

AVALIAÇÃO CLÍNICA, ECOCARDIOGRÁFICA E RADIOISOTÓPICA DA ATIVIDADE DO PRAZOSIN SOBRE A FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA REFROTÁRIA À TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

WILSON A. PIMENTEL F.^o, ELIA ASCER, SÉRGIO C. PONTES, LUIZ R. MARTINS,
SÉRGIO L. N. BRAGA, SÉRGIO DO CARMO JORGE, ANTÔNIO CARLOS PEDREIRA,
J. EDUARDO M. R. SOUSA

Foram estudados 10 pacientes, cujas idades variaram de 18 a 66 anos ($x = 51,2$ anos), 6 masculinos, 8 brancos e 2 negros.

Todos os pacientes eram portadores de insuficiência cardíaca congestiva refratária à terapêutica convencional (digitálicos e diuréticos). Oito pacientes apresentavam miocardiopatia idiopática e 2, chagásica. Os pacientes foram analisados antes da introdução do prazosin (fase I), no decorrer do tratamento (fase II) e no fim do mesmo (fase III). A análise foi clínica, ecocardiográfica bidimensional e radioisotópica. A dose inicial foi de 1,5 mg/dia, tendo atingido 20 mg/dia em alguns pacientes ($x = 17,1$ mg/dia). Na fase I, 30% pertenciam à classe funcional (NYHA) IV, 60% à III e 10% à II. Na fase II, 90% eram da classe II e 10% da I. A fração de ejeção média avaliada pela ecocardiografia bidimensional em repouso, na fase I era 28% e na fase II, 34,2% ($p < 0,01$). A fração de ejeção pelo método "radioisotópico" em repouso, era, na fase I, 20,9% e, na fase II, 24,5% ($p < 0,01$). Reações adversas leves foram observadas em 6 pacientes, sendo bem toleradas: visão turva (1), boca seca (2), tontura (1), fraqueza (2). Nenhum paciente foi excluído do estudo.

O tratamento convencional da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), de uma forma geral, segue uma orientação clássica: a) redução do trabalho cardíaco, representada pela atenuação da atividade física, redução do peso corporal, e controle dos fatores predisponentes ou desencadeantes; b) restrição da ingestão de água e sódio; c) uso de terapêutica digitálica e diurética.

Entretanto, uma parcela dos pacientes portadores de ICC não responde às medidas terapêuticas convencionais, sendo por isso denominados refratários a esta conduta, ou seja, portadores de ICC refratária¹.

Esses doentes, em sua maioria, apresentam frequentemente grau avançado de miocardiopatia, isquêmica chagásica ou idiopática. Devido ao comprometimento miocárdico, bastante expressivo, evidenciam função ventricular esquerda nitidamente alterada, quando avaliada pelos métodos disponíveis atualmente: hemodinâmico, angiocardiográfico, ecocardiográfico, modo M ou bimensional e estudo radioisotópico.

Os efeitos hemodinâmicos produzidos pelo prazosin em portadores de ICC, internados, são bem conhecidos; contudo, seus efeitos sobre o desempenho cardíaco, em pacientes de ambulatorios, ainda não foram bem avaliados, sendo este o principal objetivo deste estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 10 pacientes portadores de ICC refratária à terapêutica convencional, 3 na classe funcional (NYHA) IV, 6 na III e 1 na II. Os pacientes foram avaliados em 3 fases distintas: fase I, antes da introdução do prazosin; fase II, durante o uso de medicamento (6 semanas) e fase III, controle final. Os pacientes foram examinados semanalmente.

Eletrocardiograma (ECG), radiografias convencionais e exames de laboratório, hemograma completo,

* Minipress - Pfizer S/A.

uréia, creatinina, sódio, potássio, urina tipo I foram realizados no decorrer do estudo.

Foi realizado o ecocardiograma bidimensional (F,2D) em todos os pacientes nas fases I e III. O aparelho utilizado foi o ATL modelo Mark-3 acoplado a um transdutor de 3 mHz. Os volumes ventriculares foram calculados através da fórmula

$$V = \frac{8 \cdot A_1 \cdot A_2 \cdot L}{3\pi}$$

onde V = volume; A₁ = área ventricular

esquerda na posição apical de 4-câmaras; A₂ = área ventricular esquerda na posição de 2-câmaras; L = eixo longitudinal maior.

