

**INFUSÃO CONTÍNUA DE PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL HUMANO EM
BAIXAS DOSES EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO VENTRICULAR
SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO CORONARIANA**

*THE NU-HIT (HIHON UNIVERSITY WORKING GROUP STUDY OF
LOW-DOSE HUMAN ANP INFUSION THERAPY DURING CARDIAC
SURGERY) FOR LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION*

Alejandra Del Carmen Villanueva Mauricio*

É já reconhecido que, atualmente, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de mortalidade no Brasil. Segundo os últimos dados do Ministério da Saúde, no ano 2006, 30% dos óbitos registrados no Brasil foram de causa cardiovascular. A doença cardíaca isquêmica responde por um terço dessas mortes. Essa realidade não é muito diferente quando decidimos olhar o cenário mundial: segundo a Organização Mundial da Saúde as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 26,8% dos óbitos no sexo feminino e 31,5% no sexo masculino, sendo que a doença cardíaca isquêmica foi a primeira causa cardiovascular de morte em ambos os sexos.

Neste panorama vêm-se desenvolvendo esforços para mudar cada vez mais essa realidade. O advento da cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), há mais de 40 anos, foi um grande avanço nesse sentido. No entanto, a mortalidade em pacientes submetidos a este procedimento continua sendo elevada, especialmente em pacientes que apresentam já uma disfunção ventricular esquerda (DVE) no momento do ato cirúrgico.

Inúmeros estudos, muitos deles envolvendo a utilização de novas substâncias, estão sendo desenvolvidos com o intuito de reduzir a mortalidade desse grupo particular de pacientes. O peptídeo natriurético atrial humano (PNAh) é uma dessas drogas promissoras. O PNAh é um hormônio secretado em resposta à expansão da parede atrial. Age na vascularização sistêmica e coronariana produzindo vasodilatação, inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e tem um potente efeito natriurético. Atualmente já é utilizado de forma terapêutica no Japão para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC).

A CRM com bypass cardiopulmonar (BCP) leva a um aumento de catecolaminas e de hormônios circulantes provindos do SRAA, assim como propicia a retenção de líquido no terceiro espaço e diminui o débito urinário. Fisiologicamente, o PNAh compensaria esses efeitos.

Para estudar essa premissa, um grupo de estudos da Universidade de Nihon (Japão) decidiu investigar o efeito da infusão contínua de PNAh em baixas doses em pacientes com DVE submetidos à CRM com BCP.

Nesses pacientes foi realizado um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo. Foram excluídos do estudo os pacientes com choque cardiogênico submetidos à hemodiálise e que tinham algum bypass coronariano pregresso estenosado no momento do estudo. A população final do estudo foi de 133 pacientes, todos eles com fração de ejeção (FE) menor ou igual a 35% confirmada por uma ventriculografia esquerda pré-operatória. Dois grupos foram formados a partir desta amostra: o grupo que receberia a infusão de PNAh desde o início do BCP, e o grupo placebo que receberia soro fisiológico. Uma infusão de PNAh de 0,02 ug/Kg/min foi iniciada no começo da BCP, diminuindo para uma dose de 0,01 ug/Kg/min no início da medicação oral e descontinuando a infusão 12 h após.

Os resultados foram alentadores: a incidência de complicações pós-operatórias, incluindo arritmias, foi menor no grupo do PNAh quando comparadas com o grupo placebo (Tabela 1). O tempo de internação hospitalar e em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) também foi menor (Tabela 1). Não houve diferença na taxa de sobrevida global quando comparados os dois grupos. No entanto, as taxas de sobrevida livre de morte cardíaca aos 2, 5 e 8 anos pós-operatórios foram significativamente maiores no grupo do PNAh (Tabela 2).

Eventos cardíacos aconteceram em 15 pacientes do grupo PNAh, no entanto o grupo placebo teve uma incidência de 38 casos destes eventos ($p < 0,0001$). A taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos foi significativamente maior no grupo PNAh comparado com o placebo (Tabela 3).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi maior no grupo PNAh quando avaliada uma semana, um mês e um ano pós-operatório (Tabela 4), assim como a taxa de filtração glomerular estimada ($p < 0,05$). Finalmente, os níveis de angiotensina II e aldosterona foram menores no grupo PNAh após a primeira semana do ato cirúrgico (Tabela 4).

