

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DA FISIOPATOLOGIA À TERAPÊUTICA. PARTE II: TERAPÊUTICA

MICHEL BATLOUNI
São Paulo, SP

A abordagem terapêutica clássica da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) estabelece como princípios gerais: 1) melhorar a contratilidade miocárdica (digitálicos e outros agentes inotrópicos); 2) reduzir a congestão visceral, aumentando a excreção de sódio e água (diuréticos) 3) aliviar a pré-carga e a pós-carga (dilatadores venosos e arteriais). Inclui, ainda, medidas gerais não farmacológicas, correção de fatores precipitantes, cardíacos e extracardíacos, e identificação e correção dos fatores causais.

Nas duas últimas décadas, o extraordinário avanço ocorrido nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da ICC colocou em relevo as alterações neurohumorais associadas à disfunção ventricular sistólica e a importância do controle adequado das mesmas, no manuseio da síndrome. Paralelamente, a disfunção ventricular diastólica, isolada ou associada, passou a ser reconhecida e melhor diagnosticada e valorizada. Mais recentemente, têm sido enfatizados, juntamente com os aspectos clínicos, hemodinâmicos e neurohumorais das drogas, os efeitos do tratamento em relação à qualidade de vida e ao prolongamento da sobrevida. Com essas considerações no espírito, o manuseio terapêutico da ICC pode ser esquematizado conforme exposto no quadro II.

QUADRO II - Esquemática do tratamento da insuficiência cardíaca	
1.	Determinar a etiologia e remover a causa.
2.	Eliminar ou corrigir fatores precipitantes.
3.	Avaliar a importância relativa da disfunção diastólica.
4.	Medidas gerais, não farmacológicas.
5.	Digitálicos.
6.	Outros agentes inotrópicos.
7.	Diuréticos.
8.	Vasodilatadores (venosos, arteriais e mistos).
9.	Inibidores da enzima conversora.
10.	Bloqueadores beta-adrenérgicos?
11.	Drogas antiarrítmicas?
12.	Medidas especiais: Circulação assistida, transplante cardíaco.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Correspondência: Michel Batlouni
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dante Pazzanese, 500 – 04012 – São Paulo, SP

Convém assinalar que, mesmo quando a etiologia é conhecida, as características clínicas, hemodinâmicas e fisiopatológicas da ICC podem variar consideravelmente entre diferentes pacientes; e num mesmo paciente em diferentes períodos de tempo, indicando a necessidade de planejamento terapêutico individualizado e dinâmico.

Identificar Etiologia e Remover Causa Subjacente

A identificação da etiologia e a remoção da causa subjacente, quando possível, é a mais importante e desejável medida no tratamento da insuficiência cardíaca. Incluem-se aqui a correção cirúrgica das malformações congênitas e das valvopatias, o tratamento clínico ou cirúrgico da insuficiência coronária, da hipertensão, da endocardite infecciosa.

Quando a isquemia miocárdica é fator importante na precipitação da disfunção ventricular esquerda, a terapêutica medicamentosa antiisquêmica, a angioplastia transluminal coronária e a cirurgia de revascularização miocárdica, podem ser de grande benefício, especialmente se a disfunção ventricular é devida a isquemia miocárdica transitória.

De outra parte, o diagnóstico etiológico correto é importante para o planejamento terapêutico. Assim, por exemplo, se a insuficiência cardíaca é devida a estenose mitral com ritmo sinusal, o efeito dos digitálicos é discutível; quando a insuficiência cardíaca é devida a miocardiopatia hipertrófica ou restritiva, os digitálicos podem ser deletérios.

Eliminar ou Corrigir Fatores Agravantes

Determinadas condições cardíacas e extracardíacas associadas podem precipitar ou agravar a ICC: atividade reumática, endocardite infecciosa, embolismo pulmonar, arritmias cardíacas – taquiarritmias, bradiarritmias, extra-

sístolia ventricular freqüente, bloqueio átrioventricular avançado – , anemia, infecções, tireotoxicose, gestação, estresse físico e emocional, administração excessiva de fluídos, drogas com atividade inotrópica negativa. Especial atenção deve ser dada aos distúrbios eletrolíticos e metabólicos, inerentes à própria síndrome ou iatrogênicos, pelo potencial de interferência com a eficácia terapêutica de determinadas drogas e com a ocorrência de complicações. O reconhecimento e correção de todos esses fatores é fundamental para o êxito do tratamento da insuficiência cardíaca.

Contribuição Relativa da Disfunção Diastólica

Na grande maioria dos casos, a disfunção ventricular sistólica, manifesta por fração de ejeção reduzida, é a causa da insuficiência cardíaca. É provável que muitos pacientes com disfunção sistólica tenham algum grau de disfunção diastólica associada, contribuindo à insuficiência cardíaca. Em alguns casos, a disfunção diastólica pode ser a causa predominante^{63, 64}. É o que ocorre nas cardiomiopatias hipertróficas e restritivas, em algumas doenças infiltrativas, como amiloidose, na pericardite constrictiva e em processos que impeçam o enchimento dos ventrículos e induzam a aumento das pressões atriais, mesmo quando o débito cardíaco é normal.

Na cardiomiopatia hipertrófica, ou estenose subaórtica hipertrófica idiopática, os beta-bloqueadores são eficazes em controlar os sintomas, especificamente dispnéia, angina e síncope, em reduzir o gradiente de pressão intraventricular, tanto em repouso como durante exercício, e em alterar favoravelmente a complacência ventricular⁶⁵⁻⁶⁷. Através de métodos invasivos e não invasivos, demonstrou-se que o propranolol pode melhorar a função ventricular esquerda nessa condição⁶⁷. Os efeitos clínicos e hemodinâmicos benéficos dos beta-bloqueadores na cardiomiopatia hipertrófica resultam provavelmente da inibição da estimulação simpática do coração⁶⁷.

Os bloqueadores dos canais de cálcio constituem alternativa eficaz aos beta-bloqueadores. Na cardiomiopatia hipertrófica, esses agentes provocam melhora do relaxamento, refletido por aumento da velocidade de enchimento, redução da pressão diastólica final e desvio para baixo da curva pressão- volume do ventrículo esquerdo⁶⁸. Ademais, reduzem o gradiente sistólico intraventricular, tanto basal, como provocado; o débito cardíaco permanece inalterado ou aumenta ligeiramente⁶⁹. Tanto betabloqueadores,

como bloqueadores dos canais de cálcio, podem provocar algum grau de regressão da hipertrofia ventricular⁷⁰.

Na hipertensão arterial sistêmica associada a hipertrofia ventricular esquerda significativa, que reduz a complacência e restringe o enchimento ventricular, o tratamento com drogas simpaticolíticas (metildopa, clonidina), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora e, provavelmente, bloqueadores dos canais de cálcio, pode provocar redução na hipertrofia ventricular esquerda e melhorar a disfunção diastólica.

Em pacientes com pericardite constrictiva, o tratamento cirúrgico propicia resultados imediatos na melhora da função diastólica. Na estenose mitral, na qual o problema primário é o enchimento do ventrículo esquerdo, a comissurotomia melhora acentuadamente o quadro de insuficiência cardíaca.

Medidas Gerais Não Farmacológicas

A **diminuição da atividade física e mental e do estresse emocional**, reduzindo o trabalho cardíaco, pode ser de grande benefício no tratamento da ICC.

A magnitude da restrição depende do grau de comprometimento da reserva cardíaca e da classe funcional. Há alguns anos, era prática comum reduzir acentuadamente a atividade física. Atualmente, à semelhança da orientação dirigida aos pacientes com insuficiência coronária, considera-se permissível, e até mesmo desejável, atividade física regular, dentro de limites que não provoquem sintomas. Entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, a restrição da atividade física deve ser rígida, sendo recomendável a hospitalização, para melhor observância do repouso e demais medidas terapêuticas. A duração do repouso depende essencialmente da resposta ao tratamento, ou seja, do desaparecimento dos sintomas e sinais de descompensação cardíaca.

A **restrição da ingestão de sódio**, em geral rigorosa, para o controle da retenção de sódio e água, já representou papel fundamental no manuseio da ICC. Após o advento dos diuréticos orais eficazes e potentes, a restrição sódica tornou-se mais moderada. Nas formas leves de insuficiência cardíaca, a supressão do sal a mesa e de alguns alimentos mais ricos em sódio, reduzindo a ingestão do íon a 1,5-3,0 g/dia, é suficiente. Nas formas mais avançadas de ICC, pode ser necessário restringir ainda mais

a ingestão de sódio – 1,2 a 1,5 g/dia –, o que se consegue evitando o sal no preparo dos alimentos, além das medidas acima. Dietas mais rigorosas raramente são necessárias.

DIGITÁLICOS

Embora utilizados há mais de 200 anos no tratamento da ICC e alvos de acentuadas controvérsias nas duas últimas décadas⁷¹⁻⁷², os digitálicos permanecem como o principal agente inotrópico cardíaco e o mais comumente prescrito.

A propriedade inotrópica positiva dos digitálicos no miocárdio foi demonstrada inicialmente em 1920 por Wiggers e Stimson e confirmada em 1938 por Cattell e Gold⁷³, porém os mecanismos íntimos dessa ação só recentemente foram elucidados⁷¹⁻⁷⁴⁻⁷⁶.

O principal mecanismo de ação pelo qual os digitálicos aumentam a contratilidade miocárdica é a inibição do complexo enzimático de transporte do sarcolema, a Na^+ , K^+ -ATPase dependente de Mg^{++} e ATP. Admite-se que essa enzima seja o receptor para as ações biológicas dos digitálicos⁷⁷. A inibição da enzima diminui o transporte ativo de sódio para fora da célula, aumentando o conteúdo e atividade do sódio intracelular. Esse fenômeno aumenta a troca Na^+/Ca^{++} , com o conseqüente aumento do influxo de cálcio, diminuição do efluxo de cálcio, ou ambos, elevando os níveis intracelulares de cálcio (fig. 6).