A partir dos volumes ventriculares obtivemos a fração de ejeção (FE) pela fórmula: $FE = \frac{VD - VS}{VD}$,

onde VD = volume diastólico e VS = volume sistólico.

A ventriculografia radioisotópica foi utilizada para o cálculo da FE nas fases I e III, em repouso e durante o exercício (um paciente não realizou teste de esforço na fase III). O estudo radioisotópico (RI) foi realizado utilizando-se a técnica de equilíbrio: as hemácias foram marcadas "in vivo" por meio da administração endovenosa de 1 mg de pirofosfato estano não radioativo em 1,5% de solução fisiológica, seguida de uma segunda injeção, 20 min após, de 20 min de tecnésio (^{99m}Tc) radioativo na forma de pertecnetato (TcO⁴⁻). O exame iniciou-se depois de 20 min, tempo este necessário para que o radioindicador alcance o equilíbrio de distribuição no sangue, permanecendo no compartimento vascular por um período de 6 a 8 h. Nessa técnica, é imprescindível o registro de pulsos (geralmente da onda R) de uma derivação eletrocardiográfica, o qual é levado a um sincronizador e à central de aquisição de dados de um computador. Cada período R-R do ECG foi dividido em intervalos de tempo que correspondem a posições de memória.

A radiação gama proveniente do pertecnetato foi detectada por uma gama-câmara Searle LFOV, com um colimador de alta resolução e canais paralelos, sendo os dados armazenados em um computador Digital GAMA-11, através de um sincronizador de sístole e diástole marca Brattle.

Para a realização da angiocardiografia radioisotópica em projeção OAE a 45.º (fig. 1), foi utilizado o programa "cardiac gate synchronized acquisition-ventricular volume curve and ejection fraction module 2 - semi automatically derived wall motion images" que consta de "software" II RT-11 Digital e que calcula a FE a partir de uma curva que expressa a variação dos volumes diastólico e sistólico (fig. 2).

No teste de esforço, utilizamos a bicicleta ergométrica, adotando o método de esforço sub-máximo com cargas progressivas.

O prazosin foi adicionado à terapêutica convencional (digoxina, 0,25 a 0,50 mg/dia e furosemida, 40 a

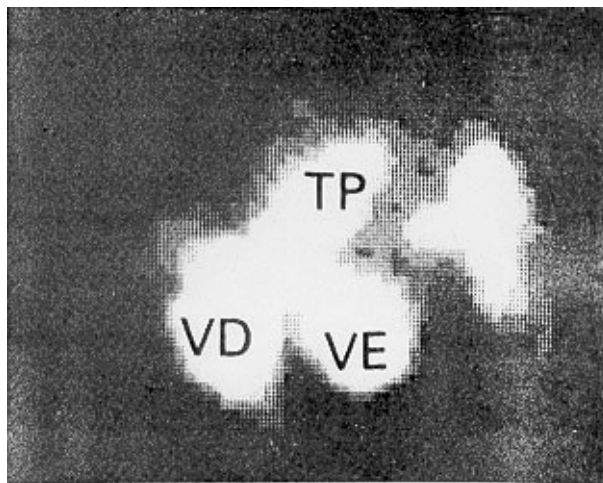


Fig. 1 - Angiocardiografia radioisotópica realizada em projeção OAE 45°. TP = tronco de artéria pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

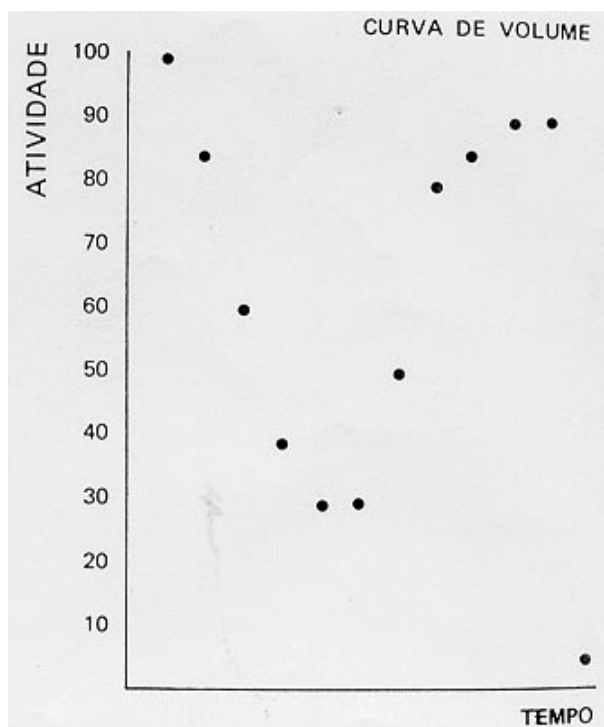


Fig. 2 - Curva de volume do ventrículo esquerdo obtida através do computador (angiocardiografia radioisotópica).

