

AVALIAÇÃO DO MALEATO DE ENALAPRIL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESQUERDA. ESTUDO MULTICÊNTRICO

MÁRIO F. C. MARANHÃO*, MICHEL BATLOUNI**, FRANCISCO M. ALBANESI F^{***},
ANTÔNIO SILVEIRA SBISSA****, AUGUSTO DE MARCO MARTIN*****

Os efeitos do maleato de enalapril, um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina, de ação prolongada, foram avaliados em 48 pacientes, portadores da insuficiência cardíaca esquerda, grau funcional II a IV da NYHA, apesar do uso adequado de digital e diurético. Eram 28 homens e 20 mulheres, com idades variáveis entre 23 e 80 anos (média = 55). Os casos eram devidos à miocardiopatia dilatada (26), cardiopatia isquêmica (17) e miscelânea (5). De acordo com a classificação da NYHA, 16 pacientes (33,35%) eram classe funcional II; 28 (58,35%) eram classe, II e 4 (8,4%) eram classe IV.

Os pacientes receberam enalapril por 10 semanas, após 2 semanas de "wash-out", em estudo aberto, não comparativo, na dosagem de 10 a 40 mg em uma única tomada diária. Exames clínicos foram realizados a cada 2 semanas e exames laboratoriais, ecocardiograma e exame radiológico do tórax no início

e no final do ensaio. Ao final do ensaio, 38 (78,25%) pacientes incluíam-se na classe II; 9 (18,8%), na classe III e 1 (2,0%) na classe IV. Dos 38 pacientes que finalizaram na classe II, 18 (50,0%) provinham da classe III e 3 (7,95%) da classe IV.

Melhora objetiva do ponto de vista clínico, ecocardiográfico e radiográfico foi observada, especialmente com relação à redução da frequência cardíaca, pressões arteriais, sistólica e diastólica, aumento da fração de ejeção, do encurtamento perceptual e diminuição do índice cardiotorácico. Efeitos colaterais foram moderados e pouco freqüentes.

Concluindo, o maleato de enalapril demonstrou ser um agente eficaz e seguro no manuseio clínico da insuficiência cardíaca esquerda refratária ao tratamento com digitálicos e diuréticos.

Arq. Bras. Cardiol. 50/5:359-362—Maio 1988

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado a utilidade dos bloqueadores da enzima conversora no manuseio da insuficiência cardíaca congestiva, refratária ao tratamento convencional com digitálicos e diuréticos, especialmente em pacientes com níveis elevados de atividade da renina plasmática^{1,2}. A o lado dos efeitos hemodinâmicos benéficos que determinam, tais agentes alteram significativamente os eventos neurohumorais que conferem maior severidade à insuficiência cardíaca. Com o emprego dos bloqueadores da enzima conversora, foi observada significativa melhora da função cardíaca, avaliada pela classificação da New York Heart Association (NYHA)³ e por padrões ecocardiográficos e radiológicos, maior tolerância ao esforço, além de

melhora da qualidade de vida, em pacientes com insuficiência cardíaca^{4,5}.

Com o objetivo de se obterem melhores conhecimentos sobre os efeitos do enalapril no manuseio clínico da insuficiência cardíaca, em nosso meio, foi realizado um ensaio multicêntrico nacional, cujos resultados são apresentados neste trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 48 pacientes portadores de insuficiência cardíaca esquerda, com idades entre 23 e 80 anos (média: 55 anos), 28 do sexo masculino e 20 do feminino. Os pacientes incluídos neste estudo esta-

* Hospital Evangélico de Curitiba e Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Curitiba—PR.

** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo—SP.

*** Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro—RJ.

**** Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis—SC.

***** Hospital de Base de Brasília, Brasília—DF

vam em uso simultâneo de digitálicos e diuréticos e pertenciam às classes 2 a 4 da classificação da NYHA. Adicionalmente, apresentavam aumento do diâmetro transversal do coração, ao exame radiológico. Com relação à etiologia, a insuficiência cardíaca era devida à miocardiopatia dilatada em 26 casos, à cardiopatia isquêmica em 17 casos, e a causas diversas nos cinco restantes. Foram critérios de exclusão: gravidez, lactação, insuficiência cardíaca direita, valvopatia aórtica, doenças pulmonares, hipertensão arterial secundária, angina instável ou infarto do miocárdio recente, neoplasias ou doenças do tecido conectivo, uso de drogas cardiotônicas ou inotrópicas, agentes anti-hipertensivos, outros inibidores da enzima conversora; drogas que atuam na resistência vascular periférica, hipotensão arterial (PAS < 100 mmHg e/ou PAD < 60 mmHg em posição supina ou ereta), sinais de intoxicação digitálica e/ou contra-indicações ao uso de diuréticos ou inibidores da enzima de conversão. Além destas, foram também consideradas contraindicações genéricas, como envolvimento renal ou hepático, aumento da uréia sanguínea igual ou maior que 20%, creatinina sérica acima de 1,5mg%, bilirrubina sérica total acima de 1,1mg%, proteinúria de 24 horas acima de 300 mg, potássio sérico abaixo de 3,5 mEq/l ou acima de 5,4 mEq/l, e história de alergia a inibidores da enzima conversora.

Após duas semanas de “wash-out”, os pacientes selecionados receberam o maleato de enalapril, na dosagem inicial de 10mg/dia em uma única tomada, associado a digitálicos e diuréticos, em estudo aberto, não comparativo, com duração de dez semanas. A posologia era aumentada de 10 mg, a cada duas semanas, até o máximo de 40 mg/dia, caso o paciente não houvesse apresentado melhora significativa das variáveis hemodinâmicas, nem efeitos colaterais importantes. Em 33 pacientes a dose diária foi 10 mg; em 10, 20 mg; em quatro, 30 mg; e em um, 40 mg. A posologia média foi 14,4 mg/dia. As doses de digitálicos e diuréticos foram mantidas inalteradas durante o ensaio.

Exames clínicos foram realizados na admissão e a cada duas semanas. Dentre os dados obtidos, assinalaram-se o peso, a frequência cardíaca, as pressões arteriais sistólica e diastólica, a atividade diária e a classificação funcional dos pacientes. Eletrocardiograma, ecocardiograma (módulo M), RX de tórax e exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de leucócitos, dosagens sanguíneas de uréia, creatinina, bilirrubina, transaminases, sódio, potássio e cloretos, e urina tipo I) foram realizados no início e ao final do ensaio. Dentre os exames complementares, analisaram-se especialmente as variáveis ecocardiográficas (fração de ejeção, encurtamento perceptual, débito cardíaco, diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo), o índice cardiotorácico pelo RX, os exames hematológicos e os relacionados ao estudo da função renal.

Para a análise estatística dos resultados, utilizou-se o teste “t” para dados pareados, adotando-se nível de significância ≤ 0.05 .

RESULTADOS

No início do ensaio, 16 pacientes (33,3%) estavam na classe II, 28 (58,3%) na classe III, quatro (8,4%) na classe IV. Ao final do estudo, 38 pacientes (79,2%) estavam na classe II, nove (18,8%) na III e um (2,0%) na classe IV (tab. I). Dos 38 pacientes que finalizaram na classe II, 19 (50%) provinham da classe II e, três (7,9%) da classe IV.

Outros resultados clínicos estão expressos na tabela II. O peso não apresentou variações significativas. Houve redução significativa na frequência cardíaca média e das pressões arteriais sistólica e diastólica médias.

TABELA I—Classificação funcional (NYHA) de 48 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, antes e após tratamento com enalapril.

Classe Funcional	Pré	Pós
II	16 (33,3%)	38 (79,2%)
III	28 (58,3%)	9 (18,8%)
IV	4 (8,4%)	1 (2,9%)
Total	48(100%)	48 (100%)

TABELA II—Resultados clínicos pré e pós-tratamento com enalapril.

Dados	Pré	Pós	"t"	"p"
Peso	69,1±2,0	69,0±2,0	0,16	NS
Frequência Cardíaca (bpm)	91,0±2,0	79,0±2,0	6,44	<0,01
Pressão Sistólica (mmHg)	137,0±3,0	128,0±2,0	3,99	<0,01
Pressão Diastólica (mmHg)	83,0±1,0	80,0±1,0	3,68	<0,01

TABELA III—Dados ecocardiográficos pré e pós-tratamento com enalapril.