Como o cálcio citoplasmático mantém-se em equilíbrio com o cálcio do retículo sarcoplasmático, ocorre aumento do íon nessa estrutura. Conseqüentemente, mais cálcio é liberado do retículo sarcoplasmático durante a excitação elétrica da célula miocárdica, com maior disponibilidade do íon junto à maquinaria contrátil e formação de maior número de pontes entre actina e miosina. Isto resulta em aumento da contratilidade miocárdica, ou seja, da força de contração, tanto do coração insuficiente como normal.

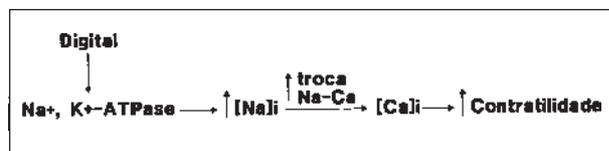


Fig. 6 - Representação esquemática dos mecanismos de ação inotrópica dos digitálicos.

Outros dois mecanismos parecem contribuir à ação inotrópica positiva dos digitálicos: facilitação da entrada de cálcio pelos canais lentos do sarcolema, que se ativam durante a despo-

larização celular, e potencialização direta da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

Evidências experimentais e clínicas recentes indicam que, além de sua conhecida ação inotrópica, os digitálicos exercem também importantes ações autonômicas⁷⁸. A disfunção barorreflexa desempenha papel central na ativação dos sistemas vasoconstrictores na insuficiência cardíaca. O comprometimento dos reflexos barorreceptores e cardiopulmonares não é devido a lesão anatômica dos receptores ou de outras partes do arco reflexo, porém conseqüência de distúrbio funcional, caracterizado por regulação inferior ou menor responsividade, que pode ser parcialmente revertida pelo tratamento¹⁴. Os digitálicos têm uma capacidade especial de aumentar a sensibilidade dos reflexos barorreceptores e cardiopulmonares, através da estimulação direta dos receptores atriais e arteriais e, indiretamente, da melhora da performance cardíaca⁷⁹⁻⁸⁰. O mecanismo dessa ação parece estar relacionado à conhecida inibição da bomba de sódio na membrana dos barorreceptores, tornando-os mais sensíveis aos estímulos fisiológicos. Em conseqüência, os digitálicos inibem reflexamente a atividade nervosa simpática eferente⁸¹, reduzem os níveis plasmáticos de noradrenalina⁸² e a atividade vasoconstritora periférica na ICC. Similarmente, a redução da atividade simpática renal pode melhorar o fluxo sanguíneo renal e facilitar a diurese⁷⁸. Tais efeitos podem contribuir importantemente para a melhora hemodinâmica e clínica induzida pelos digitálicos na ICC.

Efeitos Hemodinâmicos

O efeito inotrópico positivo dos digitálicos no coração intacto reflete-se na curva de função ventricular, a qual é desviada para cima e para a esquerda, de modo que, para qualquer nível de pressão de enchimento, o volume sistólico aumenta. A conseqüência clínica é a redução da pressão diastólica final ventricular e das pressões pulmonares e venosa sistêmica, e aumento do débito cardíaco^{73 88}.

Os estudos experimentais sobre os efeitos dos digitálicos na velocidade de contração em diferentes cargas demonstram desvio da relação força-velocidade, de tal modo que a velocidade de encurtamento do músculo é maior em qualquer nível de carga imposta⁷³. Esses efeitos são similares aos observados com as catecolaminas, porém são dependentes dos depósitos de nora-

drenalina cardíaca, pois ocorrem nos corações denervados ou após bloqueio beta-adrenérgico.

Virtualmente todos os estudos sobre os efeitos hemodinâmicos dos digitálicos, utilizando métodos de avaliação invasivos e não invasivos, demonstram sua atividade inotrópica positiva miocárdica, com melhora da função cardíaca a curto prazo e que permanece durante o tratamento crônico⁷¹⁻⁷²,

Arnold e col⁸³ avaliaram a eficácia da digoxina em pacientes com ICC, classe funcional III e IV e dilatação ventricular esquerda, devida a cardiopatia isquêmica ou cardiomiopatia dilatada. Medidas hemodinâmicas invasivas foram realizadas durante a terapêutica crônica e cerca de seis semanas após a supressão da droga, ou antes quando ocorreu agravamento precoce do quadro clínico. Todos os pacientes evidenciaram deterioração hemodinâmica após supressão da digoxina, refletida por redução do índice de trabalho sistólico e aumento da pressão capilar pulmonar. Essa piora hemodinâmica reverteu-se quando o tratamento foi reinstituído.

Em estudo cego, controlado com placebo e cruzado, abrangendo 20 pacientes com ICC, ritmo sinusal e evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda; Guyat e col⁸⁴ documentaram aumento significativo da velocidade de encurtamento circunferencial e tendência à redução da dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo, após sete semanas de terapêutica com digoxina.

Efeitos Clínicos

Na insuficiência cardíaca associada a fibrilação atrial e outras arritmias supraventriculares, os digitálicos são universalmente reconhecidos como eficazes e constituem droga de primeira escolha. A redução da frequência ventricular, juntamente com o efeito inotrópico positivo, resulta em benefício inquestionável nessas situações.

Entretanto, na insuficiência cardíaca associada a ritmo sinusal, há atualmente considerável controvérsia relacionada ao uso crônico da terapêutica digitálica, mesmo reconhecendo que a atividade inotrópica positiva persiste nessa circunstância. Assim, enquanto alguns prescrevem digitálicos tão logo a insuficiência cardíaca seja diagnosticada, outros a consideram droga de última escolha, reservada aos casos em que diuréticos e vasodilatadores não foram suficientes para controlar adequadamente o quadro clínico^{71, 85, 86}. Alguns cardiologistas utilizam digitá-

licos em qualquer classe funcional de ICC, enquanto outros os reservam a pacientes com cardiomegalia importante e comprometimento acentuado da função ventricular.

A análise crítica dos estudos sobre a eficácia dos digitálicos na ICC associada a ritmo sinusal evidencia que a maioria deles apresentou falha de metodologia, ao comparar opções terapêuticas⁷². O problema fundamental parece residir na seleção inadequada de pacientes e ausência de critérios diagnósticos objetivos, além da heterogeneidade dos critérios de inclusão⁸⁷. Os resultados conflitantes poderiam ser explicados por diferenças nas características básicas das populações estudadas.

Em 1984, Mulrow e col⁸⁸ revisaram 16 estudos, publicados entre 1960 e 1982, planejados para avaliar a eficácia dos digitálicos na ICC associada a ritmo sinusal. Concluíram que somente dois eram duplo-cegos e controlados com placebo e, conseqüentemente, aptos a fornecerem informações imparciais. Em verdade, somente nos últimos 10 anos foram realizadas investigações adequadamente planejadas, para avaliar prospectivamente a eficácia dos digitálicos^{84, 89, 92},

Lee e col⁸⁹, utilizando ensaio duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, e escore baseado em sintomas e sinais clínicos, relataram melhora clínica em 14 de 25 pacientes (56%), durante administração de digoxina. Entretanto, excluídos os pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda normal e aqueles com concentrações de digoxina sérica < 0,5 ng/ml, 14 de 16 pacientes (87,5%), todos com fração de ejeção diminuída e galope ventricular, evidenciaram melhora objetiva com o tratamento. Griffiths e col⁹⁰ demonstraram efeito inotrópico positivo sustentado da digoxina, através de medidas não invasivas da função cardíaca.

Recentemente, Di Bianco e col⁹¹ relataram os resultados de um amplo ensaio clínico destinado a avaliar a eficácia digitálica na tolerância ao exercício, em pacientes com ICC e ritmo sinusal. Cerca de 230 pacientes com ICC moderada a severa (71% classes III e IV) foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos – digoxina, milrinone, ambas as drogas, ou placebo – e acompanhados durante 12 semanas. Digoxina melhorou significativamente a tolerância ao exercício e a média da fração de ejeção ventricular esquerda, em comparação com placebo. Milrinone aumentou a capacidade de exercício discretamente, porém, tanto isoladamente como em associação com digoxina, não evidenciou vantagens em relação à

digoxina somente; administrada com diuréticos, porém não com digoxina, associou-se a nítido aumento da deterioração clínica, após duas e 12 semanas. Ademais, ocorreu aumento significativo da ectopia ventricular com milrinone isoladamente, ou associado a digoxina, em comparação com placebo ou digoxina apenas.

Em pacientes com ICC classe II e III, ritmo sinusal normal e disfunção ventricular sistólica, Sullivan e col⁹² demonstraram que a terapêutica crônica com digoxina se associou a significante melhora da capacidade de exercício.

Em conclusão, os dados disponíveis apoiam o uso dos digitálicos em pacientes com disfunção sistólica e ritmo sinusal, embora os efeitos pareçam mais acentuados à medida que a performance cardíaca se agrave⁹³.

Não obstante, o estreito índice terapêutico/tóxico dos digitálicos suscita importantes questões relacionadas a seu emprego a longo prazo. A relação dose-resposta deve ser continuamente avaliada, especialmente em pacientes idosos, mais propensos à toxicidade digitálica, e em presença de insuficiência renal, pois a digoxina é eliminada primariamente pelos rins. A determinação da concentração sérica da digoxina é útil para a manutenção de nível terapêutico adequado (0,5 a 2,0 ng/ml).

Os efeitos da administração crônica dos digitálicos na sobrevida de pacientes com ICC não são ainda conhecidos. Alguns estudos sugeriram que a mortalidade poderia ser aumentada pela administração de digoxina, especialmente após infarto do miocárdio⁹⁴. Outros estudos em pacientes com cardiopatia isquêmica não confirmaram esse achado⁹⁵. Certamente, os digitálicos não têm indicação na cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva, e em outras causas de disfunção diastólica.

INOTRÓPICOS NAO DIGITÁLICOS

Entre os agentes inotrópicos não digitálicos incluem-se aminas simpaticomiméticas, que exercem seus efeitos estimulando os receptores beta-1 adrenérgicos do miocárdio, outras que estimulam predominantemente os receptores beta-2 e os inibidores da fosfodiesterase (quadro III).