80 mg/dia) com progressivo aumento das doses: 1.ª semana - 0,5 mg de 8/8 h; 2.ª semana - 1,0 mg de 8/8 h; 3.ª semana - 2,0 mg de 8/8 h; 4.ª semana - 5 mg de 12/12 h; 5.ª semana - 5 mg de 8/8 h; 6.ª semana - 5 mg de 6/6 h. A dose ideal foi estabelecida de acordo com a resposta clínica e à ocorrência de efeitos colaterais.

Os dados encontrados no pré e pós tratamento com prazosin foram submetidos a tratamento estatístico pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras relacionadas.

RESULTADOS

Todos os 10 pacientes completaram o período de tratamento (6 semanas). A dose média de prazosin empregada foi 17,1 mg/dia. Na fase III, final do tratamento, a classe funcional era II em 90% dos casos e I, em 10%. A diferença entre as fases I e III foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (fig. 3). Na fase I, os ECG mostravam, em 6 pacientes, sobrecarga ventricular esquerda; em 5, bloqueio completo do ramo esquerdo e em 1, bloqueio completo do ramo direito. Nas fases II e III, não houve alteração no padrão eletrocardiográfico em relação à fase I. Radiologicamente, na fase I, observaram-se 7 pacientes com cardiomegalia +++/4+ e 3 com ++++/4+. Na fase III ocorreu a redução desta variável, registrando-se cardiomegalia ++/4+ em 7 pacientes e +/4+ em 3.

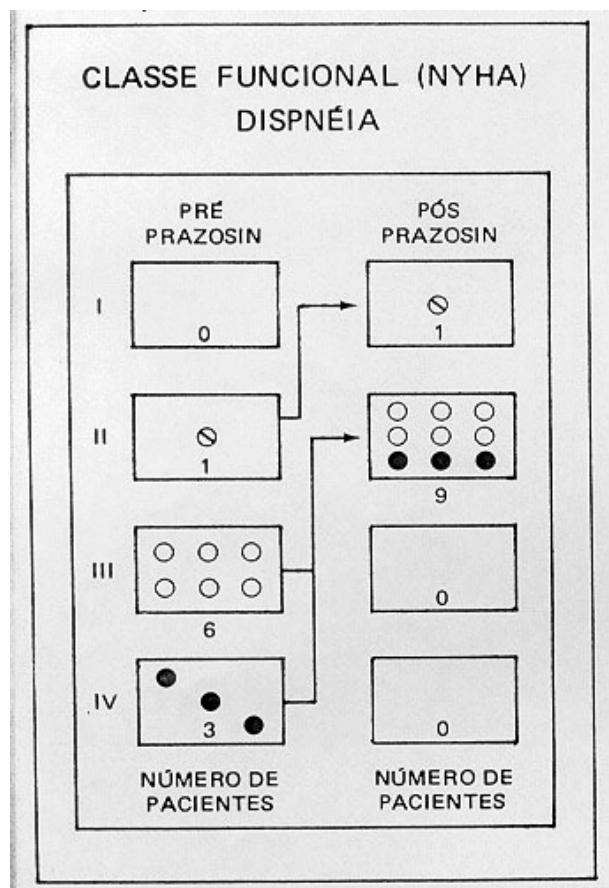


Fig. 3 - Classe funcional antes e depois do uso de prazosin.

O desenho vascular dos pulmões que evidenciava sinais de congestão passiva em todos os pacientes na fase I, mostrou uma redução significativa na fase III.

Na fase I, a fração de ejeção média calculada pelo método E-2D em repouso foi de 28%. Na fase III, houve um aumento da FE, para 34,2% com elevação média de 22,2%. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (fig. 4 e 5).

