

## ENALAPRIL NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA SEVERA. ESTUDO DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO.

ISAAC FAERCHTEIN \*, ANTONIO FRANCISCO ROQUE \*\*, CESAR CARDOSO \*\*\*,  
FRANKLIN TOLEDO JR. \*\*\*\*

---

*Foi efetuado um estudo comparativo duplo-cego randomizado, controlado por placebo para avaliar a eficácia do enalapril quando adicionado à terapêutica basal de diuréticos e de digitálico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica severa e que não estavam suficientemente compensados com a terapia convencional. Quatorze pacientes de ambulatório receberam enalapril ou placebo, durante 12 semanas após um período basal inicial de 2 semanas para estabilização das doses da medicação clássica. Dos 7 pacientes que fizeram uso do enalapril, 5 apresentaram resultados favoráveis, enquanto nos 7 do grupo que recebeu placebo não houve melhora.*

*Os benefícios verificados no grupo que tomou enalapril caracterizaram-se por melhora na classificação funcional do estado cardíaco de acordo com a New York Heart Association, aumento na duração do tempo de exercício, aumento na fração de ejeção ventricular, diminuição das cifras tensionais e da frequência cardíaca.*

*Todos os 5 pacientes que apresentaram resultados benéficos fizeram uso de 5 mg de enalapril de 12 em 12 horas. Um dos pacientes que fez uso de enalapril apresentou púrpura não trombocitopênica que desapareceu com a suspensão da droga. É ressaltado que, apesar da inquestionável melhora da sintomatologia, nos casos que responderam favoravelmente, não existiam dados que comprovem o aumento da sobrevivência com o uso da terapêutica vasodilatadora.*

---

Os vasodilatadores têm sido extremamente benéficos no tratamento da insuficiência cardíaca severa crônica não compensada pelos métodos tradicionais. Com o aparecimento dos inibidores da enzima de conversão, ativos por via oral e agindo, simultaneamente, na pré e pós-carga, temos utilizado essas drogas como primeira escolha, substituindo nitratos, hidralazina e prazosin.

Apresentamos os resultados de um ensaio duplo-cego, controlado com placebo, avaliando os efeitos de enalapril, um novo inibidor da enzima de conversão da angiotensina, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com o objetivo de determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade do enalapril. Esse trabalho fez parte de um estudo multicêntrico limitado a pacientes ambulatoriais portadores de ICC, com idades variando de 20 a 70 anos.

### MATERIAL E MÉTODOS

Para admissão no estudo os pacientes deveriam estar estáveis com o uso de digital e diuréticos e apresentarem estado cardíaco entre 2 e 4 e prognóstico, entre 1 e 3 da classificação do New York Heart Association, (NYHA). A capacidade de exercício, avaliada por teste em esteira, deveria estar entre os estágios 3 e 9 do protocolo de Naughton revisado <sup>1</sup>. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, estimada por ecocardiograma, deveria ser inferior a 60% e o diâmetro transversal do coração, aumentado ao exame radiológico do tórax.

Foram excluídas do estudo mulheres grávidas ou amamentando, mulheres férteis que não seguiam método anticoncepcional medicamente aceitos, os pacientes que necessitavam de anti-hipertensivos

---

\* Ex-Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Souza Aguiar. Ex-Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UFRJ.

\*\* Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Souza Aguiar.

\*\*\* Encarregado da Unidade Coronária do Hospital Souza Aguiar.

\*\*\*\* Encarregado da Seção de Ergometria do Hospital Souza Aguiar.

ou cardiotônicos (exceto digital), os portadores de lesões valvares com pressão arterial sistólica inferior a 100mmHg ou diastólica inferior a 60 mmHg, os indivíduos com sinais clínicos ou eletrocardiográficos de intoxicação digitálica, os portadores de angina de peito instável, os que haviam tido infarto do miocárdio nos 6 meses prévios ao estudo e os portadores de neoplasias ou colagenoses.

