

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ASPECTOS ATUAIS DA TERAPÊUTICA

DOMINGOS VITOLA*, ROGER COSTA**, RUBEM RODRIGUES***

Apesar de constituir uma entidade com a qual nos deparamos freqüentemente na prática clínica, a insuficiência cardíaca (IC) não é de fácil conceituação e os livros-texto de cardiologia^{1,2}, comumente se esquivam em defini-la. Em nosso conceito, a caracterização mais fiel do quadro de IC permanece sendo a elaborada por Mason³ em 1976: "Situação anormal na qual o desempenho cardíaco perturbado é primariamente responsável pela incapacidade do coração em bombear sangue, num regime adequado às necessidades metabólicas sistêmicas, em repouso e durante a atividade normal".

A incidência dessa síndrome vem aumentando com o passar do tempo e tal fato, ao contrário de espalhar uma incapacidade dos avanços terapêuticos recentes em preveni-la, representa exatamente o oposto, já que decorre do prolongamento da sobrevida de pacientes cardiopatas com a utilização de novas modalidades terapêuticas, especialmente daqueles recuperados de infarto agudo do miocárdio⁴. Muitos avanços foram feitos não só no tratamento da IC, mas também no entendimento de sua fisiopatologia, na qual as alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo passaram também a ser valorizadas e contribuíram para melhor abordagem terapêutica. Alterações da função diastólica ocorrem especialmente em pacientes idosos, cardiopatas isquêmicos e hipertensos. Quando, nesses casos, há preservação da função sistólica, o que não é incomum, o uso de drogas inotrópicas positivas, como o digital, não estaria indicado, sendo que elas poderiam teoricamente até piorar a condição hemodinâmica desses pacientes.

As alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo podem ser determinadas pela ecocardiografia unidimensional, através da detecção de uma onda "a" proeminente. Interessante, neste contexto, assinalar que a hipertrofia ventricular esquerda observada em atletas de potência não se acompanha de disfunção diastólica, indicando que outros fatores devam influir na disfunção diastólica patológica, conforme recentemente demonstrado por Ribeiro e col⁵.

O prognóstico dos pacientes com manifestações clínicas de IC é mau, principalmente nos pacientes por-

tadores de cardiopatia isquêmica⁶, nos quais a mortalidade durante o primeiro ano pode chegar a 82%. Apenas 2 estudos^{7,8} conseguiram até o momento demonstrar uma redução na mortalidade a longo prazo de pacientes com insuficiência cardíaca. O estudo do Veterans Administration⁷, duplo-cego, randomizado, comparou a administração de placebo, prazosin (média de 20 mg/dia) e a associação de hidralazina (média de 300 mg/dia) com dinitrato de isossorbitol oral (média de 160 mg/dia). Contudo, a necessidade da administração de doses elevadas dos medicamentos fez com que, após 6 meses de tratamento, apenas 50% dos pacientes no grupo de prazosin e de 46% no grupo da associação hidralazina e isossorbida estivessem usando as doses máximas preconizadas das drogas, em decorrência dos efeitos adversos. O relato de enalapril², empregando doses de 2,5 a 40 mg/dia (média de 18,4 mg/dia), mostrou uma redução de 27% na mortalidade ($p = 0,003$) em relação ao placebo. Estes autores observaram também melhora significativa na tolerância ao esforço, com redução da área cardíaca e diminuição da necessidade de outras drogas para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Em relação ao **digital, a droga** de ação cardiovascular mais antiga⁹, além de não ter sido demonstrada redução da mortalidade cardiovascular no tratamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca, seu emprego vem sendo contestado por vários autores¹⁰, os resultados de alguns estudos^{11,12} indicaram que a substituição do digital por placebo não alterou a situação clínica na média dos casos estudados com insuficiência cardíaca e que essa droga poderia até aumentar a mortalidade, especialmente em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica^{13,14}. Parece-nos que uma explicação plausível para essas controvérsias com o uso do digital decorre do fato dele ser o "placebo" de ação cardiovascular mais prescrito em nosso meio e, com certa freqüência, vemos indivíduos com dispnéia "suspirosa" serem medicados com digital. Muitos pacientes com disfunção ventricular esquerda predominantemente diastólica (pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, idosos e hipertensos)^{11,12}, sem comprometimento significativo da

Trabalho realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul Fundação Universitária de Cardiologia.