A estimulação dos receptores beta-1 adrenérgicos ativa a adenilato ciclase, através de uma proteína reguladora ou intermediária (Gs), ligada a um nucleotídeo guanínico (GDP/GTP). A adenilato ciclase catalisa a formação do AMPc, a partir do ATP. O AMPc, por sua vez, ativa uma proteína quinase, que fosforila diversas

proteínas, inclusive dos canais lentos de cálcio operados por receptores, aumentando o influxo de cálcio através dos mesmos²¹⁻²³. A elevação da concentração de cálcio intracelular aumenta a contratilidade miocárdica.

QUADRO III - Classificação dos inotrópicos não digitálicos

- Agonistas Beta-1 Completos
Dopamina, Dobutamina (IV)
Idopamina, Fenoldopan (VO)
- Agonistas Beta-1 Parciais
Pirbuterol (b-1 e b-2)
Prenalterol, Xamoterol
- Agonistas Beta-2
Terbutalina e Salbutamol
- Inibidores da Fosfodiesterase
Bipiridinas: Amrinone, Milrinone
Imidalozonas: Enoximone, Piroximone

Agonistas Beta-Adrenérgicos

Dopamina – Dopamina é uma catecolamina endógena, precursor natural imediato da noradrenalina, dotada de propriedade inotrópica positiva e vasodilatadora, em doses apropriadas.

A dopamina estimula a contratilidade miocárdica atuando diretamente nos receptores beta-1 adrenérgicos do miocárdio e, indiretamente, liberando noradrenalina das terminações nervosas simpáticas, a qual por sua vez estimula também os receptores beta-1. A vasodilatação induzida pela dopamina é consequência da ativação de receptores vasculares dopaminérgicos⁷³.

Os efeitos da dopamina na contratilidade miocárdica, resistência vascular e pressão arterial são dose-dependentes^{96,97}. Em doses menores do que 2 ,ug/kg/min, a ação principal é a redução da resistência nos leitos vasculares coronário, mesentérico e renal, aumentando a diurese. Doses de 2 a 5 ,ug/kg/min exercem efeito inotrópico positivo, aumentando a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco, com pequena alteração da frequência cardíaca e, ainda, redução discreta da resistência periférica total. Doses maiores – 5 a 10 ug/kg/min – provocam vasoconstrição de artérias e veias em todos os leitos vasculares, provavelmente em consequência da ativação de receptores serotonina-sensíveis, bem como de receptores alfa-1 adrenérgicos. Tais doses elevam a resistência periférica, a pressão arterial e a frequência cardíaca e o fluxo renal pode diminuir.

Embora a dopamina exerça efeitos hemodinâmicos e renais importantes na ICC, seu emprego é limitado à insuficiência cardíaca aguda e à síndrome de baixo débito, como as associa-

das à depressão miocárdica que ocorre no infarto agudo do miocárdio e após cirurgia cardíaca⁹⁸, ou de forma intermitente, por curtos períodos, na ICC de difícil controle.

Dobutamina – Amina simpaticomimética cardioativa, que estimula receptores alfa e beta-adrenérgicos, com a seguinte ordem de potência: beta-1 > beta-2 > alfa-1 > alfa-2⁹⁹. Não ativa os receptores dopaminérgicos e não induz à liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas. Em contraste com dopamina, dobutamina não é vasodilatador renal. Sua potência é semelhante à do isoproterenol, porém, ao contrário deste, a melhora do volume sistólico e a redução das pressões de enchimento ventricular ocorrem sem alteração significativa da pressão arterial e frequência cardíaca¹⁰⁰.

Administrada a pacientes com ICC, dobutamina resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica, à medida que o débito cardíaco se eleva, de modo que a pressão arterial se mantém relativamente constante.

A maioria dos estudos mostrou efeitos hemodinâmicos favoráveis da dobutamina na insuficiência cardíaca e na síndrome de baixo débito associadas a infarto agudo do miocárdio¹⁰¹, cardiomiopatia dilatada¹⁰² e após cirurgia cardíaca⁹⁸. Entretanto, tais benefícios são limitados à administração por curtos períodos. O tratamento crônico não apresentava evidências de efeito sustentado, além de provavelmente associar-se a aumento da mortalidade¹⁰³.

Outros Beta-Agonistas – Diversos agonistas beta-adrenérgicos, ativos por via oral, foram submetidos a investigações no tratamento da ICC, nos últimos anos, porém nenhum deles foi ainda aprovado para uso clínico.

Ensaio com **pirbuterol, prenalterol, terbutalina e salbutamol** mostraram efeitos hemodinâmicos favoráveis na ICC, devido a suas ações inotrópica positiva e/ou vasodilatadora⁷³. Entretanto, tais benefícios são limitados pelo desenvolvimento de tolerância e de atividade ectópica ventricular.

Recentemente, tem sido alvo de grande interesse o xamoterol um beta-agonista parcial, que atua como beta-bloqueador em pacientes com tônus simpático elevado, porém, sem bloquear completamente a estimulação simpática¹⁰⁴. Assim, em pacientes com insuficiência cardíaca leve, essa droga funciona como beta-agonista fraco em repouso, prevenindo contudo os efeitos adrenérgicos excessivos durante o estresse ou exercício. Xamoterol mostrou-se eficaz em paci-

entes com insuficiência cardíaca leve, muitos dos quais tinham cardiopatia isquêmica¹⁰⁵.

Inibidores da Fosfodiesterase

Os agentes deste grupo são potentes inotrópicos positivos e vasodilatadores. Atuam inibindo a fosfodiesterase, enzima da membrana celular que provoca degradação do AMP cíclico¹⁰⁶. A inibição da fosfodiesterase induz a aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico, responsável por ambas as ações, inotrópica e vasodilatadora. Como ocorre com outros agentes inotrópicos positivos, o aumento do influxo de cálcio nas células miocárdicas parece ser a via final de ação. Essas drogas não inibem a Na⁺, K⁺ATPase, nem atuam em receptores adrenérgicos.

Os inibidores da fosfodiesterase investigados no tratamento da ICC pertencem ao grupo químico das biperidinas – amrinone e milrinone – e das imidazolonas – enoximone e piroximone.

Amrinone – Em pacientes com ICC, amrinone provoca aumento dose-dependente do débito cardíaco, redução das pressões atriais e de enchimento do coração e da resistência vascular sistêmica. Administrada por via intravenosa (5-10 ug/kg/min) amrinone mostrou-se útil no tratamento da ICC refratária à associação de digitálicos, diuréticos e vasodilatadores¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Embora se observe melhora hemodinâmica e sintomática, inclusive na capacidade de exercício, a curto prazo, os dados disponíveis sobre a eficácia a longo prazo são consistentes em mostrar pequeno ou nulo benefício e provável aumento da mortalidade¹⁰⁹⁻¹⁰¹. Devido à elevada incidência de efeitos colaterais, a preparação oral foi retirada.

Milrinone – Exibe, por via intravenosa, efeitos farmacológicos e hemodinâmicos similares aos da amrinone, porém é cerca de 15 a 20 vezes mais potente em relação à dose e a duração da ação é relativamente mais curta¹¹¹.

Em contraste com amrinone, é bem tolerada por via oral. Exerce efeitos benéficos em pacientes com ICC refratária, os quais inicialmente apresentam melhora clínica, aumento da captação máxima de oxigênio e da capacidade de exercício¹¹², por vezes sustentada¹¹³. Contudo, a administração crônica não parece exercer efeitos favoráveis no quadro clínico, nem na sobrevida dos pacientes⁹¹.

Enoximone e piroximone – Apresentam mecanismos de ação e perfil farmacológico e he-

modinâmico similares aos das biperidinas. Igualmente, melhoram as manifestações clínicas de ICC, a curto prazo, porém, não há evidência de efeitos benéficos no tratamento crônico¹⁰⁴.

Tolerância e Efeitos Adversos

O emprego dos inotrópicos não digitálicos no tratamento da ICC é limitado por fatores relacionados à atenuação dos efeitos inotrópicos a longo prazo (tolerância), à ocorrência de reações adversas e à possibilidade de efeitos desfavoráveis na sobrevida dos pacientes.

A tolerância parece resultar da redução da densidade dos beta-receptores miocárdicos e dos baixos níveis intracelulares de AMP cíclico no miocárdio insuficiente, resultando em baixa sensibilidade aos beta-agonistas³².

Os efeitos adversos relacionam-se à ação cronotrópica positiva e outras propriedades eletrofisiológicas, induzindo a aumento da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio, gênese de arritmias ventriculares, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina e potencial para mais rápida deterioração da função miocárdica. Ademais, tanto em relação aos beta-agonistas, como aos inibidores de fosfodiesterase, as evidências sugerem que, apesar da resposta clínica e hemodinâmica inicial favorável, o tratamento crônico associa-se a aumento da mortalidade, provavelmente devido a arritmias cardíacas e morte súbita^{115,16}.

O consenso atual sobre o uso dos inotrópicos não digitálicos na ICC é que esses agentes têm um lugar bem definido no manuseio a curto prazo da insuficiência cardíaca aguda, até que a causa precipitante da falência miocárdica (p. ex., depressão pós-operatória da função cardíaca, infarto agudo do miocárdio), seja adequadamente tratada, ou que um procedimento definitivo, como substituição valvar ou transplante cardíaco, tenha sido realizado¹¹⁶.

Na ICC avançada, refratária à terapêutica com digital, diuréticos e vasodilatadores, tem sido postulada a administração parenteral intermitente e periódica (1-2d/7d) de agentes inotrópicos potentes (dobutamina, amrinone), com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes¹¹⁷⁻¹¹⁹. Essa "pulsoterapia", com estimulação intermitente do coração insuficiente, reduziria os riscos potenciais da terapêutica contínua com inotrópicos não digitálicos. No caso dos beta-agonistas, esse esquema terapêutico preveniria, também, a regulação

inferior ou decrescente dos receptores beta-1 adrenérgicos do miocárdio¹¹⁷.