**Período basal** - durou duas semanas, durante as quais, o estado clínico dos pacientes foi estabilizado e as doses de digitálico e diuréticos ajustadas para obtenção da melhor resposta possível. Tomou-se cuidado especial para manter a volemia e o nível de eletrólitos séricos o mais próximo do normal. Neste período, foram realizadas duas visitas: no início ("semana-7") e no final das duas semanas ("semana 0"). Nessas visitas, o paciente foi avaliado clinicamente com ênfase nos sinais e sintomas referentes à ICC e doença cardiovascular e o seu estado e prognóstico cardíaco determinados pela classificação do NYHA. O teste ergométrico com esteira foi realizado no início e no final do período basal. Ao final das duas semanas, realizou-se o ecocardiograma. Na "semana - 2", foi realizado exame radiológico do tórax e colhido perfil laboratorial. (hemograma completo, uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, CO<sub>2</sub>, glicemia de jejum, TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina, ácido úrico, proteína total e albumina, triglicérides, colesterol, anticorpo antinuclear, cálcio, fósforo, urina tipo I e proteinúria de 24 horas). Somente os pacientes que permaneceram com seu quadro clínico e classificação do NYA estáveis durante o período basal passaram para o período de tratamento ativo.

**Período de tratamento ativo** - nesse período, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: grupo I - recebeu enalapril, além das doses de diurético e de digitálico estabelecidas durante o período basal: grupo II - recebeu placebo além das doses de diurético e de digitálico estabelecidas durante período basal.

Os pacientes receberam a primeira dose do tratamento ativo no ambulatório, onde permaneciam sob supervisão médica por, pelo menos, duas horas. Após esse período de observação, não tendo havido hipotensão pronunciada, liberavam-se os pacientes. Eram fornecidos conselhos detalhados, por escrito, em relação à nova terapêutica, bem como ao tratamento como diuréticos e digitálico. Recomendou-se que a dieta não fosse alterada, mas os pacientes podiam aumentar ou diminuir as atividades físicas de acordo com sua capacidade.

Este período teve a duração de doze semanas, com visitas ao final das semanas dois, quatro, seis, oito e doze. Em cada uma dessas visitas, realizou-se exame clínico completo com ênfase no sistema cardiovascular, estabeleceu-se a classificação do NYHA e colheu-se perfil laboratorial. Ao final das semanas quatro e doze, realizou-se teste ergométrico de esteira e ecocardiograma. Ao final da semana doze, realizou-se exame radiológico do tórax.

Todos os pacientes iniciavam o estudo com um comprimido (5 mg de enalapril ou um comprimido de placebo) duas vezes por dia. Se não houvesse melhora de, pelo menos, um estágio no teste ergométrico, a dose poderia ser aumentada para dois comprimidos (10mg de enalapril ou dois comprimidos de placebo) duas vezes ao dia. Exceto pelo uso de diuréticos orais (tiazídicos ou furosemide) e digitálico, não se permitiu o uso de cardiotônicos, vasodilatadores ou outros diuréticos. As doses de diurético e digital podiam ser ajustadas a qualquer momento do estudo.

Foram estudados 14 pacientes, sete em cada grupo. Nove eram homens e cinco mulheres. A idade média foi de 57,6 anos (3 a 68 anos). Onze apresentavam ICC secundária à miocardiopatia, dois à coronariopatia e um à hipertensão.

A análise estatística foi realizada pelo teste "t" de student.

## RESULTADOS

No grupo 2 (placebo) nenhum pacientes apresentou melhora clínica, enquanto que no grupo 1 (enalapril) houve melhora da dispnéia, bem como acentuada redução ou desaparecimento de edemas e estertores pulmonares em cinco pacientes. Esses pacientes também melhoraram sua classificação funcional.

A duração do tempo de exercício na esteira aumentou no grupo enalapril de  $577,14 \pm 89,0$  segundos no final do período basal para  $682,1 \pm 224,8$  segundos no final da semana 12. No grupo placebo houve uma pequena queda de  $651,4 \pm 136,1$  segundos no final do período basal para  $635,7 \pm 167,9$  segundos no final da semana 12.

