	36
2.4.6.2	Estudos de disfunção ventricular assintomática	36
2.4.6.3	Estudos de infarto agudo do miocárdio	36
2.4.6.4	Efeitos na mortalidade	36

3	JUSTIFICATIVA	41
4	HIPÓTESES.....	42
4.1	Hipótese Conceitual.....	42
4.2	Hipótese Operacional.....	42
5	OBJETIVOS.....	42
5.1	Objetivo principal.....	43
5.2	Objetivos secundários.....	43
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
7.	ARTIGO ORIGINAL.....	53
	ANEXO A - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.....	68
	ANEXO B - Carta de encaminhamento do Artigo da Dissertação – Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fisiopatologia e desfechos associados à doença arterial coronariana

A doença cardiovascular (DCV) é responsável por aproximadamente um terço das mortes em todo o mundo¹. A doença arterial coronariana (DAC) constitui atualmente um importante determinante de morbimortalidade, principalmente nos países industrializados. Em 90% dos casos apresenta como substrato etiológico a doença aterosclerótica^{2,3,4}. Os pacientes com DAC estável estão sob risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou morte, principalmente se houver história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou revascularização coronariana. A adequada avaliação do risco cardiovascular e a aplicação das evidências para o manejo individual desses pacientes são importantes desafios na atualidade¹.

O processo de aterosclerose da DAC inicia pelo acúmulo de lipídeos e células espumosas (macrófagos) na íntima da artéria, formando a estria gordurosa. Miócitos modificados migram da média para a íntima e, quando lá instalados, são ativados e passam a secretar fibras colágenas. Há a formação da placa de ateroma (estável) rica em miócitos e colágeno na superfície, e rica em células espumosas e lipídeos no cerne. São as placas de ateroma que acometem com frequência áreas de bifurcações e porções proximais de artérias de médio calibre (coronárias, por exemplo). Plaquetas são aderidas a pequenos espaços no endotélio, estimulando a trombogênese e secretando fatores de crescimento (PDGF), que contribuem para o processo fibrótico. Proteínas ligadoras do cálcio (osteocalcina e osteopontina) provocam acúmulo de cálcio no interior da placa, onde posteriormente há a formação de microvasos responsáveis pelos episódios de hemorragia intra-placa.

São consequências da placa de ateroma a obstrução gradual do lúmen, a fragilidade da parede arterial (predispondo à formação de aneurismas) e a trombose da placa. A última ocorre por ativação leucocitária no interior da placa, sendo que os macrófagos ativados secretam metaloproteinases que degradam a capa fibrótica tornando-a mais delgada até a ruptura. Com a ruptura, há a exposição de conteúdo lipídico altamente trombogênico no lúmen do vaso, predispondo à obstrução ou ao agravamento da obstrução coronariana com consequente isquemia miocárdica e suas manifestações clínicas de angina ou infarto².

São fatores de risco descritos para gravidade da DAC: HAS, tabagismo, idade avançada, sexo masculino, raça branca, diabetes, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, número de coronárias acometidas, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sedentarismo, estresse, entre outros^{3,4}.

Cabe ressaltar que raramente portadores de DAC apresentam um único fator de risco, e a soma desses fatores pode aumentar o risco de evento isquêmico conforme validado em escores clínicos⁵. Embora a história familiar seja elemento importante para o desenvolvimento da DAC, o processo de aterosclerose pode ser acelerado pelos fatores de risco aos quais o indivíduo é exposto, sendo a prevenção é mais eficaz quando iniciada precocemente⁶.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Pacientes com doença arterial coronariana que necessitam de tratamento cirúrgico

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), procedimento invasivo de alta complexidade utilizado no tratamento de pacientes com DAC, promove o alívio dos sintomas, melhora a tolerância ao exercício e aumenta a sobrevida nos casos mais graves⁷. Com o tempo, contudo, esses pacientes podem apresentar progressão da aterosclerose tanto nas artérias nativas quanto nos enxertos, dado que a cirurgia exerce apenas ação mecânica de desvio das placas de ateroma, não atuando nos fatores etiopatogênicos da doença. Portanto a implementação de ações preventivas dirigidas para o controle de fatores de risco (FR) relacionados ao desenvolvimento de DAC pode não somente evitar novos eventos isquêmicos agudos, como promover a regressão de placas já existentes^{8,9}.

As indicações cirúrgicas para o manejo da DAC estão baseadas principalmente no número de artérias acometidas, na complexidade da lesão e na função ventricular do paciente acometido. Há também a indicação diante da falha do tratamento clínico em suprir sintomas anginosos. A CRM tende a promover alívio dos sintomas e melhora da capacidade funcional^{10,11}. Além disso, pacientes com coronariopatia grave (3 vasos, por exemplo), quando submetidos à CRM, apresentam menores taxas de revascularização quando comparados àqueles submetidos ao tratamento percutâneo^{4,7}.

A CRM usual é realizada através de incisão esternal mediana com livre acesso ao mediastino. Durante o procedimento de revascularização propriamente

dito, usualmente opta-se pela cardioplegia, havendo a necessidade de circulação extracorpórea (CEC) para garantir o aporte vascular sistêmico¹². Há também técnicas de cirurgia minimamente invasiva, sem CEC e com o coração em atividade, que implicam em menor agressão ao paciente, menor custo, resultados mais efetivos e eliminam as maiores causas de morbimortalidade que são a própria CEC e a manipulação da aorta^{4,8,13}.

Duas técnicas de revascularização miocárdica são mais utilizadas: enxerto em retalho e enxerto em veia. O enxerto em retalho, feito com retalho do pericárdio ou de uma veia para aumentar o lúmen do vaso obstruído, através de incisão linear que se estende proximal e distal à obstrução¹⁴. Já o enxerto em veia é utiliza segmentos de uma veia calibrosa, geralmente a safena, para transpor segmentos comprometidos da artéria coronária. Faz-se anastomose entre a aorta e o vaso ponta-a-ponta ou ponta-lateral, distal à obstrução. A artéria torácica interna (ou mamária) é a escolha para enxertos em artéria coronária descendente anterior ou em ramo diagonal calibroso, devido a menor taxa de oclusão a longo prazo. Simplesmente há a secção distal da artéria mamária e o desvio do seu fluxo para a coronária acometida. Apenas 75% dos enxertos de safena continuam permeáveis 5 anos após a cirurgia *versus* 96% das pontes de mamária¹³. Após 10 anos de cirurgia, a permeabilidade cai para 40% na safena e para 92% na mamária. Devido ao não manuseio da aorta, a ponte de mamária também diminui os riscos de acidente vascular cerebral, especialmente quando o procedimento é utilizado sem uso de CEC.

2.2 Complicações do pós-operatório de cirurgia cardíaca

A CRM provoca grande impacto na fisiologia cardiovascular, assim como em outros sistemas. Manejar o paciente no pós-operatório de cirurgia cardíaca (POCC) inclui identificar alterações que representam potenciais complicações.

2.2.1 Infarto agudo do miocárdio pós-operatório

Sua incidência, nos casos de utilização de enxertos arterial e venoso, é de 1,4% a 23%. Os critérios clínicos IAM no pós-operatório imediato são: 1) presença de nova onda Q com duração maior ou igual a 40 ms.; 2) creatinaquinase fração MB (CK-MB) elevada em pelo menos 5 vezes o seu valor normal; 3) troponina elevada conforme determinação de cada instituição. Indica-se estudo hemodinâmico (cineangiocoronariografia) em caso de comprometimento clínico ou hemodinâmico. O risco de morte no paciente que desenvolve IAM no pós-operatório é 2,6 vezes maior se comparado ao paciente que não desenvolve IAM. São fatores associados ao IAM e encontrados no perioperatório: 1) lesão trivascular; 2) angina instável; 3) disfunção ventricular (fração de ejeção do ventrículo esquerdo -FEVE- menor do que 30%); 4) tempo de CEC >120 minutos; e 5) endarterectomia (13.1% dos casos)¹⁵.

2.2.2 Síndrome de baixo débito cardíaco

É condição usualmente resultante de pré-carga insuficiente, pós-carga excessiva, falha do coração como bomba ou de uma combinação desses fatores, determinando hipoperfusão tecidual que, se não prontamente corrigida, acarreta em

disfunção orgânica irreversível e morte celular. Seu reconhecimento precoce é muito importante devido à estreita relação com óbito no pós-operatório¹⁶.

O quadro clínico é caracterizado por hipotensão, extremidades frias, enchimento capilar tardio, pulsos pediosos fracos ou ausentes, oligúria e acidose. O índice cardíaco geralmente está abaixo de 2,2 L/min/m², e a monitorização das pressões de enchimento e do débito cardíaco por meio do cateter de Swan-Ganz é usualmente necessária.

2.2.3 Arritmias

A arritmia mais comum no pós-operatório de CRM é a fibrilação atrial, que ocorre em 30% dos casos. Geralmente apresenta curso benigno, optando-se pelo tratamento com antiarrítmico em infusão contínua (amiodarona é a droga de escolha). Outras arritmias menos frequentes devem ser tratadas de acordo com as rotinas dos serviços¹⁵.

2.2.4 Complicações pulmonares

Pode haver o desenvolvimento de atelectasias, broncoespasmo, hipersecreção brônquica ou pneumotórax que algumas vezes geram quadros de insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação prolongada. Além desses quadros usuais de pós-operatório, é preciso enfatizar a paralisia diafragmática consequente à lesão do nervo frênico, outra complicação que pode estar presente¹⁷.

