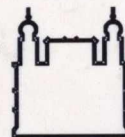


Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

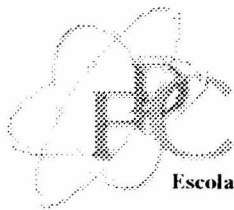
**OCORRÊNCIA DE HIPERPOTASSEMIA EM
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CLASSES
FUNCIONAIS III E IV EM USO DE INIBIDORES DA
ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSIA
ASSOCIADOS OU NÃO A EPIRONALACTONA**

Constança M. Sampaio Cruz



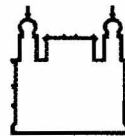
001758

**Salvador - Bahia
2002**

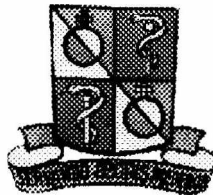


Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

OCORRÊNCIA DE HIPERPOTASSEMIA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CLASSES FUNCIONAIS III E IV EM USO DE INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ASSOCIADOS OU NÃO A ESPIRONOLACTONA

Tese Apresentada ao Colegiado do
Curso de Pós-graduação de Mestrado
e Doutorado da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública da Funda-
ção para o Desenvolvimento das Ci-
ências, como parte dos requisitos pa-
ra obtenção do Título de Mestre em
Medicina Interna.

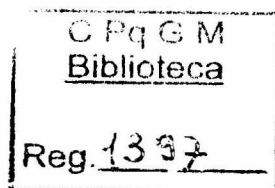
Autor:

Constança M. Sampaio Cruz

Professor orientador

Carlos A. Marcílio de Souza

Salvador - Bahia
2002



Pós-graduação em Medicina Interna

Mestrado e Doutorado

- **F.D.C – Fundação para o desenvolvimento das Ciências**
Prof. Dr. Humberto de Castro Lima (Coordenador Geral)
- **FIOCRUZ-Bahia – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz**
Paulo Buss – Presidente
- **EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**
Profa. Maria Luisa Carvalho Soliani – Diretora
- **Pós-Graduação e Extensão**
Profa. Maria Luisa Carvalho Soliani – Coordenadora
- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
Prof. Dr Carlos Alfredo Marcílio de Souza - Coordenador
- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Vice-coordenador

Corpo Docente	
Carlos Alfredo Marcílio de Souza	Raymundo Paraná Filho
Lucíola Maria Lopes Crisóstomo	José Carlos Bina de Araújo
Antonio Andrade	Washington L. C. dos Santos
Bernardo Galvão Castro Filho	Lain Pontes de Carvalho
Mittermayer Galvão Reis	Inês Dourado
Miriam Marcílio Rabelo	João Augusto Costa Lima (prof. visitante)

Ficha Catalográfica

G791 Cruz, Constança Sampaio

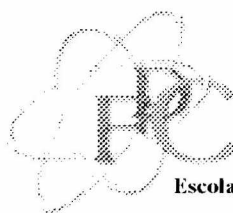
Ocorrência de hiperpotassemia em portadores de insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina associada ou não a espironolactona. / Constança Sampaio Cruz. – Salvador: C.S. Cruz, 2002.

ix: 193 f.: il.

Dissertação de mestrado – Escola Bahiana de Medicina, 2002.

1.Hiperpotassemia. 2. Espironolactona. 3.Inibidor da enzima conversora da angiotensina. 4.Insuficiência cardíaca. 5. Hiperpotassemia induzida por drogas. I. Título.

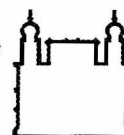
CDU.: 616.981.55



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências

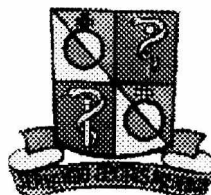
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

Folha de Aprovação

OCORRÊNCIA DE HIPERPOTASSEMIA EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CLASSES FUNCIONAIS III E IV EM USO DE INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ASSOCIADOS OU NÃO A ESPIRONOLACTONA

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Armênio da Costa Guimarães (Presidente)
Professor Titular de Cardiologia da Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Emmanuel Burdmann
Professor de Nefrologia da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Sérgio Arruda
Pesquisador Titular da Fundação Instituto Oswaldo Cruz

Salvador - Bahia
2002

*“Mais do que máquinas,
Precisamos de Humanidade.*

*Mais do que inteligência,
Precisamos de Afeição e Doçura
!!!”*

Charlie Chaplin

Aos meus queridos pais, Álvaro e Dilma,

Aos meus irmãos, Álvaro e Lúcia,

Ao meu marido, Luiz Sérgio,

E aos meus filhos, Luisa e Rafael,

Com o amor de sempre.

Agradecimentos

- Ao Professor Carlos Marcílio de Souza pela orientação competente e atenciosa deste trabalho, pelo estímulo constante ao espírito científico dos pós-graduandos, pelo esforço sobre-humano para implantar e consolidar esta Pós-graduação, pela dedicação incansável e sobretudo pelo privilégio da convivência ao longo destes anos.
- Ao Professor Bernardo Galvão pelo seu entusiasmo, pelo apoio e atenção dispensados aos pós-graduandos.
- À Professora Lucíola Lopes pelo trabalho sério e dedicado.
- À Professora Rosemeire Fiaccone pelas primeiras lições de estatística.
- Aos Professores Humberto de Castro Lima e Geraldo Leite pela confiança que depositaram em mim.
- À Professora Maria Luiza Soliani pela constante defesa e apoio a esta Pós-graduação.
- Ao Professor Álvaro Cruz pela indispensável ajuda na tradução deste trabalho para o inglês com o objetivo de publicá-lo em revista internacional.
- À Dra. Luzia Cruz pela revisão cuidadosa e competente da tradução para o inglês.
- Ao Professor Luiz Sérgio Silva pelo fundamental apoio logístico em Informática Médica.
- Aos Professores Osmário Salles e Carlos Geraldo de Moura, meus chefes na Preceptoria da Residência de Clínica Médica do Hospital

Santo Antonio, pelo estímulo e apoio constantes durante todo este período de dedicação à realização deste trabalho.

- Ao Professor Edson Moreira pela revisão inicial do meu anteprojeto de tese.
- Aos Médicos-residentes do Hospital Santo Antonio, internos e pré-internos e também aos alunos de 4º ano da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pela compreensão e apoio.
- Aos funcionários do Serviço do Arquivo Médico (SAME) do Hospital Santo Antonio, em especial a Sandra (Chefe do SAME) e a Antonio Carlos, funcionário prestativo que colaborou imensamente na coleta dos dados deste trabalho.
- Aos Colegas da Pós-graduação pela oportunidade de troca de conhecimentos, pela convivência gratificante durante este ano e pela amizade.
- Aos funcionários desta Pós-graduação, sempre solícitos e educados.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	3
LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS.....	3
I. INTRODUÇÃO.....	7
I.1 O METABOLISMO DO POTÁSSIO.....	7
I.1.1 Fisiologia	7
I.1.2 Hipercalemia e seus principais fatores desencadeantes	12
I.1.3 Conseqüências clínicas da hipercalemia:.....	13
I.1.4 Prevenção e tratamento da hipercalemia	13
I.2 A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	14
I.2.1 Definição.....	14
I.2.2 Etiopatogenia.....	15
I.2.3 Fisiopatologia	17
I.2.4 O paradigma neuro-humoral e suas repercussões no tratamento atual da insuficiência cardíaca.	18
I.3 OCORRÊNCIA DE HIPERPOTASSEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM USO DE INIBIDOR DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ASSOCIADO A EPIRONOLACTONA.	21
II. OBJETIVO.....	23
III. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
III.1 Desenho do estudo.....	24
III.2 População estudada	25

III.3	Critérios de Inclusão.....	26
III.4	Critérios de Exclusão	26
III.5	Definições importantes.....	27
III.6	Classificação dos pacientes de acordo com o regime terapêutico.....	27
III.7	Nossa Casuística	28
III.8	Análise estatística	28
IV.	RESULTADOS	30
V.	DISCUSSÃO.....	38
VI.	CONCLUSÕES.....	43
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
	ANEXOS	51

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Características clínicas e demográficas ao internamento de portadores de insuficiência cardíaca de acordo com o uso de inibidor da ECA associado ou não a espironolactona..... 33
- Tabela 2.** Incidência de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ mEq/l) e hiperpotassemia severa ($K > 6,0$ mEq/l) nos Grupos I e II..... 34
- Tabela 3.** Incidência de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ meq/l) e $K > 6,0$ mEq/l (hiperpotassemia severa) nos Grupos I e II em portadores de ICC classe IV 34
- Tabela 4.** Tempo médio de desenvolvimento de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ mEq/l) nos Grupos I e II 35
- Tabela 5** Potássio sérico pós-exposição (K final) nos Grupos I e II..... 35

Lista de Figuras

- Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier mostrando o risco cumulativo de desenvolvimento de hiperpotassemia durante 30 dias de exposição a inibidores da ECA associados a SLN (Grupo I) em violeta e inibidor da ECA sem SLN (Grupo II) em azul.....36
- Figura 2.** Potássio sérico pós-exposição em mEq/l entre os diferentes grupos de pacientes estudados: Grupo I e II.....37

Lista de Siglas e Abreviaturas

CONSENSUS	The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
Creat.	creatinina sérica
Creat. inicial	creatinina sérica pré-exposição
Creat. Final	creatinina sérica após exposição
ECA	enzima conversora da angiotensina
I.C.	intervalo de confiança
IC	insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	inibidor da enzima conversora da angiotensina
K	potássio sérico
K inicial	potássio sérico pré-exposição
K final	potássio sérico após exposição
Na-K-ATPase	bomba de sódio - potássio ATPase
NYHA	New York Heart Association
RAAH	ramo ascendente da alça de Henle
RALES	The Randomized Aldactone Evaluation Study
RDAH	ramo descendente da alça de Henle
SLN	espironolactona
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
TD	túbulo distal

espironolactona independentemente de outras drogas (hiperpotassemia em um total de 51 pacientes). O desenvolvimento de hiperpotassemia quando comparados usaram IECA e espironolactona *versus* IECA sem espironolactona (odds ratio = 24,24; I.C. 95%: 3,07 a 191,65). **Conclusões.** Os pacientes em associação IECA e espironolactona independentemente para tratamento de insuficiência cardíaca estiveram sob risco de desenvolver hiperpotassemia do que os pacientes que usaram apenas IECA sem espironolactona (odds ratio = 24,24).

Sumário

Palavras-chave: Hiperpotassemia; espironolactona; insuficiência cardíaca; hiperpotassemia induzida por drogas.

Justificativa. Ensaios clínicos randomizados inclusive o *The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*, vêm preconizando a associação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e espironolactona (SLN), entre outras drogas, para o tratamento da insuficiência cardíaca demonstrando queda na mortalidade global para o grupo que usou espironolactona quando comparado ao uso de placebo. Apesar da ocorrência de hiperpotassemia ter sido baixa nestes estudos, há diversos relatos de ocorrência de hiperpotassemia severa na literatura quando tais drogas são associadas. **Métodos.** Conduzimos um estudo de coorte retrospectivo através de amostragem consecutiva de portadores de insuficiência cardíaca internados no Hospital Santo Antonio, Salvador, Bahia, Brasil, entre março de 1999 a março de 2000. Analisamos os seus prontuários durante o período de 30 dias de internação, registrando o potássio sérico pré e pós-exposição a diferentes esquemas terapêuticos até o desenvolvimento de um dos seguintes desfechos: hiperpotassemia, alta ou óbito. **Resultados.** Hiperpotassemia ocorreu em 32,65% dos pacientes que fizeram uso da associação IECA e espironolactona independentemente do uso de outras drogas (16 casos de hiperpotassemia em um total de 49 pacientes) *versus* 2,0% dos pacientes que fizeram uso de IECA sem

espironolactona independentemente de outras drogas (01 caso de hiperpotassemia em um total de 51 pacientes). O *odds ratio* de desenvolvimento de hiperpotassemia quando comparados os pacientes que usaram IECA e espironolactona **versus** IECA **sem espironolactona** foi de 24,24; (I.C. 95%: 3,07 a 191,65). **Conclusões.** Os pacientes que usaram a associação **IECA e espironolactona** independentemente de outras drogas para tratamento de insuficiência cardíaca estiveram sob maior risco de desenvolver hiperpotassemia do que os pacientes que usaram IECA **sem espironolactona** (*odds ratio* = 24,24; I.C. 95%: 3,07 a 191,65).

