

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE

MARCUS VINICIUS DE FREITAS GARCIA MENEZES

O PAPEL DA ANGIOTENSINA II SINTÉTICA HUMANA NA SÍNDROME
VASOPLÉGICA NA CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO
EXTRACORPÓREA: UMA REVISÃO NARRATIVA

VITÓRIA - ES

2022

MARCUS VINICIUS DE FREITAS GARCIA MENEZES

O PAPEL DA ANGIOTENSINA II SINTÉTICA HUMANA NA SÍNDROME
VASOPLÉGICA NA CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO
EXTRACORPÓREA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Monografia apresentada em pós-graduação *latu sensu* na modalidade de Residência Médica em Anestesiologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), vinculado a Universidade Federal do Espírito Santo – UFES e como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Co-orientador: Pedro Francisco Brandão

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

VITÓRIA - ES

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Reitor: Paulo Sérgio de Paula Vargas

Vice-Reitor: Roney Pignatgon da Silva

Centro de Ciências de Saúde

Diretor: Prof. Dr. Helder Mauad

Vice- Diretor: Prof^a Dr^a. Mabel Gonçalves de Almeida

Faculdade de Medicina

Coordenador(a): Valéria Valim Cristo

Comissão de Residência Médica

Coordenador(a): Prof^a. Dr^a. Maria da Penha Zago Gomes

Departamento de Anestesiologia

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Monografia intitulada “O papel da Angiotensina II Sintética Humana na Síndrome Vasoplégica na Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea: uma revisão narrativa”, de autoria de Marcus Vinicius de Freitas Garcia Menezes, apresentada para a banca examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto

Prof. Dr. Erick Freitas Curi

Prof. Dra. Sigmar Aurea Cabral Pereira

Aprovada em: _____ de _____ de _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais José Vinicius de Menezes Barros e Adalgiza de Freitas Garcia Menezes por serem a base e a inspiração de tudo o que sou hoje, a vocês devo toda a minha gratidão e admiração.

A minha companheira Thaynara, por todo o carinho e paciência para atravessar esta jornada complicada, porém gratificante, que é a Residência Médica.

Ao meu orientador Prof. Dr. Antônio Roberto Carraretto pelo suporte técnico despendido para a confecção desta monografia, sempre à disposição para sanar qualquer dúvida que por ventura viesse a existir.

Ao meu co-orientador Dr. Pedro Francisco Brandão, não só pelas orientações precisas para elaboração deste trabalho, mas por toda atenção a mim dispensada durante estes três anos de formação. Sem dúvida um Anestesiologista exemplar, que inspira a todos nós.

Aos meus colegas de residência, Vinícius e Daniel, que enfrentaram comigo toda esta jornada, mostrando que atuação em equipe possibilita superar qualquer desafio.

Agradeço também a todos os preceptores que dedicaram suas horas de trabalho a contribuir para minha formação, em especial ao Prof. Dr. Marcos Célio Brocco (um ícone da Anestesiologia Capixaba – tenho imenso orgulho de dizer que fui seu aluno, e carrego comigo um pouco do seu conhecimento) e ao Dr. Lucas Ventorim, que mais do que um professor, se tornou um bom amigo; tendo sido a inspiração para este trabalho, pois foi quem me introduziu na Anestesia para Cirurgia Cardíaca. E através deles estendo os meus agradecimentos a todo corpo clínico multidisciplinar do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADH – Hormônio Antidiurético

ATHOS-3 - The Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock

BRA – Bloqueador do Receptor da Angiotensina

CEC – Circulação Extracorpórea

DCV – Doenças Cardiovasculares

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

FDA – Food and Drug Administration

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IC – Índice Cardíaco

iECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IL-1b – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

MAO – Monoamina Oxidase

NEJM – The New England Journal of Medicine

PAM – Pressão Arterial Média

RVS – Resistência Vascular Sistêmica

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SV – Síndrome Vasoplégica

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

WAC – Wholesale Acquisition Cost

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo fisiológico do SRAA	2
Figura 2 – Mecanismo fisiopatológico da Síndrome Vasoplégica	5
Figura 3 – Estrutura molecular da Angiotensina II Sintética Humana	7

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	11
Tabela 2	12

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	10
-----------------	----

RESUMO

A Síndrome Vasoplégica (SV) na cirurgia cardíaca tem sido um tema de interesse em Anestesiologia e Terapia Intensiva devido à sua prevalência e morbimortalidade. O manejo da SV durante e após a circulação extracorpórea (CEC) se dá por meio de medidas farmacológicas e não farmacológicas, sendo extremamente necessário para os anesthesiologistas que atuam em cirurgia cardíaca, uma exata compreensão dos mecanismos e da terapêutica dessa condição. Apesar disso, há poucas evidências que definam o manejo adequado da vasoplegia, uma vez que não há consenso na comunidade científica sobre todas medidas consideradas opções terapêuticas. Neste cenário a Angiotensina II Sintética Humana surge como uma potencial alternativa para o arsenal terapêutico da síndrome vasoplégica. Esta revisão narrativa tem como objetivo revisar os aspectos clínicos e fisiopatológicos relacionados a SV e definir por meio de revisão de literatura o papel da Angiotensina II Sintética Humana nesta condição.

Palavras-chave: vasoplegia; angiotensina II; circulação extracorpórea; cirurgia cardíaca.