2.2.5 Insuficiência renal

São fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal no período pré-operatório: idade avançada, reoperação cardíaca, disfunção sistólica (fração de ejeção do VE menor do que 30%), desidratação, diabetes, creatinina basal maior do que 1,4 mg/dL e uso recente de contraste nefrotóxico. Já o uso de fármacos nefrotóxicos, um período prolongado de CEC, a embolização de placas ou cristais de colesterol e o comprometimento da perfusão renal (por hipovolemia, tamponamento cardíaco ou choque, por exemplo) estão associados ao surgimento perioperatório de insuficiência renal. Por fim, pacientes que desenvolvem necrose tubular aguda secundária a fármaco ou à isquemia prolongada apresentam maior risco para perda de função renal no pós-operatório. Oito por cento dos pacientes desenvolvem disfunção renal no pós-operatório, e 19% evoluem para terapia renal substitutiva. A mortalidade desse grupo de pacientes, após 30 dias, atinge 30%^{15,18}.

2.2.6 Distúrbios do sistema nervoso central

As complicações do sistema nervoso central associadas à CRM podem ser classificadas em **tipo I** (acidente vascular encefálico - AVE), composto de lesões focais, ataque isquêmico transitório (AIT) ou grave comprometimento com evolução fatal; e **tipo II** (encefalopatia), reflexo da lesão cerebral difusa, com desorientação comprometendo a função cognitiva, geralmente reversível¹⁹. A incidência de complicações neurológicas no pós-operatório de cirurgia cardíaca (POCC) varia de 0,4 a 80%, com AVE ocorrendo entre 2 e 5% dos casos.

2.2.7 Mediastinite

A infecção do mediastino ocorre em torno de 1 a 4% dos casos, com mortalidade que pode atingir até 25%. São fatores de risco: idade avançada, obesidade, diabetes, reoperação, uso das 2 mamas, procedimento cirúrgico prolongado (mais de cinco horas), mamas volumosas¹⁸.

2.3 Fatores de risco para a cirurgia de revascularização miocárdica

2.3.1 Idade e estado geral

Idade avançada não deve ser contra-indicação para CRM. É importante avaliar a idade real e a aparente, o estado geral e a capacidade física e intelectual. Com finalidade de diminuir a morbimortalidade, pode-se oferecer alternativa de angioplastia ou cirurgia sem CEC, ou ainda revascularização híbrida (revascularização percutânea a e revascularização cirúrgica)²⁰.

2.3.2 Sexo feminino

Pacientes do sexo feminino apresentam maior mortalidade tanto no infarto agudo do miocárdio como na CRM. No entanto o benefício cirúrgico da revascularização é semelhante em ambos os sexos. São potenciais fatores genéticos ou hormonais que se relacionam com maior mortalidade em mulheres: anormalidades do receptor de estrógenos, menopausa precoce, disfunção ovariana e propriedades pró-inflamatórias da reposição hormonal. Mulheres também

apresentam maior prevalência de insuficiência cardíaca, diabetes e angina classes IIIB ou IIIC. No pós-operatório, apresentam maior incidência de insuficiência renal²¹.

2.3.3 Diabetes

Os pacientes diabéticos apresentam doença aterosclerótica mais difusa e maior incidência de reestenose intra-stent. Apesar do paciente diabético apresentar maior risco para complicações no pós-operatório (infecção, por exemplo), os resultados cirúrgicos são superiores aos da angioplastia se comprometimento coronariano extenso. Há maior benefício quando a ponte de mamária esquerda é utilizada, conforme resultados do estudo BARI²².

A associação de diabetes e idade avançada predispõe a acidente vascular encefálico (AVE), doença arterial periférica e hipertensão arterial sistêmica (HAS)²³. Sugere-se a suspensão das insulinas de ação longa e intermediária, substituindo-as pela insulina regular com controle de hemoglicoteste (HGT) até o procedimento cirúrgico. Preconiza-se também a suspensão dos agentes hipoglicemiantes orais 48 horas antes da CRM. A manutenção de metformina aumenta o risco de acidose láctica e a manutenção de NPH aumenta a taxa de uso de protamina no transoperatório.

2.3.4 Doença pulmonar obstrutiva crônica

Os pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) devem ser adequadamente avaliados pelo risco aumentado de complicações no pós-operatório. A cessação do tabagismo está indicada. Fisioterapia respiratória

apresenta importante papel, principalmente no pós-operatório. Em casos de hipertensão pulmonar, o uso de enxerto de safena está associado a menores taxas de complicações e menor tempo de internação hospitalar e em unidade de terapia intensiva. Pode-se optar por angioplastia ou cirurgia sem CEC, como alternativa de revascularização^{24,25}.

2.3.5 Insuficiência renal em estágio avançado

A DAC é a maior causa de morte nos pacientes com insuficiência renal em estágio avançado. Sabe-se que esses pacientes apresentam aceleração do processo de aterosclerose. É necessário adequado manejo nos períodos pré, peri e pós-operatórios, que se baseia em buscar o melhor estado hemodinâmico, corrigir distúrbios hidroeletrólíticos, evitar uso de agentes nefrotóxicos, manter a tensão arterial sistólica maior do que 80 mmHg, e considerar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio para vasodilatação²⁶.

2.3.6 Reoperação

Pacientes submetidos a nova CRM apresentam maiores taxas de sangramento, de complicações respiratórias e neurológicas, de IAM transoperatório e de mortalidade (3 a 5 vezes maior se comparado ao primeiro procedimento). Recomenda-se, sempre que possível, oferecer enxerto arteriais^{27, 28}.

2.3.7 Doença arterial periférica

Por ser importante manifestação de aterosclerose e por aumentar o risco cirúrgico, pode-se optar pela realização pré-operatória de angioplastia de lesões periféricas em casos de DAC estável que aguardam CRM^{29,30}.

2.3.8 Disfunção sistólica de ventrículo esquerdo

Os pacientes que apresentam disfunção sistólica do VE (principalmente disfunção grave, com FEVE menor do que 30%) apresentam maior risco cirúrgico, porém esse fato não é considerado contra-indicação para CRM. O procedimento cirúrgico tem se mostrado a melhor alternativa para esse grupo de pacientes com coronariopatia grave. O estudo CASS mostrou que indivíduos com disfunção ventricular submetidos a CRM apresentaram maior sobrevida e melhor qualidade de vida quando comparados ao grupo submetido a tratamento clínico³¹. Cinco fatores contribuem para a indicação de CRM nesses pacientes : presença ou não de miocárdio viável, proteção miocárdica, utilização da artéria torácica interna esquerda, possibilidade de reconstrução ventricular e cirurgia sem CEC³².

2.3.9 Revascularização miocárdica nos casos de síndrome coronariana aguda

A indicação de revascularização após um quadro de síndrome coronariana aguda (SCA) objetiva diminuir o risco de evolução para IAM ou novo IAM, bem como diminuir a mortalidade. Além disso, a revascularização reduz os sintomas de isquemia e as complicações secundárias à isquemia, e melhora a capacidade

funcional. Na decisão de indicar ou não revascularização e de qual deve ser o melhor momento para o procedimento, deve-se avaliar os sintomas, o risco cirúrgico e a anatomia coronariana. Nos quadros de SCA de baixo risco, os pacientes podem ser conduzidos à estratificação não invasiva. Caso essa demonstre isquemia ou recorrência de angina, há indicação de estratificação invasiva e, dependendo da lesão, de revascularização do vaso alvo. Já nos quadros de SCA de intermediário ou alto risco, usualmente há a opção pela estratificação invasiva e revascularização precoce^{33,34}.

Nos pacientes com lesão grave de tronco de coronária esquerda, opta-se pela CRM na mesma internação. O tempo para a CRM é tema controverso na literatura. Sugere-se aguardar em torno de 2 semanas para o procedimento. Já nos pacientes com lesão coronariana culpada pela SCA tratada por angioplastia com implante de *stent*, se houver indicação de CRM por lesões residuais e quadro estável, costuma-se aguardar no mínimo 1 mês para o procedimento cirúrgico para que se possa suspender o clopidogrel com segurança^{33,35}.

2.3.10 Recomendações para o uso de balão intraórtico

O balão intra-aórtico (BIA) é um mecanismo que tem a função de aumentar o fluxo coronariano e reduzir a pós-carga do VE, gerando melhora da isquemia e do débito cardíaco. É utilizado no manejo do choque cardiogênico e da angina refratária, bem como pode ser utilizado como suporte circulatório adjuvante em estados de baixo débito após cirurgia cardíaca³⁶. São indicações para o uso de BIA na CRM: angina refratária, lesão de TCE, FEVE menor do que 30%, cirurgia de urgência após insucesso de angioplastia ou do uso de trombolítico e síndrome de

baixo débito no pós-operatório e no pós-IAM transoperatório. O uso de BIA está contra-indicado nos pacientes portadores de insuficiência aórtica, dissecção da aorta ou doença arterial periférica grave. São potenciais complicações do BIA: lesão da artéria femoral, isquemia do membro inferior, dissecção da aorta, embolização local ou sistêmica de placas presentes na parede da aorta (que podem gerar desde quadros de paraplegia por acometimento de artérias que irrigam a medula até quadros de AVE extenso), plaquetopenia, hemólise e infecção local ou sistêmica (sepse)³⁷.

2.4 Inibidor da enzima conversora de angiotensina

2.4.1 Sistema renina-angiotensina aldosterona

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é eixo endócrino caracterizado por componentes de diferentes órgãos e que tem a função de auxílio da manutenção da estabilidade hemodinâmica. Foram descritos 2 diferentes tipos de SRAA: o circulante e o local³⁸.

