

ESTUDO COMPARATIVO DE DROGAS VASODILATADORAS EM VALVOPATIAS

PAULO DE LARA LAVÍTOLA, ALVARO VILELA DE MORAES, LUIS DALLAN, MAX GRINBERG, EDUARDO A. SOSA, SÉRGIO S. HIGA, LORLI BESSEGATO, FÚLVIO PILEGGI

As ações de 3 drogas vasodilatadoras sobre as insuficiências valvares aórtica e mitral foram avaliadas clinicamente e através de ecocardiografia módulo M. Para tanto, empregou-se a hidralazina (H), o dinitrato de isosorbítol (DI) e o prazosin (P) em 15 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 56 anos (média de 37 anos), dos quais 8 eram portadores de insuficiência aórtica (IAO); 4, de insuficiência mitral (IM) e 3, de sua associação. Todos apresentavam insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de graus II a IV, refratária ao tratamento habitual. Sabe-se que nessas patologias a sobrecarga de volume depende da relação entre o grau de disfunção valvar e a resistência arterial periférica (RAP). A diminuição dos volumes do ventrículo esquerdo (VE), volume sistólico final (VSF) e aumento da fração de ejeção (FE), foram atribuídos à ação do P e da H por provável atuação sobre a RAP. O uso de DI, entretanto, também proporcionou melhora significativa dos sintomas, possivelmente pela diminuição do retorno venoso.

O efeito terapêutico benéfico das drogas vasodilatadoras sobre o rendimento cardíaco é conhecido de longa data, notadamente nos portadores de disfunção cardíaca com aumento da pressão diastólica final¹⁻⁴. A melhor compreensão dos efeitos hemodinâmicos dessas drogas sobre o leito vascular vem estendendo seu emprego a pacientes portadores de disfunção valvar mitral ou aórtica, com ou sem insuficiência cardíaca⁵⁻⁸.

A atuação da hidralazina (H), do dinitrato de isosorbítol (DI) e do prazosin (P), modificando os volumes ventriculares ao atuarem sobre o leito vascular periférico e ao diminuir a fração de regurgitação, pode ser estudada por vários métodos diagnósticos complementares.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a nível ambulatorial, através da ecocardiografia módulo M, as respectivas variações em sua classe funcional, as alterações clínicas e hemodinâmicas proporcionadas pela vasodilatação periférica sobre o rendimento ventricular esquerdo nas valvopatias mitral e aórtica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 15 pacientes portadores de disfunção valvar com diagnóstico clínico e laboratorial de insuficiência mitral (4 pacientes), insuficiência aórtica

(8 pacientes) e sua associação (3 pacientes), com idade entre 18 e 56 anos (média de 37 anos), sendo 8 do sexo feminino e os demais do sexo masculino, todos em insuficiência cardíaca, classe funcional II a IV, apesar do uso de digital e diurético (tab. 1).

Os pacientes foram seguidos através de avaliações clínicas a cada 5 dias, e ecocardiográficas, a cada 20 dias de uso da droga, num período total de 90 dias.

TABELA I - Casuística.

Caso	Idade	Sexo	Diagnóstico	Classe funcional
1	38	M	IM	III
2	41	M	LAo	II
3	52	M	LAo	III
4	54	M	LAo	III
5	48	M	IM+IAo	III
6	56	F	IM+IAO	III
7	50	F	IM	III
8	48	F	IAo	II
9	51	M	IAo	II
10	38	M	LAo	II
11	35	F	IM	III
12	18	M	LAo	II
13	45	F	IM	IV
14	47	F	IAo	III
15	38	M	IM+IAo	III

Os vasodilatadores foram sempre administrados por via oral durante um período de 20 dias, com um intervalo de 10 dias antes do emprego de novo vasodilatador.