Dados	Pré	Pós	"t"	"p"
Fração de ejeção	0,45±0,03	0,52±0,03	5,06	<0,01
$\Delta\%$	21,0±2,0	24,0±2,0	4,10	<0,01
Débito Cardíaco (l/min)	6,6±0,5	7,0±0,6	0,32	NS
Diâmetro Sistólico (mm)	50,0±2,0	47,0±2,0	2,61	<0,05
Diâmetro Diastólico (mm)	63,0±2,0	62,0±2,0	0,75	NS
Índice Cardiotorácico	0,58±0,01	0,55±0,01	3,9	<0,01

Os resultados ecocardiográficos e radiográficos são apresentados na tabela III. Houve melhora na função ventricular esquerda, como se pode depreender dos aumentos significativos da fração de ejeção e do encurtamento perceptual da fibra e da redução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. O débito cardíaco não variou significativamente. Ao estudo radiográfico, observou-se redução significativa do índice cardiotorácico. Os exames laboratoriais pré e pós-tratamento não apresentaram alterações.

Onze pacientes apresentaram efeitos colaterais, assim distribuídos: tontura, 2; cefaléia, 2; parestesias, 2; reação alérgica, 2; escotomas, 1 e sonolência, 2. Tais efeitos secundários foram de natureza leve, não exigindo interrupção do tratamento. Apenas nos 2 casos de reações alérgicas, necessitou-se reduzir a dose diária.

DISCUSSÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca, resultando em aumento da resistência vascular periférica e retenção de água e sódio, mediadas respectivamente pela angiotensina II e aldosterona^{6,8}. O aumento da resistência vascular periférica concorre para maior redução do débito cardíaco, desenvolvendo um círculo vicioso que agrava a insuficiência cardíaca^{9,10}.

A inibição farmacológica do sistema renina-angiotensina pode ocorrer em diversos pontos ao longo da cadeia hormonal^{11,12}. Esse bloqueio é obtido de modo prático, eficiente e seguro, com a inibição da enzima conversora, a qual impede a transformação da angiotensina I, inativa, na angiotensina II, poderoso vasoconstritor¹³.

As drogas que assim agem, como o captopril e o enalapril, possuem ação vasodilatadora, tanto mais potente quanto maior a sensibilidade das arteríolas à angiotensina, como no leito vascular renal, sendo menor no leito vascular periférico e hepático, o que possibilita a redistribuição do fluxo sanguíneo aos territórios mais nobres. Ademais, tais drogas apresentam outros mecanismos que potencializam sua ação vasodilatadora, como a inibição da degradação da bradicinina e o aumento da produção de determinadas prostaglandinas^{14,15}.

Podemos considerar os bloqueadores da enzima conversora como vasodilatadores de ação balanceada, capazes de aumentar o débito cardíaco e reduzir a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sem aumentar a frequência cardíaca, além de redistribuir o fluxo sanguíneo, de modo a inibir o hiperaldosteronismo secundário e restabelecer a resposta aos diuréticos, nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca^{1,2}.

Entre os efeitos hemodinâmicos favoráveis, incluem-se a redução das resistências vasculares sistêmica e pulmonar, o aumento do índice cardíaco, do

volume sistólico e do trabalho cardíaco, além de melhora da tolerância ao exercício e decréscimo do consumo de oxigênio. Paralelamente, observe-se redução dos níveis de catecolaminas circulantes^{16,17}.

Por outro lado, o enalapril parece reduzir a frequência das arritmias ventriculares, notadamente das extra-sístoles, o que seria explicado tanto pela melhora das condições hemodinâmicas, como pela moderada retenção de potássio e magnésio^{16,18}.

A inibição da enzima conversora tem sido considerada útil no controle da insuficiência cardíaca¹⁶, uma vez que reverse os estados de vasoconstricção periférica e retenção hídrica e de sódio^{4,6,17-19}, os quais contribuem ao agravamento da síndrome e à maior resistência ao tratamento clássico^{4,6,19-22}.

Captopril e, mais recentemente, o maleato de enalapril têm sido amplamente utilizados, em estudos a curto e longo prazo, nos quais foram demonstradas sua eficácia e segurança, em pacientes com insuficiência cardíaca.

A exemplo de outros agentes vasodilatadores, os inibidores da enzima conversora, além da melhora clínica subjetiva, propiciam maior tolerância aos esforços e benefícios adicionais quanto à classe funcional e à consequente melhora da qualidade de vida^{24,27}. Tais agentes, ademais, melhorariam o prognóstico e prolongariam o tempo de sobrevivência, em geral encurtado na insuficiência cardíaca²⁸. Entretanto, séries mais amplas são necessárias para confirmar este último efeito.