No SRAA circulante ou sistêmico, o angiotensinogênio é produzido pelo fígado e requer estímulo hormonal de glicocorticóides (secretados pelo córtex adrenal) e estrógeno (secretado pelas gônadas)³⁸. A renina é liberada pelos rins e a enzima conversora de angiotensina (ECA) é encontrada no endotélio vascular de vários órgãos. Uma vez ativada a cascata, surgem a angiotensina I (AI) e a angiotensina II (AII), formas circulantes que se ligam em receptores específicos AT1 e AT2, regulando funções em órgãos-alvos³⁹. Esse sistema atua na resposta à instabilidade hemodinâmica, com a finalidade de evitar a hipoperfusão tecidual.

Desse modo, pode reverter a hipotensão arterial ao induzir a vasoconstrição arteriolar periférica e aumento da volemia, e ao auxiliar na retenção renal de sódio (por meio da aldosterona) e água (por meio da liberação de hormônio antidiurético - ADH)³⁹.

A pró-renina é o precursor inativo da renina. É secretada intacta pela via constitutiva cerca de 10 vezes mais do que a renina é secretada pela via regulada. Pelo fato da pró-renina ser encontrada em níveis mais elevados em pacientes diabéticos (tipo I e II), tem sido proposto utilizar esse precursor como marcador de nefropatia diabética¹⁷.

O SRAA é ativado, principalmente, nas seguintes condições de insuficiência cardíaca: restrição de sódio, contração do compartimento intravascular (desidratação, hemorragia), aumento do tônus simpático e hipotensão arterial⁴⁰. As cininas (bradicinina, calidina e Met-Lys-bradicinina) são sintetizadas a partir da ativação de cininogênios pela ação das calicreínas. As calicreínas, sintetizadas na forma de pré-calicreínas, são ativadas pelo fator de Hageman (fator XII) em situações de lesão tecidual⁴⁰.

2.4.1.1 Ações do sistema renina-angiotensina nos vasos sanguíneos

A angiotensina determina a contração arterial (aorta, coronárias, femoral e carótidas, por exemplo), por meio do aumento celular de AMP cíclico e da ativação da fosfolipase C³⁹.

2.4.1.2. Ações do sistema renina-angiotensina no coração

A All promove um maior consumo miocárdico de O₂, que pode cursar com hipóxia miocárdica traduzida em angina⁴¹. Ela estimula localmente a geração de endotelina e de noradrenalina, conhecidamente potentes vasoconstritores, que podem provocar a ruptura da placa de ateroma e a ativação da agregação plaquetária com risco de desenvolvimento de trombose^{41,42}.

2.4.1.3 Ações do sistema renina-angiotensina nos rins

A vasoconstrição renal induzida por níveis elevados de All gera um incremento na pressão de filtração glomerular, retendo sódio e água e conseqüentemente gerando um estado hipervolêmico. O somatório dos efeitos hemodinâmicos sobre a membrana basal glomerular resulta em proteinúria³⁹.

2.4.1.4 O sistema renina-angiotensina aldosterona local

A ativação do SRAA local permite a obtenção dos efeitos benéficos (aumento da contratilidade miocárdica, redistribuição do fluxo sangüíneo, hipervolemia, entre outros) sem os efeitos deletérios resultantes da ativação do SRAA sistêmico³⁹.

2.4.2 Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no remodelamento cardíaco após infarto agudo do miocárdio

O processo de remodelamento cardíaco se caracteriza por alterações da geometria, volume, massa e constituição do miocárdio em resposta a uma agressão. A hipertrofia ventricular é um importante componente desse processo, pois permite a manutenção das funções básicas do coração na vigência de aumento de pré e/ou pós-cargas. Contudo, em longo prazo a hipertrofia representa um preditor independente de morbimortalidade nas doenças cardíacas^{43,44}. Outro importante componente do remodelamento é o tecido conjuntivo, formado por uma complexa e organizada rede de colágeno que circunda e interliga todas as estruturas musculares. Age na regulação da apoptose, na resistência às deformações patológicas, na manutenção do alinhamento das estruturas e na regulação da transmissão de força durante o encurtamento da fibra muscular. Dependendo do estímulo ao qual o miocárdio é submetido, pode ocorrer acúmulo de colágeno, caracterizando o processo de fibrose.

Entre os estímulos envolvidos no processo de remodelamento, destaca-se a Angiotensina II, formada tanto *in situ* como sistemicamente a partir da angiotensina I, por meio da ECA. A angiotensina II, ao atuar nos receptores AT1, estimula o crescimento celular e o acúmulo de colágeno tecidual⁴⁵. As repercussões fisiopatológicas da elevação da atividade da ECA no coração, particularmente no processo cicatricial, e no remodelamento ventricular pós-IAM ainda são pouco conhecidas. Os inibidores da ECA (IECA), quando utilizados em pacientes pós-infarto, reduzem arritmias, previnem o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e diminuem a incidência de re-infarto^{46,47,48}.

Pouca atenção tem sido dada à variação da concentração protéica no coração pós-infarto⁴⁹, sendo menor com o estabelecimento da necrose. Como as proteínas contráteis representam cerca de 80% do conteúdo protéico miocárdico,

pode-se sugerir que há comprometimento dessas proteínas no coração remodelado, o que explicaria o menor desempenho mecânico observado no período após o evento, mesmo com a correção dos valores de força e de pressão desenvolvidas para a massa de tecido muscular funcionante^{47,50,51}. O uso de IECA acentua a perda proteica, fato que poderia ser decorrente da redução na produção local de AII. Assim, a redução da deposição de colágeno no interstício miocárdico de ratos infartados e tratados com captopril poderia representar apenas uma das facetas de um fenômeno mais abrangente, ou seja, uma diminuição generalizada da síntese proteica cardíaca.

Os IECA, quando administrados precocemente em todos os pacientes com disfunção ventricular ou infarto, estão associados com redução do remodelamento e melhora hemodinâmica (vasodilatação e redução da pós-carga). A diminuição da mortalidade foi verificada em estudos clínicos que selecionaram pacientes com disfunção ventricular e infarto anterior (estudos SAVE, AIRE, TRACE)^{52, 53, 54}, assim como em estudos que não selecionaram um grupo específico, utilizando IECA em todos os pacientes com infarto por até 1 a 4 anos após o evento (estudos ISIS-4⁷⁵ e GISSI-3⁷⁴). Sendo assim, sugere-se o uso dos IECA em todos os infartos, independente da função ventricular. O uso prolongado do IECA também resultou em outros benefícios cardiovasculares (estudo HOPE)⁵⁵, permitindo uma redução significativa e clinicamente relevante de eventos clínicos isquêmicos, tais como: óbito cardiovascular, IAM e AVC.

O uso de IECA tem se mostrado benéfico na prevenção de óbito, IAM e AVE em pacientes com doença aterosclerótica prévia com comprometimento coronariano, também pelo seu efeito no controle da hipertensão arterial e no tratamento da insuficiência cardíaca (IC)^{56,57}. Os IECA, juntamente com os beta-bloqueadores,

devem ser utilizados em todos os pacientes com história recente ou remota de IAM independente da fração de ejeção ou da presença de sinais ou sintomas de IC⁶⁰.

2.4.3 Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na insuficiência cardíaca

A IC é hoje reconhecida como uma desordem estrutural progressiva de remodelamento ventricular e não somente como um modelo de redução de contratilidade miocárdica^{58,59}.

No modelo de remodelamento pós-infarto, simultaneamente à necrose das miofibrilas, há a desintegração do colágeno interfibrilar. A perda desse tecido de sustentação torna a região propensa à distensão, permanecendo também mais suscetível a deformações. Ocorre, dessa forma, o deslizamento das áreas musculares necróticas com realinhamento dos miócitos na parede infartada⁵⁹. Apesar de inicialmente ser um processo adaptativo, em longo prazo essas alterações morfológicas e bioquímicas decorrentes do remodelamento pós-infarto podem gerar um quadro de disfunção ventricular progressiva, culminando na perda da capacidade funcional do paciente e no conseqüente aparecimento dos sinais e sintomas de IC⁵⁹.

Pelo seu efeito de retardo no remodelamento, os IECA devem ser utilizados rotineiramente em todos os pacientes com fração de ejeção reduzida, mesmo se assintomáticos e sem história prévia de IAM⁶⁰.

2.4.4 Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na hipertensão arterial

A hipertensão arterial é um poderoso fator de risco para todas as principais doenças cardiovasculares, incluindo doença coronariana, AVE, doença arterial periférica, doença renal e IC.

A tensão arterial é regulada pelo SRAA. Quando há uma queda nos níveis registrada no rim pela mácula densa, há o estímulo para a secreção de renina pelas células justaglomerulares. A renina cliva o angiotensinogênio liberando AI, convertida em AII por ação da ECA. A AII é um autacóide que provoca contração das paredes musculares das arteríolas, aumentando a tensão arterial. A AII também desencadeia a liberação de aldosterona pelas adrenais, provocando a retenção de sódio e a excreção de potássio. O sódio promove a retenção concomitante de água e, gerando um estado hipervolêmico e conseqüente aumento dos níveis tensionais⁶¹.

Os IECA realizam bloqueio reversível da ECA, reduzindo a formação de AII. Há um efeito hipotensor direto pelo bloqueio da ação vasoconstritora da AII, bem como do seu estímulo para a secreção de aldosterona. Indiretamente, os IECA previnem doença aterosclerótica coronariana ou extra-coronariana, nefropatia diabética e hipertrofia ventricular esquerda⁵⁹.