DIURÉTICOS

A resposta renal à redução do débito cardíaco e da pressão arterial, que ocorre na insuficiência cardíaca, é o aumento da reabsorção de sódio e água. O sistema renina-angiotensina-aldosterona e a arginina vasopressina (hormônio antidiurético) tomam parte nesse fenômeno. A retenção de sódio e água resulta em aumento do volume plasmático e da pré-carga, útil inicialmente em restaurar o débito cardíaco, porém deletéria subsequente ao provocar o aparecimento da síndrome congestiva.

Mecanismos de Ação¹²⁰⁻¹⁴

Inibindo a reabsorção de sódio e água pelos rins, os diuréticos aumentam a natriurese e a diurese, reduzem o volume intravascular, o volume ventricular e a pré-carga. Em consequência, diminuem os efeitos pressóricos retrógrados da descompensação cardíaca e a congestão visceral. De outra parte, a redução do conteúdo de sódio da parede arteriolar provoca vasodilatação, queda da resistência vascular sistêmica e da pós-carga. Ambos os efeitos tendem a melhorar a eficiência e o débito cardíacos. Ademais, os diuréticos, especialmente os potentes, podem antagonizar a retenção de sódio na ICC por aumentarem a produção renal de prostaglandinas.

Os diuréticos tiazídicos e compostos correlatos (clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona e outros) inibem a reabsorção de sódio e cloro no túbulo distal. Sua atividade é limitada pela avidez da reabsorção dos solutos nos segmentos mais próximas do néfron. O aumento máximo da excreção de sódio é de 5 a 8% da carga filtrada e esses agentes são pouco eficazes em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min. Os efeitos manifestam-se cerca de uma hora após administração oral e persistem por 12 a 14 horas.

Os diuréticos potentes de alça (furosemide e bumetanida) inibem o transporte de sódio e cloro no ramo ascendente da alça de Henle e podem induzir a aumentos da excreção de sódio superiores a 20% da carga filtrada. Esses agentes têm início de ação rápido e são eficazes tanto por via oral como intravenosa. Esta última via é importante quando se necessita de efeito imediato e quando a absorção oral e a biodisponibilidade estão comprometidas. Os diuréticos de alça

são mais úteis no tratamento da ICC moderada e severa, e quando a taxa de filtração glomerular é muito baixa.

A atuação dos diuréticos tiazídicos e de alça em diferentes locais de néfron justifica o efeito sinérgico obtido com a associação de agentes de ambos os grupos, útil em casos de insuficiência cardíaca de difícil controle¹²¹.

Os diuréticos poupadores de potássio incluem os antagonistas da aldosterona (espironolactona) e os inibidores da condutância do sódio no ducto coletor (amiloride e triamterene). Administrados isoladamente, exibem efeito diurético apenas discreto e podem causar hipercalemia. Em associação com os diuréticos tiazídicos e de alça, tendem a potencializar seus efeitos e contrabalançam a perda de potássio provocada por esses agentes. A espironolactona é especialmente útil em presença de congestão hepática acentuada e hiperaldosteronismo secundário.

Efeitos Clínicos e Colaterais^{120,121,124}

Os diuréticos desempenham papel primordial no manuseio da ICC, especialmente quando a excessiva retenção de fluídos é o componente principal da síndrome. A administração judiciosa desses agentes permite eliminar ou reduzir a congestão visceral e o edema periférico, bem como os sintomas associados. Entretanto, o tratamento deve ser individualizado e adequadamente controlado, para assegurar os melhores efeitos terapêuticos, com os menores efeitos colaterais e reações adversas.

O uso intensivo e prolongado de diuréticos pode ocasionar diversos distúrbios eletrolíticos e metabólicos. Hipopotassemia, conseqüente a aumento da secreção de potássio pelo túbulo distal, é a complicação mais freqüente e temida. Associada em geral a hipomagnesemia, pode induzir a arritmias ventriculares, especialmente em pacientes sob uso de digital, contribuindo à intoxicação digitálica. Suplementação de sais de potássio, ou administração concomitante de diurético poupador de potássio, é freqüentemente requerida. A perda renal de potássio induzida pelos diuréticos pode ser exacerbada pelo hiperaldosteronismo e depleção persistente de cloro, com o desenvolvimento de alcalose metabólica.

Hiponatremia, hipovolemia e hipotensão podem também ocorrer, sobretudo em conseqüência de diurese excessiva provocada por diuréticos potentes. Entre outras complicações suscetíveis de ocorrer com o uso prolongado de diuréticos

incluem-se: hiperuricemia e precipitação de manifestações clínicas de gota; intolerância à glicose, hiperglicemia e comprometimento do controle do diabetes mellitus; e hipercalemia.

Os diuréticos podem ter sua eficácia limitada no tratamento da ICC, tanto pelos efeitos hemodinâmicos e respostas neurohumorais que causam, como pelas características fisiopatológicas próprias da insuficiência cardíaca. A redução excessiva do volume plasmático e, conseqüentemente, do volume e da pressão de enchimento ventricular, pode comprometer importantemente o mecanismo de Frank-Starling e reduzir adicionalmente o débito cardíaco e a perfusão tissular. Outro fator limitante da eficácia dos diuréticos é a ocorrência de vários mecanismos regulatórios intra-renais, durante seu uso crônico, levando à resistência, ou seja, diminuição dos efeitos, apesar da manutenção ou mesmo aumento das doses.

Os diuréticos aumentam a liberação de renina e ativam o SRAA, acentuando a vasoconstricção periférica e a pós-carga, podendo agravar a síndrome de baixo débito cardíaco. Esses efeitos são contrabalançados pelo aumento da produção renal de prostaglandinas vasodilatadoras, induzido pelos diuréticos. Tanto angiotensina II como prostaglandinas são liberadas pelo rim durante a terapêutica diurética, mas exercem efeitos opostos na vasculatura sistêmica. Isto explicaria porque a administração intravenosa de furosemide pode provocar tanto vasodilatação como vasoconstricção¹²⁵. Ambos os hormônios podem também modificar a resposta natriurética aos diuréticos, que é potencializada pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina e atenuada pelos inibidores da ciclooxigenase.

Portanto, diuréticos devem ser utilizados criteriosamente na insuficiência cardíaca, levando-se em conta a síndrome congestiva e a de baixo débito, e monitorizando-se os eventuais distúrbios eletrolíticos e metabólicos.

VASODILATADORES

A terapêutica destinada a diminuir a sobrecarga do coração insuficiente – "unloading concept" – objetiva melhorar a performance cardíaca não por ação no miocárdio, mas através da redução da pré-carga e/ou pós-carga, aumentando o débito cardíaco com igual ou menor trabalho. Esse conceito, que se opõe ao dos agentes inotrópicos – obter mais trabalho do miocárdio funcional remanescente – teve um grande im-

pacto na terapêutica da ICC, tanto em suas formas leves, como, sobretudo, nas mais avançadas¹²⁶.

Na insuficiência cardíaca crônica, a impedância arterial, a resistência arteriolar sistêmica e o tônus venoso periférico estão aumentados. Pelo menos cinco mecanismos parecem estar envolvidos na vasoconstrição excessiva da ICC: 1) aumento do tônus vasoconstritor mediado pelo sistema nervoso simpático; 2) concentração elevada de catecolaminas circulantes; 3) aumento da atividade do sistema renina-angiotensina; 4) níveis elevados de arginina vasopressina; 5) aumento da espessura da parede arteriolar, provavelmente devido ao acúmulo de líquido extracelular nos vasos sanguíneos. Em consequência, vasodilatadores com diferentes mecanismos de ação podem ser úteis em reduzir o tônus vascular periférico na ICC (quadro IV). Independentemente de seus diferentes mecanismos de ação primários, esses agentes vasodilatadores tendem a melhorar a performance cardíaca, seja por diminuição da resistência vascular periférica (pós-carga), seja por redução da pré-carga, ou ambas.

QUADRO IV - Classificação dos vasodilatadores utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca.
PREDOMINANTEMENTE ARTERIOLARES
Hidralazina
Bloqueadores dos canais de cálcio
Minoxidil
PREDOMINANTEMENTE VENOSOS
Nitratos
MISTOS
Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos: prazosin, trimazosin
Inibidores da enzima onversora da angiotensina: captopril, enalapril, lisinopril.

HIDRALAZINA

Eficaz por via oral, hidralazina provoca vasodilatação por ação direta na musculatura lisa arteriolar. Em pacientes com ICC, hidralazina reduz a resistência vascular sistêmica e aumenta significativamente o débito cardíaco, com ligeira redução das pressões atriais e discreto aumento da frequência cardíaca¹²⁷. Os efeitos mais benéficos são observados em presença de cardiomegalia e resistência vascular sistêmica acentuadamente elevada. Hidralazina pode aumentar o fluxo sanguíneo renal e melhorar a função renal em pacientes com ICC crônica^{128, 129}. Esse efeito parece secundário à melhora do débito cardíaco.

O papel da hidralazina, como vasodilatador isolado, no manuseio crônico da ICC permanece

controverso, provavelmente devido à perda da eficácia terapêutica com a administração prolongada. Essa “tolerância” à droga pode ser farmacodinâmica ou estar relacionada à ativação compensatória de sistemas vasoconstrictores. Entretanto, alguns estudos evidenciaram resultados benéficos a longo prazo, com melhora da capacidade de exercício e redução da área cardíaca à radiografia¹³⁰, especialmente quando a hidralazina foi empregada em associação com nitratos¹³¹. Em estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida resultou em melhora da sobrevida, em comparação com placebo ou prazosin¹³². Ademais, hidralazina tem sido utilizada, eficazmente, para reduzir a sobrecarga cardíaca em pacientes com sobrecarga de volume devida a regurgitação valvar, tanto mitral como aórtica. A redução da sobrecarga do ventrículo esquerdo pode retardar a dilatação ventricular e, assim, o início das alterações irreversíveis da função ventricular.