Palavras-chave: Hiperpotassemia; espironolactona; inibidor da enzima conversora da angiotensina; insuficiência cardíaca; hiperpotassemia induzida por drogas.

De maneira geral, as porções iniciais do nefron reabsorvem e as mais distais o secretam. A maior parte do potássio excretado resulta do processo de filtração glomerular e sim do processo de secreção.

Após a filtração, 60 a 65% do potássio no lúmen é reabsorvido no túbulo contornado proximal. Ao longo da alça de Henle 25% são reabsorvidos, de sorte que 10% do potássio filtrado permanece no lúmen inicial do túbulo distal. É no túbulo distal que ocorre a secreção de potássio.

Introdução

Em circunstâncias normais cerca de 10 a 20% da carga filtrada de potássio é excretada. Ocorrendo sobrecarga de potássio na dieta, a atividade secretora

I.1 O METABOLISMO DO POTÁSSIO

I.1.1 Fisiologia

O potássio é um cátion predominantemente intra-celular, influenciando sobremaneira inúmeros processos metabólicos orgânicos, de tal forma que a sua regulação deve ser precisa sob pena de inúmeras repercussões clínicas conseqüentes do seu desequilíbrio, tanto para mais (hiperpotassemia) quanto para menos (hipopotassemia)¹⁻³.

Normalmente a ingesta diária de potássio varia entre 50 e 150 mEq. Sua excreção é predominantemente renal, embora ocorra em menor monta excreção através do suor e das fezes³.

De maneira geral, as porções iniciais do nefron reabsorvem potássio e as mais distais o secretam. A maior parte do potássio excretado não resulta do processo de filtração glomerular e sim do processo de secreção tubular³.

Após a filtração, 60 a 65% do potássio no líquido tubular é reabsorvido no túbulo contornado proximal. Ao longo da alça de Henle, mais 25% são reabsorvidos, de sorte que 10% do potássio filtrado chega à parte inicial do túbulo distal. É no túbulo distal e no ducto coletor cortical que as maiores alterações no transporte tubular de potássio ocorrem. Em circunstâncias normais cerca de 10 a 20% da carga filtrada de potássio é excretada. Ocorrendo sobrecarga de potássio na dieta, a atividade secretora aumenta muito. Por outro lado, na depleção de potássio, cessa a secreção distal de potássio e reabsorção pode ocorrer mesmo nestes segmentos.

O mecanismo de transporte tubular pode ser passivo ou ativo, a depender dos diversos segmentos analisados. A nível proximal ocorre uma reabsorção passiva por eletrodifusão do cátion, funcionando o túbulo proximal como um epitélio de baixa resistência onde ocorre uma extensa reabsorção de água, sódio, potássio e outros íons. Acredita-se que o potássio seja secretado a nível do ramo descendente da alça de Henle (RDAH) através de transporte passivo, estando bem estabelecido entretanto, que no ramo ascendente da alça de Henle (RAAH) ocorre reabsorção de potássio através da membrana luminal contra um gradiente eletroquímico e através de um mecanismo de co-transporte, de tal forma que um íon de sódio, um íon de

potássio e dois íons de cloro sejam translocados simultaneamente, constituindo-se portanto em transporte ativo secundário³.

A porção do túbulo distal (TD) capaz de secretar potássio parece estar restrita à parte final do segmento entre a mácula densa e a confluência de dois túbulos distais: a parte mais distal do TD e o túbulo coletor cortical. O transporte de potássio através da membrana baso-lateral ocorre pela atividade da bomba Na-K-ATPase (transporte ativo). A secreção de potássio a este nível pode ser poderosamente influenciada por qualquer hormônio ou substância que altere a entrada de sódio na célula através da membrana apical, como por exemplo, a aldosterona. Este hormônio aumenta a absorção do sódio pela membrana apical, aumentando secundariamente a excreção do potássio^{4,5}.

Um segundo tipo de reabsorção de potássio está nos ductos coletores medulares. É possível que o transporte de potássio e hidrogênio esteja interligado a este nível. Estimulação da secreção de íon hidrogênio aumentaria a reabsorção passiva de potássio e vice-versa³.

Existem vários sistemas neuro-hormonais que influenciam na homeostase do potássio, como: hormônios glicorreguladores (insulina e glucagon); estímulo adrenérgico (alfa e beta receptores) e hormônios adrenocorticais (aldosterona). Estes sistemas se inter-relacionam de maneira a garantir a existência de um mecanismo de segurança contra falhas. Exemplo: se ocorrer hipercalemia (falha) todo o sistema é acionado na tentativa de reduzir a concentração plasmática de potássio e vice-versa.

Sabe-se, por exemplo, que a insulina liberada na hiperglicemia promove a transferência de potássio para vários tecidos, sobretudo para fígado e músculo esquelético. A infusão endovenosa de epinefrina ou norepinefrina pode causar uma hipercalemia aguda transitória, que pode decorrer de liberação de potássio pelo fígado. A administração de doses farmacológicas de glucagon pode causar hiperglicemia e hipercalemia agudas^{3, 6}. A aldosterona é um dos mais potentes mineralocorticóides e tem uma participação importantíssima na regulação da quantidade de sódio e potássio no organismo.

Este hormônio, atuando a nível do túbulos distal e coletor cortical, aumenta a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. A depleção de volume intravascular ou de sódio ativa a secreção de renina na mácula densa. Esta promove a clivagem do angiotensinogênio em angiotensina I, que através da ação da enzima conversora da angiotensina, se transforma em angiotensina II, estimulando a zona glomerulosa da córtex adrenal a produzir aldosterona. Este hormônio induz retenção de sódio, que atua restaurando a volemia, a qual, uma vez restabelecida, inibe o estímulo inicial para produção de renina^{5, 7-11}.

Ocorre também estímulo da secreção de aldosterona pela glândula supra-renal em resposta à elevação plasmática de potássio. Este hormônio alcança a circulação sanguínea e os rins, onde promove secreção ativa de potássio através do néfron distal, particularmente através das células principais do túbulo coletor cortical, aumentando a secreção de potássio e

conseqüentemente levando a uma redução do potássio sérico, promovendo com isso um retorno aos níveis plasmáticos normais deste íon^{5, 11-12}.

Hiperaldosteronismo primário ou secundário freqüentemente leva a hipopotassemia devido a um aumento da excreção de potássio, enquanto a deficiência de aldosterona está usualmente associada com redução da excreção renal de potássio e conseqüentemente com hiperpotassemia.

Embora esteja consolidada a influência da aldosterona no balanço renal do potássio, novos estudos têm apontado para outras vias que estariam envolvidas com a regulação deste íon, em particular cita-se os canais apicais de potássio, de forma que, enquanto a elevação de aldosterona sérica possa ser um sinal suficiente para ativação dos canais de sódio a nível de túbulos coletores corticais e com isso aumente a secreção de potássio também a este nível, existem evidências de que outros fatores independentes que respondem ao aumento do potássio plasmático possam agir juntamente com a aldosterona, permitindo a regulação simultânea da excreção de sódio e potássio necessária para manter ambos em equilíbrio^{5, 11-}

¹².

Outros agentes que estimulam a produção de aldosterona são as catecolaminas e a endotelina¹³.

I.1.2 Hipercalemia e seus principais fatores desencadeantes:

O excesso de potássio no sangue é identificado corriqueiramente por um aumento da concentração plasmática acima dos valores considerados normais (potássio sérico > 5,5 mEq/l)¹⁻³.

Fatores desencadeantes de hipercalemia podem decorrer da retenção ou da redistribuição do potássio do espaço intra-celular para o espaço extra-celular:

- Exemplos de hipercalemia por retenção de potássio:

Insuficiência renal; hipoaldosteronismo (Doença de Addison, hipoaldosteronismo hiporreninêmico); tubulopatias primárias hereditárias ou adquiridas (anemia falciforme, amiloidose, lupus eritematoso, rejeição de transplante renal) e uso de drogas que promovam retenção de potássio, como espironolactona, amloride, triamterene, antiinflamatórios não esteróides, trimetoprim e inibidores da enzima de conversão da angiotensina¹⁴⁻¹⁷.

- Exemplos de Hipercalemia por redistribuição do potássio:

Deslocamento do espaço intracelular para o extra-celular: necrose celular (hemólise intravascular, rabdomiólise); acidose, uso de succinilcolina; intoxicação digitalica intensa.

Entrada comprometida no espaço intracelular: ingestão maciça de potássio; paralisia hipercalêmica periódica; uso de betabloqueadores,

dependência de insulina associada a hipoaldosteronismo e hiperglicemia em diabéticos³.

I.1.3 Conseqüências clínicas da hipercalemia:

As manifestações clínicas de hiperpotassemia mais freqüentes são as neuro-musculares, podendo ocorrer parestesias, paresias, arreflexia e até paralisia muscular ou respiratória¹⁻³. As manifestações cardíacas são mais freqüentes quando ocorre hipercalemia severa ($K > 6,0$ mEq/l). As repercussões cardíacas incluem: bradicardia, hipotensão, fibrilação ventricular e parada cardíaca. As manifestações eletrocardiográficas seqüenciais são: ondas T pontiagudas; segmento ST deprimido; diminuição de amplitude de ondas R; prolongamento do intervalo PR, ondas P diminuídas ou ausentes e alargamento do complexo QRS com prolongamento do intervalo QT, resultando numa configuração ondulada (*sine-way-configuration*)¹⁻³.

I.1.4 Prevenção e tratamento da hipercalemia

O Tratamento da hipercalemia envolve uma série de medidas que visam a expoliação do potássio, como as resinas de troca catiônicas (kayexalate e sorcal) e a diálise; o desvio do potássio para dentro das células: administração de insulina e glicose; uso de bicarbonato de sódio ou medidas que antagonizam os efeitos do potássio como o gluconato de cálcio³.

A escolha do tipo de tratamento dependerá da severidade da hipercalemia, devendo-se sempre submeter o paciente a um

eletrocardiograma. Ocorrendo alterações eletrocardiográficas a terapia deverá ter caráter emergencial¹⁻³.

Deve-se sempre ter o cuidado de observar se o paciente vem em uso de drogas que possam induzir hipercalemia como: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amiloride e triamterene); antiinflamatórios não esteróides e trimetoprim, entre outros já citados¹⁹⁻²⁴. A simples suspensão da droga poderá resolver o desequilíbrio em situações não emergenciais.

Atenção especial deve ser sempre dispensada àqueles pacientes sob maior risco de desenvolvimento de hiperpotassemia, como diabéticos, portadores de insuficiência renal e idosos, de tal forma que monitoração regular deste eletrólito seja feita principalmente naqueles pacientes que fazem uso de drogas que potencialmente possam desencadear tal distúrbio.²⁵⁻²⁸

I.2 A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

I.2.1 Definição

A insuficiência cardíaca é definida por E. Braunwald como: "Estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de bombear sangue no volume necessário para suprir as necessidades metabólicas ou somente o faz às custas de elevadas pressões de enchimento"¹⁸. Já M. Packer define a doença como: "Uma síndrome clínica complexa, caracterizada por anormalidades da

função ventricular esquerda e da regulação neuro-humoral, acompanhadas de intolerância ao esforço, retenção hídrica e redução da longevidade²⁹.

I.2.2 Etiopatogenia

A insuficiência cardíaca pode resultar de quatro anomalias fundamentais^{18,30}:

- a) Disfunção da contratilidade ventricular
 - b) Sobrecarga de pressão
 - c) Sobrecarga de volume
 - d) Distúrbios de enchimento ventricular
- a) Exemplos de insuficiência cardíaca por disfunção da contratilidade ventricular:
- Cardiopatia isquêmica
 - Cardiopatia idiopática
 - Cardiomiopatias em geral
 - Miocardites
- b) Exemplos de insuficiência cardíaca por sobrecarga de pressão:
- Hipertensão arterial
 - Estenose valvar aórtica e pulmonar

- Estenose da via de saída ventricular
- Coarctação da aorta

c) Exemplos de insuficiência cardíaca por sobrecarga de volume:

- Lesões congênitas com *shunt*
- Insuficiências valvares
- Síndromes hipercinéticas e hipervolêmicas (I C de alto débito):
- Beri-beri
- Hipertireoidismo
- Anemia
- Doença de Paget
- Fístulas arteriovenosas

d) Exemplos de insuficiência cardíaca secundária a distúrbio de enchimento ventricular (disfunção diastólica):

1. Anomalias no relaxamento:

- Cardiomiopatia hipertrófica
- Hipertrofias ventriculares
- Isquemia miocárdica

2. Aumento da rigidez da câmara (redução da complacência):

- Processos infiltrativos (amiloidose)
 - Endomiocardiofibrose
 - Cardiopatia isquêmica
 - Cardiopatia do idoso
3. Interferências mecânicas ao desempenho diastólico ventricular:
- Estenose mitral
 - Diminuição da distensibilidade ventricular secundária a compressões extrínsecas (pericardite, tamponamento cardíaco, mixoma)^{18, 30}.