2.4.5 Atuação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina na aterosclerose

A aterosclerose é uma doença multifatorial e complexa, que pode culminar em eventos clínicos causadores de morbimortalidade significativa, como, por exemplo,

angina, IAM e morte súbita. A instalação de síndrome isquêmicas graves ocorre devido à oclusão do vaso por placas fibro-ateromatosas⁶². A aterosclerose está associada à disfunção endotelial, anormalidades lipídicas, ativação plaquetária, trombose, inflamação, estresse oxidativo e alterações metabólicas da matriz extracelular⁶³.

A aterosclerose agride essencialmente a camada íntima das artérias. A AII promove disfunção endotelial por meio de ações que influenciam os diversos estágios de seu desenvolvimento^{64,62}. A AII estimula a expressão de moléculas de adesão (selectina E, VCAM-1, ICAM-1) e o recrutamento de leucócitos e de macrófagos por meio da ativação de substâncias quimiotáticas, as quimiocinas (MCP-1, CC chemonine receptor 2, IL-8), que regulam não só a migração, mas também o crescimento e a ativação dessas células. A AII, via receptor AT1, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, a IL-6. Na aterosclerose, a IL-6 atua de maneira parácrina/autócrina, promovendo proliferação do músculo liso vascular e estimulando metaloproteinases. As metaloproteinases degradam a matriz celular, estando relacionadas com a ruptura da placa aterosclerótica e com a migração de células musculares⁶².

A AII causa a ativação da NADPH oxidase, a principal fonte vascular do ânion superóxido (O₂-2) e da xantino-oxidase, diminuindo a biodisponibilidade de outro radical livre, o óxido nítrico (NO)⁶². Em condições fisiológicas, o NO produzido pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), além de ser um potente vasodilatador, é um inibidor do crescimento e da migração das células musculares vasculares e da adesão leucocitária e plaquetária, além de ser o principal depletor de O₂-2. Em uma situação de desequilíbrio, entretando, diante da produção excessiva de O₂-2, o NO passa a ser pró-aterogênico⁶². Na inflamação crônica do

processo aterosclerótico, o NO também passa a ser produzido em altas concentrações por estimulação da NOS induzível (iNOS) em macrófagos e em células musculares lisas. Dessa forma, se o NO e o O₂-2 são produzidos, simultaneamente, em altas concentrações, podem gerar peroxinitrito (ONOO), outro potente oxidante⁶². A All também estimula a deposição de matriz extracelular, ativando a fibronectina e o colágeno, componentes envolvidos na reorganização da matriz extracelular⁶².

Vários estudos clínicos tem confirmado a eficácia do tratamento anti-hipertensivo com o bloqueio farmacológico do SRA, tanto com o uso de IECA como de antagonistas de receptores AT1⁶⁵. No entanto, é surpreendente o fato de que até hoje o mecanismo exato dos efeitos cardiovasculares desses fármacos não seja completamente conhecido.

Usualmente os efeitos benéficos dos IECA são atribuídos à redução dos níveis de All, porém o mecanismo das ações cardiovasculares dessa classe de fármacos parece ser bem mais complexo. Em animais, por exemplo, existem claras evidências de que tanto a bradicinina como a angiotensina 1-7 potencializam as ações dos IECA⁶⁵.

O estudo "HOPE" sugere que o ramipril pode retardar a progressão da aterosclerose e, com isso, reduzir a incidência de eventos cardiovasculares⁵⁵. Resta a dúvida se esse efeito é de classe ou exclusivo do fármaco testado. A proteção obtida no estudo HOPE é observada principalmente em diabéticos e naqueles pacientes com doença aterosclerótica já diagnosticada.

2.4.6 Efeito dos inibidores da enzima conversora da angiotensina em estudos clínicos

2.4.6.1 Estudos de insuficiência cardíaca sintomática

O estudo CONSENSUS I randomizou 253 pacientes com IC classe IV da NYHA para enalapril ou placebo. Após seis meses de acompanhamento, houve redução de 27% na mortalidade total com enalapril⁶⁶. No estudo SOLVD2⁶⁷, 2.569 pacientes com IC classes I-III e fração de ejeção menor do que 35% foram randomizados também para enalapril e placebo. Após 41 meses, houve redução de 16% na mortalidade total (40% versus 35%) e 18% na mortalidade cardiovascular (36% versus 31%) no grupo alocado para receber enalapril. Houve melhor benefício no retardo da progressão da doença e na incidência de hospitalizações. Capacidade funcional e qualidade de vida, avaliados por instrumentos específicos, melhoraram com enalapril. Em pacientes sintomáticos em uso de outras terapias convencionais para IC, o uso de IECA reduz mortalidade e outros eventos cardiovasculares maiores. Também melhora sintomas, classe funcional e qualidade de vida.

2.4.6.2 Estudos de disfunção ventricular assintomática

O estudo SAVE1⁶⁸ randomizou 2.231 pacientes pós-infarto com fração de ejeção menor do que 40%, sem sintomas de insuficiência cardíaca, para receber captopril ou placebo. Houve redução de 19% na mortalidade total, 21% na mortalidade cardiovascular e 36% na progressão de insuficiência cardíaca com o uso de captopril. O estudo SOLVD⁶⁹, no braço prevenção, avaliou 4.228 pacientes

com disfunção ventricular (fração de ejeção menor do que 35%) e assintomáticos por 3 anos. Não houve diferença significativa na mortalidade total entre os grupos. Os pacientes que receberam enalapril apresentaram, entretanto, menores mortalidade cardiovascular (RR 12%) e desenvolvimento de IC sintomática (RR 36%).

Os IECA foram também comparados com outros vasodilatadores no manejo da insuficiência cardíaca. No estudo V-HEFT-II⁷⁰, o enalapril foi comparado à associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida em pacientes com IC classes I-II. A mortalidade no grupo que recebeu enalapril foi de 18% e 48% em 2 e 5 anos, respectivamente, enquanto a mortalidade do grupo que recebeu a associação foi de 28 e 54% nos mesmos tempos de seguimento. Atribuiu-se a menor mortalidade do enalapril à diminuição na incidência de morte súbita, principalmente pelo fato dos pacientes serem menos graves. Quanto aos desfechos tolerância ao exercício e fração de ejeção, o grupo tratado com a associação apresentou melhores resultados.

O estudo ELITE-1⁷¹ comparou captopril com o antagonista seletivo de receptores de angiotensina II losartan no manejo da IC classes II-IV em pacientes idosos. Embora tenha sido delineado para comparar tolerância e adesão ao tratamento, houve redução significativa na mortalidade total (RR 46%) e na capacidade funcional das classes II-IV. O estudo ELITE-II⁷² foi conduzido para verificar se losartan era superior a captopril na redução da mortalidade em pacientes com IC. Foram randomizados 3.152 pacientes com idade acima de 60 anos e fração de ejeção menor do que 40%, em tempo de seguimento médio de 1,5 anos. Não houve diferença em mortalidade total, eventos cardíacos ou hospitalizações entre os grupos.

2.4.6.3 Estudos de infarto agudo do miocárdio

A ativação do SRAA ocorre no pós-infarto imediato, causando efeitos deletérios que incluem aumento da resistência vascular periférica e da frequência cardíaca, diminuição da perfusão coronariana e alteração da atividade fibrinolítica endógena.

Após os resultados desapontadores do estudo CONSENSUS-II⁷³, que não mostrou benefício com uso de IECA intravenoso na fase aguda do infarto, foram publicados diversos ensaios clínicos tempo de seguimento curto (tratamento iniciado nas primeiras 24-36 horas e mantido por apenas 4-6 semanas) que evidenciaram benefício.

No ensaio GISSI-3⁷⁴, que alocou 19.394 pacientes para receberem lisinopril ou placebo, a mortalidade em 6 semanas foi significativamente menor no grupo lisinopril quando comparada à do grupo placebo (6,4% versus 7,2%; NNT de 125). Esses resultados favoráveis foram confirmados pelo estudo ISIS-4⁷⁵, realizado com 58.050 pacientes, em que houve uma redução de 9% na mortalidade em 30 dias com uso de captopril, comparado ao placebo.

Quatro ensaios clínicos que utilizaram IECA nas primeiras 36 horas pós-infarto para todos os pacientes (98.426 pacientes no total), independentemente da presença de disfunção ventricular esquerda ou de sinais de insuficiência cardíaca, foram avaliados por revisão sistemática⁷⁶. Após 30 dias de seguimento, o uso de IECA reduziu a mortalidade total em 7% (7,1% versus 7,6%, NNT 200), sendo o benefício maior observado na primeira semana. O benefício foi mais evidente nos pacientes de alto risco: Killip classes II-III (RR 9,1%, NNT 71), frequência cardíaca

maior do que 100 bpm na admissão (RR 14,5%, NNT 44) e infarto de parede anterior (RR 12,8%, NNT 94). Outra revisão⁷⁷ de 15 ensaios clínicos randomizados evidenciou também uma redução significativa no risco de morte súbita com o uso de IECA (RR 20%, IC 95%, 8%-30%).

2.4.6.4 Efeitos na mortalidade

Há inequívoca evidência de que os IECA reduzem mortalidade causada por IAM. O uso de IECA no pós-infarto em pacientes selecionados (fração de ejeção menor do que 40%, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, infarto de parede anterior e segundo escore de motilidade segmentar do ventrículo esquerdo) foi avaliado em três ensaios clínicos: SAVE, AIRE e TRACE^{52,53,54}. O tratamento foi iniciado entre 3 e 16 dias após o IAM com tempo de seguimento de 1 a 4 anos. Nos quase 6.000 pacientes avaliados, o uso prolongado de IECA foi associado à redução significativa de mortalidade e re-infarto (RRR 21% para mortalidade cardiovascular, 37% para desenvolvimento de insuficiência cardíaca, 25% para infarto recorrente), comparado ao placebo⁷⁸.