ABSTRACT

Vasoplegic Syndrome (VS) in cardiac surgery has been a topic of interest in Anesthesiology and Intensive Care due to its prevalence and morbidity and mortality. The management of VS during and after cardiopulmonary bypass (CPB) is done through pharmacological and non-pharmacological measures, being extremely necessary for anesthesiologists working in cardiac surgery, an exact understanding of the mechanisms and treatment of this condition. Despite this, there is little evidence that defines the adequate management of vasoplegia, since there is no consensus in the scientific community on all measures considered therapeutic options. In this scenario, Human Synthetic Angiotensin II appears as a potential alternative for the therapeutic arsenal of vasoplegic syndrome. This narrative review aims to revisit the clinical and pathophysiological aspects related to VS and define, through a literature review, the role of Human Synthetic Angiotensin II in this condition.

Key-words: vasoplegia; angiotensin II; cardiopulmonary bypass; cardiac surgery; heart surgery.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. EPIDEMIOLOGIA	3
3. OBJETIVOS	3
4. MÉTODOS	4
5. DISCUSSÃO	4
5.1. Fisiopatologia da Síndrome Vasoplégica	4
5.2. Fatores de Risco para Síndrome Vasoplégica	6
5.3. Abordagem Terapêutica	6
5.3.1. Angiotensina II Sintética Humana	7
5.4. ATHOS-3	8
5.5. Análise post-hoc do estudo ATHOS-3	9
5.6. Custo efetividade do uso daAngiotensina II sintética humana em choques distributivos	11
6. CONCLUSÃO	13
7. REFERÊNCIAS	14

1. INTRODUÇÃO

A SV foi descrita em no contexto de pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea e é definida como uma acentuada queda da pressão arterial média (PAM), associada a um índice cardíaco (IC) normal ou elevado, e uma baixa resistência vascular sistêmica (RVS), refratária às doses convencionais de vasopressores comumente usados. A vasodilatação sistêmica ocorre devido a um desequilíbrio endógeno da produção de substâncias vasodilatadoras em resposta aos estímulos inflamatórios desencadeados pela cirurgia. Assume-se que a fisiopatologia da vasodilatação sistêmica da SV seja semelhante à da sepse, com fontes causadoras diferentes.¹

Pacientes com vasoplegia após a cirurgia cardíaca com CEC apresentam aumento da incidência de: (1) lesão renal aguda pós-operatória; (2) tempo de ventilação mecânica; (3) tempo de internação em unidades de cuidado intensivo; (4) aumento da mortalidade.¹

O manejo da SV se dá por meio de medidas farmacológicas e não farmacológicas, sendo as medidas farmacológicas mais utilizadas: o uso de vasopressores, em especial a Norepinefrina. Diversos estudos recentes têm demonstrado o papel dessas medicações em associação com fármacos não vasopressoras, como o azul de metileno, hidroxicoBALAMINA, altas doses de vitamina C e corticoides. Entretanto, as indicações precisas para o uso dessa substância ainda carecem de comprovações mais robustas.^{1,2} Altas doses de catecolamina em casos refratários podem resultar em hipoperfusão tecidual e isquemia miocárdica, com sequelas negativas para pacientes com comorbidades cardiovasculares.³

Uma abordagem alternativa tem sido estudada, e consiste na ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) por meio do uso da Angiotensina II exógena. O SRAA consiste em um complexo mecanismo que está envolvido na regulação da pressão arterial, balanço hídrico e equilíbrio eletrolítico, com o objetivo de compensar instabilidade hemodinâmica e evitar a redução da perfusão tecidual. Atua promovendo vasoconstrição arteriolar periférica e aumento da volemia por meio da retenção renal de sódio, por meio da aldosterona, e água, pelo Hormônio Antidiurético (ADH).⁴

A Renina é produzida e liberada nos rins em resposta de uma redução da perfusão renal e, atua na conversão do angiotensinogênio (uma pró-enzima produzida pelo fígado) em angiotensina, conforme demonstrado na figura 1. A Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), por sua vez, é produzida e liberada no endotélio vascular de vários órgãos, principalmente, pulmões e rins. Uma vez ativada a cascata a ECA irá converter Angiotensina I em Angiotensina II, que então se ligará nos receptores ATII promovendo aumento da pressão arterial e manutenção hidroeletrólítica por meio de mecanismos explicitados anteriormente. Os receptores ATII estão distribuídos no leito arterial e, quando ativados, produzem acentuada vasoconstrição.⁴