I.2.3 Fisiopatologia

Há cerca de 30 anos atrás os conhecimentos sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca restringiam-se praticamente às manifestações dos distúrbios hemodinâmicos que se instalam na síndrome.

Já eram bem conhecidos o comprometimento da ejeção ventricular responsável pela redução do rendimento cardíaco em repouso ou sob exercício (insuficiência anterógrada) e a congestão venosa determinante da dispnéia e do edema (insuficiência retrógrada)^{18, 30}.

Ultimamente ampliaram-se estes conhecimentos e a visão atual da síndrome inclui necessariamente o processo de remodelação miocárdica (hipertrofia e dilatação) que conduz à disfunção ventricular, as alterações

sistêmicas resultantes da ativação de complexos sistemas neuro-hormonais, e as alterações locais, autócrinas e parácrinas, conseqüentes à disfunção endotelial e às anormalidades das citocinas, bem como à biologia do miócito^{18, 29-30}.

1.2.4 O paradigma neuro-humoral e suas repercussões no tratamento atual da insuficiência cardíaca.

Uma série de sistemas neuroendócrinos são ativados quando ocorre disfunção ventricular e queda do rendimento cardíaco na tentativa de manter a homeostase circulatória²⁹. Dentre estes sistemas eminentemente vasoconstrictores e retentores de sódio destaca-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com ações sistêmicas e teciduais, onde o aumento de angiotensina e da aldosterona a nível de miocárdio leva a fibrose e induz hipertrofia^{31, 32}. A ativação precoce deste sistema é bem demonstrada através da dosagem da atividade da renina plasmática e aldosterona, podendo ter inclusive, implicações prognósticas³³.

A angiotensina II e a aldosterona têm outros efeitos endócrinos relevantes independentemente dos efeitos na homeostase do sódio e da água. Elas contribuem para a coagulação sangüínea através do aumento da produção do fator inibidor da ativação do plasminogênio e do estímulo da agregação e ativação plaquetária em locais de sangramento, elas promovem constricção de arteríolas sistêmicas para preservar a pressão arterial face à contração do volume intravascular e também estimulam a sede¹³.

A aldosterona e a angiotensina II também estão envolvidas com a regulação de processos inflamatórios e reparativos que seguem a lesão tecidual. Elas estimulam a produção de citocinas, a adesão de células inflamatórias, a quimiotaxia e ativam os macrófagos em locais de reparo tecidual, além de estimular o crescimento de fibroblastos e a síntese de colágeno, o qual comanda a formação da cicatriz¹³.

Em ratos que se submetem a uninefrectomia e são tratados com aldosterona juntamente com dieta rica em sal ocorre hipertensão arterial, bem como, nefrosclerose e fibrose perivascular de pequenas arteríolas e arteríolas do coração e de outros sistemas orgânicos. Estas observações associam a aldosterona com remodelação vascular por tecido fibrótico, um defeito que é precedido pelo aparecimento e replicação de células inflamatórias e fibroblastos no espaço perivascular dos vasos sanguíneos envolvidos. Remodelação morfológica idêntica é vista no coração humano insuficiente e estas alterações aparentemente tem importantes consequências adversas na eletrofisiologia do coração bem como na sua função mecânica e na reserva vasodilatadora coronariana¹³.

Ferreira & cols., em Ribeirão Preto, isolaram do veneno da jararaca um peptídeo capaz de inibir a enzima de conversão da angiotensina³⁴. A partir de então foram desenvolvidos agentes capazes de modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estes agentes passaram a ser utilizados nos anos 80 por seus efeitos vasodilatadores, inicialmente para o controle da

pressão arterial e posteriormente para o tratamento da insuficiência cardíaca com evidente melhora clínica.

Reafirmando o novo paradigma neuro-humoral, os estudos SOLVD prevenção e SOLVD tratamento e CONSENSUS demonstraram que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona com enalapril resulta em melhor prognóstico em todas as fases da história natural da insuficiência cardíaca^{35,}

³⁶.

Ainda fundamentando-se no novo paradigma, alguns pequenos estudos vinham demonstrando efeitos benéficos da espironolactona (um antagonista específico da aldosterona) no tratamento da insuficiência cardíaca, entretanto, somente com o Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), houve uma maior convicção da sua eficácia em reduzir a mortalidade dos pacientes tratados com espironolactona em comparação com placebo³⁷⁻³⁹.

As novas evidências têm embasado a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e também de espironolactona para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, independentemente de outras drogas como digitálicos, furosemida e vasodiladores diretos.

Embora o paradigma do bloqueio neuro-humoral esteja bem estabelecido, a mortalidade ainda é elevada mesmo em pacientes adequadamente tratados com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

I.3 OCORRÊNCIA DE HIPERPOTASSEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM USO DE INIBIDOR DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA ASSOCIADO A ESPIRONOLACTONA.

Os pacientes mais vulneráveis a desenvolver hiperpotassemia usando inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) são aqueles com insuficiência cardíaca descompensada, disfunção renal, doença renovascular, diabéticos e idosos^{15, 25, 41}. Por outro lado, a associação de IECAs com um diurético poupador de potássio como a espironolactona, resultaria em efeito aditivo indutor de hiperpotassemia, principalmente em pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida^{14, 26, 43}.

O CONSENSUS publicado em 1992 já recomendava que se dosasse creatinina e potássio séricos após introdução e/ou elevação na dose de IECAs para o tratamento da insuficiência cardíaca³⁵.

Vanpee & cols. publicaram em 2000 uma série de quatro casos de severa hiperpotassemia induzida pela associação IECA/espironolactona em idosos portadores de insuficiência cardíaca, o que representou um terço dos casos admitidos com hiperpotassemia durante o período de um ano em Hospital Universitário na Bélgica²⁶.

Schepkens & cols. relataram uma série de 25 casos de hiperpotassemia severa tratados com IECAs e espironolactona admitidos em caráter emergencial em Hospital Universitário, também na Bélgica⁴³. As repercussões clínicas de hipercalemia nestes pacientes foram importantes, sendo que dois foram a óbito, dois tiveram que ser reanimados e dezessete

fizeram hemodiálise de urgência. Estes casos representaram cerca de 10% da sua amostra, constituída por 262 casos consecutivos de hiperpotassemia em pacientes utilizando a associação inibidor da ECA e espironolactona por razões eminentemente cardiológicas que eram atendidos no serviço de emergência do referido hospital no período de julho de 1994 a dezembro de 1998.

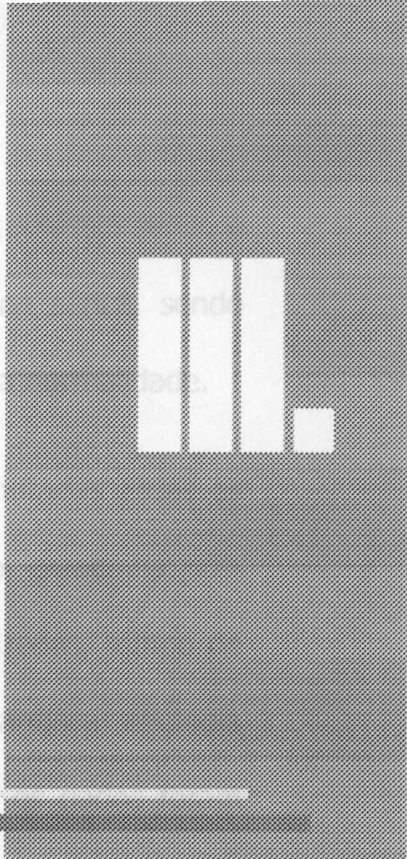
Kelly & Smith consideram na 9ª. edição do livro "As Bases Farmacológicas da Terapêutica" que IECAs e diuréticos poupadores de potássio, quando usados em associação, podem causar hiperpotassemia mesmo na ausência de insuficiência renal⁵¹.

Atualmente os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são consideradas drogas importantes no tratamento da insuficiência cardíaca e a espironolactona tem sido fortemente recomendada como terapia coadjuvante após publicação do RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) em setembro de 1999, demonstrando uma redução na mortalidade global, quando comparado a placebo e com raros efeitos adversos, em casos de insuficiência cardíaca severa.

Nosso trabalho tem como objetivo estimar a incidência de hiperpotassemia entre pacientes internados com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina associados ou não a espironolactona nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antonio, Salvador, Bahia, Brasil.

CASUÍSTICA, OBJETIVOS E MÉTODOS

- Estimar a incidência de hiperpotassemia entre pacientes internados com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV nas enfermarias de clínica médica do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina associados ou não a espironolactona.
- Estimar o risco de desenvolvimento de hiperpotassemia associado à combinação de inibidor da enzima conversora da angiotensina com espironolactona para o tratamento de insuficiência cardíaca (captopril ou enalapril) associado ou não a espironolactona, severa quando comparado ao uso do inibidor da enzima conversora sem espironolactona independentemente do uso de outras drogas para o tratamento da síndrome como: hidralazina, nitratos, digitálicos e furosemida.



CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

III.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, sendo arrolados casos consecutivos de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III e IV segundo os critérios do "New York Heart Association" admitidos nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antônio, um hospital universitário, no período de 1º de março de 1999 a 31 de março de 2000 e que estivessem em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril ou enalapril) associado ou não a espironolactona, independentemente do uso de outras drogas para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Os prontuários médicos destes pacientes eram então revistos pelos próximos trinta dias até que ocorresse hiperpotassemia (nosso desfecho principal), alta hospitalar ou óbito. O laboratório do Hospital Santo Antônio

utiliza o método da fotometria de chama para dosagem do potássio sérico e o método de Jaffe modificado para dosagem da creatinina sérica, sendo rotina repetir e confirmar os resultados acima dos padrões da normalidade.

Nós elaboramos uma ficha padrão onde eram anotadas todas as variáveis de interesse como creatinina sérica pré-exposição, creatinina pós-exposição, potássio sérico pré e pós-exposição, drogas utilizadas, tempo de exposição a cada droga, classe funcional da insuficiência cardíaca, etiologia da IC, gênero, idade e raça (ver ficha em anexo). Todos os dados foram coletados dos prontuários médicos do SAME (Serviço de Arquivo Médico) do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, Brasil.

III.2 População estudada

Pacientes internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia, Brasil, portadores de insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV segundo os critérios do "*New York Heart Association*" utilizando inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril ou enalapril) associados ou não a espironolactona, independentemente do uso de outras drogas para o tratamento da síndrome como nitratos, hidralazina, digitálicos e furosemida.

O Hospital Santo Antônio faz parte da Associação Obras Assistenciais Irmã Dulce (AOSID), uma instituição não governamental caracterizada eminentemente por suas ações filantrópicas e humanitárias.

Sua clientela não dispõe de seguro – saúde privado, contando única e exclusivamente com o Sistema Único de Saúde (SUS).

A população estudada é portanto carente, com graves problemas sociais e econômicos e freqüentemente têm dificuldade de manter a orientação terapêutica dispensada após alta hospitalar por questões financeiras.

III.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV segundo os critérios do NYHA (*New York Heart Association*) internados nas enfermarias de clínica médica do Hospital Santo Antônio durante o período de 1º de março de 1999 a 31 de março de 2000 que estivessem em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril ou enalapril) associado ou não a espironolactona, independentemente do uso de outras drogas para o tratamento da doença.