3 JUSTIFICATIVA

Há evidências de que o bloqueio do sistema renina angiotensina melhora a função ventricular e aumenta a sobrevida em pacientes portadores de doença arterial coronariana e/ou insuficiência cardíaca. Os IECA tem importante papel na redução de eventos isquêmicos após CRM, contudo existem controvérsias sobre o seu uso no pré-operatório.

Alguns autores sugerem que a administração pré-operatória de IECA gera aumento da resistência vascular sistêmica com consequentes hipotensão e disfunção renal no pós-operatório imediato^{79,80}. Segundo uma pesquisa nacional no Reino Unido o uso pré-operatório de IECA elevou a taxa de uso pós-operatório de inotrópicos. No entanto apenas 39% dos cirurgiões suspenderam a droga antes da cirurgia⁸¹.

Tendo em vista os resultados escassos e conflitantes presentes na literatura sobre o uso de IECA no pré-operatório de CRM, propusemos uma análise de uma coorte de pacientes submetidos à CRM visando avaliar o efeito do IECA sobre os desfechos clínicos do pós-operatório.

4 HIPÓTESES

4.1 Hipótese Conceitual

Pacientes que são submetidos à CRM em hospital universitário brasileiro e que estão em uso de IECA no pré-operatório apresentam risco relativo maior do que 1 para o desenvolvimento de desfechos no pós-operatório.

4.2 Hipótese Operacional

Pacientes que são submetidos à CRM em hospital universitário brasileiro e que estão em uso de IECA no pré-operatório apresentam risco relativo igual a 1 para o desenvolvimento de desfechos no pós-operatório.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Avaliar a relação entre o uso de IECA no pré-operatório de CRM e o desenvolvimento de desfechos clínicos no pós-operatório.

5.2 Objetivos secundários

Avaliar a relação entre o uso de IECA no pré-operatório de CRM e:

- piora clínica no pós-operatório;
- necessidade de drogas vasoativas no pós-operatório.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 World Health Organization. The world health report 2002: risks to health. Geneva: WHO; 2002.
- 2 Manual Merck: Saúde para a Família. Seção 3 – Distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos. Capítulo 26 - Aterosclerose [Internet]. MSD; c2009-2010. [capturado em 2009 jun 26]. Disponível em: http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_03/cap_026.html
- 3 Goldman L. Anestesia geral e cirurgia não cardíaca em pacientes com cardiopatia. In: Braunwald E. Tratado de medicina cardiovascular. São Paulo: Roca; 1999. v. 2. p.1883-96.
- 4 Manfroi WC, Peukert C, Berti C B, Noer C, Gutierrez DA, Silva FTBGC. Acute myocardial infarction: the first manifestation of ischemic heart disease and relation to risk factors. Arq Bras Cardiol [periódico online]. 2002 [capturado em 2009 maio 22]. 78(4):[3 p.] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v78n4/a06v78n4.pdf>
- 5 Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health. 1951;41(3):279-86.
- 6 Botelho APV, Lima MRS, Oehling GAC. Atividade física como prevenção dos fatores de risco da doença arterial coronariana. In: Regenga MM. Fisioterapia em cardiologia: da UTI à reabilitação. São Paulo: Roca; 2000. p.216-42.
- 7 Rogers WJ, Coggin CJ, Gersh BJ, Fisher LD, Myers WO, Oberman A, et al. Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). Circulation. 1990;82(5):1859-62.
- 8 Glueck CJ. Role of risk factor management in progression and regression of coronary and femoral artery atherosclerosis. Am J Cardiol. 1986;57(Suppl G):35-41.

-
- 9 White CW. Benefit of aggressive lipid-lowering therapy: insights from the post coronary artery bypass graft study and other trials. *Am J Med.* 1998;105(Suppl 1A):63-8.
 - 10 Solimene MC. Isquemia silenciosa. Novos Achados que Auxiliam na Indicação do Melhor Tratamento. In: Timerman A, César LAM. Manual de cardiologia: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo: SOCESP. São Paulo: Atheneu; 2000. p.127-9.
 - 11 Coelho OR, Ueti OM. Angina instável: o que é consagrado e o que há de novo. In: Timerman A, César LAM. Manual de cardiologia: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo: SOCESP. São Paulo: Atheneu; 2000. p.141-6.
 - 12 Souto GLL, Caetano Júnior CS, Paula Filho AG, Teixeira MA, Carvalho MRM, Silva ACB. Cirurgia de revascularização do miocárdio com anestesia regional, sem tubo orotraqueal em pacientes acordados. *Arq Bras Cardiol* [periódico online]. 2002 [capturado em 2010 jun 20]. 79(3):[5 p.] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v79n3/p09v79n3.pdf>
 - 13 Imle PC. Fisioterapia em pacientes com problemas cardíacos, torácicos ou abdominais após cirurgia ou trauma. In: Irwin S, Tecklin JS. Fisioterapia cardiopulmonar. São Paulo: Manole; 2003. p.375-403.
 - 14 Regan K, Kleinfeld ME, Erik PC. Fisioterapia para pacientes com cirurgia abdominal ou torácica. In: Irwin S, Tecklin JS. Fisioterapia cardiopulmonar 2ª. ed. São Paulo: Manole; 1994. p.315-41.
 - 15 Bojar RM. Manual of perioperative care in cardiac and thoracic surgery. 2nd. ed. Cambridge: Blackwell Science; 1994.
 - 16 Adams DH, Antman EM. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook. 6th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.2059-83.
 - 17 Douglas JS, King SB, Craver JM. Factors influencing risk and benefit of coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus. *Chest.* 1981;80: 369.

-
- 18 Pós-operatório em cirurgia cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2001;11(5):897-1032.
- 19 Guaragna, JCVC. Pós-operatório em cirurgia cardíaca. Porto Alegre: Guanabara Koogan; 2005.
- 20 Iglesias JCR, Lourenção Jr A, Dallan LAO, Puig LB, Oliveira AS. Revascularização do miocárdio no paciente idoso: com e sem circulação extracorpórea? Rev Bras Cir Cardiovasc. 2003;18(4):321-5.
- 21 Vaccarino, V. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery. Circulation. 2002;105(10):1176–81.
- 22 The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med. 1996;335(4):217-25.
- 23 Loop FD. Catastrophic hemorrhage during sternal reentry. Ann Thorac Surg. 1984; 37(4):271-2.
- 24 Bennett WM, Henrich WL, Stolf JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am J Kidney Dis. 1996;28(1 Suppl 1):S56-62.
- 25 Auler Junior JOC. Ventilação mecânica intra e pós-operatória. J Pneumologia. 2000;26 (supl. 2):S13-5.
- 26 Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. Aust NZ J Med. 1995;25(2):284-9.
- 27 Loop FD. Catastrophic hemorrhage during sternal reentry. Ann Thorac Surg. 1984;7(4):271-2.
- 28 Loop FD, Cosgrove DM. Repeat coronary bypass surgery: selection of cases, surgical risks and long-term outlook. Mod Concepts Cardiovas Dis 1986;55:31-6.

-
- 29 Morris JJ, Smith LR, Jones RH, Glower DD, Morris PB, Muhlbaier LH, et al. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III275-84.
- 30 Reul GJ, Cooley DA, Duncan JM, Frazier OH, Ott DA, et al. The effect of coronary artery bypass on the outcome of peripheral vascular operations in 1093 patients. *J Vasc Surg*. 1986;3(5):788-98.
- 31 Hann WC, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102(1):118-42.
- 32 Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86: 1671.
- 33 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77 (Supl. II):1-38.
- 34 II Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74 Supl.(II):1-46
- 35 Rocha ASC, Silva PRD, Os portadores de lesão do tronco da coronária esquerda podem esperar pela cirurgia de revascularização? *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(2):187-90.
- 36 Hinds CJ, Watson D. ABC of intensive care: circulatory support. *BMJ*. 1999;318(7200):1749-52.
- 37 Grines CL. Aggressive intervention for myocardial infarction: angioplasty, stents, and intra-aortic balloon pumping. *Am J Cardiol*. 1996;78(3A):29-34.
- 38 Qual é o papel do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial e também na hipertensão? [Internet] 2006 [capturado 2011 mar 15]. Disponível em: <http://br.answers.yahoo.com/question/index?qid=20060914043006AAKw9NX>
- 39 Mano R. Manuais de cardiologia : temas comuns da cardiologia para médicos de todas as especialidades. Livro virtual - ano 8 [Internet]. Data [capturado ano mês dia]. Disponível em: <http://www.manuaisdecardiologia.med.br>

-
- 40 Laragh, J. H. e H. C. Stoerk. A study of the mechanism of secretion of the sodiumretaining hormone (aldosterone). *J Clin Invest.* 1957;36(3):383-92.
- 41 Khairallah, P. A. Action of angiotensin on adrenergic nerve endings: inhibition of norepinephrine uptake. *Fed Proc.* 1972;31(4):1351-7.
- 42 Ridker PM, Gaboury CL. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the reninangiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation.* 1993;87(6):1969-73. 1993.
- 43 Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72.
- 44 Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1450-5.
- 45 Skidgel RA, S. Engelbrecht, Johnson AR, Erdös EGI. Hydrolysis of substance p and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. *Peptides.* 1984;5(4):769-76.
- 46 Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular enlargement following infarction is a modifiable process. *Am J Cardiol.* 1991;68(14):127D-131D.
- 47 Mill JG, Gomes AP, Carrara AB, Gomes MG, Vassallo DV. Influence of chronic captopril therapy on the mechanical performance of the infarcted rat heart. *Pharmacol Res.* 1994;29(1):77-88.
- 48 Schieffer BA, Wirger, Meybrunn M, Seitz S, Holtz J, Riede UM, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation.* 1994;89(5):2273-82.