Fig. 1 – Mecanismo fisiológico do SRAA

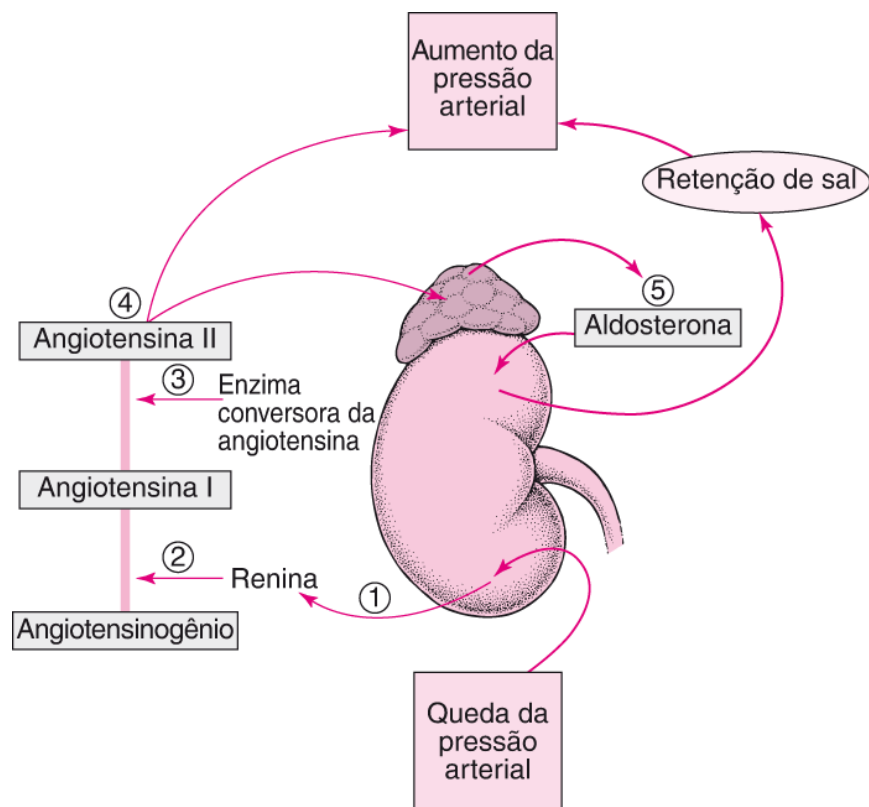


Figura 1: Demonstração do funcionamento do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Fonte: Manual MSD.

Acesso disponível em:

https://www.msmanuals.com/pt/casa/multimedia/figure/cvs_regulating_blood_pressu re_renin_pt

Torna-se evidente a importância deste sistema no contexto cardiovascular, uma vez que o desequilíbrio do mesmo está envolvido na gênese da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e outras doenças de impacto global. Uma grande parte dos pacientes submetidos a procedimentos cardiovasculares, usam medicamentos que inibem a ECA, conhecidos como Inibidores da ECA (iECA). Estes pacientes, já possuem estoques depletados de Angiotensina II por consequência do uso da medicação. A CEC também participa desse processo podendo acentuar a deficiência da Angiotensina II.^{1,4}

2. EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, as doenças cardiovasculares representam as principais causas de mortes. De acordo com o Ministério da Saúde, cerca de 300 mil indivíduos por ano sofrem Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), ocorrendo óbito em 30% desses casos. Estima-se que até 2040 haverá aumento de até 250% desses eventos no país. (BRASIL. Ministério da Saúde. 2021). Assim como boa parte dos tratamentos disponíveis para estas doenças envolvem tratamento cirúrgico, (como revascularização do miocárdio e troca valvar), uma parcela considerável da população será submetida a procedimentos que necessitam do uso da CEC.

Nos Estados Unidos, são realizadas anualmente cerca de 250.000 cirurgias cardíacas com necessidade de CEC, ocorrendo vasoplegia em aproximadamente 20 a 27% dos casos.¹ Não foram encontrados dados semelhantes nas bases de dados do Brasil.

Há dados específicos de vasoplegia após transplante cardíaco, com estudos retrospectivos mostrando que 11 a 35% dos pacientes submetidos à transplante cardíaco desenvolvem vasoplegia após a cirurgia.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi a realização de uma revisão de literatura atualmente disponível sobre a aplicação da Angiotensina II na Síndrome Vasoplégica

na Cirurgia Cardíaca com circulação extracorpórea, visando detalhar e encontrar as melhores evidências disponíveis para manejo clínico da síndrome.

4. MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa, utilizando a base de dados científica PubMed/MEDLINE/PMC. A busca ocorreu utilizando os descritores em saúde (MeSH) - ("Vasoplegia"[Mesh]) AND "Angiotensin II"[Mesh] - sendo encontrados 13 artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022. Dos 13 artigos, dois foram imediatamente excluídos após a leitura dos títulos, por se tratarem de uso da Angiotensina II Sintética Humana em outros contextos, que não à cirurgia cardíaca. Em seguida, após a leitura dos resumos foram excluídos outros três artigos por não tratarem especificamente do uso da Angiotensina II e/ou por comentarem/revisarem artigos já selecionados. Portanto, o referencial teórico desta revisão após o crivo metodológico conta com oito artigos. Buscas foram efetuadas na base de dados LILACS, através do buscador SciELO, que mostrassem alguma aplicação da medicação, ainda que em nível experimental no Brasil, porém não foram encontrados resultados nesse sentido. Também foram inseridos no corpo bibliográfico artigos escolhidos livremente de acordo com interesse do autor da monografia, com intuito de dar suporte teórico à discussão.