III.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que estivessem fazendo suplementação oral ou venosa de potássio, aqueles que estivessem fazendo uso concomitante de drogas que sabidamente levam a hiperpotassemia como antiinflamatórios não hormonais, betabloqueadores, trimetoprim e penicilina potássica. Excluimos também pacientes com IRCT (insuficiência renal crônica terminal) em programa de diálise de manutenção,

aqueles que tiveram seus dados incompletos, impossibilitando uma comparação da creatinina e do potássio pré e pós-exposição aos medicamentos utilizados e aqueles que apresentassem hiperpotassemia antes mesmo da exposição aos fármacos.

III.5 Definições importantes

Hiperpotassemia foi definida como potássio sérico maior ou igual a 5,5 mEq/l.

Hiperpotassemia severa foi definida como potássio sérico maior que 6,0mEq/l.

A Classificação que usamos para Insuficiência Cardíaca foi a proposta pelo NYHA (*New York Heart Association*) a seguir:

- ICC classe funcional I – paciente assintomático
- ICC classe funcional II – dispnéia aos esforços habituais
- ICC classe funcional III – dispnéia aos esforços menores que os habituais
- ICC classe funcional IV – dispnéia em repouso

III.6 Classificação dos pacientes de acordo com o regime terapêutico

Grupo I – pacientes que fizeram uso da associação inibidor da enzima conversora da angiotensina e espironolactona independentemente de outras drogas para IC.

Grupo II – pacientes que fizeram uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina sem espironolactona independentemente de outras drogas para IC.

III.7 Nossa Casuística

Um total de 139 pacientes preencheram os critérios de inclusão no nosso estudo.

Destes, trinta e nove foram excluídos de forma que permaneceram cem pacientes para análise final. Dos trinta e nove excluídos, quatro tinham hiperpotassemia documentada no dia da admissão e portanto antes da exposição às drogas, nove estavam usando reposição de potássio por via oral ou venosa, oito estavam usando outras drogas que sabidamente também levam a hiperpotassemia como penicilina potássica, trimetoprim, beta-bloqueadores e antiinflamatórios não hormonais e um paciente era portador de insuficiência renal crônica terminal. Dezesete pacientes foram excluídos do estudo por causa de perda de informação a respeito da creatinina e potássio sérico após exposição a drogas utilizadas para tratamento da insuficiência cardíaca.

III.8 Análise estatística

Nós usamos estatística descritiva para determinação da frequência de hiperpotassemia nos dois grupos de pacientes como também para calcular o tempo médio de desenvolvimento de hiperpotassemia nos Grupos I (pacientes que associaram inibidores da enzima conversora da angiotensina à

espironolactona) e no Grupo II (pacientes que usaram inibidores da enzima conversora sem espironolactona).

Os testes de Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para comparar proporções e t de Student para comparar médias entre os grupos.

Calculamos o "*odds ratio*" para desenvolvimento de hiperpotassemia comparando o Grupo I com o Grupo II utilizando intervalo de confiança a 95%.

Para estimar o risco cumulativo de hiperpotassemia durante o período de trinta dias de observação nos diversos grupos utilizamos a curva de Kaplan – Meier.

O gráfico tipo "boxplot" foi utilizado para efeito de comparação dos níveis séricos de potássio após exposição aos diferentes regimes terapêuticos.

Todas as análises foram feitas pelo programa SPSS (Statistical Package of Social Sciences) versão 9.0. Todos os testes de hipóteses foram bicaudais com um valor de p menor que 0,05 indicando significância estatística.

RESULTADOS

As características demográficas e clínicas ao internamento foram similares entre os grupos estudados com exceção da classe funcional da insuficiência cardíaca, havendo predomínio significativo da classe funcional IV no Grupo I (pacientes que associaram inibidor da enzima conversora a espironolactona) quando comparado ao Grupo II (pacientes que usaram inibidor da enzima de conversão mas não usaram espironolactona) com $p = 0,005$ (Tabela 1).

Os pacientes do nosso estudo encontravam-se em uma faixa etária predominantemente entre os 40 e 80 anos de idade, sendo o gênero masculino mais freqüente que o feminino (Tabela 1).

A creatinina e o potássio séricos ao internamento não diferiram de forma significativa entre os dois grupos (Tabela 1).

A cardiomiopatia chagásica foi a causa principal de insuficiência cardíaca congestiva em ambos os grupos estudados seguida das cardiopatias isquêmicas e hipertensivas (Tabela 1).

O Grupo I foi constituído de 49 (quarenta e nove) pacientes que associaram inibidor da enzima de conversão à espironolactona, sendo que, destes, 16 (dezesesseis) desenvolveram hiperpotassemia (Tabela 2). A incidência estimada de hiperpotassemia para o Grupo I foi de 32,65%. Por outro lado, o Grupo II foi constituído de 51 pacientes que usaram inibidor da enzima conversora mas não usaram espironolactona, com apenas 01 (um) caso de hiperpotassemia. A incidência estimada de hiperpotassemia para o Grupo II foi de apenas 2%. O "odds ratio" para desenvolvimento de hiperpotassemia quando se compara os grupos supra-citados é de 24,24 com intervalo de confiança a 95% (3,07 a 191,65), vide Tabela 2.

Estimamos também as incidências de hiperpotassemia e de hiperpotassemia severa nos Grupos I e II considerando apenas pacientes portadores de ICC classe funcional IV, além de calcular o odds ratio para desenvolvimento de hiperpotassemia quando comparados os dois grupos nos referidos pacientes como se pode observar na tabela 3.

O tempo médio de desenvolvimento de hiperpotassemia no Grupo I foi de 15 ± 9 dias. Todos os pacientes pertencentes a este grupo iniciaram uso de inibidor da enzima conversora e de espironolactona ao mesmo tempo. Já no Grupo II, o único paciente que desenvolveu hiperpotassemia teve um potássio sérico pós-exposição de 5,5 mEq/l no décimo-quinto dia de uso de inibidor da enzima conversora.

As Tabelas 4 e 5 mostram as médias, desvio-padrão, valores mínimos e valores máximos dos níveis séricos de potássio e creatinina pós-exposição (finais), chamando atenção que houve diferença significativa entre os Grupos I e II tanto para as medias de potássio ($p= 0,001$) quanto para as medias de creatinina pós-exposição ($p= 0,01$).

Dos 16 (dezesesseis) casos de hiperpotassemia no Grupo I, 7(sete) casos foram de hiperpotassemia severa (potássio serico maior que 6,0mEq/l) e em 9 (nove) casos o potássio sérico encontrava-se entre 5,5 e 6,0 mEq/l. O único caso de hiperpotassemia no Grupo II correspondeu a um nível sérico de potássio de 5,5mEq/l (Tabela 2).

A dose média de captopril no Grupo I foi de 46 ± 32 mg/dia versus 48 ± 23 mg/dia no Grupo II ($p = 0,7$) enquanto a dose média de enalapril foi de 15 ± 7 mg/dia no Grupo I versus 14 ± 5 mg/dia no GrupoII ($p =0,8$). A dose média de espironolactona foi de $36,6\pm 32$ mg/dia para o Grupo I.

Na figura 1, em curvas de Kaplan-Meier adaptadas a este estudo, pode-se observar o risco cumulativo de hiperpotassemia e a percentagem de casos livres de hiperpotassemia durante o período de 30 dias de observação estabelecido. Nós chamamos atenção para o fato de que, ao final do período de observação, retirando da análise os pacientes que tiveram alta hospitalar antes do trigésimo dia, somente 10 (20%) dos 49 pacientes estiveram livres de hiperpotassemia no Grupo I. Não houve óbitos entre os grupos estudados durante o período de 30 dias de observação.

A figura 2 traz uma representação visual da diferença significativa que houve quando se comparou o potássio pós-exposição (potássio final) entre os dois grupos através de "boxplots".

Tabela 1. Características clínicas e demográficas ao internamento de portadores de insuficiência cardíaca de acordo com o uso de inibidor da ECA associado ou não a espironolactona*

	Grupo I – com inibidor da ECA e com SLN (n=49)	GrupoII- com inibidor da ECA sem SLN (n=51)	P valor
Idade	54 ±13	56 ±17	0,3
Gênero masculino	31 (63%)	33 (65%)	0,9
Raça não-branca	15 (83%)	23 (85%)	0,7
Creatinina basal (mg/dl)	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,07
Potássio basal	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,6	0,4
Classe funcional da IC			0,005‡
III	11 (22%)	25 (49%)	
IV	38 (78%)	26 (51%)	
Diabete melito	5 (10%)	5 (10%)	0,9
Etiologia da IC			0,9‡
Cardiopatia chagásica	18 (37%)	16 (31%)	
Isquêmica	4 (8%)	3 (6%)	
Hipertensão arterial	4 (8%)	3 (6%)	
Doença valvar	2 (4%)	3 (6%)	
Indeterminada	19 (39%)	23 (45%)	
Causas raras	2 (4%)	3 (6%)	

*ECA = enzima conversora de angiotensina; SLN = espironolactona; IC = insuficiência cardíaca, †Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão — variáveis quantitativas — ou número absoluto (percentagem válida) — variáveis categóricas. ‡P=0,005; ¶P = 0,9 quando compara-se os 2 grupos.

Tabela 4. Tempo médio de desenvolvimento de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ mEq/l) nos Grupos I e II

Grupos	Tempo de uso SLN†	*Tempo de uso IECA‡
Grupo I - IECA com SLN	15 ± 9	15 ± 9
Grupo II - IECA sem SLN	—	15

* Tempo médio a partir de mais ou menos desvio padrão

† SLN = espironolactona

‡ IECA = inibidor da enzima de conversão de angiotensina

Tabela 2. Incidência de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ mEq/l) e hiperpotassemia severa ($K > 6,0$ mEq/l) nos Grupos I e II

	Grupos	
	¥Grupo I	ƒGrupo II
No. total	49	51
No. Casos de * $K \geq 5,5$	16	1
No. Casos de * $K > 6,0$	7	0
Incidência de * $K \geq 5,5$ (%)	32,65	2,0
Incidência de * $K > 6,0$ (%)	14,28	0
†Odds ratio de hiperpotassemia	24,24†	—
‡I. C. a 95%	3,07 a 191,65	—

* K sérico em mEq/l

†I. C. a 95% = intervalo de confiança a 95%

‡ Odds ratio de desenvolvimento de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ meq/l) Grupo I versus Grupo II

¥ Grupo I = pacientes que associaram inibidor da enzima de conversão à espironolactona

ƒ Grupo II = pacientes que fizeram uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina sem espironolactona

Tabela 3. Incidência de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ meq/l) e $K > 6,0$ mEq/l (**hiperpotassemia severa**) nos **Grupos I e II em portadores de ICC classe IV**

	Grupos	
	¥Grupo I	ƒGrupo II
Nº. total	38	26
Nº. Casos de * $K \geq 5,5$	14	1
Nº. Casos de * $K > 6,0$	7	0
Incidência de * $K \geq 5,5$ (%)	36,84	3,85
Incidência de * $K > 6,0$ (%)	18,42	0
†Odds ratio de hiperpotassemia	14,58†	-
‡I. C. a 95%	1,78 a 119,64	-

* K sérico em meq/l

†I. C. a 95% = intervalo de confiança a 95%

‡ Odds ratio de desenvolvimento de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ meq/l) **Grupo I versus Grupo II em portadores de ICC classe IV**

¥ **Grupo I** = pacientes que associaram inibidor da enzima de conversão da angiotensina à espironolactona

ƒ **Grupo II** = pacientes que fizeram uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina sem espironolactona

Tabela 4. Tempo médio de desenvolvimento de hiperpotassemia ($K \geq 5,5$ mEq/l) nos **Grupos I e II**

Grupos	Tempo de uso SLN†	*Tempo de uso IECA‡
Grupo I - IECA com SLN	15 ± 9	15 ± 9
Grupo II - IECA sem SLN	—	15

* Tempo médio em dias mais ou menos desvio-padrão

† SLN = espironolactona

‡ IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina

Tabela 5 Potássio sérico pós-exposição (K final) nos Grupos I e II

Grupos	*K final	K final mínimo	K final máximo
Grupo I - ‡IECA com ¥SLN	†5,10 ± 0,87	3,8mEq/l	7,9mEq/l
Grupo II - ‡IECA sem ¥SLN	4,14 ± 0,57	3,0mEq/l	5,5mEq/l

*Potássio sérico em meq/l (média ± desvio-padrão); †p = 0,000 *versus* Grupoll

‡IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina

¥SLN = espironolactona

Tabela 6. Creatinina sérica pos-exposição (creat. final) nos Grupos I e II.