-
- 49 Leite CM, Gomes MG, Vassallo DV, Mill JG. Changes in collagen content in the residual myocardium surviving after infarction in rats. Influence of propranolol or hydralazine therapy. *Arch Med Res.* 1995;26(1):79-84.
- 50 Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979;44(4):503-12.
- 51 Mill JG, Stefanon I, Leite CM, Vassallo DV Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. *Cardiovasc Res.* 1990;24(9):748-53.
- 52 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
- 53 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
- 54 Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6.
- 55 Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with Diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
- 56 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–6.
- 57 EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-

-
- blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–8.
- 58 Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1997;15(1):S47-55.
- 59 Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev*. 1995;47(1):25-49.
- 60 Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1343-82.
- 61 Manual Merck: Edição de Saúde para a Família. Seção 3 – Doenças cardiovasculares. Capítulo 25 – Hipertensão arterial [Internet]. MSD; c2009. [capturado em 2009 jun 26]. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=51&cn=0>
- 62 Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(3):315-9.
- 63 Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995;16:49-54.
- 64 Maggi FM, Raselli S, Grigore L, Redaelli L, Fantappiè S, Catapano AL et al. Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2946-50.
- 65 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
- 66 The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.

-
- 67 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
- 68 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
- 69 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
- 70 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F , et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.
- 71 Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomized trial of losartan vs.captopril in patients > 65 with heart failure. *Lancet.* 1997; 349(9054):747-52.
- 72 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet.* 2000;355(9215):1582-7.
- 73 Swedberg K, Held P, Kjeksushus J, et al. on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med.* 1992; 327: 678-84.
- 74 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994; 343(8906):1115-22.

-
- 75 ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
- 76 ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Evidence for early beneficial effect of ACE-inhibitors started within the first day in patients with AMI: results of a systematic overview among about 100,000 patients. *Circulation*. 1996; 94: 1-90
- 77 Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):598-604.
- 78 Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6.
- 79 Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995;80(3):473-9.
- 80 Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, Kolli H, Singh M, Venuto R, et al. Pre-operative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1266-73.
- 81 Devbhandari MP, Balasubramanian SK, Codispoti M, Nzewi OC, Prasad SU. Pre-operative angiotensin-converting enzyme inhibition can cause severe post CPB vasodilatation-current UK opinion. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12(4):346-9.

ARTIGO ORIGINAL

Relação entre uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina e desfechos no pós-operatório de cirurgia cardíaca

Relationship between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and postoperative outcomes of cardiac surgery

Palavras-chave: inibidor da enzima conversora de angiotensina, cirurgia de revascularização do miocárdio, desfechos clínicos.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor, coronary artery bypass grafting, clinical outcome

Graciane Radaelli¹, Luiz Carlos Bodanese² João Carlos Guaragna³, Anibal Pires Borges⁴ Marco Antônio Goldani⁵ João B. Petracco⁶, Jacqueline da Costa Escobar Piccoli⁷

-
1. Farmacêutica Especialista em Farmácia Industrial. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
 2. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Professor do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Doutor em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Baylor College of Medicine, Houston/Texas
 3. Doutor em Cardiologia pela PUCRS e Chefe do PRM em Cardiologia do HSL/PUCRS
 4. Médico Residente de Cardiologia do HSL/PUCRS
 5. Cirurgião Cardiovascular do HSL/PUCRS
 6. Cirurgião Cardiovascular do HSL/PUCRS.
 7. Doutora em Biologia Celular e Molecular pela PUCRS e Professora adjunta da Universidade Federal do Pampa

Resumo

Introdução: Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) reduzem a chance de óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) em portadores de doença coronariana. No entanto não há consenso quanto à sua indicação em pacientes que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).

Objetivo: Avaliar a relação entre uso pré-operatório de IECA e desfechos clínicos após realização da CRM.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo. Foram incluídos dados de 3.139 pacientes consecutivos submetidos à CRM isolada em hospital terciário brasileiro entre janeiro de 1996 e dezembro de 2009. O seguimento se deu até a alta hospitalar ou óbito. Desfechos clínicos no pós-operatório foram analisados entre os usuários e os não-usuários de IECA no pré-operatório.

Resultados: Cinquenta e dois por cento (1.635) dos pacientes receberam IECA no pré-operatório. O uso de IECA foi preditor independente da necessidade de suporte inotrópico (RC 1,24; IC 1,01-1,47; $P=0,01$), de insuficiência renal aguda (IRA; RC 1,23; IC 1,01-1,73; $P=0,04$) e de evolução para fibrilação atrial (FA; RC 1,32; IC 1,02-1,7; $P=0,03$) no pós-operatório. A mortalidade entre os pacientes que receberam ou não IECA no pré-operatório foi semelhante (10,3 vs. 9,4%, $P=0,436$), bem como a incidência de IAM e AVE (15,6 vs. 15,0%, $P=0,694$; e 3,4 vs 3,5%, $P=0,963$, respectivamente).

Conclusão: O uso pré-operatório de IECA foi associado a maior necessidade de suporte inotrópico e maior incidência de IRA e FA no pós-operatório, não estando associado ao aumento das taxas de IAM, AVE ou óbito.

Palavras-chave: inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), desfechos clínicos.

Abstract

Background: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce the chance of death, myocardial infarction (MI) and cerebrovascular accident (CVA) in patients with coronary disease. However there is no consensus as to its indication in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Objective: To assess the relationship between preoperative use of ACE inhibitors and clinical outcomes after implementation of CABG.

Methods: A retrospective cohort study. We included data from 3,139 consecutive patients undergoing isolated CABG in Brazilian tertiary care hospital between January 1996 and December 2009. Follow-up was until discharge or death. Clinical outcomes after surgery were analyzed between users and nonusers of ACEI preoperatively.

Results: Fifty-two percent (1,635) of patients received ACEI preoperatively. The use of ACEI was an independent predictor of inotropic support (OR 1.24, CI 1.01 to 1.47, $P = 0.01$), acute renal failure (ARF; OR 1.23, CI 1.01 -1.73, $P = 0.04$) and progression to atrial fibrillation (AF, OR 1.32, CI 1.02 to 1.7, $P = 0.03$) postoperatively. The mortality rate among patients receiving or not preoperative ACE inhibitors was similar (10.3 vs. 9.4%, $P = 0.436$), as well as the incidence of myocardial infarction and stroke (15.6 vs. 15.0%, $P = 0.694$ and 3.4 vs 3.5%, $P = 0.963$, respectively).

Conclusion: The use of preoperative ACE inhibitors was associated with increased need for inotropic support and higher incidence of ARF and postoperative AF, not associated with increased rates of MI, stroke or death.

Keywords: angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), coronary artery bypass grafting (CABG), clinical outcome.

Introdução

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) tem se mostrado benéficos na prevenção de óbito, do infarto do miocárdio (IAM) e do acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC). São efeitos adicionais dos IECA o controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a redução da morbimortalidade também na insuficiência cardíaca, sendo um dos pilares no tratamento dessa doença^{1,2,3}. Além disso, possuem papel importante em minimizar a ocorrência de eventos isquêmicos após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)⁴.

O IECA deve ser administrado precocemente a todos os pacientes com disfunção ventricular ou IAM, pelas vantagens desses fármacos em relação ao remodelamento cardíaco e à melhora hemodinâmica (vasodilatação e redução da pós-carga). A diminuição da mortalidade foi verificada tanto em estudos clínicos que selecionaram pacientes com IAM e disfunção ventricular concomitante (estudos SAVE, AIRE e TRACE) quanto em estudos que não selecionaram um grupo específico, utilizando IECA em todos os pacientes com IAM por até 1 a 4 anos após o evento (estudos ISIS 4 e GISSI 3). O uso prolongado do IECA também resultou em benefícios cardiovasculares (estudo HOPE)⁵. Além de diminuir a pressão arterial, os IECA agem como anti-isquêmicos, através de seus efeitos protetores do leito vascular (anti-aterosclerótico, antitrombótico e anti-inflamatório)^{6,7}.

Há indícios crescentes de que os IECA devem ser utilizados em todos os pacientes submetidos à CRM. The *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)⁵ mostrou que a terapia com IECA beneficiou todos os pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como pacientes submetidos à CRM. No período perioperatório os IECA reduzem a inflamação local e preservam a função endotelial, melhorando a longo prazo a patência do enxerto e minimizando a progressão de placas ateroscleróticas existentes.

Existem ainda controvérsias sobre o uso pré-operatório de IECA em pacientes submetidos à CRM. Há estudos que sugerem que a administração pré-operatória de IECA nos casos de CRM contribui para a redução da resistência vascular sistêmica e para o desenvolvimento de vasoplegia no início da fase pós-operatória, resultando em hipotensão e disfunção renal^{8,9}. Outros autores^{10,11} sugerem que o uso pré-operatório de IECA não causa hipotensão e pode ser utilizado com segurança em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

O objetivo do presente estudo foi, portanto, avaliar a relação entre o uso pré-operatório de IECA e desfechos clínicos após a realização da CRM.