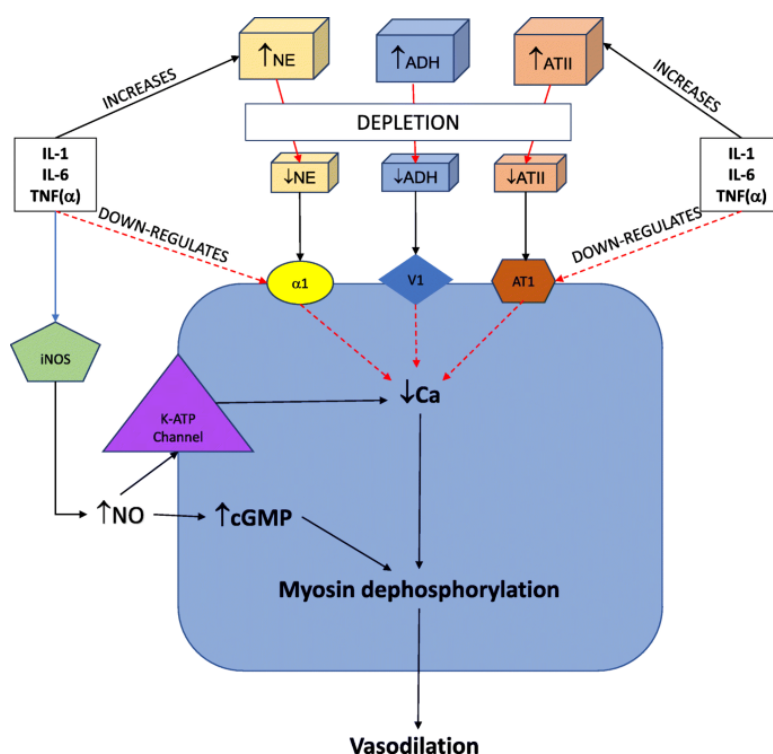
5. DISCUSSÃO

5.1. Fisiopatologia da Síndrome Vasoplégica

A fisiopatologia da SV é complexa, sendo o resultado da interação de várias vias metabólicas. Uma delas e talvez a mais importante é a produção de citocinas pró-inflamatórias durante a CEC, que leva a uma disfunção endotelial e diminui a reatividade vascular. Destas citocinas, as que estão especialmente aumentadas são Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interleucina 1b (IL-1b), que causam a liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular, provocando vasodilatação. Klijian et al. postulou que a redução da conversão de Angiotensina I em Angiotensina II também contribui para a vasoplegia

na CEC.¹ Como descrito, a enzima ECA está presente em grandes quantidades nos pulmões e, quando há o desvio da circulação pulmonar durante a CEC, há menos conversão de Angiotensina I em Angiotensina II. Suspeita-se que a elevação das concentrações sanguíneas de Angiotensina I levem a aumento da bradicinina na circulação, sendo mais um fator favorável à vasodilatação.⁵

Fig. 2 – Mecanismo fisiopatológico da síndrome vasoplégica



Fonte: Busse et al. 2020.¹³

Fig. 2: A contração do músculo liso vascular ocorre quando há liberação de cálcio intracelular, ativando os filamentos actina-miosina. A liberação de cálcio normalmente ocorre em resposta a ativação dos receptores alfa 1 adrenérgicos; receptor de vasopressina tipo 1 e receptor de angiotensina tipo 1. A CEC promove liberação de mediadores inflamatórios que podem promover a dessensibilização desses receptores, e aumentar a produção de óxido nítrico.

É importante ressaltar que a redução da Angiotensina II é relativa, ou seja, ocorre em comparação com a Angiotensina I. Há estudos prévios que demonstram que a Angiotensina II está aumentada de 4 a 5 vezes após a CEC, porém a Angiotensina I aumenta em maior proporção.⁵

Há também evidências de que a ECA possa sofrer interferência de fatores genéticos e doenças concomitantes. O uso de CEC em vigência de doença aguda, como endocardite, aumenta a deficiência da ECA, tornando os pacientes mais susceptíveis a acúmulo de Angiotensina I^{1,3}.

5.2. Fatores de Risco para Síndrome Vasoplégica

Os fatores de risco conhecidos são doença renal crônica, uso de iECA e Bloqueador do Receptor da Angiotensina (BRA) no pré-operatório, CEC prolongada, transfusão sanguínea alogênica e hipotermia durante a CEC³.

5.3. Abordagem Terapêutica

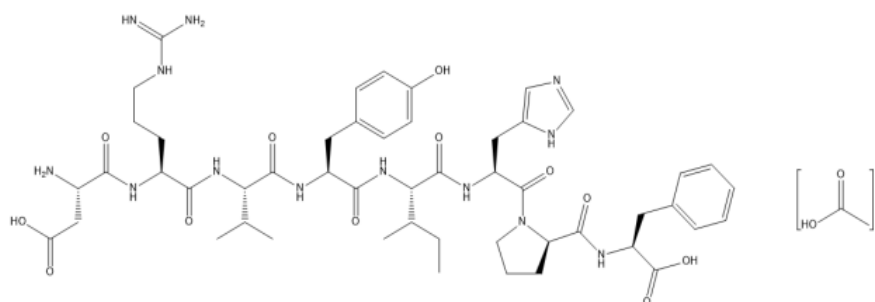
Muitas terapias alternativas para o choque distributivo, refratário à expansão volêmica e ao suporte com catecolaminas, tem sido proposta; sendo elas: (1) azul de metileno, (2) hidroxicoalamina, (3) altas doses de ácido ascórbico, (4) vasopressina, (5) corticoides e (6) Angiotensina II sintética humana. Todas elas possuem limitações e riscos.⁷

O azul de metileno e a hidroxicoalamina têm sido extensamente utilizados em regime experimental em virtude de suas propriedades inibidoras do óxido nítrico. O azul de metileno aumenta a PAM, porém pode interferir na mensuração da oximetria, acumular nos tecidos, causando manchas, e aumentar o risco de síndrome serotoninérgica devido a inibição da monoamina oxidase (MAO). Pode também causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).¹ Altas doses de Hidroxicoalamina podem interferir nas análises laboratoriais por colorimetria.³ Entretanto, ainda não está claramente definido se deve ser utilizada em substituição à terapia com catecolaminas. A vitamina C em altas doses tem sido utilizada devido a suas propriedades antiinflamatórias e devido ao fato de atuar como cofator na síntese de catecolaminas. Porém são necessários, estudos mais robustos para esclarecer esse benefício¹. A vasopressina aumenta a permeabilidade à água das células dos túbulos através da expressão de canais de aquaporina, aumentando a volemia, e por consequência a pressão arterial. Os corticoides diminuem a produção dos mediadores inflamatórios produzidos pela CEC.