Entre os efeitos colaterais da hidralazina incluem-se cefaléia vascular, rubor, náuseas e vômitos, que são evitados com o aumento gradativo das doses e que freqüentemente desaparecem com a continuação do tratamento. Retenção de fluidos e edema podem ocorrer. Em doses elevadas (300 a 400 mg/dia) e especialmente em acetiladores lentos, pode desenvolver-se uma síndrome semelhante ao lupus, que desaparece com a supressão da droga.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio exercem efeito inotrópico negativo, por reduzirem a concentração do cálcio intracelular. No animal intacto e no homem, esse efeito é minimizado ou completamente antagonizado, pela ação vasodilatadora sistêmica e queda da resistência vascular periférica, com redução da pós-carga e pré-carga e melhora da função diastólica, além de reflexos homeostáticos simpáticos, que tendem a melhorar o desempenho cardíaco. Na cardiopatia isquêmica, a potente ação vasodilatadora coronária, aumentando a perfusão miocárdica, contribui para melhorar a contratilidade nas áreas isquêmicas. O efeito final dos bloqueadores dos canais de cálcio no desempenho cardíaco é, pois, a resultante final de uma complexa interação de ações farmacológicas diretas, efeitos indiretos e fenômenos reflexos, que podem melhorar os índices de função ventricular, não obstante o inotropismo negativo¹³³.

Administrada por via sublingual, nifedipina mostrou-se útil no tratamento do edema pulmonar agudo, em pacientes com hipertensão arterial, regurgitação mitral e/ou aórtica e cardiomiopatia congestiva^{134,135}.

Assim como ocorre na hipertensão arterial, a redução da resistência vascular sistêmica pela nifedipina parece relacionar-se diretamente ao nível basal da resistência, isto é, os efeitos mais consistentes são observados em pacientes que a apresentam mais elevada¹³⁶.

Em pacientes com hipertensão severa, insuficiência cardíaca e função ventricular sistólica preservada, a administração de nifedipina, resultou em efeitos benéficos, associados à melhora do relaxamento ventricular esquerdo e da função diastólica¹³⁵.

Felodipina, um bloqueador dos canais de cálcio com potentes efeitos vasodilatadores, mostrou-se eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca, com aumento da capacidade de exercício e melhora sustentada por mais de quatro semanas¹³⁷.

Estudos de Manfroi e col sugeriram que, em pacientes com cardiomiopatia dilatada, a utilização adequada de verapamil, associado ao tratamento convencional, pode contribuir para a melhora do quadro clínico e hemodinâmico da ICC¹³⁸.

Recentemente, Elkayam e col¹³⁸ a compararam, em estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, os efeitos da terapêutica vasodilatadora com nifedipina, dinitrato de isossorbida (DNI) e ambas as drogas, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica leve e moderada (classes II e III), durante 8 semanas. Os resultados do ensaio indicaram que, apesar dos efeitos favoráveis similares dos três esquemas terapêuticos na performance de exercício, o emprego da nifedipina isoladamente, ou em combinação com DNI, associou-se a incidência significativamente maior de agravamento da ICC. A deterioração do estado clínico não se relacionou aos valores prévios da fração de ejeção ventricular esquerda, nem da capacidade funcional, medida pelo consumo máximo de oxigênio. Segundo os autores, esses resultados demonstram o risco potencial associado ao uso de antagonistas do cálcio em pacientes sem isquemia miocárdica ativa e com ICC devida a disfunção ventricular sistólica.

As evidências atuais não permitem incluir os bloqueadores dos canais de cálcio no esquema terapêutico rotineiro da insuficiência cardíaca. Teoricamente, efeitos favoráveis parecem mais pro-

váveis na insuficiência cardíaca associada à cardiopatia isquêmica miocárdica e/ou a disfunção diastólica desempenham importante papel patogênico. De outra parte, deve ser salientada a possibilidade dessas drogas agravarem os distúrbios hemodinâmicos, em pacientes com função ventricular esquerda severamente comprometida¹³⁹.

NITRATOS

Os nitratos são vasodilatadores que atuam diretamente na musculatura lisa vascular, com efeitos predominantes no leito venoso, no leito arterial e, em menor intensidade, no leito arteriolar sistêmico.

Em indivíduos normais e em pacientes com insuficiência cardíaca, porém sem elevação das pressões de enchimento, a proeminente ação vasodilatadora pode provocar redução do débito cardíaco, hipotensão postural e taquicardia. Entretanto, em pacientes com ICC, pressões de enchimento e pressão capilar pulmonar elevadas, os nitratos reduzem as pressões atriais e aliviam os sintomas congestivos¹⁴⁰. Ademais, a vasodilatação pulmonar e os efeitos dilatadores nas arteríolas sistêmicas, embora discretos, são suficientes para provocar ligeiro aumento do débito cardíaco, desde que as pressões de enchimento ventricular sejam mantidos em nível adequado¹⁴¹.

Alguns ensaios controlados demonstraram que a administração crônica de nitratos a pacientes com ICC é eficaz em aliviar os sintomas e aumentar a capacidade de exercício^{142,144}.

Assim como na insuficiência coronária, a estratégia posológica dos nitratos na ICC deve prevenir o aparecimento do fenômeno da tolerância, através da administração intermitente, ou seja, permitindo algumas horas diárias livres da ação da droga.

Como mencionado anteriormente, a administração combinada do dinitrato de isossorbida com hidralazina, em pacientes com ICC, associou-se a aumento da sobrevida. Esse ensaio (Veterans Administration Cooperative Study) foi o primeiro a demonstrar efeitos benéficos da terapêutica vasodilatadora na sobrevida de pacientes com ICC¹³².

PRAZOSIN

É um potente bloqueador dos receptores alfa-1 adrenérgicos pós-sinápticos, com ação mínima nos receptores pré-sinápticos. Provoca vasodilatação balanceada, arteriolar e venosa, de modo que seus efeitos hemodinâmicos se asseme-

lham aos da associação hidralazina com nitrato: reduz a resistência vascular sistêmica e as pressões de enchimento ventricular e aumento o débito cardíaco¹⁴⁵. Não obstante os efeitos agudos favoráveis, o desenvolvimento de taquifilaxia hemodinâmica e a conseqüente diminuição dos efeitos a longo prazo não recomendam seu emprego no tratamento crônico da ICC¹⁴⁶. Isto poderia explicar a ineficácia do prazosin em relação à sobrevida dos pacientes^{147,148}.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se ativado e os níveis circulantes dessas três substâncias comumente elevados, na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca. Tais alterações levaram ao emprego dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) nessa síndrome¹⁴⁹. Entretanto, assim como ocorre na hipertensão arterial, esses agentes são eficazes no tratamento da ICC, independente dos níveis prévios de renina plasmática.

Os mecanismos de ação dos inibidores da ECA na insuficiência cardíaca são complexos^{150,151}. Esses compostos bloqueiam a conversão enzimática da angiotensina I em angiotensina II e, conseqüentemente, a ativação do sistema. Resultam vasodilatação arteriolar e venosa, por declínio da ação da angiotensina II e da estimulação simpática na parede vascular e menor retenção de sódio e água, por diminuição da produção de aldosterona. Bloqueando a cininase plasmática, esses compostos inibem a degradação da bradicipina, aumentando os níveis circulantes desse vasodilatador (fig. 7). É provável, também, que os inibidores da ECA provoquem aumento de prostaglandinas (PGE2, PGI2), que contribuiriam à ação vasodilatadora¹⁵². Ademais, esses agentes aumentam a atividade parassimpática¹⁵³ e melhoram a função barorreflexa deprimida na ICC, ao

reduzirem os efeitos inibitórios da angiotensina II na sensibilidade barorreceptora¹⁵⁴.

Os inibidores da ECA aumentam os níveis plasmáticos de renina, potássio e magnésio e reduzem as concentrações circulantes de angiotensina II, aldosterona, arginina vasopressina e noradrenalina.

Efeitos Hemodinâmicos e Renais

Os inibidores da ECA são vasodilatadores mistos, exercendo ação balanceada nos leitos arteriolar e venoso. O efeito é especialmente acentuado nas arteríolas altamente sensíveis à angiotensina II, como as renais.

Em pacientes com ICC, esses compostos ocasionam redução da resistência vascular sistêmica, das pressões de enchimento ventriculares, das pressões do átrio direito, arterial pulmonar e capilar pulmonar, enquanto o volume sistólico aumenta; a frequência cardíaca não se altera ou pode diminuir discretamente. Os inibidores da ECA reduzem, portanto, tanto a pós-carga como a pré-carga e aumentam o débito cardíaco^{150,151, 155, 158}.

Os efeitos dos inibidores da ECA na hemodinâmica e função renais são variáveis. Na ausência de hipotensão e insuficiência renal, tendem a aumentar o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular¹⁵⁶. Contudo, em pacientes relativamente hipotensos, ou com função renal comprometida, podem agravar a insuficiência renal¹⁵⁹. A redução do débito cardíaco e da pressão da perfusão associa-se em geral a aumento do tônus da arteríola glomerular eferente, para manter a filtração glomerular. Como o tônus da arteríola eferente é regulado pela angiotensina II, a redução de seus níveis circulantes pode comprometer a filtração glomerular e, conseqüentemente, a função renal.