Pacientes e métodos

Foram incluídos dados de 3.139 pacientes consecutivos que foram submetidos à CRM isolada no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, entre janeiro de 1996 e dezembro de 2009. Após o procedimento cirúrgico os pacientes foram admitidos na Unidade de Pós-Operatório em Cirurgia Cardíaca (POCC) do hospital. As informações foram retiradas de protocolo estruturado preenchido por médicos ou enfermeiros da unidade nos períodos pré, peri e pós-operatório. Os pacientes que não apresentavam informação sobre o uso ou não uso pré-operatório de IECA ou antagonista do receptor da angiotensina 2 (ARA₂) foram excluídos da análise. O seguimento se deu até a alta hospitalar ou óbito.

O desfecho primário avaliado foi o uso de drogas vasoativas no pós-operatório intra-hospitalar, definido como consequência de baixo débito cardíaco. Os desfechos secundários avaliados foram os seguintes: insuficiência renal aguda (IRA), fibrilação atrial (FA), IAM, AVE e óbito. O uso pré-operatório de IECA ou ARA₂ foi definido como a administração da medicação no período equivalente a 24 horas antes da CRM.

O diagnóstico de IRA no pós-operatório foi definido pelo aumento maior ou igual a 50% da creatinina sérica ou maior do que 0,5 mg/dL acima do valor pré-operatório. FA pós-operatória foi definida como presença de FA de qualquer duração constatada em ECG de 12 derivações. O diagnóstico de IAM pós-operatório foi baseado pela presença de corrente de lesão subepicárdica com surgimento de onda Q ou lesão ou lesão subendocárdica com aumento marcadores de necrose (troponina i ou CK-MB), bloqueio de ramo novo com marcadores elevados. Foi considerado aumento de marcadores: CK-MB 5 vezes o valor normal ou 10% de CK total ou troponina i > 10 µg/dL.

Já o diagnóstico de AVE foi definido como déficit neurológico novo compatível com achado em exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear de encéfalo). Os dados também foram analisados conforme a prioridade cirúrgica: emergência (CRM deveria ser realizada dentro de algumas horas), urgência (CRM deveria ser realizada na mesma internação) ou eletiva (o estado clínico do paciente permitia a alta hospitalar com readmissão posterior para a realização da CRM).

Delineamento: estudo de coorte retrospectivo.

O estudo em questão foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Registro 09/04811). As informações pessoais adquiridas foram mantidas sob sigilo, sendo os dados utilizados exclusivamente para pesquisa. Pelo fato de ser um estudo observacional no qual foram avaliados somente dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, sem que houvesse intervenção no pós-operatório ou implicação sobre o atendimento prestado, não foi aplicado Termo de Consentimento Informado.

Análise estatística

As variáveis contínuas são descritas como média \pm desvio-padrão e as variáveis categóricas são descritas em porcentagens. A associação entre uso pré-operatório de IECA e desfechos clínicos no pós-operatório foi avaliada pelos testes T de Student ou qui-quadrado, conforme apropriado. Análise multivariada por regressão logística foi realizada para identificar fatores determinantes independentes dos desfechos. Os resultados são apresentados em porcentagens e razão de chance (RC), com intervalo de confiança de 95% (IC). O nível de significância alfa foi 0,05.

Toda a análise estatística foi realizada utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para *Windows*, versão 12.0.

Resultados

Características dos pacientes

Foram avaliados 3.139 pacientes, sendo que 1.635 (52,1%) utilizaram IECA ou ARA₂ no período pré-operatório (grupo IECA) e 1.504 (47,9%) não utilizaram. As características basais dos pacientes investigados estão apresentadas na tabela 1. Aqueles do grupo IECA apresentaram maior prevalência de hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca avançada (classes funcionais III e IV da *New York Heart Association*) e IAM prévio, como também eram mais propensos ao implante de balão intra-aórtico se comparado ao grupo que não utilizou IECA. Contudo os pacientes do grupo IECA apresentaram menor prevalência de tabagismo e menor incidência de cirurgia de emergência ou urgência.

Inserir tabela 1

Desfechos

A incidência dos desfechos avaliados no pós-operatório de CRM nos pacientes que utilizaram e que não utilizaram IECA no período pré-operatório estão descritas na figura 1.

Inserir figura 1

Suporte inotrópico - O uso de IECA foi preditor independente de maior utilização de suporte inotrópico no período pós-operatório (RC 1,24; IC 95% 1,04-1,47; P=0,015). Idade avançada, insuficiência cardíaca classes funcionais III ou IV da NYHA, cirurgia de urgência ou emergência, necessidade de balão intra-aórtico e história prévia de insuficiência renal crônica, FA, IAM ou cirurgia cardíaca também foram preditores da necessidade de suporte inotrópico após o procedimento (tabela 2).

Inserir tabela 2

IRA - Os pacientes em uso de IECA apresentaram maior chance de desenvolvimento de IRA no pós-operatório (RC 1,23; IC 95% 1,01-1,73; P=0,042), assim como os pacientes de idade avançada, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), IRC ou insuficiência cardíaca classes funcionais III ou IV da NYHA, além daqueles que necessitaram de cirurgia de urgência ou emergência (tabela 3).

Inserir tabela 3

FA no pós-operatório - O uso de IECA, após ajuste para a idade, foi preditor para o desenvolvimento de FA no pós-operatório (RC 1,32; IC 95% 1,02-1,7; P=0,032). Além da idade, pacientes portadores de DPOC no pré-operatório também apresentaram maior chance de ocorrência de FA (tabela 4).

Inserir tabela 4

O uso pré-operatório de IECA não aumentou a chance de IAM, AVE ou óbito no pós-operatório de CRM.

Discussão

Alguns estudos tem demonstrado que o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com IECA melhora a função ventricular, prolonga a sobrevida e diminui o tamanho da área do infarto em pacientes pós-IAM¹² ou portadores de insuficiência cardíaca¹³. No entanto ainda não está claro o papel dos IECA nos pacientes submetidos à CRM. Cirurgiões atribuem os efeitos benéficos dos IECA às suas propriedades anti-hipertensivas e anti-aterogênicas. Lazar e colaboradores¹⁴ concluíram que todos os pacientes submetidos a revascularização do miocárdio deveriam receber IECA no pré-operatório.

Os resultados do presente estudo sugerem o uso pré-operatório de IECA como preditor independente da necessidade de suporte inotrópico no pós-operatório, condizente com dados previamente publicados^{8,15,16,17}.

Hipotensão perioperatória, por gerar redução na pressão de perfusão renal, é fator de risco conhecido para o desenvolvimento do IRA em pacientes cirúrgicos. No entanto a associação entre a terapia com IECA e insuficiência renal após cirurgia cardíaca ainda é controversa¹⁸. O efeito do IECA sobre a função renal no pós-operatório pode depender do tempo de exposição prévio. Rady e Ryan¹¹ não encontraram uma associação significativa entre uso de IECA e insuficiência renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes tratados cronicamente com a medicação. Já Arora e colaboradores⁹, em um grande estudo observacional, demonstraram uma significativa associação entre o uso pré-operatório de IECA e insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca e de cirurgia de aorta abdominal¹⁹. Além disso, há relatos de que a terapia com IECA pode aumentar os efeitos adversos durante os primeiros 3 meses após a cirurgia, não melhorando a evolução clínica em até 3 anos de seguimento²⁰. Por outro lado, o estudo APRES²¹ demonstrou que o uso de ramipril reduziu a longo prazo o desfecho composto de morte cardíaca, IAM e insuficiência cardíaca clínica no tratamento com revascularização. Nosso estudo sugeriu que uso de IECA no período pré-operatório de CRM aumenta a chance de IRA. Como o seguimento se deu no período de internação, não dispusemos de tempo suficiente para testarmos se haveria um provável benefício do tratamento quanto a desfechos clinicamente importantes.

Um estudo realizado por White e colaboradores²² em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (CRM e válvula) evidenciou uma associação estatisticamente

significativa entre uso IECA no pré-operatório e redução de FA no pós-operatório. Apesar de somente termos avaliado pacientes submetidos à CRM, nossos resultados são contraditórios aos do estudo citado, já que houve um aumento da chance do desenvolvimento de FA no pós-operatório. O bloqueio do SRA nos pacientes submetidos à CRM contribui para a redução da resistência vascular sistêmica e para a vasoplegia no pós-operatório imediato, resultando em hipotensão que muitas vezes necessita de volume e/ou drogas vasoativas^{15,16,17}. Sabe-se que tanto a hipotensão quanto a sobrecarga de volume são fatores que contribuem para o desenvolvimento de FA no pós-operatório²³.

Nosso estudo mostrou que o uso pré-operatório de IECA não aumentou a chance de IAM, AVE ou óbito no pós-operatório de CRM. Já Miceli e colaboradores²⁴ mostraram que a terapia pré-operatória com IECA aumentou em 2 vezes a chance de morte em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio. Porém acredita-se que outros estudos^{11,25} não demonstraram resultados semelhantes devido à amostra de tamanho insuficiente para detectar diferenças na mortalidade.

A interrupção do uso de IECA, ou a redução da dose no período pré-operatório imediato, e sua reintrodução no período pós-operatório, podem ser alternativas razoáveis visando minimizar seus efeitos agudos, sem que haja perda de seus efeitos crônicos cardioprotetores. Portanto, nosso trabalho levanta a hipótese que deverá ser testada em futuros estudos.