* Médico Cardiologista de Tempo Integral do IC/FUC

** Médico Cardiologista ex-residente do IC/FUC

*** Diretor-Presidente da Fundação Universitária de Cardiologia

função sistólica e sem cardiomegalia¹⁵, mostram pouco benefício com o uso do digital. Acrescido a esses fatos, está o risco próprio da droga, a qual possui um índice terapêutico estreito (nível terapêutico/nível tóxico)¹², fazendo com o que esteja exposto à possibilidade de sérios parefeitos, muitas vezes fatais, em qualquer situação que altere a biodisponibilidade desse medicamento. Cremos que o digital permanece sendo muito importante no manejo dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, desde que utilizado com os devidos cuidados, principalmente nos portadores de cardiopatia isquêmica (mais vulneráveis ao desencadeamento de arritmias), e nos casos com nítida cardiomegalia.

Dentre os vasodilatadores, os **nitratos** foram introduzidos há cerca de 15 anos no tratamento da insuficiência cardíaca¹⁴, abrindo uma nova perspectiva no manejo dessa síndrome¹⁷. Agem predominantemente em território venoso, apresentando maior efeito quando utilizados por via endovenosa¹⁸. Nas doses preconizadas, têm se mostrado ineficazes nas apresentações de absorção cutânea¹⁹, mas por via oral, o dinitrato de isossorbitol, na dose de 20 a 40 mg de 6 em 6 horas, leva a acentuada redução da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sem alteração aguda na tolerância ao esforço, a qual melhora a longo prazo²⁰. A combinação desse agente com a hidralazina, como exposto previamente, pode levar à redução da mortalidade⁷.

A **hidralazina**, cuja ação é arteriolar, diminui a resistência vascular periférica, aumentando o débito cardíaco, com pequena modificação na pressão arterial e frequência cardíaca, e sem melhora da tolerância ao esforço²¹. Sua atividade é mais nítida em pacientes portadores de insuficiência aórtica e/ou mitral²², mas requer doses altas (200 a 400 mg/dia) para o benefício máximo e acima de 200 mg/dia pode produzir uma síndrome "lupus-like"²². Outro efeito adverso frequente da droga é a retenção hídrica, necessitando de aumento do diurético ou associação de espironolactona²³.

Combinando um efeito dilatador arteriolar e venular, que seria o ideal, o **prazosin** surgiu com uma grande opção terapêutica, não tendo contudo, mostrado, efeito hemodinâmico apreciável e nem melhora da tolerância ao esforço nos estudos efetuados^{24,25}.

A situação do **minoxidil**, um potente vasodilatador é semelhante, embora de ação predominantemente arterial e não provocando a indução de taquifilaxia²⁶, tendo seu uso sido virtualmente reservado para uns poucos casos de pacientes nefropatas com hipertensão refratária, devido à alta incidência de parefeitos²⁷.

Os **bloqueadores dos canais de cálcio** têm sido preconizados por certos autores para o tratamento da IC²⁸. Contudo, parece-nos menos lógico escolher uma droga que, embora tendo acentuado efeito vasodilatador, apresenta algum efeito inotrópico negativo²⁹, ação não observada no grupo dos vasodilatadores convencionais, que produzem maior aumento do débito cardíaco em relação aos bloqueadores dos canais

de cálcio. Este grupo, especialmente a nifedipina, poderia ser útil em pacientes com angina de peito associada. Especula-se que essa classe de medicamentos poderia prevenir a progressão de certas formas de IC. São aguardados os resultados dos estudos com derivados dihidropiridínicos mais recentes, com menor efeito inotrópico negativo, os quais seriam, portanto, mais adequados para o tratamento da IC³⁰.