Como a forma ativa do enalapril somente ocorre após a passagem da droga pelo fígado, onde é desesterificada, o pico da ação é demorado, cerca de 3 a 4 horas. Esse dado explicaria a baixa incidência de hipotensão severa com o uso do enalapril na insuficiência cardíaca²⁶.

No presente ensaio, observou-se melhora clínica significativa, representada pelo alívio dos sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como também, registrou-se aumento da capacidade funcional e da atividade física diária. Outrossim, verificou-se redução significativa da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica e diastólica.

A análise das variáveis ecocardiográficas demonstrou melhora da função ventricular esquerda, traduzida pelo aumento da fração de ejeção e do encurtamento perceptual, e redução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. Do ponto de vista radiográfico, a melhora traduziu-se por redução do índice cardiotorácico.

A tolerância à droga foi satisfatória e os efeitos colaterais pouco expressivos, não exigindo a interrupção do tratamento em nenhum caso, embora em dois requerendo redução posológica.

Os dados do presente ensaio indicam que o enalapril, em dose diária única de 10 a 40 mg, administrado durante 10 semanas, propicia melhora clínica funcio-

nal de pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, previamente tratados com digitálicos e diuréticos.

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Carmen L. Espíndola, Dikran Armaganjian, Lilian Blume, Manoel A. Burdmann, Miguel Chamma Neto, Raune Rojas, Sandra Abrahão, Tamer Seixas, Totila Glitz e Vera Márcia L. Gimenez, pela cooperação na realização deste trabalho.

SUMMARY

The effects of enalapril maleate, a potent prolonged action angiotensin converting enzyme inhibitor, were evaluated in 48 patients with diagnosis of left heart failure, II to IV degrees of NYHA in adequate therapy with digitalis and diuretics. Twenty-eight men and 20 women, with ages ranging between 23 and 80 years (mean = 55y). Twenty-six cases of dilated cardiomyopathy, 17 ischemic cardiomyopathy and five of miscellaneous. In accordance to the NYHA classification, 16 patients (33.35%) were degree II; 28 (58.35%) were degree III and four (8.4%) were degree IV.

The patients were given enalapril maleate for ten weeks, after a two weeks' wash-gut period, in an open, non-comparative study, in a single daily dosage ranging from 10 to 40 mg. Clinical evaluations were performed every two weeks and laboratorial, echocardiographic and radiographic evaluations at the beginning and after the end of the assay.

At the end of the treatment, 38 patients (78.25%) were degree II, nine (18.8%) degree III and only one (2.0%) degree IV. From the 38 patients degree II, 18 (50%) had switched from degree III and three (7.95%) from degree IV.

Objective clinical, echocardiographic, and radiographic improvement was observed, specially as regards reduction in heart rate, systolic and diastolic blood pressure, enlargement of ejection fraction and perceptual shortening and decrease of cardiotoracic index. Side effects were mild and not frequent.

We conclude that enalapril maleate has shown to be an effective and safe agent in the treatment of the digitalis and diuretics refractory left heart failure.