5.3.1. Angiotensina II Sintética Humana

Em dezembro de 2017 a Angiotensina II foi aprovada pelo “*Food and Drug Administration*” (FDA) como um vasoconstrictor indicado para aumento da pressão arterial em adultos com choque séptico ou outros estados de choques distributivos, sob o nome comercial de Giapreza™, na apresentação de 2,5 mg/mL, devendo ser administrada em infusão intravenosa contínua.⁸ É um peptídeo sintético humano com afinidade pela proteína G acoplada ao receptor tipo um da angiotensina. É identificada pela fórmula molecular como: $C_{50}H_{71}N_{13}O_{12} \cdot (C_2H_4O_2)_n$.⁸ Possuindo a seguinte estrutura molecular:

Fig. 3: Estrutura molecular da Angiotensina II Sintética Humana



Fonte: Giapreza bula.⁸

De acordo com a bula liberada pelo fabricante, a medicação deve ser diluída em Cloreto de Sódio 0,9%, podendo ser armazenada em temperatura ambiente ou sob refrigeração, devendo ser descartada após vinte quatro horas de preparo. A posologia inicial consiste na infusão intravenosa de 20 ng/kg/min, titulada a cada 5 minutos por incrementos de até 15 ng/kg/min conforme necessidade. Durante as primeiras 3 horas não deve ser excedida a dose máxima de 80 ng/kg/min. A dose de manutenção não deve exceder 40 ng/kg/min. É recomendado que a infusão se dê por meio de acesso venoso central. Não há contraindicações estabelecidas pela bula. Com relação as reações adversas, a bula refere que a medicação possui potencial para desenvolver eventos tromboembólicos e recomenda o uso contínuo de profilaxia anticoagulante. No estudo ATHOS-3, a incidência de eventos tromboembólicos para pacientes que receberam a Angiotensina II foi de 15% contra 5% do grupo placebo. Na parte das interações medicamentosas, como era de se esperar, há interação significativa com iECA e BRA.² Os iECA podem aumentar o efeito da Angiotensina II

sintética e os BRA diminuem a resposta hemodinâmica à infusão da droga. Não há estudos que comprovem segurança na população pediátrica.⁸

A Angiotensina II Sintética Humana atua diretamente nas paredes dos vasos resultando em constricção do músculo liso do sistema arterial e venoso, gerando um aumento da PAM e da perfusão tecidual, independente de estimulação adrenérgica.^{2,10} Atua também no sistema renal/adrenal estimulando a reabsorção de sódio e liberação de aldosterona, que por sua vez levam a reabsorção de água e consequente aumento da volemia.^{2,11,12} É sabido que as catecolaminas promovem vasoconstricção esplâncnica, e sugere-se que a Angiotensina II tenha efeito contrário, promovendo aumento da circulação esplâncnica, auxiliando no clearance de lactato.^{3,8} Ainda não há estudos que determinem farmacocinética, distribuição, metabolização e excreção da medicação. Também não há estudos para populações específicas.

5.4. ATHOS-3

Durante a seleção dos artigos para embasamento teórico conforme descrito na metodologia deste trabalho, e devido ao caráter inicial de desenvolvimento e aplicação da medicação, fica evidente que diante de todas publicações, há um estudo central que serve como referência para todos os outros. Se trata do estudo ATHOS-3, acrônimo para *“The Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock”*.²

O ATHOS-3 é um estudo duplo-cego, randomizado e controlado, na revista *New England Journal Of Medicine (NEJM)*, sob o nome do artigo original *“Angiotensin II for Treatment of Vasodilatory Shock”*, em que foram avaliados 321 adultos com mais de 18 anos com choque séptico ou outro choque distributivo refratário às medidas convencionais.² Os pacientes foram randomizados 1:1 e receberam Angiotensina II Sintética Humana ou placebo. As doses da medicação e do placebo eram tituladas com objetivo de atingir uma PAM ≥ 75 mmHg nas primeiras 3h de tratamento, enquanto os demais vasopressores eram mantidos. Após 3h de tratamento e até 48h, a medicação era novamente titulada para a dose de manutenção visando manter a PAM entre 65 e 70 mmHg, desta vez reduzindo a doses dos outros vasopressores que estavam sendo utilizados.²

Noventa e um por cento dos pacientes analisados pelo estudo tinham choque séptico, sendo os 9% restantes outros tipos de choque distributivo como choque neurogênico, choque distributivo pós CEC e outros. Durante o estudo, 97% dos pacientes usavam como terapia convencional vasopressora a Norepinefrina; 67% a Vasopressina; 15% a Fenilefrina; 13% a Epinefrina; e 2% a Dopamina. 61% dos pacientes eram homens, destes 80% eram brancos, 10% eram negros e 10% de outras raças. A idade média dos pacientes era em torno de 65 anos.² O estudo decidiu não incluir pacientes que necessitavam de altas doses de corticoides para tratamento de outras condições, como pacientes com asma e broncoespasmo.