A primeira droga utilizada foi a hidralazina (H), cuja ação direta sobre a musculatura lisa dos vasos arteriolas reduz a resistência vascular periféricas. A dose mínima foi de 75 mg/dia, A dose foi aumentada gradual e fracionadamente até a melhora da sintomatologia, ou aparecimento de efeitos colaterais ou até se completarem os 20 dias de emprego. A dose máxima administrada foi de 150 mg/dia, sempre sob forma fracionada.

A segunda droga empregada foi o dinitrato de isosorbital (DI), administrada sob a forma sublingual de 5 mg em 4 tomadas diárias e 1 comprimido de 10 mg a noite. Procurou-se obter sua ação predominante sobre os vasos de capacitância, com conseqüente diminuição na pressão de enchimento dos ventrículos direito e esquerdo ^{6,10,11}.

A terceira droga administrada foi o prazosin (P), com ação mista e efeitos intermediários ¹²⁻¹⁴. Sua posologia inicial foi de 1 mg/dia em 2 tomadas para os pacientes com peso até 50 kg, e 1,5 mg para aqueles com mais de 50 kg. Essa dosagem foi aumentada gradual e fracionadamente até atingir-se 50 microgramas/kg/dia. Dessa maneira, a dose mínima utilizada foi de 1,5 mg e máxima de 4 mg/dia.

O ecocardiograma foi escolhido para a análise do ventrículo esquerdo pela sua precisão na definição dos aspectos anatômicos e funcionais, além de, em se tratando de método não-invasivo, propiciar estudos seriados e comparativos. Os ecocardiogramas foram realizados segundo a técnica habitual, com a obtenção de registros em módulo M, sempre imediatamente antes (basal) e após 20 dias do uso de cada droga.

Foram medidas e calculadas as seguintes variáveis: DdVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em cm; DsVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo em cm; VDFVE - volume diastólico final do ventrículo esquerdo em cm³; VSFIVE - volume sistólico final do ventrículo esquerdo em cm³; FE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD/ VE - relação entre os diâmetros diastólicos dos ventrículos direito e esquerdo; Ao/AE - relação entre os diâmetros da aorta e átrio esquerdo.

Os efeitos das drogas sobre as variáveis medidas e calculadas foram avaliadas estatisticamente através do teste "t" de Student para amostras pareadas, a nível de significância de 5% (P < 0,05).

RESULTADOS

Avaliação clínica - Todos os pacientes analisados se beneficiaram com o uso das drogas vasodilatadoras, em maior ou menor grau, com exceção de um deles que não tolerou os efeitos colaterais do dinitrato de isosorbital. Dessa maneira, o emprego de prazosin propiciou a redução da classe funcional de um paciente

de IV para III; dentre 9 pacientes em CFIII, 7 regrediram a CF II e 2 para CF I. De 9 pacientes que receberam hidralazina em CP III, 4 foram a CF II e 5 para I, enquanto que, com dinitrato de isosorbital, 5 passaram do grupo III para o II, e 4 para o grupo I. Todos os pacientes que se encontravam em CF II, independente da droga utilizada, passaram para CF I (gráfico 1).

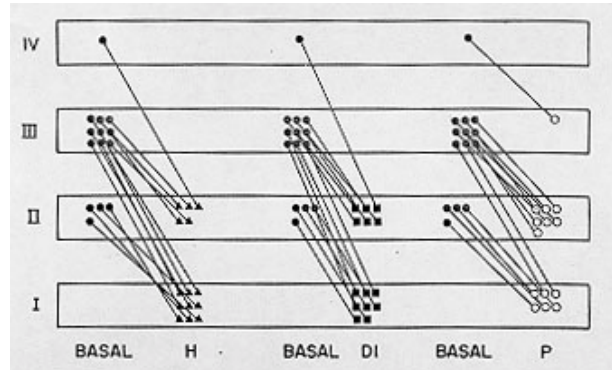


Gráfico 1 - Dados clínicos (avaliação pelos critérios do NYHA). I, II, III, IV - Classes funcionais segundo critérios da NYHA; • Basal - Condição inicial; antes do uso das drogas; ▲ H - Condição após uso de Hidralazina; DI - Condição após o uso de Dinitrato de Isosorbital; O P - Condição após o uso de Prazosin.