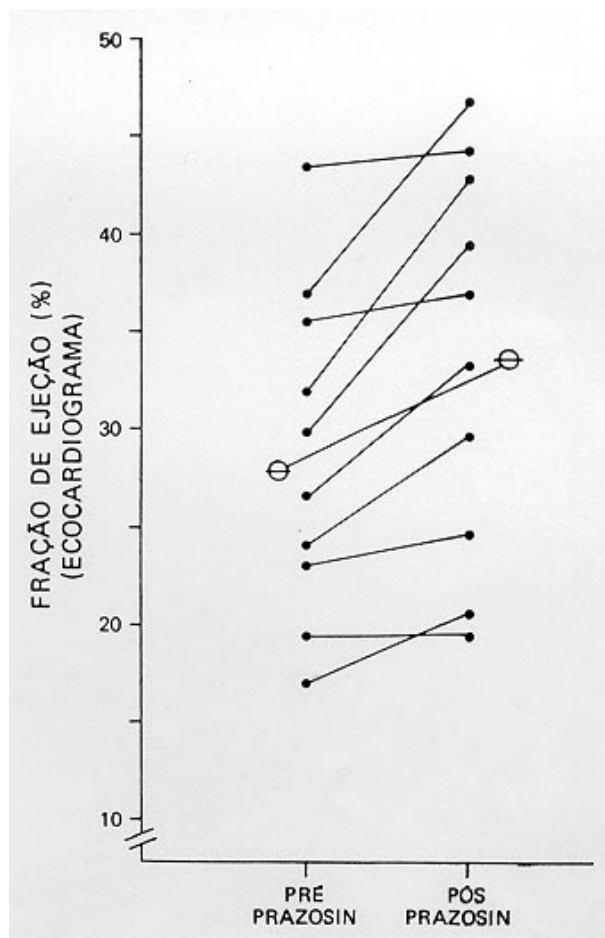


Fig. 4 - Fração de ejeção calculada pelo ecocardiograma bidimensional antes e depois do uso de prazosin.

A média da FE calculada pelo método RI em repouso, foi igual a 20,9% na fase I, e 24,5% na fase III ($p < 0,01$) (fig. 6). Durante o exercício a FE não sofreu alterações significativas.

Reações adversas ocorreram em 6 pacientes (visão turva em 2; boca seca em 1; tontura em 1 e fraqueza em 2). Todas foram de grau leve, não interferindo com a continuidade do tratamento. Nenhum paciente foi excluído do estudo por reações adversas.

DISCUSSÃO

A introdução dos vasodilatadores no tratamento da ICC refratária representou um avanço no controle clínico dessa condição, proporcionando melhor qualidade de vida aos doentes²⁻⁸.

A importância da pós-carga, como principal determinante do desempenho ventricular esquerdo, tem estimulado o desenvolvimento dos vasodilatadores para o tratamento desse grupo especial de pacientes⁷⁻⁹. Tais substâncias representam, na atualidade, um recurso adicional na terapêutica da ICC refratária às

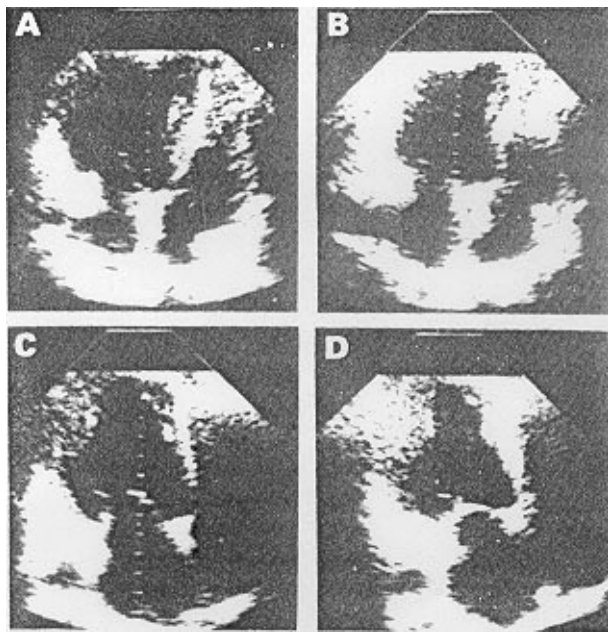


Fig. 5 - Ecocardiograma bidimensional. Em A e B ventrículo esquerdo (VE) em diástole e sístole, antes do prazosin (FE = 0,37); em C e D VE em diástole e sístole, após o prazosin (FE = 0,48). Notar a redução da cavidade ventricular esquerda com melhora da função ventricular após o tratamento com o vasodilatador.