O desfecho principal avaliado pelo estudo foi a porcentagem de indivíduos que alcançaram uma PAM ≥ 75 mmHg ou aumento ≥ 10 mmHg na PAM sem aumento na linha de base da terapia vasopressora em três horas. O estudo evidenciou que 70% dos pacientes que recebem Angiotensina II Sintética Humana atingiram o desfecho principal em comparação com 23% do grupo placebo, $p < 0,0001$. O grupo que recebeu a medicação alcançou os valores pressóricos buscados em cinco minutos. A dose média utilizada foi de 10 ng/kg/min em 30 minutos. Apenas 1,8% receberam mais do que 80 ng/kg/min. A mortalidade em 28 dias foi de 46% no grupo da medicação e 54% no placebo (hazard ratio 0.78; 95% de intervalo de confiança 0,57 – 1,07; $p = 0,12$).² É importante destacar que o estudo foi patrocinado pela Companhia Farmacêutica La Jolla, que é a empresa que desenvolveu e fabrica a medicação.

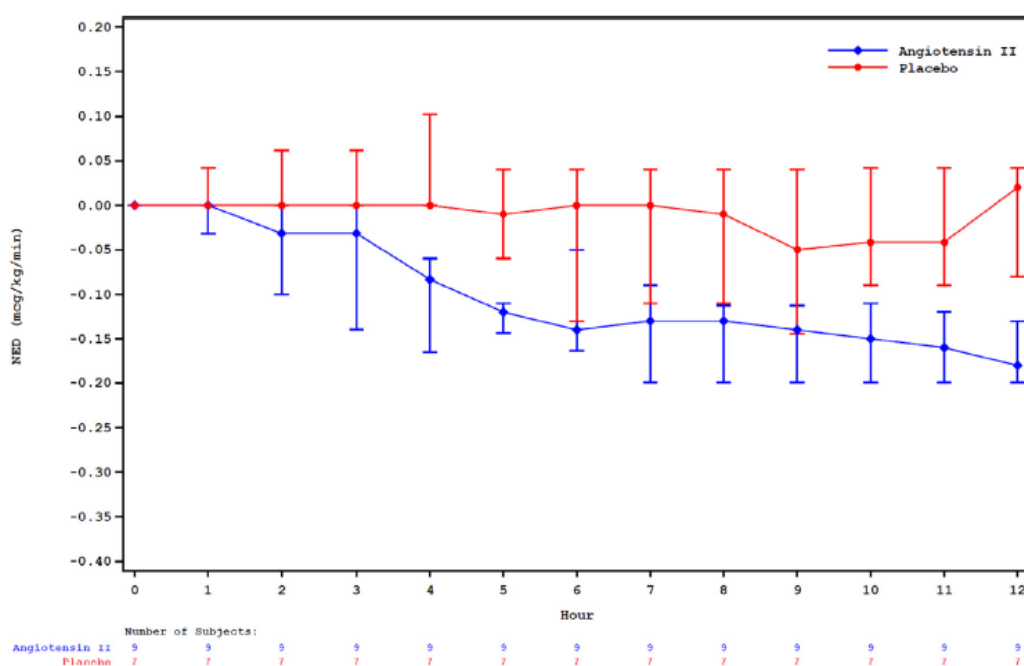
5.5. Análise post-hoc do estudo ATHOS-3

Klijian et al publicou o artigo original "*Treatment With Angiotensin II Is Associated With Rapid Blood Pressure Response and Vasopressor Sparing in Patients With Vasoplegia After Cardiac Surgery: A Post-Hoc Analysis of Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) Study*", que consiste em uma análise Post-Hoc do estudo ATHOS-3, com os pacientes submetidos a cirurgia cardíaca¹. Como explicitado acima, o ATHOS-3 abrangeu todos os tipos de choque distributivo, principalmente o choque séptico.² Entretanto, o objetivo primário desta monografia é avaliar o impacto da Angiotensina II Sintética Humana na SV na cirurgia cardíaca com CEC. A Análise Post-Hoc ou Análise a posteriori, é um procedimento estatístico

realizado para analisar padrões nos dados após o estudo ter sido concluído, que não foram determinados inicialmente pela metodologia.

Dos 321 pacientes incluídos no ATHOS-3, 16 pacientes desenvolveram SV pós cirurgia cardíaca com CEC.² Desses 16 pacientes, 9 pacientes receberam a Angiotensina II Sintética Humana e 7 pacientes ficaram no grupo placebo, recebendo os cuidados intensivos convencionais. O aumento esperado na PAM foi obtido em 8 (88,9%) dos pacientes do grupo Angiotensina II contra zero do grupo placebo. Este aumento foi obtido em até uma hora do início da infusão da medicação. A dose da Angiotensina II foi rapidamente titulada da dose inicial de 20 ng/kg/min para 5 ng/kg/min após 30 minutos, com 6 pacientes recebendo doses menores que 5 ng/kg/min. Sendo assim, o tratamento com a Angiotensina II resultou em um significativo efeito poupador de vasopressores, uma vez que a sua rápida resposta permitiu a redução dos vasopressores associados.¹ Não houve diferença da mortalidade a partir de 28º dia, com um óbito em cada grupo.