Avaliação ecocardiográfica - A média dos valores de DdVD, DdVE, DsVE, VDF/VE, VSF/VE, FE, VD/VE, Ao/AE e seus respectivos desvios padrão encontram-se na tabela II. Como os ecocardiogramas nas três condições basais, isto é, imediatamente antes do uso do vasodilatador, não diferiram do ponto de vista estatístico entre si nas medidas realizadas, as médias e os respectivos desvios-padrão serão apresentados com um único valor.

TABELA II - Dados ecocardiográficos.

	VD		VE						
	Dd	Ds	Dd	Ds	VDF	VSF	FE	VD/VE	Ao/AE
Basal	1,68	4,18	6,18	4,18	250,23	83,69	0,68	0,28	0,78
	0,47	0,93	0,97	0,97	96,15	50,70	0,12	0,1m	0,3M
Hidralazina	1,41	3,51	5,57	3,51	184,19	48,03	0,77	0,27	0,80
	0,39	0,84	0,81	0,81	70,78	20,46	0,14	0,10	0,32
	S	S	S	S	S	S	S	NS	NS
Dinitrato de isosorbide	1,11	3,49	5,50	3,49	192,13	52,21	0,74	0,21	0,86
	0,33	0,84	0,83	0,83	73,83	31,63	0,11	0,09	0,25
	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Prazosin	1,43	3,62	5,57	3,62	183,38	52,69	0,73	0,27	0,88
	0,24	0,73	0,79	0,73	74,95	32,84	0,07	0,09	0,29
	S	S	S	S	S	S	S	NS	S

VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo; Ao - aorta; AE - átrio esquerdo; Dd - diâmetro diastólico; Ds - diâmetro sistólico; VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; FE - fração de ejeção; S - significativa a nível de 5%; NS - não significativa.

Os resultados mostraram que DdVD, medido em cm, passou da condição basal de $1,68 \pm 0,47$ para $1,43 \pm 0,34$ com o uso de prazosin, $1,11 \pm 0,33$ com o emprego de dinitrato de isosorbitol, e $1,41 \pm 0,39$ após a hidralazina ($p < 0,05$).

O DdVE, medido em cm, passou da condição basal de $6,18 \pm 0,93$ para $5,57 \pm 0,79$ com o uso de prazosin, $5,50 \pm 0,84$ com o uso de dinitrato de isosorbitol e $5,57 \pm 0,84$ com o uso de hidralazina ($P < 0,05$).

O VDF do VE, medido em cm^3 , passou da condição basal de $250,63 \pm 96,15$ para $183,38 \pm 74,95$ com o uso de prazosin, enquanto que, com o dinitrato de isosorbitol e da hidralazina, os valores basais caíram respectivamente para $192 \pm 73,83$ e $184,19 \pm 70,78$ ($P < 0,05$).

A FE do VE elevou-se da condição basal de $0,68 \pm 0,12$ nos três grupos, tendo atingido $0,73 \pm 0,07$ com o prazosin, $0,74 \pm 0,11$ com o dinitrato de isosorbitol e $0,77 \pm 0,14$ com a hidralazina ($P < 0,05$).

A relação Ao/AE variou da condição basal média de $0,78 \pm 0,31$ para $0,88 \pm 0,29$ com o prazosin, $0,86 \pm 0,25$ com o dinitrato de isosorbitol e $0,80 \pm 0,32$ com a hidralazina ($P < 0,05$).

As drogas aqui estudadas na dosagem preconizada foram bem toleradas pela maioria dos pacientes. Os efeitos de "rush cutâneo" em um paciente, e diarreia em outros dois em uso diário de 100 mg de hidralazina desapareceram ao diminuir-se um comprimido/dia (25 mg), sem que houvesse necessidade de se interromper o tratamento.