Efeitos Clínicos

A introdução clínica dos inibidores da ECA representou um real avanço no tratamento da ICC. Sua eficácia clínica, tanto nas formas leves como avançadas de ICC, é continuamente confirmada por estudos bem planejados, utilizando captopril, enalapril e lisinopril¹⁶⁰⁻¹⁶⁶ (Quadro V). Esses agentes provocam melhora dos sintomas e da classe funcional, aumento sustentado da capacidade de exercício, melhora hemodinâmica e redução radiográfica da área cardíaca, redução das dimensões ventriculares esquerdas

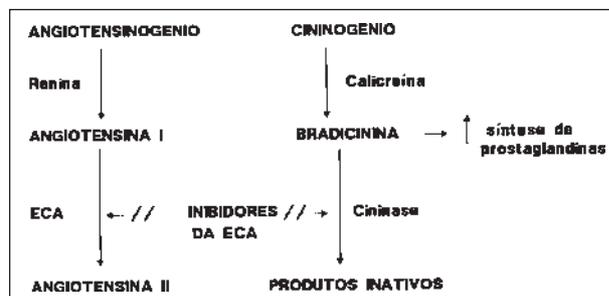


Fig. 7 - Representação esquemática dos principais mecanismos de ação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), na insuficiência cardíaca.

e aumento da fração de ejeção e do encurtamento percentual ao estudo ecocardiográfico. Ademais, observou-se melhora da qualidade de vida do paciente e menor deterioração clínica a longo prazo. A melhora da capacidade de exercício com os inibidores da ECA ocorre, em geral, após algumas semanas de tratamento, diferentemente da melhora rápida observada com agentes inotrópicos não digitálicos².

Assim como ocorre na hipertensão arterial, a eficácia dos inibidores da ECA no tratamento da ICC independe dos níveis prévios de renina plasmática. Alguns estudos evidenciam correlação entre a atividade de renina plasmática e a resposta clínica e hemodinâmica a curto prazo,^{157, 158, 167} porém essa associação é apenas discreta e não evidente a longo prazo^{155, 168}. O nível da renina plasmática é influenciado de forma complexa por diversos fatores: magnitude da disfunção ventricular esquerda, ingestão de sódio, tratamento com diuréticos e vasodilatadores, e outros. Assim, a avaliação pré-tratamento da atividade da renina é de limitado valor para selecionar e prever quais os pacientes com ICC responderão melhor à terapêutica com inibidores da ECA¹⁶⁸.

Um dos aspectos mais importantes do tratamento com inibidores da ECA é a potencialidade desses agentes em prolongar a sobrevida. No "Consensus Trial", que abrangeu 253 pacientes com ICC avançada, a sobrevida do subgrupo tratado com digital, diurético e enalapril foi significativamente maior do que a do subgrupo que recebeu apenas digital e diurético¹⁶⁹.

Alguns dados experimentais sugerem que a progressão da insuficiência cardíaca pode ser retardada, e até mesmo prevenida, pela administração profilática de inibidores da ECA¹⁷⁰. Esses achados receberam apoio clínico de recentes estudos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, porém sem evidência clínica de insuficiência cardíaca, após infarto do miocárdio, os quais demonstraram efeito benéfico dos inibidores da ECA em prevenir a dilatação ventricular progressiva, precursora da insuficiência cardíaca¹⁷¹⁻¹⁷². Aventou-se a possibilidade de que a inibição da ECA influenciaria favoravelmente a isquemia miocárdica e a remodelação ventricular esquerda.

Outros estudos demonstraram efeito antiarrítmico do captopril e enalapril¹⁷³ em pacientes com insuficiência cardíaca. Entre os fatores que poderiam contribuir a esse efeito incluem-se: aumento do potássio sérico, redução da sobrecarga e distensão ventricular, redução do

consumo de oxigênio e da isquemia miocárdica e atenuação da atividade simpática e dos níveis circulantes de noradrenalina².

Os três inibidores da ECA disponíveis para uso clínico em nosso País são: captopril, enalapril, lisinopril. Suas principais características farmacológicas estão expressas no quadro V.

QUADRO V - Principais características farmacológicas de captopril, enalapril e lisinopril.			
Características	Captopril	Enalapril	Lisinopril
Grupo ligante	Sulfidril	Carboxil	Carboxil
Pró-droga	Não	Enalaprilat	Não
Biodisponibilidade	65%	65%	70%
Início de ação (min.)	30	60	120
Pico de ação (h)	1,5	4	6
Duração de ação (h)	4 - 6	12 - 24	24 - 36
Via de eliminação	renal	renal	renal
Posologia (ICC)	12,5 a 25 mg	5 - 10 mg	5- 10 mg

A reação adversa mais importante com o uso dos inibidores da ECA na ICC é a possibilidade de ocorrência de hipotensão e bradicardia, por vezes com característica de síncope vasomotora, após a primeira dose da droga. Essa síndrome é atribuída ao declínio da angiotensina II, com a subsequente redução da atividade do sistema nervoso simpático e aumento do tônus vagal. Embora rara, deve ser prevenida pela administração de dose inicial baixa – não mais do que 6,25 mg para captopril e 2,5 mg para enalapril e lisinopril – e pelo aumento gradativo da posologia. Se possível, a terapêutica diurética deve ser interrompida 2 a 3 dias antes de iniciar o inibidor da ECA, e posteriormente reintroduzida. Hiperpotassemia discreta pode ocorrer com o uso de inibidores da ECA. É prudente, pois, suprimir a administração de sais de potássio e de diuréticos poupadores de potássio.

ESCOLHA DO VASODILATADOR

A classificação dos vasodilatadores em arteriais, venosos ou mistos é útil para o melhor entendimento de seu mecanismo de ação e para a seleção racional de uma determinada droga a cada paciente. Entretanto, a interação estreita que existe entre pré-carga e pós-carga, na circulação intacta, deve ser considerada. Uma vez que a pós-carga é função da pressão intraventricular e do volume ventricular, um venodilatador, reduzindo o volume ventricular, também reduzirá a pós-carga. De outra parte, um dilatador arterial, aumentando o volume sistólico e o esvaziamento ventricular, reduzirá o volume

ventricular (pré-carga). Esse efeito resulta em redução proporcionalmente maior da tensão parietal sistólica em relação à pressão arterial.

Teoricamente, vasodilatadores com ação predominantemente venosa são mais eficazes em paciente cuja principal manifestação de insuficiência cardíaca é a congestão pulmonar secundária à pressão de enchimento ventricular esquerda elevada. Vasodilatadores arteriais são mais eficazes em pacientes com síndrome de baixo débito. Em pacientes com pressão de enchimento elevada, congestão pulmonar e perfusão reduzida, deve ser administrada uma combinação de vasodilatador venoso e arterial, ou vasodilatador misto.

As evidências atuais indicam que os inibidores da ECA constituem os vasodilatadores mais eficazes no tratamento da ICC. Para alguns autores, esses agentes devem ser considerados parte do esquema de tratamento precoce para os pacientes com insuficiência cardíaca associada a dilatação ventricular e disfunção sistólica⁷⁴. Ademais, haveria benefício potencial em utilizar precocemente os inibidores da ECA, para prevenir a progressão da disfunção ventricular esquerda em pacientes assintomáticos^{171,172}.

BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS

Os bloqueadores beta-adrenérgicos são classicamente contra-indicados em presença de disfunção ventricular, associada ou não a manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. Entretanto, nos últimos anos, o emprego de doses pequenas desses fármacos tem sido preconizado em alguns subgrupos de pacientes com ICC, com a finalidade de atenuar a atividade simpática excessivamente elevada e algumas de suas conseqüências: ativação dos sistemas renina-angiotensina e arginina-vasopressina, taquicardia, aumento do consumo de oxigênio e do potencial de arritmias ventriculares. Ademais, os beta-bloqueadores podem reverter a regulação inferior dos receptores beta-adrenérgicos e aumentar a sensibilidade miocárdica à estimulação catecolaminica, restaurar os depósitos de noradrenalina do miocárdio insuficiente e proteger o miocárdio de alguns dos efeitos tóxicos diretos das catecolaminas^{175,176}.

Os ensaios clínicos do grupo sueco evidenciaram que a administração crônica de metoprolol, um beta-bloqueador cardiosseletivo sem atividade simpaticomimética intrínseca, a pacientes com cardiomiopatia dilatada, resultou em melhora da performance hemodinâmica e dos

sintomas clínicos^{177,178}. Outro estudo demonstrou que o bloqueio beta-adrenérgico não apenas melhorou os dados hemodinâmicos em pacientes com disfunção ventricular esquerda associada a cardiomiopatia dilatada, como aumentou a sensibilidade à estimulação catecolaminica com dobutamina, a despeito da presença do beta-bloqueio¹⁷⁹.

Em nosso meio, Azevedo relatou o efeito do bloqueio beta-adrenérgico em casos de disfunção ventricular esquerda grave, com manifestações de insuficiência cardíaca, apesar do tratamento com digital, diuréticos e vasodilatadores em doses adequadas^{179a}. Todos apresentavam taquicardia persistente, admitida como responsável pela refratariedade do quadro de insuficiência cardíaca ao tratamento convencional. A administração de propranolol por via venosa, em doses pequenas, sob vigilância clínica e hemodinâmica, acompanhou-se de alentecimento da frequência cardíaca e melhora acentuada do quadro clínico. Admitiu-se que o efeito benéfico resultou do efeito bradicardizante da droga, induzindo a maior intervalo diastólico e, conseqüentemente, maior esvaziamento atrial e redução da pressão capilar pulmonar, e da melhora da complacência ventricular, facilitando o relaxamento diastólico e o enchimento ventricular.

Entretanto, tais resultados não permitem ainda conclusões definidas. Embora os beta-bloqueadores possam ser úteis a pacientes com cardiomiopatia, é sabido que o beta-bloqueio, mesmo em doses muito pequenas, pode agravar rapidamente o quadro clínico, com piora dos sintomas e hipotensão, em pacientes cuja função cardíaca é dependente da estimulação catecolaminica. Tais pacientes não toleram a retirada do suporte simpático através do bloqueio beta-adrenérgico e, em geral, têm prognóstico muito reservado.

Parece-nos lógico, na atualidade, que beta-bloqueadores sejam considerados medida de exceção na ICC, administrados em doses pequenas sob estrito controle e reservados a pacientes com frequência cardíaca elevada, apesar do tratamento convencional adequado com digitálicos, diuréticos e vasodilatadores.

ANTIARRÍTMICOS

O grau de disfunção ventricular esquerda é o determinante prognóstico mais importante na insuficiência cardíaca. Entretanto, as arritmias representam fator prognóstico adverso independente nessa condição^{180, 181}.