Tabela 1. Dados pós-operatórios

| | Grupo PNAh | Grupo placebo | Valor p |
|--|------------|---------------|---------|
| Complicações | 4 (5.9%) | 10 (15.4%) | 0,015 |
| Arritmias pós-operatórias | 14 | 33 | 0,0003 |
| Tempo de internação em UTI (dias) | 3.6 ± 1,9 | 4.4 ± 2,6 | 0,0393 |
| Tempo de internação Hospitalar (dias) | 13.7 ± 7,6 | 19.3 ± 21,0 | 0,0434 |

UTI = Unidade de Terapia Intensiva

Tabela 2. Taxa de sobrevida livre de morte cardíaca

| | 2 anos pós-operatório (%) | 5 anos pós-operatório (%) | 8 anos pós-operatório (%) |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Grupo PNAh | 98,5 | 98,5 | 98,5 |
| Grupo Placebo | 92,3 | 85,5 | 85,5 |

Taxas significativamente maiores no grupo PNAh. P = 0,0285

Tabela 3. Taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos

| | 2 anos pós-operatório (%) | 5 anos pós-operatório (%) | 8 anos pós-operatório (%) |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Grupo PNAh | 82,1 | 82,1 | 72,7 |
| Grupo Placebo | 49,0 | 41,5 | 38,1 |

Taxas significativamente maiores no grupo PNAh. P < 0,0001

Tabela 4. FE do ventrículo esquerdo, níveis de angiotensina II e aldosterona no pós-operatório

| | | Pré-cirúrgico | 1° Semana | 1° Mês | 1° Ano |
|------------------------|----------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| FE do VE | Grupo PNAh | 31,9 ± 4,42 | 40,8 ± 8,7 ‡§ | 53,0 ± 10,9 *§ | 54,1 ± 10,8 ‡§ |
| | Grupo placebo | 31,7 ± 5,0 | 35,5 ± 10,6 † | 46,9 ± 13,7 § | 45,6 ± 13,7 § |
| Angiotensina II | Grupo PNAh | 13,6 ± 12,2 | 15,5 ± 24,6 * | - | - |
| | Grupo placebo | 14,5 ± 15,5 | 32,1 ± 49,9 | - | - |
| Aldosterona | Grupo PNAh | 71,8 ± 42,1 | 79,9 ± 46,8 * | - | - |
| | Grupo placebo | 71,8 ± 42,1 | 102,2 ± 88,1 | - | - |

*p < 0,05, PNAh vs placebo. †p < 0,05, pré-operatório vs cada medição. ‡p < 0,01, PNAh vs placebo. §p < 0,01, pré-operatório vs cada medição. FE do VE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Fica comprovado, neste trabalho, o efeito benéfico que a infusão de PNAh teria nos pacientes com DVE submetidos à CRV com BCP ao melhorar a função renal e cardiovascular no pós-operatório imediato e a longo prazo. Conclui-se, também no mesmo trabalho, que o PNAh conseguiu melhorar a taxa de complicações pós-operatórias, a taxa de sobrevida livre de morte cardíaca e a taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos nos pacientes incluídos no estudo.

Finalmente, os autores sugerem que o PNAh deveria ser considerado como uma nova arma para melhorar os resultados pós-operatórios em pacientes submetidos à CRV e se mostram confiantes no futuro dessa droga. No entanto, eles também advertem que a amostra estudada é pequena e que estudos a grande escala deverão ser realizados para comprovar a eficácia do PNAh.

Como construção crítica a este artigo poderíamos agregar que o fato de não descrever a medicação fornecida durante o pré-operatório (doses das drogas utilizadas rotineiramente pelos pacientes no pré-cirúrgico) é um fator que induz ao erro interpretativo, já que não sabemos se os grupos

tinham, ou não, otimizada a medicação para o tratamento de IC no pré-operatório, o que influenciaria o desfecho no pós-cirúrgico.

Concordamos com os autores em afirmar que grandes estudos clínicos deverão ser realizados para comprovar a real eficácia dessa nova substância (PNAh) assim como a sua eficiência (custo-benefício) e esperamos que esta descoberta se constitua numa chance real para melhorar a sobrevida de pacientes de alto risco para a CRM.

BIBLIOGRAFIA

Sezai A, Hata. M, Niino. T, Yoshitake. I, Unosawa. S, Wakui. S, Fujita. K, Takayama. T, Kasamaki. Y, Hirayama. A, Minami K. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. JAm Coll Cardiol. 2010; 55(17):1844-51.



SALA MORTUÁRIA EM ORATÓRIO INCA
Q'engo – Cuzco – Peru
Alejandra Del Carmen Villanueva Mauricio