O efeito de hipotensão postural, conhecido como "primeira dose" de prazosin, também não foi notado em nenhum paciente, possivelmente pela administração fracionada e progressiva da droga.

Sintomas de cefaléia e tonturas leves foram referidos por quatro pacientes em uso de dinitrato de isosorbitol, tendo apresentado regressão espontânea após 72 horas, sem que houvesse necessidade de modificar a posologia. Um quinto paciente, entretanto, apresentou tonturas mais pronunciadas, culminando com quadro sincopal, sendo excluído do estudo.

COMENTÁRIOS

A ausência de substituto valvar ideal, seja de natureza mecânica ou biológica, tem-nos levado a postergar a correção cirúrgica das valvas mitral e aórtica insuficientes. Entretanto, muitos desses pacientes desenvolveram sintomatologia progressiva, limitando significativamente sua atividade física e comprometendo sobremaneira seu nível de vida. O melhor conhecimento do efeito das drogas vasodilatadoras sobre o leito vascular, seja arterial ou venoso, tem despertado progressivo interesse no seu emprego em cardiopatias diversas. Especialmente nas disfunção valvares tem-se observado alívio considerável desses sintomas através da adaptação da circulação sanguínea às condições adversas existentes.

O advento do cateterismo cardíaco permitiu a compreensão das alterações hemodinâmicas observadas nos pacientes portadores de valvopatias, notadamente nas que cursam com sobrecarga de volume, como a insuficiência mitral e aórtica. Quando de instalação crônica, essas patologias valvares acarretam sobrecarga de volume, e sua repercussão dar-se à sobre o ventrículo esquerdo. Estas condições acabam por provocar dilatação dessa câmara, como mecanismo compensador ao acréscimo de volume observados. Enquanto a complacência ventricular diastólica suportar esse aumento de volume, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo permanecerá normal ou discretamente elevadas,^{10,15}. Entretanto, a persistência desse regime hemodinâmico acabará por deteriorar progressivamente a estrutura muscular miocárdica, culminando com comprometimento do débito cardíaco^{16,17}.

Em pacientes cujo miocárdio ainda possua reserva para manter débito cardíaco razoável, a resistência arterial periférica mantém-se inalterada ou mesmo baixa, facilitando o esvaziamento ventricular esquerdo. Entretanto, o progressivo comprometimento da função ventricular esquerda cria nova condição hemodinâmica que exacerba o sistema nervoso simpático, levando à vasoconstrição generalizada. Haverá aumento na impedância arterial e, embora mais discreta, também elevação no tônus venoso, especialmente em área esplâncnica¹⁰. A partir dessa fase, a regurgitação pelos anéis aórtico e mitral passa a ser função não apenas do comportamento valvar, mas, também, torna-se dependente da resistência vascular periférica. As drogas vasodilatadoras, atuando nesse segundo fator, podem propiciar alívio da congestão pulmonar de maneira mais eficiente do que o tratamento convencional com digital e diuréticos.

Em todos os pacientes dos três grupos verificamos melhora da sintomatologia clínica, especialmente da dispnéia, possivelmente pela queda da resistência arteriolar sistêmica ou pela diminuição da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.

Os dados ecocardiográficos permitiram distinguir as áreas de ação preferenciais de cada droga. Pode-se observar que o prazosin e o dinitrato de isosorbitol elevaram a relação Ao/AE, mostrando sensível redução no AE, uma vez que a aorta não variou seu diâmetro, o que não ocorreu com a hidralazina. Acredita-se que a queda na resistência arteriolar sistêmica tenha diminuído a regurgitação valvar, propiciando alívio ao AE, a exemplo de outros autores^{1,3,9,18}.