Gráfico 1 – Comparação entre Angiotensina II e placebo na redução da Norepinefrina associada



Fonte: Klijian et al. 2021.¹

Legenda: gráfico demonstrando a variação da dose de Norepinefrina quando associada a Angiotensina II ou placebo.

Com relação a avaliação da segurança da medicação, ambos os grupos apresentaram efeitos adversos leves e graves. O grupo Angiotensina II reportou 5 eventos adversos (55.6%) contra 7 eventos adversos do grupo placebo (100%).

Tab 1 – Tabela de eventos adversos

Tabelas de eventos adversos	Angiotensina II Sintética Humana	Placebo
Nº de pacientes (%)	9	7
EA leve	5 (55,6%)	7 (100%)
EA grave	3 (33,3%)	5 (71,4%)
Óbitos	1 (11,1%)	1 (11,1%)

Fonte: modificado de Klijian et al 2021.¹

Legenda: EA = eventos adversos

O trabalho sugere que a Angiotensina II Sintética Humana pode ser um agente efetivo e seguro no manejo da SV em cirurgias cardíacas com CEC. Necessitando de estudos mais robustos para confirmar os achados encontrados nesta publicação.

5.6. Custo efetividade do uso da Angiotensina II Sintética Humana em choques distributivos

O estudo de maior relevância até o momento sobre o tema reporta benefício significativo, em termos de sobrevida, aos pacientes que receberam a medicação, entretanto, se faz necessário avaliar as circunstâncias de custo-efetividade de um tratamento para determinar assim a sua viabilidade e implantação em um serviço de saúde.⁶

Laurence et al. se propõe a avaliar o custo-efetividade do uso da Angiotensina II Sintética Humana, apresentando os resultados no trabalho “Angiotensin II for the Treatment of Distributive Shock in the Intensive Care Unit: A US cost-effectiveness analysis”.⁶.

O trabalho utilizou como parâmetro o custo de aquisição por atacado, denominado WAC (“*wholesale acquisition cost*”) e o tempo de duração da medicação

por 48h, conforme utilizado no estudo ATHOS-3.^{2,6} Além disso foram considerados os custos gerais de permanência em leitos de terapia intensiva baseados nos dados dos sistemas de saúde americanos, e custos com complicações tromboembólicas decorrentes da administração da medicação.⁶

Os autores desenvolveram um modelo baseado em árvore de decisão para determinar o custo-benefício da medicação, avaliando como desfecho a mortalidade após 28 dias, anos de vida ganho e qualidade de vida ajustado pela idade, denominado QALY (*“quality adjusted life years”*).⁶

De acordo com a publicação cada paciente do grupo que recebeu a Angiotensina II Sintética Humana gerou um custo de US\$ 3.000. Entretanto, o uso da angiotensina possibilitou a redução dos vasopressores associados, levando uma redução de custos relacionados aos vasopressores de US\$ 212 por paciente. Como a medicação melhorou a sobrevida dos pacientes, por consequência houve prolongamento no tempo de internação e incremento de custo em torno de US\$ 4.787 com a utilização de recursos hospitalares. Soma-se a esse valor, os custos com eventos adversos correspondente a US\$ 837 por paciente. O custo adicional por vida salva foi de US\$ 108.884. O estudo demonstrou que o custo da Angiotensina II Sintética Humana é similar a de outras terapias amplamente implementadas na Terapia Intensiva, como Micafungina, Fator Ativador de Plasminogênio Tecidual e outros, sendo portanto, uma alternativa com custo-efetividade satisfatório para abordagem do choque distributivo grave.⁶

Tab. 2 – Comparação de custos entres Angiotensina II e Placebo

	Angiotensina II	Placebo
Custo da medicação		
Angiotensina II (48h)	\$ 3.000	-
Vasopressor de base (48h)	\$ 444	\$ 681
Recursos Hospitalares		
Sobreviventes		
UTI	\$ 22.485	\$ 18.513
Enfermaria	\$ 7.527	\$ 6.055
Não sobreviventes		
UTI	\$ 10.265	\$ 11.239
Enfermaria	\$ 672	\$ 275
Eventos Adversos	\$ 1.379	\$ 542
Custo total	\$ 45.772	\$ 37.295

Fonte: adaptado de Busse et al 2020.⁶

6. CONCLUSÃO

Após revisar as evidências disponíveis sobre o assunto nas bases de dados científicas, a conclusão que esta monografia pode chegar é de que os dados demonstram um papel promissor da Angiotensina II Sintética Humana no tratamento da Síndrome Vasoplégica na Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea. Há também uma aparente custo-efetividade satisfatória em sua aplicação, uma vez que o seu custo (para o mercado americano) é semelhante à outras terapias comumente aplicadas em unidades de terapia intensiva. Quanto a segurança de sua administração os estudos demonstraram que a ocorrência dos efeitos adversos está dentro do esperado para a complexidade destes pacientes.

É evidente que estudos com metodologia mais sofisticada e que sejam conduzidos por partes que não possuem interesses econômico no processo, são necessários para determinação e indicação de seu uso.