A introdução dos **inibidores da enzima de conversão** no tratamento da IC representou um grande avanço³¹, apesar da alta incidência inicial dos efeitos adversos, provavelmente decorrente de sua utilização em altas doses e em pacientes potencialmente mais graves³². Nesse grupo de drogas, o captopril e o enalapril têm se mostrado muito efetivos, bloqueando a cadeia final da ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona, mecanismo este altamente participativo no quadro de IC³³. Além disso, essas drogas também promovem a síntese de cininas e de prostaglandinas com efeito vasodilatador, especialmente intra-renal³⁴. Os efeitos hemodinâmicos máximos do captopril são obtidos com doses de 25 mg de 8 em 8 horas ou de 50 mg de 12 em 12 horas, levando a acentuada diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, com moderado aumento do débito cardíaco³⁵, melhora da tolerância ao esforço e sensação de bem estar³⁶. Recomenda-se iniciar com dose baixa (6,25 mg), a fim de evitar a hipotensão da primeira dose³⁷, aumentando gradualmente conforme a resposta terapêutica. Os efeitos hemodinâmicos do enalapril são semelhantes e a melhora hemodinâmica é dose dependente, com posologia de 2,5 a 40 mg/dia por via oral, doses utilizadas no estudo que mostrou redução da mortalidade a longo prazo⁹. Pode ser usada em uma administração diária ou de 12 em 12 horas, atingindo pico de ação em 2 horas e mantendo níveis terapêuticos durante 12 horas³⁸. A possibilidade de iniciar o tratamento com dose baixa de enalapril só há pouco tornou-se real em nosso meio, sendo recente o lançamento da apresentação de comprimidos de 5 mg. A ausência do grupo sulfidril na molécula do enalapril parece resultar, segundo alguns autores³⁹, em menor incidência de parefeitos decorrentes desse radical (disgeusia, lesões mucocutâneas, proteinúria, glomerulopatia membranosa e neutropenia).

O uso dos inibidores da enzima de conversão pode também provocar hipotensão, deteriorização da função renal (pela diminuição da pressão arterial e pela perda da constrição arteriolar eferente compensatória), hipercalemia e hiponatremia, sendo este pouco valorizado na literatura. Observamos 2 casos de importante hiponatremia com uso de captopril em pacientes portadores de IC refratária, na ausência de hemodiluição, que reverteu com a suspensão da droga⁴⁰. A troca do captopril pelo enalapril levou também à redução do sódio sérico, motivando a interrupção, de sua administração. Segundo Nicholls e col⁴¹ a terapêutica com captopril pode levar a uma redução do sódio sérico de até 7 mEq/l, sendo, até o momento, os casos relatados de hiponatremia severa decorren-

tes de hemodiluição, provavelmente relacionada a um efeito paradoxal do captopril em estimular a sede⁴¹. Em nossa experiência, o comportamento do potássio sérico tem mostrado, no contexto global do esquema terapêutico, tendência a baixar, obrigando-nos usualmente a repor potássio por via oral ou ao uso concomitante de um agente retentor de potássio.

Os derivados da biperidina, amrinone e milrinone, agentes com atividade inotrópica positiva e ação vasodilatadora, seriam teoricamente as drogas ideais para o tratamento da IC. Contudo, a **amrinone**, quando utilizada oralmente, mostrou alta incidência de parefeitos a longo prazo (angina de peito, arritmia, náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, diarréia, trombocitopenia, poliserosite, alterações de provas hepáticas, esplenomegalia, infiltrado pulmonar, etc.)⁴², ficando seu uso reservado por via endovenosa, através da qual tem mostrado bons resultados no tratamento da IC⁴⁴, inclusive em nossa experiência. A **milrinone** vem sendo utilizada por via oral e endovenosa, não tendo sido observados parefeitos significativos por nós e na literatura, com excelentes resultados no tratamento da IC⁴⁴. O mecanismo de ação desse grupo de drogas não está ainda totalmente elucidado, atuando provavelmente na inibição da fosfodiesterase, com aumento do AMPc e do cálcio intracelular. Há igualmente a possibilidade de agir também através da modificação da disponibilidade do cálcio⁴⁵. Atualmente, especula-se que a estimulação inotrópica positiva prolongada poderia levar ao agravamento de arritmias e deterioração acelerada da IC, aumentando a mortalidade⁴⁶.