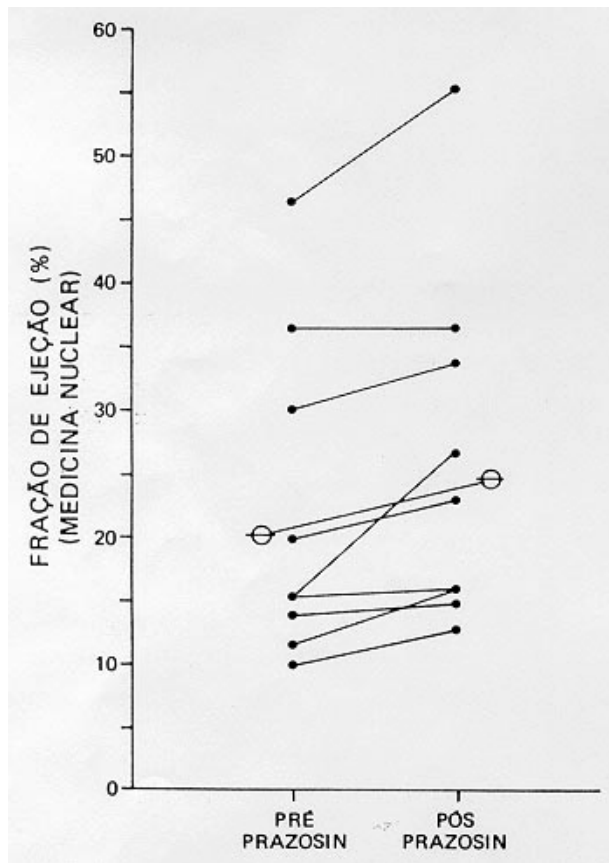


Fig. 6 - Fração de ejeção calculada pela angiocardiorrafia radioisotópica antes e depois do uso de prazosin.

medidas convencionais (digitálicos e diuréticos). Os vasodilatadores promovem elevação do débito cardíaco (DC) e redução da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), através da queda da impedância aórtica e da pré-carga, respectivamente¹⁰.

Na fase hospitalar, podemos fazer uso de vasodilatadores por via venosa, na tentativa de regularizar o distúrbio hemodinâmico agudo inerente à patologia¹¹⁻¹³. Contudo, os pacientes portadores de ICC refratária comumente fazem uso de vasodilatadores por via oral, já numa fase ambulatorial^{11,15}.

Entre os diversos vasodilatadores eficazes, por via oral, inclui-se o prazosin. O Prazosin é um derivado quinazolínico cuja molécula é semelhante à do AMP-cíclico. Seu mecanismo principal de ação é o bloqueio dos receptores adrenérgicos α , pós-sinápticos, resultando em diminuição da resistência vascular periférica. Não afeta os receptores pré-sinápticos (α) que controlam a liberação de noradrenalina pelo neurônio simpático, por mecanismo de retroalimentação, acarretando redução da mesma quando ativados¹⁶⁻²⁰. Em decorrência desta ação farmacológica, o prazosin atua simultaneamente sobre o leito vascular arteriolar e venoso, propiciando efeito vasodilatador balanceado: dilatação arteriolar (elevação do DC e diminuição da pós-carga) e dilatação venosa (queda da PDFVE e redução da pré-carga). Esses efeitos, finalmente, levam à redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO)²¹.

Diversos estudos² experimentais e clínicos sugerem que o prazosin, por ser um bloqueador α , pós-sináptico seletivo, não produz taquicardia reflexa^{21,23} nem aumento da atividade plasmática da renina ou tolerância²²⁻²⁴. Outros vasodilatadores que exercem ação direta sobre a musculatura lisa, tais como a hidralazina, e os bloqueadores α -adrenérgicos totais, como a fenoxibenzamina, causam ativação reflexa do sistema nervoso simpático, aumento da liberação de noradrenalina e renina^{23,25,26} levando à retenção de sódio e água²⁵ e à atenuação de sua atividade vasodilatadora^{25,26}.

Neste trabalho, fizemos uso do prazosin em doses mais elevadas do que as habituais, por tratarem-se de casos mais graves. Em outros trabalhos utilizaram-se doses médias mais baixas, em torno de 12 mg/dia, possivelmente por tratarem-se de doentes com menor gravidade ou com características individuais diferentes^{2,15}.

