

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CELSO AMODEO
São Paulo—SP

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é síndrome que basicamente apresenta alterações em nível neuro-humoral, hemodinâmico e bioquímico. Dentre as neuro-humorais mais importantemente envolvidas na síndrome da ICC estão os aumentos da atividade do simpático, da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da produção de hormônio natriurético atrial, da produção de vasopressina e de prostaglandinas.

As modificações neuro-humorais acarretam, juntamente com outras alterações, variações hemodinâmicas que se caracterizam principalmente por aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, queda da fração de ejeção, redução do débito cardíaco, aumento da resistência periférica total e, em muitos casos, hipertrofia ventricular esquerda; esta pode ser caracterizada por maior massa, pela dilatação das câmaras cardíacas, ou por ambas.

Estas modificações hemodinâmicas, principalmente a queda do débito, acarretam respostas reflexas nos diferentes territórios do organismo. Resultam maior retenção de água e sal, hiponatremia, na realidade mais de caráter dilucional, e também fator estimulador do sistema hormonal renina-angiotensina; na ICC observe-se, ainda diminuição da liberação de insulina, maior mobilização de uratos e queda da fosfocreatinina muscular.

As alterações neuro-humorais e hemodinâmicas em conjunto constituem as básicas observadas na ICC. Do ponto de vista de terapêutica já se tornou mais ou menos clássica a aplicação dos inibidores da enzima conversora como opção inicial ou coadjuvante de diuréticos e digital no tratamento da ICC.

Mulrow e col² revisaram 28 estudos sobre efeitos de vasodilatadores como inibidores da enzima de conversão (lisinopril, enalapril e captopril), hidralazina, nitratos e alfa-antagonistas, envolvendo 1900 pacientes com ICC de duração de um a 24 meses. Observou-se que todos os vasodilatadores, exceto a hidralazina, melhoraram a função cardíaca. A hidralazina foi analisada isoladamente. Sabemos que tendo uma ação vasodilatadora direta, tam-

bém determina taquicardia reflexa, o que segundo autores, poderia explicar a ausência de melhora de função cardíaca, pelo maior consumo de oxigênio. Os autores concluíram que os inibidores de enzima de conversão foram os únicos agentes associados tanto à diminuição da mortalidade, quanto à melhora do desempenho cardíaco. Este comportamento também foi demonstrado com enalapril, através do estudo Consensus, na Escandinávia. O acréscimo do inibidor da enzima conversora provocou redução da mortalidade. Fica, pois evidente a importância do uso destas drogas na ICC.

A enzima conversora (ECA) age na ICC, principalmente na transformação de angiotensina I em angiotensina II. Esta atua ao nível da suprarenal, aumentando a produção de aldosterona, e conseqüente reabsorção de sódio. A angiotensina II tem também ação facilitadora da liberação de catecolaminas pelas terminações nervosas. A ECA é bastante semelhante a uma quinase II que inativa as substâncias do grupo das cininas, transformando-as em peptídeos inativos. Estas cininas têm, principalmente, ação vasodilatadora direta. Ela age também sobre a enzima fosfolipase das membranas celulares, promovendo remoção da concentração intracelular de ácido araquidônico que, por ação da ciclooxygenase, determinaria aumento da produção de prostaglandinas principalmente PG E₂ e I₂. Ambas atuariam produzindo vasodilatação e queda da pressão arterial.

Como foi exposto anteriormente, o sistema adrenérgico está superativado na ICC, bem como o sistema renina-angiotensina e o sistema das prostaglandinas (principalmente intra-renais).

Dessa forma, quando se usa o inibidor de ECA, bloqueiam-se a liberação de catecolaminas, a produção de aldosterona e também a degradação das cininas, tornando-as mais disponíveis para agirem como dilatador diretamente sobre a fosfolipase, fechando-se o ciclo de mecanismos adaptativos ativados pela ICC. Fica claro, assim, o mecanismo de ação dos inibidores da ECA sobre esses sistemas ativados na ICC e, também, na hipertensão arterial.

Os três inibidores da ECA disponíveis para uso na ICC são o captopril, que pertence ao grupo sulfidril, o enalapril e o lisinopril, que pertencem ao grupo carboxil. É interessante ressaltar que o lisinopril é análogo ao enalaprilat, a forma ativa do enalapril. O quadro I relaciona suas diferentes propriedades.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia—SP
Correspondência: Dr. Celso Amodeo. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500—CEP 04012.

Trabalho apresentado no XIII Congresso Interamericano de Cardiologia e XLV Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

QUADRO I—Propriedades dos diferentes inibidores da ECA

Inibidor da ECA	captopril	enalapril	lisinopril
Grupo ligante	sulfidril	carboxil	carboxil
Pró-droga	não	sim	não
Absorção oral	75%	60%	30%
Biodisponibilidade (%)	70	40	25
Início da ação (h)	0,5-1	1-2	2-4
Duração de ação (h)	3-4	12-24	24
Eliminação	renal	renal	renal
Potência (k1)	1,7x10 ⁻⁷	2x10 ⁻¹⁰	1x10 ⁻¹⁰
Ligação a proteínas (%)	30	50	NS
Dose em HA (mg)	25-50 BID TID	10-40 QD BID	20-40 QD
Dose inicial com com diurético concomitante (mg)	6,25 TID	2,5 BID	5 QD
Apresentação (mg)	12,5; 25; 50;100	5; 20	5; 10; 20

ECA = enzima de conversão da angiotensina

HA = hipertensão arterial

QD = uma vez ao dia

TID = três vezes ao dia

BID = duas vezes ao dia

A potência destas drogas pode ser medida de dois modos:

1º) pelo coeficiente de dissociação, tanto menor quanto mais o inibidor fica ligado à enzima; por este critério o lisinopril é a droga mais potente, por apresentar menor coeficiente de dissociação.