Grupos	*creat. final	creat.final mínima	creat.final máxima
Grupo I - ‡IECA com ¥SLN	†1,49 ± 0,77	0,70mg/dl	4,2mg/dl
Grupo II - IECA sem SLN	1,15 ± 0,35	0,50mg/dl	2,1mg/dl

*Creatinina sérica em mg/dl (média ± desvio-padrão); † p = 0,01 *versus* Grupoll

‡IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina

¥SLN = espironolactona

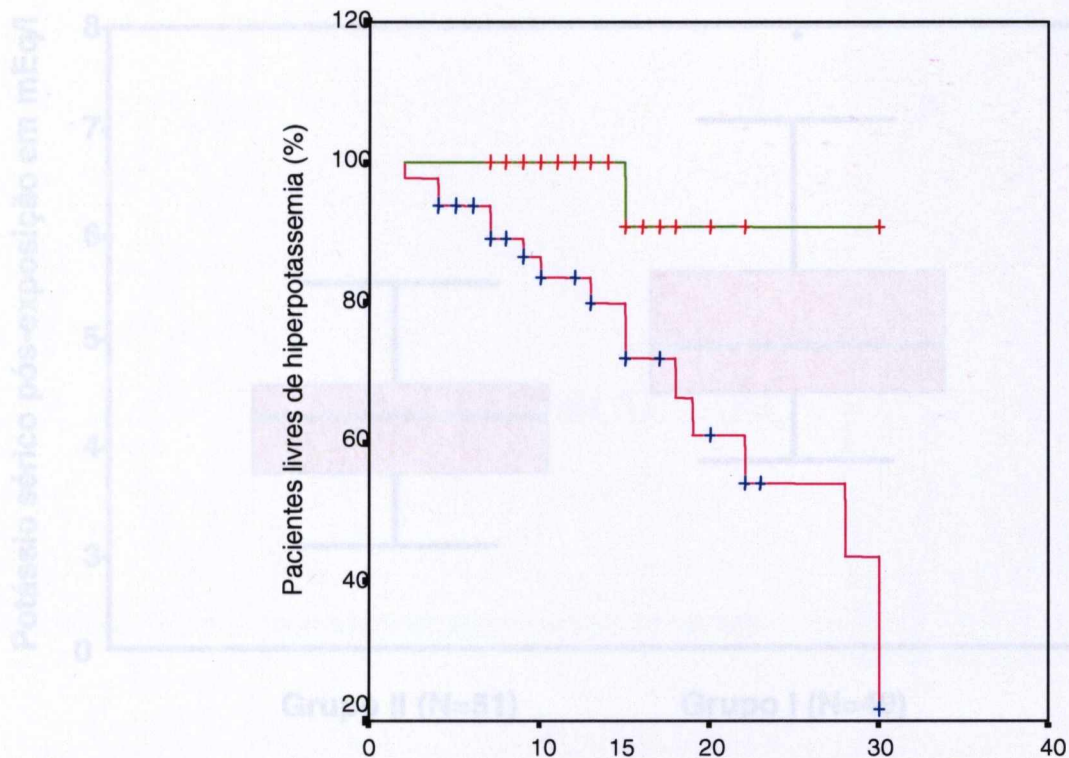


Figura 2. Potássio sérico pós-exposição em mEq/l

No. pacientes em risco

	0	5	10	15	20	25	30
Grupo I	49	29	19	10	03		
Grupo II	51	23	10	02	00		

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier mostrando o risco cumulativo de desenvolvimento de hiperpotassemia durante 30 dias de exposição a inibidores da ECA associados a SLN (**Grupo I**) em violeta e inibidor da ECA sem SLN (**Grupo II**) em verde.

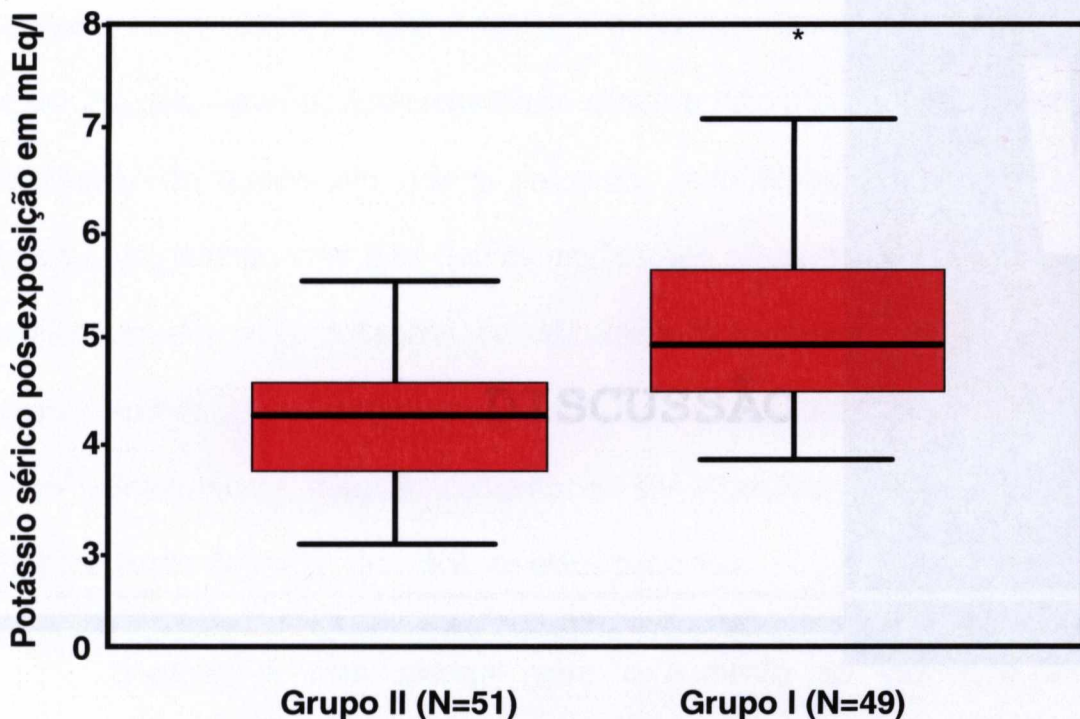


Figura 2. Potássio sérico pós-exposição em mEq/l entre os diferentes grupos de pacientes estudados: Grupo I e II

de forma significativa o risco de portadores de insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV desenvolverem hiperpotassemia quando comparados a aqueles que usaram inibidores da enzima conversora mas não usaram espironolactona. O único caso de hiperpotassemia no Grupo II (uso de IECA sem espironolactona) correspondeu a um nível sérico de potássio de 5,5 mEq/l, enquanto que no Grupo I (uso de IECA associado a espironolactona) tivemos sete casos de hiperpotassemia severa ($K > 6,0$ mEq/l), sendo que em um caso este nível chegou a 7,9mEq/l.

Apesar de ensaios clínicos importantes terem encontrado incidência baixa de hiperpotassemia em portadores de insuficiência cardíaca quando em uso da associação espironolactona/ inibidor da enzima de conversão de angiotensina³⁷⁻³⁸, foram excluídos dos mesmos aqueles pacientes com

DISCUSSÃO

Gorges & cols. alertam para o aumento da incidência de hiperpotassemia em pacientes fazendo uso de espironolactona por indicações cardíacas.

Nossos achados sugerem que o uso de espironolactona aumentou de forma significativa o risco de portadores de insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV desenvolverem hiperpotassemia quando comparados a aqueles que usaram inibidores da enzima conversora mas não usaram espironolactona. O único caso de hiperpotassemia no Grupo II (uso de IECA sem espironolactona) correspondeu a um nível sérico de potássio de 5,5 mEq/l, enquanto que no Grupo I (uso de IECA associado a espironolactona) tivemos sete casos de hiperpotassemia severa ($K > 6,0$ mEq/l), sendo que em um caso este nível chegou a 7,9mEq/l.

Apesar de ensaios clínicos importantes terem encontrado incidência baixa de hiperpotassemia em portadores de insuficiência cardíaca quando em uso da associação espironolactona/ inibidor da enzima de conversão da angiotensina³⁷⁻³⁹, foram excluídos dos mesmos aqueles pacientes com

creatinina maior que 2,5 mg/dl e potássio maior que 5,0mEq/l. Além disso, nestes estudos, havia uma monitorização clínica e laboratorial dos pacientes recrutados, de quatro em quatro semanas, durante as doze primeiras semanas, permitindo com isso que as medicações estudadas pudessem ser modificadas em suas dosagens ou até mesmo suspensas em caso de hiperpotassemia , insuficiência renal aguda ou qualquer outra intercorrência clínica³⁷. Infelizmente, fora do contexto de investigações clínicas, é muito difícil monitorar de forma tão eficiente estes pacientes.

Georges & cols. alertam para o aumento da incidência de hiperpotassemia em pacientes fazendo uso de espironolactona por indicações cardiológicas, essencialmente insuficiência cardíaca, após relatos preliminares do RALES^{38, 40}, além de chamar atenção para a lacuna existente entre a monitoração ideal em estudo bem conduzido e o risco de aplicação inapropriada destas medicações por clínicos ocupados na prática clínica diária⁴⁶.

Outros autores também têm se preocupado com a questão e suas conseqüências clínicas potenciais^{15, 43-45}. Schepkens & cols. publicaram recentemente no "*American Journal of Medicine*", estudo relatando uma série de 25 casos de hiperpotassemia severa e com repercussões clínicas graves em pacientes admitidos em serviço de emergência na Bélgica (Hospital Universitário). A maioria destes pacientes estava em uso da associação espironolactona/ inibidor de enzima de conversão da angiotensina por razões cardiológicas⁴³.

Por outro lado, estudo piloto do RALES, verificou incidências diferentes de hiperpotassemia para doses diferentes de espironolactona. Encontraram 5% de hiperpotassemia para uma dose diária de 12,5 mg, 13% para uma dose diária de 25mg, 20% para uma dose diária de 50mg e 24% para uma dose diária de 75mg³⁸. Embora no nosso estudo a maior parte dos pacientes estivessem fazendo uso de 25mg/dia de espironolactona, outros pesquisadores tem encontrado com frequência uso de doses tão altas quanto 100mg/dia de espironolactona, para tratamento de insuficiência cardíaca⁴⁶. A dose média de espironolactona no nosso estudo foi de 36,6mg/dia.

Quando comparados os grupos que fizeram uso da associação inibidor da enzima de conversão da angiotensina com espironolactona versus inibidor da enzima conversora sem espironolactona, as características demográficas, clínicas e laboratoriais ao internamento não diferiram de forma significativa com exceção para a classe funcional da insuficiência cardíaca. Houve predomínio de insuficiência cardíaca classe funcional IV no grupo que fez uso da associação das duas drogas (Grupo I), o que reflete a opção por associar tais drogas para os casos mais severos de insuficiência cardíaca. Tal fato pode ter acentuado a tendência a hiperpotassemia neste grupo, uma vez que, nestes casos, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é maior do que nas demais classes funcionais de insuficiência cardíaca^{27, 35}.

A média de creatinina sérica pós-exposição diferiu de forma significativa entre os dois grupos, sendo maior no grupo que associou as

duas drogas (Grupo I), podendo refletir a maior gravidade destes pacientes uma vez que eles tinham mais insuficiência cardíaca classe funcional IV que os pacientes do Grupo II. Logo, não podemos atribuir o risco aumentado de hiperpotassemia no Grupo I quando comparado ao Grupo II única e exclusivamente a associação da espironolactona ao inibidor da enzima conversora da angiotensina. A maior severidade da insuficiência cardíaca no Grupo I pode ter contribuído portanto, em certo grau, como uma variável de confusão. Por este motivo recalculamos o risco de desenvolvimento de hiperpotassemia no grupo que usou a associação das duas drogas quando comparado ao grupo que usou apenas inibidores da enzima de conversão da angiotensina excluindo os casos de insuficiência cardíaca classe III e encontramos um odds ratio de 14,58; I.C. a 95% (1,78 a 119,64) para desenvolvimento de hiperpotassemia considerando apenas portadores de ICC classe funcional IV. As incidências de hiperpotassemia e hiperpotassemia severa também foram estimadas para cada grupo nestes pacientes conforme mostra a Tabela 3.