REFERÊNCIAS

- Ramires, J. A.—Enalapril: Novo inibidor do sistema renina angiotensina. Rev. Bras. Clin. Terap. 14: 14, 1987.
- Gomez, H. J.; Cirillo, V. J.; Jones, K. H.—The clinical pharmacologic of enalapril. J. Hypert 1 (Suppl. 1): 65, 1983.
- The criteria Committee of the New York Heart Association: "Diseases of the Heart and Blood Vessels (Nomenclature and Criteria for Diagnosis)", 7th ed, Boston, Little, Brown and Company, 1973.
- Cody, R. J.; Covit, A. N.; Schaer, G. L.; Laragh, J. H.—Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure J. Am. Coll Cardiol. 1: 1154, 1983.
- Franciosa, J. A.; Willen, M. M.; Jordan, R. A.—Effects of enalapril a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in a controlled trial in heart failure. J. Am. Coll Cardiol. 5: 101, 1985.
- Chatterjee, K.; Opie, L. H.—Angiotensin converting enzyme inhibitors. In Opie, L. H.: Drugs for the Heart. Grune & Stratton, Inc., Orlando, 1987, p. 148.
- Strobeck, J. E.—Selecting the most suitable vasodilator medication for each patient with failure. Editorial. Heart Failure 1: 55, 1985.
- Parmley, W. W.—Pathophysiology of congestive heart failure: systolic dysfunction. Heart Failure, 1: 61, 1985.
- Nogueira, C. A. T.—A terapêutica na insuficiência cardíaca. Rev. Bras. Clin. Terap. 14: 17, 1985.
- Maranhão, M. F. C.—Como diagnosticar e tratar: insuficiência cardíaca congestiva. Rev. Bras. Med. 41: 11, 1984.
- Dzau, V. J.; Colucci, W. S.; Hollemberg, N. K.; Williams, G. H.—Relation to renin-angiotensin aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation 63: 645, 1981.
- Robertson, J. I. S.—ACE inhibition: a developing therapeutic concept. ACE Report 1: 1, 1983.
- Maranhão, M. F. C.—Bloqueadores angiotensínicos—Rev. Bras. Clin. Terap. 13: 65, 1984.
- Chatterjee, K.; Viqerat, C. E.; Daly, P.—Neurohumoral abnormalities in heart failure—Heart Failure 1: 69, 1985.
- Johnston, C. I.—Are Kinins important in the hypotensive effect of converting enzyme inhibitors?—ACE Report 5: 1, 1984.
- Cleland, J. G. F.; Dargie, H. J.; Ball, S. G.; Gillen, G.; Hodsman, G. P.; Morton, J. J.; East, B. W.; Robertson, I.; Ford, I.; Robertson, J. I. S.—Effects of enalapril in heart failure: a double-blind study of effects on exercise performance, renal function, and metabolic state. Br Heart J 54: 305, 1985.
- Wester, M. W. I.; Fitzpatrick, M. A.; Hamilton, E. J.; Nicholls, M. G.; Ikram, H.; Espiner, E. A.; Wells, J. E.—Effects of Enalapril on clinical status, biochemistry, exercise performance and hemodynamics in heart failure—Drugs 30 (Suppl. 1): 74, 1985.
- Nichols, M. G.—Arrhythmias in heart failure: effects of ACE inhibitors. ACE Report 22: 1, 1985.
- Swedberg, K.—Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 316: 1429, 1987.
- Dicarlo, L.; Chatterjee, K.; Parmley, W. W.; Swedberg, K.; Atherton, B.; Curran, D.; Cucci, M.—Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: acute and chronic hemodynamic evaluation J. Am. Coll Cardiol. 2: 865, 1983.
- Cody, R. J.—Hemodynamic responses to specific renin angiotensin inhibitors in hypertension and congestive heart failure. A review. Drugs, 28: 144, 1984.
- Cody, R. J.—Clinical and hemodynamic experience with enalapril in congestive heart failure—Am. J. Cardiol. 55 (Suppl. 2): 36A, 1985.
- The Captopril multicenter research group I: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response. Am. Heart J., 110: 439, 1985.
- Callender, J. S.—Quality of life in hypertension treatment—ACE Report 33: 1, 1986.
- Farchtein, I. Roque, A. F.; Cardoso, C.; Toledo Jr., F.—Enalapril no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva severa. Estudo duplo cego, controlado com placebo. Arq. Bras. Cardiol. 47: 119, 1986.
- Maranhão, M. F. C.; Batlouni, M.; Albanese Fc, F. M.; Sbissa, A.; Martins, A.; Seixas, T.; Abrahão, S.; Burdmann, E.; Espíndola, C. L.; Rojas, R.; Glitz, T.; Chamma, M.; Blume, L.—Avaliação do Enalapril na insuficiência cardíaca congestiva: estudo multicêntrico. Arq. Bras. Cardiol. 47: (Suppl. 1)142, 1986.
- Maranhão, M. F. C.; Batlouni, M.; Albanese F°, F. M.; Sbissa, A.; Martins, A.; Seixas, T.; Abrahão, S.; Burdmann, E.; Espíndola, C. L.; Rojas, R.; Glitz, T.; Chamma, M.; Blume, L.—Evaluation of enalapril in patients with chronic congestive heart failure: a multicenter study. Abstract—11th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Heidelberg, 1986. p. 249.
- Julian, D. G.—The prognosis of cardiac failure—ACE Report 19: 1, 1985.