A monitorização eletrocardiográfica contínua demonstrou que 90% dos pacientes com ICC apresentam algum tipo de arritmia e que extrasístolia ventricular multifocal e mesmo taquicardia ventricular não sustentada são relativamente comuns¹⁸². Entre os mecanismos predisponentes incluem-se a própria disfunção ventricular esquerda, a isquemia miocárdica, a hiperatividade simpática, os níveis elevados de catecolaminas circulantes, os efeitos arritmogênicos dos agentes inotrópicos, distúrbios eletrolíticos, distensão miocárdica e hipotensão². Em cerca de 40% dos pacientes com ICC a morte é súbita, presumivelmente por taquicardia ou fibrilação ventricular¹⁸¹⁻¹⁸². Em conseqüência, a importância da terapêutica antiarrítmica tem sido considerada no manuseio da insuficiência cardíaca.

Segundo Parmley, deve-se inicialmente atenuar ou eliminar todos os fatores arritmogênicos identificados em cada caso¹⁸³. Distúrbios eletrolíticos, especialmente hipopotassemia e hipomagnesemia, devem ser sempre corrigidos. Diuréticos poupadores de potássio e inibidores da ECA tendem a preveni-los. A posologia dos digitálicos deve ser estabelecida criteriosamente, no sentido de manter a concentração sanguínea dentro dos limites terapêuticos. Hiperatividade simpática e altos níveis de catecolaminas circulantes são atenuados pelos inibidores da ECA. Em pacientes com disfunção ventricular discreta ou moderada e compensados, o uso de betabloqueadores em pequenas doses pode ser considerado. Como a isquemia é importante fator predisponente a arritmias complexas, drogas antiisquêmicas, sobretudo nitratos, são úteis. Este e outros vasodilatadores atuam favoravelmente, ainda, ao reduzirem a distensão miocárdica excessiva.

O papel dos agentes antiarrítmicos no manuseio da ICC não está ainda definido, porém, a elevada incidência de arritmias complexas e morte súbita, nessa síndrome, sugere sua eventual utilidade. Alguns aspectos importantes devem ser inicialmente considerados¹⁸³: a) o efeito pró-arrítmico dessas drogas, em cerca de 10% ou mais dos pacientes; b) a redução de sua eficácia à medida que a disfunção ventricular sistólica se agrava; c) a possibilidade de alteração da farmacocinética dos antiarrítmicos na ICC, sobretudo quando a função hepática e/ou renal está comprometida, e sua interação farmacocinética e farmacodinâmica com os digitálicos. Não se dispõem, ainda, de ensaios adequadamente controlados, que deponham a favor do emprego dos antiarrítmicos na ICC. Entretanto,

alguns estudos não controlados sugerem benefício potencial dessas drogas, em prevenir a morte súbita e prolongar a vida em pacientes com ICC e arritmias ventriculares¹⁸⁴. Na ausência de conduta bem estabelecida, o médico deve decidir judiciosamente sobre a conveniência de utilizar antiarrítmicos e sobre a escolha da droga, em cada caso.

REFERÊNCIAS

63. Azevedo, AC – Insuficiência cardíaca com função sistólica normal: insuficiência cardíaca diastólica. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 47:157-9
64. Sonnenblick EH, Yellin E, LeJemtel TH – Congestive heart failure and intact systolic ventricular performance. *Heart Failure*, 1988; 4: 164-73.
65. Swan Da, Bell B, Oakley CM et al – Analysis of symptomatic course and prognosis and treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1971; 33: 671-7.
66. Hubner PJB, Ziady GM, Lane GK et al – Double-blind trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1973; 35: 1116-20.
67. Frishman WH – B Adrenergic Blockers. *Med Clin N Amer*, 1988; 72:37-81.
68. Iorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF – Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1982; 65:499-503.
69. Rosing DR, Kent KM, Borer JS, Seides SF, Maron BJ, Epstein SE – Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. *Circulation*, 1979; 60: 120-16.
70. Rosing DR, Condit JR, Maron BJ, Epstein SE – Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. III. Effects of long-term administration. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 545-50.
71. Smith JW – Digitalis: mechanism of action and clinical use. *N Engl J Med*, 1988; 318:358-65.
72. Tischler MD, Smith TW – Digitalis: Its current place in the treatment of heart failure. *Mod Concep Cardiovasc Dis*, 1990; 59:67-72.
73. Smith TW, Braunwald E, Kelly RA – The management of heart failure. In: Braunwald E (ed.) *Heart Disease*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; p. 485-543.
74. Akera T, Brody TM – The role of Na⁺, K⁺ -ATPase in the inotropic action of digitalis. *Pharmacol Rev*, 1977; 29: 187-91.
75. Barry WH, Hasin Y, Smith TW – Sodium pump inhibition, enhanced Ca-influx via Na-Ca exchange, and positive inotropic response in cultured heart cells. *Circ Res*, 1985; 56: 231-7.
76. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD – Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. *Prog Cardiovasc Dis*, 1984; 26: 413-419; 1984; 26: 495-501.
77. Akera T – Membrane adenosine triphosphatase: A digitalis receptor? *Science*, 1977; 198:569-77.
78. Ferguson DW – Baroflex mediated circulatory control in human heart failure. *Heart Failure*, 1990; 6: 3-11.
79. Thames MD, Waickman LA, Abboud FM – Sensitization of cardiac receptors (vagal afferents) by intracoronary acetylcholine. *Am J Physiol*, 1980; 239: H628-H35.
80. Mark AL – Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory level: an overview. *Fed Proc*, 1987; 46: 36-41.
81. Zucker IH, Peterson TV, Gilmore GP – Ouabain increases left atrial stretch receptor discharge in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 1980; 212:320-4.
82. Storstein L – Clinical and circulatory aspects of digitalis in heart failure. *Eur Heart J*, 1982; 3 (Suppl D): 59-64.
83. Arnold SB, Byrd RC, Meister W et al – Long term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N Engl J Med*, 1980; 303: 1443-8.
84. Guyatt GN, Sullivan MJ, Fallen EL et al – A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 371-5

85. Katz AM – Biochemical “defect” in the hypertrophied and failing heart. Deleterious or compensatory? *Circulation*, 1973; 47: 1076-9.
86. Katz AM – A new inotropic drug: Its promise and a caution. *N Engl J Med*. 1978;299: 1409-10.
87. Marantz PR, Alderman MH, Tobin JN – Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1988 109:55-61.
88. Mulrow CD, Feussner JR, Velez R – Reevaluation of digitalis efficacy: New light on an old leaf *Ann Intern Med*. 1984; 101: 113-7
89. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB et al – Heart failure in outpatients: A randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med*. 1982; 306: 699-705.
90. Griffiths BE, Penny WJ, Lewis MJ, Henderson AH – Maintenance of the inotropic effect of digoxin on long term treatment. *Br Med J*. 1982; 1819-924.
91. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wrigler R – A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1989; 320:677-83.
92. Sullivan M, Atwood JE, Myers J et al – Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 1138-43.
93. Kimmestiel C, Benotti JR – How effective is digitalis in the treatment of congestive heart failure. *Am Heart J*. 1988; 116: 1063-70.
94. Bigger JJ Jr, Fleiss JL, Rolitsky LM, Merab JB, Ferrick KJ – Effect of digitalis treatment on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985; 55:623-8.
95. Ryan TJ, Bailey KR, McDabe CH et al – The effects of digitalis on survival in high risk patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1983; 67: 735-40.
96. Goldberg LI – Dopamine: clinical use of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med*. 1974; 291: 707-13.
97. Williams S, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH – Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation*, 1985; 72: 846-851.
98. Van Trigt P, Spray TL, Pasque MK, Peyton RB, Pellom GL, Wechsler AS – The comparative effects of dopamine and dobutamine on ventricular mechanics after coronary artery bypass grafting: A pressure dimension analysis *Circulation*, 1984; 70 (Suppl I): I 112-17.
99. Williams RS, Bishop T – Selectivity of dobutamine for adrenergic receptors subtypes. In vitro analysis by radioligand binding. *J Clin Invest*, 1981; 67: 1703-7.
100. Sonneblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH – Dobutamine: A new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med*. 1979; 300: 17-24.
101. Gillespie JA, Ambros HD, Sobel BE, Roberts R – Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1977; 39: 588-92.
102. Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV Long term benefit of dobutamine in patients with congestive cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1980; 100: 622-627.
103. Leier CV, Huss P, Lewis RP, Unverferth DV – Drug induced conditioning in congestive heart failure. *Circulation*, 1982; 65: 1382-7.
104. Nuttall A, Snow HM – The cardiovascular effects of ICI 118.587: a B1-adrenoreceptor partial agonist *Br J Pharmacol*, 1982; 77: 381-8.
105. The GERMAN and AUSTRIAN Xamoterol Study Group – Double blind placebo controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure *Lancet*, 1988; I: 489-93.
106. Collucci WS, Wright RF, Braunwald E – New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med*. 1986; 314:319-25
107. Mancini D, LeJemtel T, Sonnenblick E Intravenous use of amrinone for the treatment of the failing heart. *Am J Cardiol*, 1985;56: 8B-13B.
108. Hartman A, Saeed M Phosphodiesterase inhibition in positive inotropic therapy of congestive heart failure *J Appl Cardiol*. 1986;1:3615
109. Massie B, Bourassa M, DiBianco R, Hess M, Konstam M, Likoff M, Packer M – for the Amrinone Multicenter Trial Group – Long term oral administration of amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation*, 1985; 71: 963-71
110. DiBianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR – with the Amrinone Multicenter Study Investigators – Oral amrinone for the treatment of chronic congestive heart failure: results of a multicenter randomized double blind and placebocontrolled withdrawal study. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 4: 855-66.
111. Braunwald E – Newer positive inotropic agents. *Circulation*, 1986; 73 (Suppl III): 237-45.
112. Withe HD, Ribeiro JP, Hartley LH, Collucci WS – Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1985; 56:93-8.
113. LeJemtel TH, Gumbardo D, Chadwick B, Rutman HI, Sonnenblick EH – Milrinone for long term therapy of severe heart failure: clinical experience with special reference to maximal exercise tolerance. *Circulation*, 1986; 73 (Suppl III): 213-9.
114. Pettein M, Levine TB, Cohn JN – Persistent hemodynamic effects without long term clinical benefits in response to oral piroximone (MDL 19.205) in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1986; 73 (Suppl III): 230-5.
115. Ikram H – Current treatment of heart failure: inotropic agents, vasodilators or both? *ACE Report* 9, May 1984.
116. Renlund D, Ikram H – The role of inotropic drugs and cardiac transplantation in the treatment of heart failure. *ACE Report* 57, December 1988.
117. Maskin CS – Intermittent parenteral inotropic therapy in patients with chronic congestive heart failure: Concept and clinical results. *Heart Failure*, 1986 2: 117-22
118. Packer M – Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with congestive heart failure? II. Protagonist's viewpoint. *J Am Coll Cardiol*, 1988;12: 562-5.
119. Collucci WS – Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with congestive heart failure? III. Antagonist's viewpoint. *J Am Coll Cardiol*, 1988: 12: 566-9.
120. Lief PD – Diuretics. *Am Heart J*, 1978; 96: 824-7.
121. Puschett JB – Physiologic basis for the use of new and older diuretics in congestive heart failure. *Cardiovasc Med*, 1977; 2: 119-134.
122. Brater DC – Pharmacodynamic considerations in the use of diuretics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1983; 23: 45-51.
123. KOKKO JP – Site and mechanism of action of diuretics. *Am J Med*, 1984; 77: 11-6.
124. Mudge GH, Wainer IM – Drugs affecting renal function and electrolyte metabolism. In: Gilman AF et al (eds.) *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: MacMillan, 1985; pp. 879-907.
125. Johnston GD, Hiatt WR, Nies AS, Payne NA, Murphy RC, Gerber JC – Factors modifying the early non-diuretic vascular effects of furosemide in man: the possible role of renal prostaglandins. *Circ Res*, 1983; 53: 630-4.
126. Chatterjee K, De Marco T, Rouleau JL – Vasodilator therapy in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 46A-54A.
127. Chatterjee K, Ports TA, Brundage BE et al – Oral trial in chronic heart failure: sustained beneficial hemodynamic effects. *Ann Intern Med*, 1980; 92: 600-5.
128. Pierpont GL, Brown DC, Franciosa JA, Cohn JN – Effect of hydralazine on renal failure in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1980; 61:325-7.
129. Cogan JJ, Humphreys MH, Carbon CJ, Rapaport E – Renal effects of nitroprusside and hydralazine in patients with congestive heart failure *Circulation*, 1980; 61: 316-23.
130. Conradson TB, Ryden L, Ahlmark G et al – Clinical efficacy of hydralazine in chronic heart failure: One-year double blind placebo-controlled study. *Am Heart J*, 1984; 108: 1001-6.
131. Massie B, Ports T, Chatterjee K et al – Long-term vasodilator therapy for heart failure: Clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation*, 1981; 63: 269-74.
132. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al – Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1986;314: 1547-52.