Avaliou-se a ação das drogas vasodilatadoras sobre o retorno venoso, especialmente pelas variações do DdVD e da relação VD/VE. A droga de ação preponderante sobre os vasos de capacitância é o dinitrato de isosorbitol^{2,10,20}. Os estudos ecocardiográficos demonstraram que seu emprego acarretou acentuada diminuição no diâmetro do VD, e redução mais amena do VE. As ações do prazosin e da hidralazina foram bem mais discretas nessas câmaras, ao con-

trário do que se tem relatado na literatura^{1,19}. O possível mecanismo de ação do dinitrato de isosorbitol deu-se pela queda de pressão de enchimento do VE pela redução no retorno venoso através de sua atuação nos vasos de capacitância²². Com isso haveria diminuição na fração regurgitante e nos volumes cardíacos, especialmente no VSF, através do mecanismo descrito por Frank Starling²¹.

Ao analisar a ação das drogas sobre o VE e sua função contrátil, pôde-se observar que a hidralazina e o prazosin promoveram acentuada redução dos volumes do VE, especialmente do VSF, pois a diminuição da fração regurgitante levaria à melhora da FE.

A escolha da seqüência das drogas administradas deu-se ao acaso. O período decorrido entre a suspensão de cada droga e introdução das demais foi suficiente para sua total eliminação, o que afastou possível interferência ou interação de seus efeitos.

A escolha do agente vasodilatador ideal deve basear-se no conhecimento das alterações pressóricas de cada câmara e sua área de maior repercussão hemodinâmica. Toma-se indispensável também o perfeito conhecimento do mecanismo de ação destas drogas e de seus efeitos hemodinâmicos.

Pôde-se definir uma ação semelhante, porém mais efetiva, da hidralazina sobre o prazosin no setor arteriolar, estando estas drogas indicadas especialmente para os casos em que haja predominância na descompensação ainda limitada às câmaras cardíacas esquerdas.

O dinitrato de isosorbitol é a droga de escolha quando se deseja diminuição do enchimento ventricular esquerdo, visando a melhorar os sintomas de hipertensão capilar pulmonar, dada sua maior seletividade de ação sobre o sistema venoso.

Estes estudos possibilitam também caracterizar, com maior clareza, os casos em que a sobrecarga de volume é de grande magnitude, com ou sem hipertensão pulmonar instalada, a porcentagem de disfunção ventricular decorrente à dita sobrecarga, e aquela já correspondente a comprometimento miocárdico irreversível. Essas observações ressaltam, portanto, a utilidade do emprego dessas drogas como método avaliativo dos riscos de uma eventual cirurgia corretiva.

Como outras vantagens no emprego de vasodilatadores em valvopatias com disfunção ainda pouco significativa pode-se destacar o prolongamento desta fase de adaptação, cuja diminuição nos riscos de espera possibilitam aguardar com maior segurança uma melhor oportunidade para correção valvar corrigida, mas que não lograram normalizar suas condições de vida devido ao comprometimento já presente em seu miocárdio. O emprego de drogas vasodilatadoras tem propiciado condições de sobrevivência mais adequadas e por maior período, o que freqüentemente permite sua reintegração à vida cotidiana.

SUMMARY

The action of three vasodilators, i.e., isosorbide dinitrate (ID), prazosine (P) and hydralazine (H) were compared through M-mode echocardiography and functional classification, in 15 patients of both sexes, varying in age between 18 and 56 years (mean 37 years). Four patients had mitral insufficiency (MI) eight patients had aortic insufficiency (AoI), and three had both aortic and mitral insufficiency. All of them presented congestive heart failure which was refractory to treatment. It is known that in these pathologies, volume overload depends on the relation between the degree of valvar dysfunction and the peripheral arterial resistance (PAR). Decrease of left ventricle (LV) and end systolic (ES) volume, and the increase of the ejection fraction (EF) were attributed to the action of P and H probably due to decreased PAR. Decrease of right ventricle volume (RV) by ID is probably due to a decrease of venous return, Clinical improvement was independent of drug use.

It may then be concluded that the use of vasodilator therapy is of some benefit. It decreases regurgitation and postpones the indication of cardiac surgery.