A fração de ejeção, estimada pela ecocardiografia, aumentou no grupo enalapril de  $43,7 \pm 13,6\%$  no final do período basal para  $54,1 \pm 7,7\%$  no final da semana 12 enquanto no grupo placebo variou de  $46,1 \pm 7,5\%$  no final do período basal para  $45,4 \pm 9,4\%$  no final da semana 12.

A pressão arterial no grupo enalapril caiu de 141 mmHg x 91 mmHg no final do período basal para 121 mmHg x 85 mmHg no final da semana 12 enquanto que o grupo placebo variou de 136 mmHg x 87 mmHg no final do período basal para 133 mmHg x 89 mmHg no final da semana 12.

A frequência cardíaca no grupo enalapril caiu de 97 bpm no final do período basal para 83 bpm na semana 12. No grupo placebo, a frequência cardíaca variou de 88 bpm no final do período basal para 92 bpm no final da semana 12.

Comparando-se os grupos I e II quanto ao teste ergométrico, à fração de ejeção, à pressão arterial e à frequência cardíaca, no final da semana 12, encontrou-se diferença estatisticamente significativa ao nível de 0,05.

No grupo I, os cinco pacientes que apresentaram melhora tomaram, durante todo o estudo, a dose de

10 mg ao dia. Dos dois restantes, um abandonou o estudo por efeitos colaterais e o outro teve sua dose aumentada para 20 mg ao dia. No grupo placebo, todos os pacientes aumentaram a dose para quatro comprimidos ao dia.

Em resumo, resultados favoráveis foram obtidos em cinco pacientes do grupo I e em nenhum do grupo placebo. Enalapril melhorou o estado e prognóstico cardíaco, a duração do tempo de exercício, a fração de ejeção ventricular e diminuiu a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Efeitos colaterais - Foram observados em apenas um paciente do grupo I. Após a 4.<sup>a</sup> semana de tratamento ativo, observou-se desenvolvimento de púrpura não trombocitopênica, discreto aumento de transaminases, uréia e creatinina e ligeira proteinúria. O quadro reverteu após suspensão da droga.

## DISCUSSÃO

Obtivemos resultados favoráveis em cinco dos sete pacientes do grupo que fez uso de enalapril, enquanto não observamos melhora nos sete pacientes do grupo II. Enalapril melhorou o estado funcional cardiológico, aumentou o tempo de duração do exercício, aumentou a fração de ejeção e provocou uma queda da frequência cardíaca e pressão arterial.

Estes resultados são semelhantes aos que temos obtido com captopril no tratamento da insuficiência cardíaca refratária a terapêutica convencional e aos relatados na literatura com o uso de enalapril <sup>2-6</sup>.

Durante os últimos seis anos, a terapêutica vasodilatadora tornou-se aceita como componente indispensável no manejo da insuficiência cardíaca avançada. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, com seu efeito extremamente eficaz por via oral e ação tanto na pré como na pós-carga, constituem, a nosso ver, as drogas de eleição para esse tipo de tratamento. O enalapril apresenta tempo de ação mais prolongado que o captopril e não possui em sua fórmula o grupo sulfidríla desse último, que parece ser o responsável por vários efeitos colaterais, por vezes sérios.

Em relação à melhora da sintomatologia, os resultados são em alguns casos inquestionáveis. Mas qual seria a influência da terapia vasodilatadora no prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica refratária?

A história natural dessa não é perfeitamente conhecida, embora todos saibamos da extrema gravidade de seu prognóstico. Poucos estudos têm sido publicados a este respeito. Franciosa e col. <sup>7</sup>, em estudo de 182 pacientes com insuficiência cardíaca esquerda crônica severa, causada por cardiopatia isquêmica ou dilatada idiopática, observaram mortalidade de 76% em 3 anos.

Estudo realizado por Massie e col. <sup>8</sup> sobre os efeitos da associação nitratos e hidralazina na insuficiência cardíaca

crônica severa mostraram resultados favoráveis mantidos por até 30 meses. A resposta à medicação variou de acordo com o grau de disfunção ventricular esquerda. Assim, no grupo com pressão capilar pulmonar elevada e índices de trabalho sistólico baixos, a resposta era desfavorável na maioria dos casos, enquanto que, em casos com pressão capilar pulmonar inferior a 30 mmHg e maiores índices de trabalho sistólico, observaram-se resultados favoráveis. Infelizmente, de modo geral, não houve melhora significativa na mortalidade nesses 56 pacientes tratados com a referida associação. É essa, justamente, nossa impressão.