2º) pela capacidade do inibidor de enzima em bloquear 50% de substrato. Neste particular o captopril seria o mais potente dos três inibidores da ECA e o lisinopril seria mais do que o enalapril, pois há necessidade de menor quantidade do medicamento para inibir 50% do substrato.

Tanto o captopril como o lisinopril são absorvidos na forma ativa, enquanto que o enalapril necessita de uma primeira passagem hepática transformando-se no enalaprilat, que é de fato a substância ativa. Deles, somente o captopril sofre influência da alimentação na sua absorção.

Outra propriedade importante é a capacidade de ligação protéica. Verifica-se que 30% do captopril, 50% do enalapril e uma insignificante quantidade de lisinopril ligam-se às proteínas plasmáticas. Assim, se o indivíduo estiver tomando, além dessa droga, outra que também tenha capacidade de ligação protéica, poderá haver competição. Por exemplo, a administração de antiinflamatórios não esteróides que também apresentam forte ligação protéica, pode influenciar muito mais a terapêutica com captopril ou enalapril, do que com lisinopril, que não possui esta ligação às proteínas do plasma tão importante.

Em relação à eliminação renal, cerca de 50% do captopril sofre oxidação antes de ser excretado, enquanto que tanto o enalapril quanto o lisinopril são eliminados na forma ativa.

O início da ação do captopril é em torno de uma hora, do enalapril duas horas e do lisinopril duas a quatro horas. O pico de ação é em torno de

90 minutos para o captopril, com duração de ação mais curta, em torno de três a quatro horas (podendo chegar a seis horas); o enalapril apresenta pico de ação em torno de quatro horas e duração de 12 a 24 horas. O lisinopril possui pico de ação em torno de seis horas, com tempo de ação mais prolongado, persistindo por 24 horas, e inclusive, por vezes, podem-se encontrar níveis terapêuticos além de 36 horas.

A respeito de lisinopril em insuficiência cardíaca, trabalhos produzidos por Dickstein³, em 1987 mostraram redução da pressão arterial em caráter dose-dependente. Esse efeito era resultado da queda da resistência periférica total (pós-carga) sem, no entanto, alterar o índice cardíaco significativamente. Segundo o autor, esse fato ocorria devido à diminuição da pré-carga, resultante de venodilatação. Também foi observada diminuição da pressão de capilar pulmonar e melhora da sintomatologia clínica da ICC.

Trabalhos de Lancaster e Todd⁴, em 1988, mostraram que a administração de lisinopril em dose única diária, melhorou os índices de função cardíaca nos pacientes com ICC, em grau maior do que nos pacientes que estavam sob terapia com captopril. Power e col⁵ observaram que pacientes com ICC apresentavam melhor tolerância ao exercício quando tratados com lisinopril, comparados ao grupo tratado com captopril. Cabe uma crítica a esse trabalho pela ausência de grupo controle, porque pacientes submetidos a teste ergométrico podem ter desempenho melhor, numa segunda fase, independente da administração ou não de drogas.

Em relação à capacidade do lisinopril afetar os níveis séricos de digoxina, Vanderburg e col⁶ observaram ausência de interferência.

Outro fato interessante é que lisinopril possui potente efeito anti-adrenérgico principalmente nos indivíduos com ICC e níveis elevados de catecolaminas. Porém, em presença de níveis de catecolaminas não tão altos ou normais, o efeito anti-adrenérgico não se manifestou.

Em relação aos efeitos adversos, eles podem ser classe-específicos. Hipotensão arterial, elevação dos níveis de uréia e de creatinina, piora de função renal em portadores tanto de estenose bilateral de artéria renal quanto de rim único com estenose, hiperpotassemia (especialmente em pacientes com insuficiência renal, ou em uso de diuréticos poupadores de potássio ou de suplementação oral de potássio), tosse e angioedema, são efeitos colaterais classe-específicos que podem se manifestar na terapêutica com inibidores da ECA. Segundo Lancaster e col⁴ efeitos colaterais são observados em 3% dos pacientes submetidos à terapia com lisinopril. Em insuficiência cardíaca, foram mais notados tontura e diarreia. De modo geral, não houve necessidade de interrupção do tratamento.

Em conclusão, os inibidores da ECA mostram-se eficazes no tratamento da ICC nos variados graus. Nesta aplicação, o lisinopril, por suas características farmacocinéticas, pode ser utilizado em dose baixa (apenas uma tomada diária), com boa tolerabilidade.

REFERÊNCIAS

1. Laragh JA—Endocrine mechanisms in Congestive heart failure. Renin, Aldosterone and atrial natriuretic hormone. *Drugs*: 1986; 32 (Suppl 5): 1-12.
2. Mulrow CD, Mulrow SP, Linn WD, Aguilar C, Ramirez G—Relative efficacy of vasodilatory therapy in chronic congestive heart failure: imputations of randomized trials. *J Am Med Assoc*: 1988; 259:3422-6.
3. Dickstein K—Hemodynamic hormonal and pharmacokinetic aspects of treatment with lisinopril in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*: 1987; 9 (Suppl 3): 573-81.
4. Lancaster SG, Todd PA—Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*: 1988; 35:646-69.
5. Power FR et al—A double blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*: 9 (Suppl 3): 882-8.
6. Vandenburg MJ, Kelly JG, Wiseman HT, Mannering D, Long C, Glowr DR—The effect of lisinopril on digoxin pharmacokinetics in patients with congestive heart failure. *Br J clin Pharmacol*: 1988; 25:656-7.