Limitações do estudo: esse estudo foi baseado na coleta de dados de uma coorte de pacientes portadores de doença arterial coronariana com indicação cirúrgica, inseridos em um banco de dados. O fato de ser um estudo observacional impede melhor avaliação de uma intervenção. Também não dispomos de informações do real motivo da não prescrição de IECA no período pré-operatório, mesmo havendo indicação se considerarmos a doença de base que motivou o procedimento. Não foi realizada uma análise em separado do tratamento com IECA ou ARA₂, não havendo grupo controle.

Conclusão

O uso pré-operatório de IECA foi associado a uma maior necessidade de suporte inotrópico no pós-operatório, bem como a uma maior incidência de IRA e FA, não estando associado a um aumento da taxa de IAM, AVE e óbito.

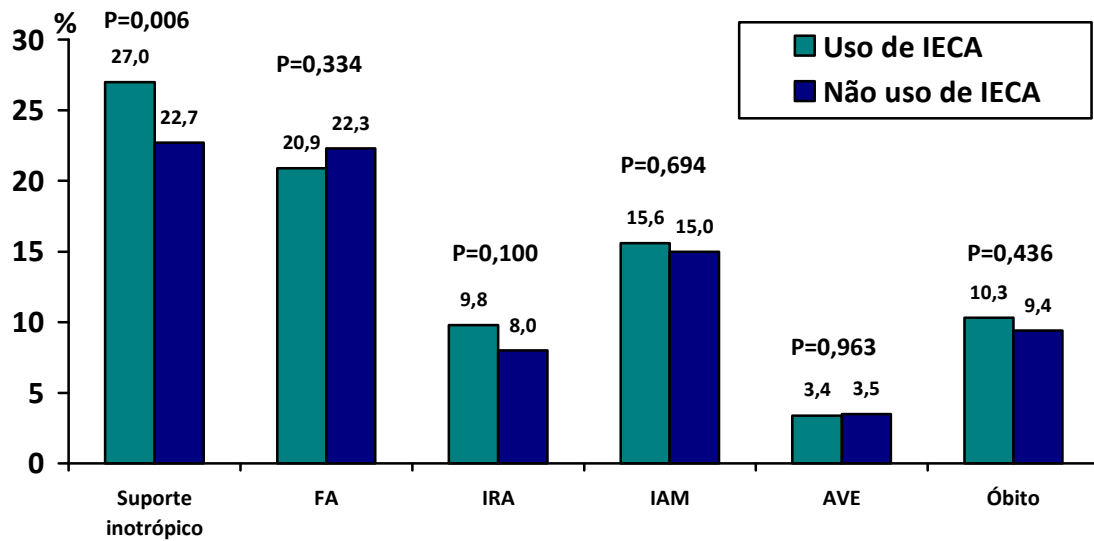


Figura 1 – Desfechos clínicos no pós-operatório de CRM em análise univariada.

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; FA: fibrilação atrial; IRA: insuficiência renal aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico

Tabela 1 - Características basais dos pacientes no período pré-operatório

Variável	Uso de IECA (n=1635) (%=52,1)	Não uso de IECA (n =1504) (%=47,9)	P
Idade, média (DP), anos	61,21(10,11)	61,60 (10,35)	0,294
Sexo feminino	585 (35,8)	467 (31,1)	0,006
Hipertensão	1361 (83,2)	916 (60,9)	<0,001
Tabagismo	507 (31,0)	574 (38,2)	<0,001
Diabetes mellitus	560 (34,3)	369 (24,5)	<0,001
Angina instável	571 (34,9)	575 (38,2)	0,059
NYHA III e IV	303 (18,5)	180 (12,0)	<0,001
IAM prévio	766 (46,9)	544 (36,2)	<0,001
Fração de ejeção			<0,001
>50 %	856 (52,6)	995 (66,5)	
30-50%	609 (37,5)	429 (28,7)	
<30%	161 (9,9)	73 (4,9)	
História de FA	67 (4,1)	42 (2,8)	0,058
DPOC	296 (18,1)	297 (19,7)	0,259
IRC	158 (9,7)	133 (8,8)	0,465
Cirurgia cardíaca prévia	60 (3,7)	43 (2,9)	0,241
Cirurgia de emergência/urgência	83 (5,1)	147 (9,8)	<0,001
Uso de balão intra-aórtico	176 (10,8)	115 (7,6)	0,003

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: classificação de classe funcional de insuficiência cardíaca conforme a New York Heart Association; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRA: insuficiência renal crônica.

Tabela 2 – Preditores de suporte inotrópico no pós-operatório de CRM

Variáveis	RC	IC 95%	P
Uso pré-operatório de IECA	1,24	1,04-1,47	0,015
Idade	1,03	1,02-1,04	<0,001
NYHA III e IV	1,53	1,22-1,91	<0,001
Cirurgia de emergência/urgência	2,02	1,49-2,72	<0,001
Uso de balão intra-aórtico	1,51	1,15-1,99	0,003
IRC	1,61	1,23-2,09	<0,001
FA	1,88	1,26-2,83	0,002
IAM prévio	1,27	1,07-1,51	0,006
Cirurgia cardíaca prévia	1,67	1,09-2,55	0,018

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: classificação de classe funcional de insuficiência cardíaca conforme a New York Heart Association; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRA: insuficiência renal crônica.

Tabela 3 – Preditores de disfunção renal no pós-operatório de CRM

Variáveis	RC	IC 95%	P
Uso pré-operatório de IECA	1,23	1,01-1,73	0,042
Idade	1,06	1,05-1,08	<0,001
DPOC	1,7	1,26-2,29	<0,001
IRC	3,8	2,76-5,24	<0,001
NYHA III e IV	1,85	1,37-2,51	<0,001
Cirurgia de emergência/urgência	3,08	2,13-4,46	<0,001

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: classificação de classe funcional de insuficiência cardíaca conforme a New York Heart Association; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRA: insuficiência renal crônica.

Tabela 4 – Preditores de fibrilação atrial no pós-operatório de CRM

Variáveis	RC	IC 95%	P
Uso pré-operatório de IECA	1,32	1,02-1,7	0,032
Idade	1,07	1,06-1,09	<0,001
DPOC	1,8	1,36-2,39	<0,001

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: classificação de classe funcional de insuficiência cardíaca conforme a New York Heart Association; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRA: insuficiência renal crônica.

Referências bibliográficas

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–6.
2. The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–8.
3. Mill JG, Milanez MC, Busatto VCW, Moraes AC, Gomes MGS. Ativação da Enzima Conversora de Angiotensina no Coração após Infarto do Miocárdio e suas Repercussões no Remodelamento Ventricular. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(2):101-10.
4. Anderson, T.J. Comparative Study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease study. *J Am Coll. Cardiol.* 2000;35(1):60–6.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Effects of ramipril on Cardiovascular and microvascular outcomes in people with Diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
6. Miyazaki M, Sakonjo H, Takai S. Anti-atherosclerotic effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II antagonist in cynomolgus monkeys fed a high cholesterol diet. *Br J Pharmacol.* 1999;128(3):523–9.
7. Brasier A, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(8):1257–66.
8. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor

-
- requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995;80(3):473–9.
9. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, et al. Pre-operative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1266–73.
 10. Pigott W, Nagle C, Allman K, Westaby S, Edvans RD. Effect of omitting regular Ace inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth*. 1999;83(5):715–20.
 11. Rady MY, Ryan T. The effects of pre-operative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. *Chest*. 1998;114(2):487–94.
 12. Pfeffer, M.A., Greaves, S.C., Arnold, J.M., 1997. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation*. 1997;95(12):2643–51.
 13. SOLVD Investigators, 1991. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
 14. Lazar HI. All coronary artery bypass graft surgery patients will benefit from angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 2008;117(1):6–8.
 15. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(6):973– 80.
 16. Raja SG, Fida N. should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid post-operative vasodilation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(3):470 –5.
 17. Deakin CD, Dalrymple-Hay MJR, Jones P, Monro JL. Effects of angiotensin converting enzyme on systemic vascular resistance and vasoconstrictor

-
- requirements during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(5):546–50.
18. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):19–32.
19. Cittanova ML, Zubicki A, Savu C, et al. The chronic inhibition of angiotensin enzyme inhibitors impairs post-operative renal function. *Anesth Analg.* 2001;93(5):1111–5.
20. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2008;117(1):24–31.
21. Kjølner-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The angiotensin-converting enzyme Inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(4):881–8.
22. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(5):817–20.
23. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793–801.
24. Miceli A, Capoun R, Fino C, Narayan P, Bryan AJ, Angelini GD, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* [periódico online] 2009 [capturado 2011 mar 23]; 54(10):[9 p.] Disponible em: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2009.07.008v1>
25. Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Whitford EG, Mahon BD, Newman MAJ. Drug therapy before coronary artery surgery: nitrates are independent predictors of mortality and beta-adrenergic blockers predict survival. *Anesth Analg.* 1999;88(2):286–91.

ANEXO A



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1193/09

Porto Alegre, 18 de setembro de 2009.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04811 intitulado **“O impacto do inibidor enzima conversora angiotensina nos desfechos de pós-operatório Cirurgia Revascularização Miocárdio (CRM)”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,


Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. Luiz Carlos Bodanese
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO B

Menu Autor
Envio de Artigos
Artigos Enviados
Artigos Pendentes
Caixa de Mensagens
Fale conosco
Alteração cadastral
Sair do Sistema
Formulários
Conflito de Interesses
Normas para Publicação

Conheça
as novas normas
para formatação de
publicações

Artigos Enviados

[Relação entre uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina e desfechos no pós-operatório de cirurgia cardíaca](#)

Novo

Enviado em 31/01/2011 - Nº do Artigo: 3883 [\[Acompanhamento do artigo\]](#)