133. Batlouni M – Bloqueadores dos Canais de Cálcio. *Arq Bras Cardiol*, 1985;44: 423-41.
134. Matsumoto S, Ito R, Sada T et al – Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1980; 46: 476-80.
135. Polese A, Fiorentini C, Olivari MT, Guazzi MD – Clinical use of a calcium antagonist agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am J Med*. 1979; 66:825-9.
136. Given ED, Lee JH, Stone PH, Dzan VJ – Nifedipine in severely hypertensive patients with congestive heart failure and preserved systolic function. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 2815.
137. Timmis AD, Jewitt DE – Studies with felodipine in congestive heart failure. *Drugs*, 1985; 29 (Suppl 2): 66-75.
138. Manfroí WC, Ludwing RTF, Vieira SRR et al – Efeito do uso crônico do verapamU por via oral em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada: Novo enfoque terapêutico? *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45: 293-8.
138. Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH – A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of congestive heart failure. *Circulation*, 1990; 82: 1954-61.
139. Chew CYC, Hecht HS, Collet JT, Brown BG, McAllister RC, Singh BN – Influence of the severity of ventricular dysfunction on the hemodynamic response to intravenously administered verapamil in ischemic heart disease. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 917-22.
140. Franciosa JA, Goldsmith SR, Cohn JN – Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA*, 1978; 240: 443-7.
141. Packer M – Mechanisms of nitrate action in patients with severe left ventricular failure: Conceptual problems of the theory of venosequestration. *Am Heart J*. 1985; 110: 259-263.
142. Franciosa JA, Goldsmith SR, Cohn JN – Contrasting immediate and long term effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure. *Am J Med*. 1980; 69: 599-604.
143. Leier CV, Huss P, Magorien RP et al – Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation*, 1983; 67:817-22.
144. Cohn JN – Nitrates for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 19A-23A.
145. Miller RR, Awan NA, Maxwell KS et al – Sustained reduction of cardiac impedance and preload in congestive heart failure with the antihypertensive vasodilator, prazosin. *N Engl J Med*. 1977; 297:303-7.
146. Arnold SB, Williams RL, Ports TA et al – Attenuation of prazosin effect on cardiac output in chronic heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; 91:345-9.
147. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al – Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986; 314:1547-53.
148. Furberg CD, Yusuf S – Effect of drug therapy on survival in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 41A-45A.
149. Robertson JIS – Circulatory basis for the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension and cardiac failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986; 8 (Suppl 1): S2-S8.
150. Rotmensch HH, Vlases PH, Ferguson RK – Antihypertensive converting enzyme inhibitors. *Med Clin N Amer*, 1988; 72: 399-425.
151. Borek M, Charlap S, Frishman WH – Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Med Clin N Amer*, 1989; 73: 315-338.
152. Swartz SL – The role of prostaglandins in mediating the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and other antihypertensive drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1987; 1: 39-43.
153. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA et al – Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertension*, 1985; 3: 47-53.
154. Cody RJ, Franklin KW, Kluger J, Laragh JH – Mechanisms governing the postural response and baroreceptor abnormalities in chronic congestive heart failure: effects of acute and long term converting-enzyme inhibition. *Circulation*, 1982; 66:135-41.
155. Ader R, Chatterfer K, Ports T et al – Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*, 1980; 61: 931-7.
156. Creager MA, Halperin JL, Bernard DB et al – Acute regional circulatory and renal hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1981; 64:483-8.
157. CAPTOPRIL MULTICENTER RESEARCH GROUP – A cooperative study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J*, 1985; 110: 439-47.
158. Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Sharkey SW, Cohn JW – Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting-enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1983; 69: 548-53.
159. Pierpont GL, Francis GS, Cohn JN – Effect of captopril on renal function in patients with congestive heart failure. *Br Heart J*, 1981; 5: 522-7.
160. CAPTOPRIL MULTICENTER RESEARCH GROUP – A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 755-63.
161. Cleland JGF, Dargie HG, Hodsman GP et al – Captopril in heart failure: A double blind controlled trial. *Br Heart J*, 1985; 52:530-5.
162. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan SF – Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation*, 1984; 70: 271-8.
163. Franciosa JA, Wilen MM, Jordan RA – Effects of enalapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in a controlled trial in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 5: 101-7.
164. Creager MA, Maxie BM, Faxon DP et al – Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 163-70.
165. Maranhão MFC, Batlouni M, Albanesi FM, Sbissa AS, Martin AM – Avaliação do maleato de enalapril na insuficiência cardíaca esquerda. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 50: 359-62.
166. Lancaster SG, Todd PA – Lisinopril: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and the therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1988; 35: 646-69.
167. Packer M, Medina N, Yushac M, Lee WH – Usefulness of plasma renin activity in predicting haemodynamic and clinical response and survival during long term converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure. *Br Heart J*, 1985; 54: 298-304.
168. Rydén L – When and how to use angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1985; 62: 75A-80A.
169. 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*, 1987; 316: 1429-35.
170. Pfeffer MA, Pfeffer JA, Steinberg C, Finn P – Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*, 1985; 72: 406-12.
171. Sharpe DN, Smith H, Murphy J, Hannan S – Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet*, 1988; II: 255-9.
172. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E – Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1988; 319: 80-6.
173. Webster MWI, Fitzpatrick MA, Nichols MG et al – Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1985; 56: 566-9.
174. Sharpe DN – Angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: a case for earlier intervention? ACE Report, 59, February 1989.
175. Fowler MB, Bristow MR – Rationale for beta adrenergic blocking drugs in cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 120D-124D.
176. Shanes J, Kasabali B, Blend M – Beta adrenergic blockade in heart failure: Potential mechanisms of action. *Heart Failure*, 1986; 2: 138-146.
177. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I – Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*, 1980; 44: 117-33.

178. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, Wallentin I – Betablockers in dilated cardiomyopathies: they work. *Eur Heart J*. 1983; 4 (Suppl A): 173-178.
179. Heilbrunn SH, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Oinsburg R, Fowler MB – Increased B-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1989; 79: 483-90.
- 179.a . Azevedo AC – O emprego do beta-bloqueador na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, 1979; 33: 369-72.
180. THE CAPS INVESTIGATORS – The cardiac arrhythmia pilot study (CAPS). *Am J Cardiol*, 1986; 57: 91-5.
181. DUNICA S, COUMEL P – Incidence and mechanisms of sudden death in patients with left ventricular dysfunction. *Heart Failure*, 1986;1: 244-55.
182. FRANCIS OS – Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence, and prognosis. *Am J Cardiol*, 1986; 57 (Suppl B): 34B-37B.
183. Parmley WW, Chatterjee K – Congestive heart failure and arrhythmias: an overview. *Am J Cardiol*, 1986; 57 (Suppl B): 34B-37B.
184. Cleland JGJ, Dargie HJ, Ford I – Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J*. 1987; 58: 572-82.