REFERÊNCIAS

1. Chatterjee, K.; Parmley, W. W.; Swan, H. J.; Berman, C.; Forrester, J.; Marcus, H. S. - Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation*, 48: 684, 1973.
2. Cohn, J. N.; Franciosa, J. A. - Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.* 297: 27, 1977.
3. Freis, E. D. - New treatment for congestive heart failure. *Am. Heart J.* 97: 127, 1979.
4. Forrester, J. S.; Da Luz, P. L. - Peripheral vasodilator in the treatment of cardiac failure. *Adv. Cardiol.* 17: 123, 1976
5. Bolen, J. L.; Hallaway, E. R.; ZeZner, J. C.; Harrison, D. C.; Alderman, E. L. - Evolution of left ventricular function in patients with aortic regurgitation using afterload stress. *Circulation*, 53: 132, 1976.
6. Bolen, J. L.; Alderman, E. L. - Hemodynamic consequence of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation*, 53: 879, 1976.
7. Yoran, Ch.; Yellin, E. L.; Becher, R. M.; Gabbay, B.; Frater, R. W. M.; Sonnenblick, E. H. - Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am. J. Cardiol.* 43: 773, 1979.
8. Harshaw, C. W.; Grossman, W.; Munro, A. B.; McLaurin, L. P. - Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of vascular origin. *Ann. Int. Med.* 83: 212, 1975.
9. Franciosa, J. A.; Pierfront, G.; Cohn, J. N. - Hemodynamic improvement after oral hydralazine, in left ventricular failure. *Ann. Intern. Med.* 86: 388, 1977.
10. Braunwald, E. - *Valvular Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, W. B. Saunders, 1980, p. 1112.
11. Massie, B.; Chatterjee, K.; Werner, J.; Greemberg, B.; Hart, R.; Parmley, W. W. - Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *AM. J. Cardiol.* 40: 794, 1977.
12. Awan, N. A.; Miller, R. R.; DeMaria, A. N.; Maxwell, K. S.; Newmann, A.; Mason, D. T. - Efficacy of ambulatory systemic vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory congestive heart failure. *Circulation*, 57: 152, 1978.

13. Awan, N. A.; Miller, R. R.; Mason, D. T. - Comparison of effects of nitroprusside and prazosin on left ventricular function and the peripheral circulation in chronic refractory congestive heart failure. *Circulation*, 57: 152, 1978.
14. Lowenstein, J.; Steele, J. M. - Appraisal and reappraisal of cardiac therapy. *Am. Heart J.* 95: 262, 1978.
15. Benotti, J. R. - Acute aortic insufficiency. In: Dalen, J. E. Alpert, J. S. *Valvular Heart Disease*. 1ª ed. Boston, Little Brown, 1981. p, 259.
16. Selzer, A. - Cardiac valve replacement an unanswered question. *Am. J. Cardiol.* 37: 322, 1978.
17. Parmley, W. W. - Pathophysiology of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 10: 7A, 1985.
18. Greemberg, B.; Massie, B. M.; Brendage, B. M.; Botvinich, E. H.; Parmley, W. W.; Chatterjee, K. - Beneficial effects of hidralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation*, 58: 273, 1978.
19. Parber, P. A. - Prazosin. *J. Maine Med. Ass.* 71: 112, 1980.
20. Abrans, J. - Pharmacology of nitroglycerin and long acting nitrates and their usefulness in the treatment of chronic congestive heart failure. In: Gould, L.; Reddy, C. V. R. - *Vasodilator Therapy for Cardiac Disorder*. New York, Futura, 1979. p. 129.
21. Buchbinder, N.; Ganz, W. - Hemodynamic monitoring: Invasive technique. *Anesthesiology*, 45: 146, 1976.
22. Fener, M. I.; Bradley, S. E.; Wheeler, H. O. - Some effects of nitroglycerin upon the esplanic pulmonary and systemic circulations. *Circulation*, 33: 357, 1966.