Diante disso, é de extremo interesse para a área da Anestesiologia, não só acompanhar, como também participar da construção deste conhecimento. Lamentavelmente não foram encontrados dados confiáveis a respeito do impacto da Síndrome Vasoplégica, tampouco qualquer estudo que se proponha a abordar a Angiotensina II Sintética Humana na realidade brasileira. Os Hospitais Universitários brasileiros como formadores de novos profissionais devem estar na vanguarda deste processo, sendo talvez a maior contribuição desta monografia alertar aos gestores para existência de uma nova tecnologia em saúde que pode modificar significativamente o prognóstico dos nossos pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. KLIJIAN, Ara; KHANNA, Ashish K.; REDDY, V. Seenu; FRIEDMAN, Bruce; ORTOLEVA, Jamel; EVANS, Adam S.; PANWAR, Rakshit; KROLL, Stew; GREENFELD, Charles R.; CHATTERJEE, Subhasis. Treatment With Angiotensin II Is Associated With Rapid Blood Pressure Response and Vasopressor Sparing in Patients With Vasoplegia After Cardiac Surgery: a post-hoc analysis of angiotensin ii for the treatment of high-output shock (athos-3) study. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 51-58, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.001>.
2. KHANNA, Ashish; ENGLISH, Shane W.; WANG, Xueyuan S.; HAM, Kealy; TUMLIN, James; SZERLIP, Harold; BUSSE, Laurence W.; ALTAWHEEL, Laith; ALBERTSON, Timothy E.; MACKEY, Caleb. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 377, n. 5, p. 419-430, 3 ago. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704154>
3. WIERUSZEWSKI, Patrick M.; RADOSEVICH, Misty A.; KASHANI, Kianoush B.; DALY, Richard C.; WITTEWER, Erica D.. Synthetic Human Angiotensin II for Postcardiopulmonary Bypass Vasoplegic Shock. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 3080-3084, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.004>.
4. GONSALEZ, Sabrina Ribeiro; FERRÃO, Fernanda Magalhães; SOUZA, Alessandro Miranda de; LOWE, Jennifer; MORCILLO, Lucienne da Silva Lara. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 170-178, 18 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3661>
5. CHOW, Jonathan H.; STRAUSS, Erik; MAZZEFFI, Michael A.. Angiotensin II and Vasoplegia in Cardiac Surgery: paradigm changer or costly contender?. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [S.L.], v.

- 35, n. 1, p. 59-60, jan. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.060>.
6. BUSSE, Laurence W.; NICHOLSON, Gina; NORDYKE, Robert J.; LEE, Cho-Han; ZENG, Feng; ALBERTSON, Timothy E. Angiotensin II for the treatment of distributive shock in the intensive care unit: a us cost-effectiveness analysis. **International Journal Of Technology Assessment In Health Care**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 145-151, 2 mar. 2020. Cambridge University Press (CUP).
<http://dx.doi.org/10.1017/s0266462320000082>.
 7. SOVIC, William; MATHEW, Christo; BLOUGH, Britton; MONDAY, Kara-Ann; SAM, Teena; ZAFAR, Hira; GUERRERO-MIRANDA, Cesar; SHERWOOD, Melody; HEBERT, Christopher; HALL, Shelley. Angiotensin II: a multimodal approach to vasoplegia in a cardiac setting. **Methodist Debakey Cardiovascular Journal**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 98-101, 2021. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. <http://dx.doi.org/10.14797/mdcvj.576>.
 8. GIAPREZA. suspensão endovenosa. San Diego, CA, EUA: La Jolla Pharmaceutical Company, 2017. 1 bula de remédio (10p). Disponível em:
<https://firebasestorage.googleapis.com/v0/b/giapreza-db.appspot.com/o/prescribing%2FGIAPREZA.pdf?alt=media>; Acesso em: 22 de fevereiro de 2022.
 9. CHOW, Jonathan H.; GALVAGNO, Samuel M.; TANAKA, Kenichi A.; MAZZEFFI, Michael A.; CHANCER, Zackary; HENDERSON, Reney; MCCURDY, Michael T.. When All Else Fails: novel use of angiotensin ii for vasodilatory shock. **A&A Practice**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 175-180, 1 out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1213/xaa.0000000000000775>
 10. CUTLER, Nathan S.; RASMUSSEN, Bridget M.; BREDECK, Joseph F.; LATA, Adrian L.; KHANNA, Ashish K.. Angiotensin II for Critically Ill Patients With Shock After Heart Transplant. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular**

- Anesthesia**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 2756-2762, set. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.087>.
11. EVANS, Adam; MCCURDY, Michael T.; WEINER, Menachem; ZAKU, Bledi; CHOW, Jonathan H.. Use of Angiotensin II for Post Cardiopulmonary Bypass Vasoplegic Syndrome. **The Annals Of Thoracic Surgery**, [S.L.], v. 108, n. 1, p. 5-7, jul. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.11.047>.
12. WIERUSZEWSKI, Patrick M.; SIMS, Charles R.; DALY, Richard C.; TANER, Timucin; WITTEWER, Erica D.. Use of Angiotensin II for Vasoplegic Shock in a Combined Heart and Liver Transplant Recipient with Systolic Anterior Motion Physiology. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [S.L.], v. 33, n. 8, p. 2366-2367, ago. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.054>.
13. BUSSE, Laurence W., BARKER, Nicolas. PETERSEN, Cristopher. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. **Critical Care** 24, 36 (2020).
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-2743-8>