Concluimos que o uso da associação inibidor de enzima de conversão da angiotensina com espironolactona para o tratamento de pacientes internados com insuficiência cardíaca severa está associado com freqüente e severa hiperpotassemia em hospital geral localizado em Salvador, Bahia, Brasil, mesmo quando relativamente baixas doses de espironolactona é usada. Por este motivo, estes pacientes devem ser seguidos cuidadosamente com repetidas dosagens de potássio e creatinina

séricos, principalmente quando apresentam alguma intercorrência clínica que sirva como estímulo maior à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{27, 35}.

Novos e mais amplos estudos são necessários para avaliar a relação risco/benefício de tal regime terapêutico, incluindo pacientes com insuficiência cardíaca severa.

CONCLUSÕES

- O uso da associação inibidor de enzima conversora da angiotensina/espironolactona para o tratamento de insuficiência cardíaca severa em pacientes internados em Hospital Geral localizado em Salvador, Bahia, Brasil, está associado a freqüente e severa hiperpotassemia mesmo quando doses relativamente baixas de espironolactona são utilizadas.
- Pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca severa em uso da associação inibidor da enzima conversora da angiotensina com espironolactona devem ser monitorados cuidadosamente com repetidas dosagens séricas de potássio.
- O uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina sem espironolactona para o tratamento da insuficiência

cardíaca severa não esteve associado a hiperpotassemia severa na amostra estudada.

- Novos e mais amplos estudos são necessários para melhor avaliação da relação risco/ benefício do uso de espironolactona associada a inibidores da enzima de conversão da angiotensina para tratamento de insuficiência cardíaca severa.



7. Muto, S. Action of aldosterone on renal collecting duct. *Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 31 - 40.

8. O'Neil, RG. Aldosterone regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting tubule. *Semin Nephrol*. 1990; 10: 35-37.

9. Rossier BC and Palmer LG. Mechanisms of aldosterone regulation of sodium and potassium transport. In: Seldin DW and Giebisch G (ed.), *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Raven Press, New York, 1373p., 1985.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. Sansom SC and RG O'Neil. Aldosterone regulation of membrane sodium and potassium transport in the cortical collecting tubule. *Am J Physiol*. 1990; 259: F105-F110.

11. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int*. 1996; 49: 1738 - 42.

12. Giebisch G. Renal potassium channels: function, regulation, and disorders. *Am J Physiol*. 1997; 273: F105-F110.

1. Kokko JP. Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance. In: Benett and Plum, *Cecil Textbook of Medicine*. 20.ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 525-551p., 1996.

13. Weber, Karl T. Mechanisms of disease: Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Eng J Med*. 2001; 345: 1689 - 97.

2. Sebastian A, Hernandez RE and Shambelan M. Disorders of Renal Handling of Potassium. In: Brenner and Rector, *The Kidney*. 3.ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 519-549p., 1986.

14. Ravid R. Drug-induced hyperkalemia. *Am J Ther*. 1998;5: 125-32.

3. Riella MC. Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2.ed., p.88-104., *Metabolismo do potássio*, 1988.

15. Giebisch G. Renal potassium channels: an overview. *Kidney Int*. 1997; 48: 1004 - 1009.

4. Giebisch G. Renal potassium channels: an overview. *Kidney Int*. 1995; 48: 1004 - 1009.

5. Lawrence G. Palmer and Gustavo Frindt. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int*. 2000; 57: 1324 - 1328.

18. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald (ed.), *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6.ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 1111-1140p., 2001.

6. Field M and G. Giebisch. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int*. 1985; 27:379 -387.

7. Muto, S. Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*1995; 4: 31 – 40.
8. O'Neil, RG. Aldosterone regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting tubule. *Semin Nephrol.* 1990; 10: 365 –374.
9. Rossier BC and Palmer LG. Mechanisms of aldosterone action on sodium and potassium transport. In: Seldin DW and Giebisch GH (ed.), *The Kidney: Physiology and Physiopathology.* 1. ed., Raven Press, New York, 1373p., 1985.
10. Sansom SC and RG O'Neil. Mineralocorticoid regulation of apical cell membrane sodium and potassium transport of the cortical collecting duct. *Am J Physiol.*1986; 251: F 743 – F 757.
11. Rabinowitz L. Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int.* 1996; 49: 1738 – 42.
12. Giebisch G. Renal potassium channels: function, regulation, and structure. *Kidney Int.* 2001; 60: 436 – 445.
13. Weber, Karl T. Mechanisms of disease: Aldosterone in Congestive Heart Failure. *N Eng J Med.* 2001; 345: 1689 –97.
14. Preston RA; Hirsh MJ; Oster Jr; Oster H R: Drug-induced hyperkalemia. *Am J Ther.* 1998;5: 125-32.
15. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM: Life threatening hyperkalemia caused by ACE inhibitors and diuretics. *Diabet Med.* 1997 ; 14: 808.
16. Rimmer JM. Hyperkalemia as a common complication of drug therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147: 867-869.
17. Knight AH. Diuretic-induced hyperkalemia. *Lancet.* 1967; 1: 446-447.
18. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald (ed.), *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5.ed., W B saunders company, Philadelphia, 394-415p., 1997.

19. Al Khafagi AH, Dewhirst WE, Cornell CJ et al. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with mucositis secondary to chemotherapy. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1274 – 1276.
20. Nanji AA. Drug-induced electrolyte disorders. *Drug Intell Clin Pharm.* 1983;17: 175 – 85.
21. Mor R, Pitilik S, Rosenfeld JB. Indomethacin- and Moduretic- induced hyperkalemia. *Isr J Med Sci.* 1983; 19: 535 –537.
22. Howes LG. Which drugs affect potassium ? *Drug Saf.* 1995; 12: 240 – 244.
23. Cannon-Babb ML, Schwartz AB. Drug-induced hyperkalemia. *Hosp Pract.* 1986; 21(9A): 99 –107.
24. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine.* 1985; 64: 357 – 70.
25. Beck LH: The aging Kidney: Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics.* 2000; 55: 26-32.
26. Vanpee D; Swine Ch: Elderly heart failure patients with drug-induced serious hypercalemia. *Aging (Milano).* 2000; 12: 315-319.
27. Ahuja TS; Freeman jr et al.: Predictors of the development of hyperkalemia in patients using ACE inhibitors. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 268-272.
28. Perazella MA. Hyperkalemia in the elderly: A group at high risk. *Conn Med.* 1996; 60:195-198.
29. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 248 – 54.
30. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 72: Spl.I.

31. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair and remodelling. *Hypertension*. 1994; 23: 258 – 68.
32. Hirsch AT, Talsness CE, Scunkert, Paul M, Dzau VJ. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res*. 1991; 69: 475 – 82.
33. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE e col. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with or without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990; 82: 1724-9.
34. Ferreira AS. Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Brit j Pharmacol*. 1965; 24: 163 – 9.
35. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in heart failure (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1992; 70: 479-487.
36. The SOLVD Investigators. Studies of left ventricular dysfunction - rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Card*. 1990; 66:315 – 22.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ e col. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
38. Pitt B, Pierad LA, Bilge A e col. Effectiveness of spironolactone added to an Angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study) RALES. *Am J Cardiol* 1996; 78:902-907.
39. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J*. 1995; 16: S 107-110.
40. The task force of working group on heart failure of the European Society of Cardiology: The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-53.

41. Wynckel A, Ebikili B, Mellin JP, Randoux C, Lavaud S, Chanard J: Long-term follow-up of acute renal failure caused by ACE inhibitors. *A J H*. 1998; 11: 1080- 1086.
42. Larkin, Robert J, Atlas, Stephen A., Donohue, Thomas J. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2000; 342: 132 – 4.
43. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening Hyperkalemia during Combined Therapy with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Spironolactone: An Analysis of 25 cases. *Am J Med*. 2001;110:438-441.
44. Georges B, Beguin C, Jadoul M: Spironolactone and congestive heart failure. *Lancet*. 2000;355:1369-1370.
45. Odawara M, Asano M, Yamashita. Life-threatening Hyperkalemia caused by Angiotensin-converting Enzyme-inhibitor and diuretics. *Diabetic Med*. 1997; 14: 169-170.
46. Georges B; Beguin C, Jadoul M. Outbreak of severe hyperkalemia: the price for the second youth of spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2540.
47. Marcílio de Souza, Carlos A. Dicionário de Pesquisa Clínica – Salvador, Artes gráficas, 1995.
48. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology: The Essentials. Williams and Wilkins, 1996.
49. Soares JF; Siqueira AL. Introdução à Estatística Médica – Belo Horizonte, Minas Gerais; Departamento de Estatística da UFMG.
50. Siqueira AL; Sakurai E; Souza MC; Dimensionamento de amostras em Estudos Clínicos e Epidemiológicos. 32a. Reunião Regional da Associação Brasileira de Estatística, Salvador – Bahia.
51. Kelly RA and Smith TW. Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca. Goodman Gilman (ed.), As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9. ed., Mc Graw – Hill Companies, p.593-615, 1996.

ANEXOS

Anexo 1

Ficha padrão para coleta de dados

FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS - MESTRADO 2001

Ficha Clínica nº _____

Data: _____

Questões:

Q₀₁. Registro: _____

Q₀₂. Idade: _____ anos

Q₀₃. Sexo: (1 = Masc.); (2=Fem.): _____

Q₀₄. Raça: (1=branco); (2=não branco); (0=não descrito) _____

Q₀₅. K⁺ sérico pré-exposição: _____ meq/dl

Q₀₆. Creatinina sérica pré-exposição: _____ mg/dl

Q₀₇. IECA: (0=não uso); (enalapril=1); (captopril=2): _____

Q₀₈. Dias de exposição ao IECA: _____

Q₀₉. Dose de IECA: _____ mg/dia

Q₁₀. Espironolactona : (0=não uso); (1=uso): _____

Q₁₁. Dias de exposição à espironolactona: _____

Q₁₂. Dose de espironolactona em mg/dia: _____

Q₁₃. K⁺ sérico após exposição: _____ meq/l

Q₁₄. Creatinina sérica após exposição: _____ mg/dl

Q₁₅. Classe funcional da ICC: (1=classe III); (2=classe IV) _____

Q₁₆. Diabetes Mellitus : (0=ausente); (1=presente) _____

Q₁₇. Etiologia da ICC: (0=indeterminada); (1=MCC); (2=HAS);
(3=isquêmica);
(4=valvulopatias); (5= causas raras); _____

Q₁₈. Motivo da alta: (1=melhor); (2=transferência); (3=óbito): _____

HYPERKALEMIA IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE USING
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND SPIRONOLACTONE
CONSTANÇA S. CRUZ¹, MD, ÁLVARO A. CRUZ², MD, CARLOS A. MARCÍLIO
DE SOUZA³, M.D.

^{1,3} Curso de Pós-graduação e Extensão em Medicina Interna da Fundação para
Desenvolvimento das Ciências - Fundação Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); Salvador
- Bahia, Brasil.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Santo Antônio, Salvador - Bahia, Brasil.

² Centro de Enfermidades Respiratórias (CER) da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal da Bahia.

Mailing address for correspondence and reprint requests:

Constança S. Cruz

Fundação para Desenvolvimento das Ciências

Coordenação de Pós-graduação e Extensão

Av. D. João VI, 275, Pavilhão III, sala 110 – Brotas

CEP: 40290-000, Salvador - Bahia, Brasil.

E-mail: conscruz@ig.com.br

Infrastructure support from:

Hospital Santo Antônio, Associação Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador – Bahia, Brasil

Running head:

Hyperkalemia due to ACE inhibitors

Key words: ACE inhibitors; drug-induced hyperkalemia; heart failure; hyperkalemia;
spironolactone.

Abstract

Background. A fall in global mortality for patients who underwent treatment for severe congestive heart failure (CHF) with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) plus spironolactone (SLN) with minimal side effects has been reported. However, the risk of hyperkalemia due to ACEI may be increased by the concomitant use of SLN and should not be overseen.

Methods. We conducted a retrospective cohort study enrolling consecutive cases of severe decompensate CHF admitted to a university hospital in Brazil, from March 1999 to March 2000 who had used ACEI with or without SLN. A review of the charts was performed for the 30 days immediately after admission, searching for different therapeutical regimens for heart failure and recording serum potassium and creatinine before and after drug exposure. The primary endpoint was the development of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l). For analysis, the subjects were split into two groups: Group I (treated with ACEI and SLN) and Group II (treated with ACEI without SLN).