Sob o rótulo de insuficiência cardíaca crônica severa, existem vários subgrupos e alguns se beneficiariam com o tratamento mais do que outros. Os de maior reserva miocárdica reagiriam mais favoravelmente. Como muito bem salientaram Fouad e col. <sup>9</sup> em trabalho publicado sobre o captopril, a droga, apesar de seus efeitos benéficos, não é uma panacéia. A sobrevivência por eles observada, no final de 6 meses, era de 75%.

O bloqueio da síntese da angiotensina II melhora a circulação periférica e diminui a sobrecarga no coração, mas o dano cardíaco inicial permanece inalterado. É bem verdade que os inibidores de enzima conversora têm sido utilizados em estágios muito avançados da insuficiência cardíaca. Ainda se faz, no entanto, necessário comprovar se melhores resultados a longo prazo podem ser obtidos com o alívio mais precoce da sobrecarga cardíaca.

## SUMMARY

We conducted a random placebo-controlled double-blind comparative study to compare the effectiveness of enalapril added to a basal therapy of digitalis and diuretics in patients with chronic congestive heart failure, that were not adequately compensated with the conventional therapy. Fourteen outpatients received either enalapril or placebo, for 12 weeks after an initial two-week period of dose stabilization of the classical medications. Five of seven patients that used enalapril had favourable results, while none of the seven placebo treated patients showed any improvement.

The benefits verified in the enalapril treated patients were: improvement of cardiac status, according to the NYHA functional classification, increase in exercise time, increase of ventricular ejection fraction, reduction of blood pressure and cardiac rate. All the five patients that presented good results used 10mg of enalapril b.i.d.. One enalapril treated patient upon drug discontinuation. It should be emphasized that, despite the unquestionable symptomatic improvement of the cases that responded to the treatment, there are no data to indicate longer survival with the use of vasodilator therapy.

## REFERÊNCIAS

1. Petterson, J. A.; Naughton, J.; Pietras, R. J.; Gunner, R. M. - Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am. J. Cardiol.* 30: 757, 1972.
2. Fitzpatrick, D.; Nicholls, M. G.; Ikran, H.; Espiner, E. A. - Haemodynamic, hormonal and electrolyte effects of enalapril in heart failure. *Br. Heart J.* 50: 163, 1983.
3. Friedman, S. D.; Creager, M. A.; Faxon, D. P.; Weiner, D. A.; Melidossian, C. D.; Coats, W. D.; Ryan, T. J. - Cardiovascular response to exercise in heart failure patients given enalapril. *Circulation*, 68 (suppl.): 130, 1983.
4. Di Carlo, L.; Chatterjee, K.; Parmley, W.; Swdberg, K.; Atherton, B.; Curran, D.; Cucci, M. - Enalapril - A new angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic haemodynamic evaluations. *J. Am. Col. Cardiol.* 9: 865, 1983.
5. Levine, T. B.; Olivari, M. T.; Garberg, V.; Sharkey, S.; Cohn, J. N. - Haemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 69: 548, 1984.
6. Sharpe, N. D.; Murphy, J.; Coxan, R.; Hannan, S. - Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo controlled, randomized, doubleblind study. *Circulation*, 70: 271, 1984.
7. Franciosa, J. A.; Wilen, M.; Zieche, S.; Cohn, J. N. - Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 51: 831, 1983.
8. Massie, B.; Ports, T.; Chatterjee, K.; Parmley, W.; Ostland, J.; Young, J.; Haughom, F. - Long term vasodilator therapy for heart failure: Clinical response and its relationship to haemodynamic measurements. *Circulation*, 63: 269, 1981.
9. Fouad, F. M.; Tarazi, R. C.; Bravo, E. L.; Hart, N. J.; Castle, L. W.; Talcedo, E. E. - Long term control of congestive heart failure with captopril. *Am. J. Cardiol.* 49 (suppl.): 1489, 1982.