Em conclusão, podemos dizer que a abordagem terapêutica e os resultados do tratamento sintomático da insuficiência cardíaca evoluíram muito nos últimos anos, sendo ainda, contudo, incipientes as evidências de uma modificação significativa no prognóstico a longo prazo dos pacientes portadores dessa síndrome, especialmente quando ela é decorrente de cardiopatia isquêmica.

REFERÊNCIAS

- Span JF, Hurst JW—The recognition and management of heart failure- In: Hurst JW ed. *The Heart- 6th ed.* New York: McGraw-Hill Book Company. 1986. p.20.
- Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: ed. *Heart Disease- 2th ed-* Philadelphia: W-B. Saunders Company. 1984. p.3.
- Mason DT—Introduction to recent advances in pathogenesis and management of congestive heart failure. In: ed. *Congestive Heart Failure. Mechanisms Evaluation and Treatment.* 1th ed. New York: New York Medical Books, 1976. p.1.
- Packer M—Prolonging life in patients with congestive heart failure: the next frontier. *Circulation*, 75 (Suppl. IV): 1,1987.
- Ribeiro JP, Monsalvete E, Alvarado A, Azevedo DF—Hipertrofia ventricular e disfunção diastólica: relação de causa e efeito? *Arq Bras Cardiol*, 51 (Supl. 1): 37,1988.
- Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN—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.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA et al—Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med.* 314: 1547, 1986.
- The consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative north scandinavian Enalapril survival study. *N Engl J Med.* 316: 1429, 1987.
- Opie LH—Digitalis and sympathomimetic stimulants. *Lancet*, 1 (8174): 912, 1980.
- Mulrow CD, Feussner JR, Velez R—Reevaluation of digitalis efficacy. New light on an old leaf. *Ann Intern Med.* 101: 113, 1984.
- Dall JLC—Maintenance digoxin in elderly patients- *Br Med J.* 2: 705, 1970.
- Hull SM, Mackintosh A—Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet*, 2 (8047): 1054,1977.
- Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Merab JP, Ferrick KJ— Effect of digitalis treatment on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 55: 623,1985.
- Muller JE, Turi ZG, Stone PH et al—Digoxin therapy and mortality myocardial infarction. *N Engl J Med.* 314: 265,1986.
- Soufer R, Wohlgeleitner D, Vita NA—Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 55: 1032, 1985.
- Gold HK, Leinbach RC, Sanders CA—Use of sublingual nitroglycerin congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation*, 46: 839,1972.
- Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Jose E, Fabie A—Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 50: 1020,1974.
- Packer M—New perspectives on therapeutic application of nitrates as vasodilator agents for severe chronic heart failure. *Am J Med*, 74 (Suppl. 6B): 61, 1983.
- Rajer S, Demma FG, Goldberg LI—Sustained beneficial hemodynamic responses to large doses of transdermal nitroglycerin in congestive heart failure, and comparison with intravenous nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 54:120, 1984.
- Cohn JN—Nitrates for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 56: 19a, 1985.
- Franciosa JA, Weber KT, Levine TB—Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am Heart J*, 104 (3): 587, 1982.
- Greenberg BH, Brundage BH, Botvinick EH, Parmley WW, Charterjee K—Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation*, 58: 273, 1978.
- Charterjee K, Massie B, Rubin S, Gelberg H, Brundage BH, Ports TA—Long term out-patient vasodilator therapy of congestive heart failure. *Am J Med*, 65: 134, 1978.
- Markham RV Jr, Corbett JR, Gilmore A, Pettinger WA, Firth BG—Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: a 6 month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiol*, 51: 1346, 1983.
- Reifart N, Nadj M, Kaltenbach M, Bussmann WD— Symptomatic and haemodynamic effects of prazosin in chronic congestive heart failure in a randomized double blind trial over one year. *J Am Coll Cardiol*, 5: 461,1985.
- McKay CR, Chatterjee K, Ports TA, Holly AN, Parmley WW— Minoxidil therapy in chronic congestive heart failure: acute plus long-term hemodynamic and clinical study- *Am Heart J*, 104: 575, 1982.
- Aquino HC, Dutra OP, Vitola D, Bittar AE, Rodrigues R—Treatment of severe arterial hypertension with Minoxidil: efficacy vs. complications. In: *The American Society of Nephrology 16th Annual Meeting (Washington):* 59a, 1983. (abstract).
- Prida XE, Kubo SH, Laragh JH, Cody RJ—Evaluation of calcium-mediated vasoconstriction in chronic congestive heart failure. *Am J Med*, 75 (5): 795,1983.
- Elkayam V, Weber L, McKay C, Rahimtoola S—Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 56: 560, 1985.
- Cody RJ—Use of invasive ergometric exercise to assess the hemodynamic response to nicardipine. *Am J Cardiol*, 59: 20J, 1987.
- Davis R, Ribner HS, Keug E, Sonnenblick EH, Lejmte TH— Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, and

- oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med.* 301: 117, 1979.
32. Schneeweiss A—Captopril. In: (ed.) *Drug Therapy in Cardiovascular Diseases.* Philadelphia: Lea Febinger, cap. 18, 1986, p. 142.
 33. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN—Activity of the sympathetic nervous system and reninangiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol,* 49: 1659, 1982.
 34. Ader R, Chatterjee K, Ports T, Brundage B, Hiramatsu B, Parmley WW—Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin converting enzyme inhibitor. *Circulation,* 61: 931, 1980.
 35. Chatterjee K, Rouleau JL, Parmley WW—Haemodynamic and myocardial metabolic effects of captopril in chronic heart failure. *Br Heart J.* 47: 233, 1982.
 36. Captopril Multicenter Research Group—A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 2: 755, 1983.
 37. Sharpe DN, Coxon RJ, Douglas JE, Long B—Low-dose captopril in chronic heart failure: acute haemodynamic effects and long-term treatment. *Lancet,* 2: 1154, 1980.
 38. Schneeweiss A—Enalapril. In: (ed.) *Drug Therapy in Cardiovascular Disease.* Philadelphia: Lea Febinger, 1986. p. 19. 161.
 39. Irvin JD, Viau JM—Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am J Med.* 81 (Suppl. 4c): 46, 1986.
 40. Vitola D, Bittar AE, Junges F, Santos AA, Rodrigues R—Hiponatremia induzida por captopril em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Relato de dois casos. *Arq Bras Cardiol,* 51: 463, 1988.
 41. Nicholls MG, Espine EA, Ikram H, Maslowski AH—Hyponatremia in congestive heart failure during treatment with captopril. *Br Med J.* 281: 909, 1980.
 42. Al-Mufti HI, Arieff AI—Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurologic damage. *Am J Med.* 79: 769, 1985.
 43. Leier CV, Dalpiaz K, Huss P, Hermiller JB, Magorien RD, Bashore TM, Unferth DV—Amrinone therapy for congestive heart failure in out patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol,* 52: 304, 1983.
 44. Treadway G—Clinical safety of intravenous amrinone. A review. *Am J Cardiol,* 56: 39B, 1985.
 45. Baim DS, McDowell AV, Chernilles J, Monrad ES, Parker JA, Edelson J, Braunwald E, Grossman W—Evaluation of a new bipyridine inotropic agent—milrinone—in patient with severe congestive heart failure. *N. Engl J Med.* 309: 748, 1983.
 46. Alousi AA, Canter JM, Montenegro MJ, Fort DJ, Ferrari RA—Cardiotonic activity of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine on the normal and failing heart of experimental animals *J Cardiovasc Pharmacol,* 5: 792, 1983.
 47. Paeker M, Medina N, Yushak M—Hemodynamic and clinical limitation of long-term inotropic therapy with amrinone in patients with severe chronic heart failure. *Circulation,* 70: 1038, 1984.