Results. Demographical and clinical features were comparable between groups. Group I had a higher proportion of Class IV CHF, however. We found 16 cases of hyperkalemia in Group I (n=49) and only 1 case in Group II (n=51). The odds ratio for development of hyperkalemia due to the association of SLN to ACEI was 24,24 (CI 95%: 3,07 – 191,65).

Conclusions. Patients with severe decompensate CHF using ACEI and SLN are at major risk of developing hyperkalemia. We found that class IV CHF, rising creatinine after treatment and diabetes were predictors of hyperkalemia.

Introduction

In recent years, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) have been key drugs for management of Congestive Heart failure (CHF). The addition of spironolactone (SLN) as an adjuvant was strongly advised after The Randomized Aldactone Evaluation Study ⁽¹⁾ (RALES) found that subjects who used ACEI/SLN had lower mortality rates than those using ACEI without SLN, with rare adverse events. Elderly patients are more susceptible to ACEI-induced hyperkalemia, as are those with CHF, renal dysfunction, reno-vascular diseases, and diabetes ⁽²⁻⁷⁾. We compared the incidence of hyperkalemia in CHF inpatients using ACEI / SLN with those who received ACEI without SLN.

Methods

This is a retrospective cohort study of decompensate New York Heart Association class III or IV CHF patients admitted to internal medicine wards of Santo Antonio University Hospital (Salvador, Brazil) from March 1, 1999 to March 31, 2000 and treated with ACEI with or without SLN. A total of 139 consecutive cases fulfilled the inclusion criteria, but 39 were excluded: 4 had documented hyperkalemia at admission, 9 were using concomitant potassium replacement therapy, 8 were using other drugs that are known to induce hyperkalemia (e.g. potassium penicillin, trimetopim, beta-blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) and 1 presented end stage renal failure. Seventeen charts were excluded because they lacked follow-up information on potassium and creatinine levels.

After admission, charts were reviewed for 30 days or until any of the following events was observed: hyperkalemia ($K \geq 5.5 \text{ meq/l}$), death or hospital discharge. We obtained all records of blood potassium and creatinine levels before and after treatment with ACEI/SLN or ACEI, and registered the time of exposure preceding any observed onset of hyperkalemia. All data were collected from printed charts archived at the hospital. Blood levels of creatinine and potassium were measured in all patients at admission, and twice a week during the 30-day observation period. If high levels of potassium were detected, an independent blood sample was collected for confirmation and drug treatment was withdrawn. New blood samples were later taken to assure that blood potassium had returned to normal. Flame photometry⁽⁹⁾ was used for potassium measurements, and the Jaffe modified method⁽¹⁰⁾ was used for measuring creatinine. Drug treatment started at the day of admission and patients were classified into two groups: ACEI/SLN group and ACEI group, regardless of the use of other drugs for treatment of CHF.

The cumulative risk of hyperkalemia during the observation period was determined using Kaplan-Meier survival curves. Means and proportions were compared using Student's t-test; Chi-square and Fisher's Exact Test. Odds ratio was used to compare the risk for developing hyperkalemia associated with ACEI/SLN versus ACEI. Univariate logistic regression was used to determine the association between development of hyperkalemia and the observed clinical and laboratory characteristics. All analysis were performed using SPSS® (Statistical Package of Social Sciences), version 9.0. Two-tailed statistical tests with an alpha of 0.05 were used.

Results

Demographic and clinical features were comparable between the groups (Table 1), except that Class IV CHF was more frequent in ACEI/SLN group ($p < 0.005$). Cardiomyopathy secondary to Chagas' disease (trypanosomiasis) was the leading cause of CHF, followed by ischemic and hypertensive causes. Baseline potassium and creatinine did not differ significantly between groups.

Onset of hyperkalemia was observed in 16 individuals using ACEI/SLN and 1 individual using ACEI during the observation period (Table 2). The odds ratio for development of hyperkalemia in ACEI/SLN group was 24.2 (CI 95%: 3.1 - 191.7). We found seven cases of severe hyperkalemia ($K > 6.0 \text{ meq/l}$), all of them occurring in class IV CHF patients (Table 4). Excluding subjects of CHF class III from analysis, the odds ratio for development of hyperkalemia among ACEI/SLN users of class IV CHF compared to class IV CHF using ACEI without SLN was 14.6 (CI 95%: 1.8 - 119.6; Table 3). The 17 cases of hyperkalemia are described in Tables 4 and 5, and the univariate associations between clinical/laboratorial characteristics and hyperkalemia are shown in Table 6.

The average duration of treatment with ACEI/SLN was 13 ± 8 days, and the average time to development of hyperkalemia was 15 ± 9 days (all subjects initiated treatment with ACEI/SLN simultaneously). In contrast, average duration of treatment with ACEI was 11 ± 6 days, and the only patient who developed hyperkalemia during treatment with ACEI had a potassium level of 5.5 meq/l on day 15 of treatment. A list of medications used with respective doses is described in Table 1.

The Kaplan-Meier curves for hyperkalemia are shown in Figure 1. No deaths occurred during the 30-day observation period. One should notice that only 10 (20%) of the 49 individuals treated with ACEI/SLN over the 30-day observation period, excluding subjects discharged before the 30th day, were free of hyperkalemia. Figure 2 illustrates the different blood potassium levels observed in each of the groups after initiation of treatment.

Discussion

The risk of hyperkalemia was 24.2 times greater in patients using ACEI/SLN. However, the ACEI/SLN group had a greater proportion of Class IV CHF patients. Therefore, these patients could have been at major risk for hyperkalemia because more severe CHF induces greater stimulation of the renin-angiotensin system ^(8, 11). We repeated calculations excluding class III CHF patients to minimize this potential confounding variable and the odds ratio for hyperkalemia considering only the Class IV CHF patients was 14.6 (CI 95% 1.8 - 119.6). The ACEI/SLN group had higher baseline creatinine than ACEI group (Table 1); p value = 0.07, but excluding class III CHF patients, the means \pm SD were: 1.3 ± 0.6 (mg/dl) for the ACEI/SLN group versus 1.2 ± 0.4 (mg/dl) to the ACEI group; p value = 0.2, suggesting that the deterioration of renal function and subsequent hyperkalemia was more related to the functional class of CHF than to the baseline creatinine level. The mean post-treatment serum creatinine was greater in the ACEI/SLN group probably because of the preponderance of more severe CHF.

We found that rising creatinine after treatment with ACEI (with or without SLN), Class IV CHF and diabetes were all significant predictors of development of hyperkalemia

(Table 6). We hypothesize that the simultaneous introduction of ACEI and SLN could increase the risk of hyperkalemia as a consequence of reduced glomerular filtration rate associated with initiation of ACEI treatment⁽⁸⁾. One third (33%) of the 49 CHF patients who used ACEI/SLN developed hyperkalemia, which was severe in 7 patients. The patients were unskilled and socially disadvantaged, factors associated with trypanosomiasis, however, there is no evidence that hyperkalemia would occur more frequently in CHF patients with Chagas' disease than in those with other conditions.

Controlled clinical trials have found a lower incidence of hyperkalemia in heart failure patients using ACEI/SLN^(1, 12, 13), but these studies excluded patients with serum creatinine > 2.5mg/dl and those with serum potassium > 5.0meq/l. Moreover, these studies recruited out-patients and a smaller proportion of patients with Class IV CHF⁽¹⁾. After the preliminary RALES study reports^(12, 13), a letter by Georges et al.⁽¹⁴⁾ emphasized the rising risk of hyperkalemia in patients using ACEI/SLN for cardiologic conditions, and highlighted the major difference between the close follow-up of a well conducted clinical trial and the cursory monitoring by busy clinicians. Schepkens et al⁽¹⁵⁾ reported 25 hyperkalemic patients using ACEI/SLN mainly for cardiologic reasons who experienced severe adverse events.

As a retrospective study, the potential bias related to selection, measurement and confounding of the present work should be considered. However, the potential for bias was reduced by consecutive inclusion of patients in the study as they had been admitted to the hospital and by verification of hyperkalemia with two independent blood samples. Moreover, our statistical analysis has taken into consideration the most likely confounding variables.

We concluded that the treatment of decompensate severe heart failure with ACEI plus SLN is associated with frequent and severe hyperkalemia .The major predictors of hyperkalemia in these patients are decreased renal function as reflected by the serum creatinine rising after treatment and the functional class of CHF. New and larger prospective studies are necessary to clarify whether simultaneous introduction of ACEI/SLN might have contributed to the high risk of developing hyperkalemia we have found in patients admitted due to recent decompensation of CHF.

References:

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
2. Beck LH. The aging Kidney: Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics* 2000;55:26-32.
3. The task force of working group on heart failure of the European Society of Cardiology: The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
4. Wynckel A, Ebikili B, Mellin JP et al. Long-term follow-up of acute renal failure caused by ACE inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:1080- 1086.
5. Michelis MF. Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1990;16:296-299.
6. Large DM, Laing I. Hyperkalemia in diabetes mellitus – potential hazards of co-existing hyporeninemic hypoaldosteronism. *Postgrad Med J* 1984;60:370-373.

7. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med* 1997;12:646-656.
8. Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K. Renal function in heart failure (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1992;70:479-487.
9. Hatcher J. Plasma electrolytes and flame photometry. *Nurs Mirror Midwives J* 1973;136:38-39.
10. Helger R, Rindfrey H, Hilgenfeldt J. Direct estimation of creatinine in serum and urine without deproteinization using modified Jaffe method. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1974;12:344-349.
11. Ahuja TS, Freeman Jr. et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using ACE inhibitors. *Am J Nephrol* 2000;20:268-72.
12. Pitt B, Picrad LA, Bilge A et al. Effectiveness of spironolactone added to an Angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study) RALES. *Am J Cardiol* 1996;78:902-907.
13. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16: S107-110.
14. Georges B, Beguin C, Jadoul M. Spironolactone and congestive heart failure (letter). *Lancet* 2000;355:1369-1370.
15. Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N. Life-threatening Hyperkalemia during Combined Therapy with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Spironolactone: An Analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-441.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of congestive heart failure (CHF) patients upon admission, according to the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and spironolactone (SLN)*

<i>Variable[†]</i>	<i>ACE inhibitor plus SLN group (n = 49)</i>	<i>ACE inhibitor without SLN group (n = 51)</i>	<i>P Value</i>
Age in years	54 ± 13	56 ± 17	0.3
Men	31 (63%)	33 (65%)	0.9
Non White	15 (83%)	23 (85%)	0.7
Baseline creatinine (mg/dl)	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.4	0.07
Baseline potassium (meq/l)	4.2 ± 0.5	4.1 ± 0.6	0.4
NYHA class of CHF [‡]			0.005 [‡]
III	11 (22%)	25 (49%)	—
IV	38 (78%)	26 (51%)	—
Diabetic patients	5 (10%)	5 (10%)	0.9
CHF etiology [§]			0.9 [§]
Chagas` disease	18 (37%)	16 (31%)	—
Ischemic	4 (8%)	3 (6%)	—
Hypertension	4 (8%)	3 (6%)	—
Valvar disease	2 (4%)	3 (6%)	—
Unknown	19 (39%)	23 (45%)	—
Others	2 (4%)	3 (6%)	—
Medications			
Captopril (mg/daily)	46 ± 32	48 ± 23	0.7
Enalapril (mg/daily)	15 ± 7	14 ± 5	0.8
Digoxin (mg/daily)	0.22 ± 0.005	0.23 ± 0.004	0.15
Furosemide (mg/daily)	69 ± 33	62 ± 28	0.27
Spironolactone (mg/daily)	37 ± 32	—	—

*ACE = angiotensin converting enzyme; SLN = spironolactone; CHF = congestive heart failure

[†]Data are presented as mean ± standard deviation for quantitative variables or absolute number (valid percentage) for categorical variables.