Com reação à classificação da NYHA, nossos resultados confirmaram os achados de outros pesquisadores^{27,28-30}, havendo melhora clínica significativa em todos os pacientes.

A ecocardiografia bidimensional permite a avaliação total das diversas regiões da cavidade ventricular esquerda, fornecendo dados precisos para um acompanhamento da evolução clínica de pacientes portadores de ICC refratária, quando submetidos a alguma intervenção terapêutica. Através deste método foi possível constatar aumento significativo da FE após tratamento com o prazosin.

Recentes estudos demonstraram boa correlação entre os valores das FE obtidos pelo estudo angiográfico e pelo método radioisotópico ($r = 0,833$)³¹. Assim, podemos também avaliar de forma não invasiva pacientes portadores de ICC refratária pelo método radioisotópico, obtendo-se informações valiosas quanto ao desempenho ventricular sequencial. A FE em repouso mostrou elevação ao final do tratamento, comparativamente à fase de pré-tratamento. As diferenças encontradas foram estatisticamente significativas ($p < 0,01$), confirmando os achados clínicos relacionados à classificação da NYHA.

O prazosin, por não atuar nos receptores α e β , não interfere na resposta fisiológica ao exercício^{1,22,29}, podendo até melhorar o desempenho ventricular esquerdo de pacientes hipertensos. Entretanto, pacientes portadores de disfunção ventricular grave, nem sempre se observa este efeito de forma expressiva. Em nosso material, a FE, obtida pelo método radioisotópico, foi também analisada durante o esforço físico, nas fases I e III. Não houve alterações significativas dessa variável, provavelmente porque os pacientes tinham função ventricular esquerda muito comprometida.

A ocorrência de reações adversas, em nosso trabalho, foi mais elevada do que a observada por outros pesquisadores. Acreditamos que isto decorra, provavelmente, do uso de doses mais elevadas que as referidas pela literatura. Contudo, as reações adversas aqui observadas foram de intensidade leve, não interferindo na continuidade da terapêutica.

Concluímos que o prazosin, no tratamento da ICC refratária à terapêutica convencional, proporcionou melhora clínica e funcional expressiva, justificando seu emprego em ambulatório.

SUMMARY

The efficacy of prazosin, a vasodilator agent, was tested in ten patients (mean age 51,2 years) with chronic, refractory congestive heart failure during a six week period in outpatient clinic.

All patients had dilated cardiomyopathy, two with Chagas disease and eight with idiopathic cardiomyopathy. All patients were on digitalis and diuretics and were evaluated before (phase I), during (phase II) and at the end (phase III) of a six week period of prazosin therapy (mean of 17,1 mg/day).

Clinical evaluation was based upon analysis of functional class (New York Heart Association) and global left ventricular ejection fraction (EF) assessed by two-dimensional echocardiography (2DE) and radionuclide ventriculography (RNV). NYHA functional class improved from 3,3 during phase I to 1,9 during phase III ($p < 0,01$). The 2DE-EF improved from 28,0% in phase I to 34,2 in phase III ($p < 0,01$), whereas RNV-EF rose from 20,9 in phase I to 24,5 in phase III ($p < 0,01$).

Adverse reactions to prazosin were noted in six patients, but were mild and did not require exclusion from the study.

In conclusion, prazosin in this study improved global left ventricular function in patients with chronic, refractory congestive heart failure when given in high doses, resulting in reduced symptoms with minimal side effects.

REFERÊNCIAS

- Mason, D. T. - Congestive Heart Failure. York e Medical Books, New York, 1976, p. 448.
- Mason, D. T. - Symposium on vasodilator and inotropic therapy of heart failure. Am. J. Med. 65: 101, 1978.
- Mason, D. T. - Symposium perspective: Vasodilator and inotropic therapy of heart failure. Am. J. Med. 65: 101, 1978.
- Chatterjee, K. - Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. Circulation, 48: 1138, 1973.
- Williams, D. O.; Bommer, W. S.; Miller, R. R. - Hemodynamic assessment of oral peripheral vasodilator therapy in chronic congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 39: 84, 1977.
- Chatterjee, K. - Chronic congestive heart failure and vasodilator therapy. J. Cont. Ed. Cardiol. 13: 17, 1978.
- Moares, A. G.; Timerman, A.; Souza, J. E. M. R. - Insuficiência Cardíaca. In: Felipe Jr., J. - "Pronto-Socorro - Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento". Guanabara-Koogan, São Paulo, 1983, p. 307-329.
- Franciosa, J. - Effectiveness of long term vasodilator administration in treatment of chronic left ventricular failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 24: 319, 1982.
- Walsh, W. F.; Greenberg, B. H. - Results of long term vasodilator therapy in patients with refractory congestive heart failure. Circulation, 64: 499, 1981.
- Cohn, J. N.; Franciosa, J. A. - Vasodilator therapy of cardiac failure. N. Eng. J. Med. 27: 297, 1973.
- Miller, R. R. et al - Combined dopamine and nitroprusside therapy in congestive heart failure. Circulation, 55: 881, 1977.
- Franciosa, J. A.; Guiha, N. H.; Limas, C. J. - Improved ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. Lancet, 1: 650, 1972.
- Miller, R. R. - Nitroprusside therapy in acute and chronic coronary artery disease, Am. J. Med. 65: 167, 1978.
- Franciosa, J. A.; Mikulic, E.; Cohn, J. N.; Jose, E.; Fabie, A. - Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. Circulation, 50: 1020, 1974.
- Awan, N. A.; Miller, R. R.; De Maria, A. N. - Efficacy of ambulatory heart failure. Circulation, 56: 346, 1977.
- Saldanha, R. V.; Macruz, R.; Santana, P. C. L.; Galvão, J. J.; Zalc, S.; Pileggi, F. - Estudo multicêntrico, com prazosin em hipertensão arterial essencial moderada e severa, não controlada com clortalidona. Arq. Bras. Cardiol. 40: 433, 1983.
- Okun, R.; Maxwell, M. - Long term antihypertensive therapy with prazosin plus a diuretic. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1 (suppl. 2): 521, 1979.
- Cambridge, D.; Davey, M. J.; Massingham, R. - Prazosin a selective antagonist of sot synaptic - adrenoceptors. Br. J. Pharmacol. 59: 514, 1977.
- Doxey, J. C.; Smith, C. F. C.; Walker, J. M. - Selectivity of blocking agents for pre and post synaptic - adrenoceptors. Br. J. Pharmacol. 60: 91, 1977.
- Roach, A. G.; Lefevre, F.; Caverio, I. - Effects of prazosin and phentolamine on cardiac pre-synaptic - adrenoceptors in cat; dog and rat. Clin. Exp. Hypertension, 1: 87, 1978.
- Mason, D. T. - After load reduction and cardiac performance: physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. Am. J. Med. 65: 106, 1978.
- Graham, R. M.; Pettinger, W. A. - Drug therapy: prazosin. N. Engl. J. Med. 300: 232, 1979.
- Aktins, F. L.; Nicolasi, G. L. - Alpha-adrenergic blocking activity of prazosin, Biochem. 28: 1233, 1979.

24. Stokes, G. S.; Gain, J. M.; Mahoney, J. F.; Raftos, J.; Stewart, J. H. - Long term use of prazosin in combination or alone for treatment hypertension. *Med. J. Aust.* 3 (suppl. 1): 13, 1977.
25. Koch-Weser, J. - Vasodilation for vasospastic hypertension. *N. Engl. J. Med.* 298: 213, 1973.
26. Pettinger, W. A.; Cambell, W. B. - Adrenergic component of release induced by vasodilating antihypertensive drugs in the rat. *Circ. Res.* 33: 82, 1973.
27. Packer, M.; Meller, J. - Oral vasodilator therapy for chronic heart failure: a plea for caution. *Am. J. Cardiol.* 42: 686, 1978.
28. Harper, R. - Acute and chronic effects of prazosin in severe congestive heart failure. *Circulation*, 60 (suppl 2): 129, 1979.
29. Coluci, W. S.; Wynne, J.; Holman, B. L. - Long-term therapy of heart failure with prazosin: A randomized double blind trial. *Am. J. Cardiol.* 45: 337, 1980.
30. Straub, E. - Clinical use of prazosin in congestive heart failure. *Circulation*, 57: 200, 1978.
31. Ascer, E.; Pimentel Filho, W.; Martins, L. R. F. - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtida por angiocardiografia radioisotópica. Correlação com os valores fornecidos pela ventriculografia convencional. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 83, 1983.