[‡] $P = 0.005$ (χ^2 test) for comparison between groups; [§] $P = 0.9$ (χ^2 test) for comparison between groups

Table 2. Incidence of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l) and severe hyperkalemia ($K > 6.0$ meq/l) in different groups

<i>Groups</i>	<i>Cases of hyperkalemia</i>	<i>Cases of severe hyperkalemia</i>	<i>Odds ratio for hyperkalemia*</i>	<i>C.I. (95%) †</i>
ACE inhibitor plus SLN group (n=49)	16 (33%)	7 (14%)	24.2†	3.1 to 191.6
ACE inhibitor without SLN group (n=51)	1 (2%)	0	–	–

*Odds ratio for development of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l) in angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor plus spironolactone (SLN) group versus ACE inhibitor without SLN group.

†C.I. (95%) = 95% confidence interval.

Table 3. Incidence of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l) and severe hyperkalemia ($K > 6.0$ meq/l) in different groups excluding Congestive Heart Failure (CHF) class III patients

<i>Groups</i>	<i>Cases of hyperkalemia</i>	<i>Cases of severe hyperkalemia</i>	<i>Odds ratio for hyperkalemia*</i>	<i>C.I. (95%) †</i>
ACE inhibitors plus SLN group (n=38)	14 (37%)	7 (18%)	14.6	1.8 to 119.6
ACE inhibitors without SLN group (n=26)	1 (4%)	0	—	—

*Odds ratio for development of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l) among subjects using angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) inhibitor plus spironolactone (SLN) versus those using ACE inhibitor without SLN excluding Congestive Heart failure (CHF) class III patients.

†C.I. (95%) = 95% confidence interval.

Table 4. Severe hyperkalemic (serum potassium > 6.0meq/l) patients' characteristics before exposure, after exposure and after suspending angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) plus spironolactone (SLN)

Dose of ACEI*	Dose of SLN [†]	Time (days) of exposure	K [‡] before exposure	K [‡] after exposure	K [‡] after suspending treatment	Creat [§] before exposure	Creat [§] after exposure	Creat [§] after suspending treatment	Heart failure etiology	Presence of Diabetes
25	25	30	4.6	6.6	3.8 (5 [¶])	1.1	3.2	1.1 (5 [¶])	Chagas' disease	No
75	100	02	4.3	6.4	4.6 (8 [¶])	1.8	2.4	1.8 (8 [¶])	Unknown	Yes
75	25	18	3.4	6.2	4.4 (3 [¶])	1.2	2.1	1.3 (3 [¶])	Unknown	No
37.5	25	04	4.3	7.0	4.3 (3 [¶])	2.1	2.4	2.1 (3 [¶])	Unknown	No
75	25	04	5.0	6.4	4.8 (6 [¶])	3.3	4.2	3.0 (6 [¶])	Unknown	No
37.5	25	09	3.2	7.9	3.5 (5 [¶])	1.3	2.5	1.4 (5 [¶])	Unknown	No
37.5	25	30	4.3	6.2	4.7 (4 [¶])	1.8	3.4	2.0 (4 [¶])	Ischemic	Yes

*ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor (captopril-mg daily); [†]SLN = spironolactone (mg daily)

[‡] K = serum potassium (meq/l); [§] Creat. = serum creatinine (mg/dl)

[¶]Days after suspension of ACEI and SLN

Table 5. Characteristics of hyperkalemic without severe hyperkalemia ($5.5 \text{ meq/l} \leq \text{serum potassium} \leq 6.0 \text{ meq/l}$) patients before exposure, after exposure and after suspension of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and/or spironolactone (SLN).

Dose of ACEI *	Dose of SLN †	Time (days) of exposure	K ⁺ before exposure	K ⁺ after exposure	K ⁺ after suspending treatment	Creat. ‡ before exposure	Creat. ‡ after exposure	Creat. ‡ after suspending treatment	Heart failure etiology	Presence of Diabetes
12.5	25	19	3.5	5.7	4.8 (3 [*])	1.0	1.5	0.4 (3 [*])	Chagas' disease	No
37.5	00	15	5.3	5.5	3.5 (3 [*])	1.0	0.8	1.0 (3 [*])	Unknown	Yes
37.5	25	15	4.6	5.6	_____	0.9	1.0	_____	Unknown	No
37.5	25	07	4.7	5.9	5.3 (5 [*])	1.0	1.2	1.3 (5 [*])	Chagas' disease	No
25	100	13	4.5	5.6	4.6 (6 [*])	0.9	1.4	1.2 (6 [*])	Unknown	No
37.5	50	07	4.7	5.5	3.8 (3 [*])	0.9	0.9	1.1 (3 [*])	Chagas' disease	No
150	50	22	4.2	5.8	_____	1.0	0.9	_____	Unknown	Yes
75	25	15	3.8	5.6	5.2 (3 [*])	0.9	1.9	1.4 (3 [*])	Hypertension	No
50	25	10	4.6	6.0	5.4 (3 [*])	1.1	2.5	1.2 (3 [*])	Unknown	No
25	25	28	4.7	5.5	4.9 (6 [¶])	2.0	2.4	2.5 (6 [*])	Unknown	No

*ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor (captopril-mg daily); †SLN = spironolactone (mg daily)

‡ K = serum potassium (meq/l); § Creat. = serum creatinine (mg/dl)

¶ Days after suspension of ACEI and/or SLN

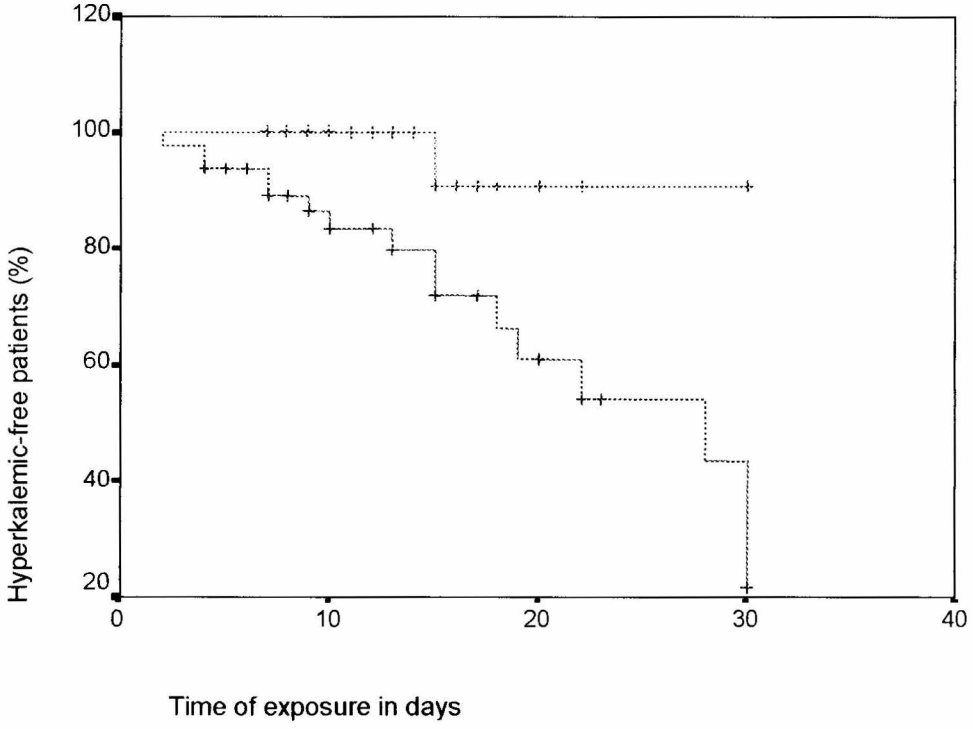
Table 6. Univariate associations between clinical-laboratorial variables and hyperkalemia in all patients (n = 100)

<i>Factor*</i>	<i>Odds Ratio (95% Confidence Interval)</i>	<i>P value</i>
Age > 60 years	1.5 (0.5 – 4.1)	0.5
Serum creatinine at admission (mg/dl)	1.7 (0.7 – 4.4)	0.3
Serum creatinine after exposure to ACEI† with or without SLN‡ (mg/dl)	7.9 (2.7 – 23)	0.0001
Diabetic patients	3.9 (1.0 – 16)	0.05
Heart failure (functional class IV)	5.2 (1.1 – 24)	0.04

* For development of hyperkalemia ($K \geq 5.5$ meq/l)

† Angiotensin converting enzyme inhibitor = ACEI

‡ Spironolactone = SLN



No. Patients at risk	49	29	19	10	03 - ACEI plus SLN group
	51	23	10	02	00 - ACEI without SLN group

Figure 1. Kaplan-Meier curves showing cumulative risk for development of hyperkalemia (serum potassium ≥ 5.5 meq/l) during 30 days of exposition to angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) plus spironolactone (SLN) in violet and ACEI without SLN in green.

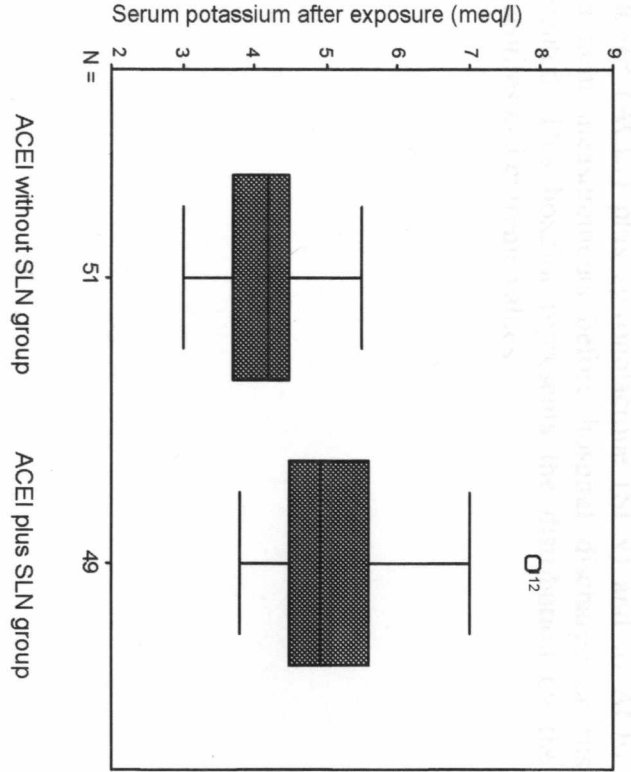


Figure 2. Serum potassium (mEq/l) after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) plus spironolactone (SLN) and to ACEI without SLN – the last potassium measurements before hospital discharge or suspending medications are presented. This boxplot represents the distribution by the median, 25% and 75% percentiles and extreme values.

CC-0

- Accept -

To: conscruz@ig.com.br
From: dupont@necker.fr
Date: 28 Feb 2003
CC: peter.gross@mailbox.tu-dresden.de,

Subject: HYPERKALEMIA IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE USING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND SPIRONOLACTONE

NDT-00985-2002.R1
HYPERKALEMIA IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE USING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND SPIRONOLACTONE
28 Feb 2003

Dear Dr Cruz,

Thank you for having sent us your revised version of the above manuscript. We are pleased to inform you that it has been accepted for publication, and will be forwarded to the publishers after being corrected by the language editor. You should receive the proofs within 12 weeks; please correct these and send them back to the publishers within 48 hours. Should you fail to do this, the manuscript will be published with only the corrections made by the Editorial Office.

Figures:

If you have not already done so, please prepare your figures at publication quality resolution, using applications capable of generating high-resolution .tif files (1200 d.p.i. for line drawings and 300 d.p.i. for colour and half-tone artwork). Please note that any colour figures must be saved in CMYK colour format, not RGB. The printing process requires your figures to be in this format if your paper is accepted and printed. For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da>. These figures should be forwarded by email attachment to talbotm@oup.co.uk, quoting your manuscript ID, and date of acceptance.

If you have not already sent us a copyright form, you must also send it directly to the publishers:

Mark Talbot
Senior Production Editor
NDT

Respirology, Dialysis, Transplantation
Journals Department
Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP
UK
talbotm@oup.co.uk

Please also note that we require all authors to complete a conflict of interest form (see instructions for authors). You must also insert a statement at the end of your manuscript, declaring any conflict of interest. Please send this statement to the above address at OUP, giving the manuscript ID and the date of acceptance of publication.

Our thanks once again for this extremely interesting contribution to our journal.

Yours sincerely,

Tilman B. Drueke, M.D.

Close Window

Manuscript Central™ v1.6 (patent pending). Copyright © ScholarOne, Inc., 2003. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. [Terms and Conditions of Use](#)
[ScholarOne Privacy Policy](#)