

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LEVE E MODERADA COM CAPTOPRIL. ESTUDO MULTICÊNTRICO

MICHEL BATLOUNI, ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, DIKRAN ARMAGANIJAN, FÁBIO LEITE VICHI NELSON SPRITZER, RICARDO SIMOES, SÉRGIO ALEXANDRE HATAB, LUIZ OLÍMPIO TEIXEIRA NASCIMENTO

Objetivo - Avaliar os efeitos da adição de captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, ao tratamento convencional, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), classe funcional II e III da New York Heart Association (NYHA).

Métodos - Cento e quinze pacientes com ICC, 46 (40%) classe funcional II e 69 (60%) classe III, em uso de digital e diurético. Idades de 22 a 75 anos (média = $56,6 \pm 11$), 67 do sexo masculino; 66 brancos, os restantes pretos e mulatos. A ICC tinha como causa cardiopatia hipertensiva (47 = 40,9%), cardiopatia isquêmica (27 = 23,5%), cardiopatia chagásica (20 = 17,4%), cardiomiopatia dilatada idiopática (15 = 13,0%) e outras causas (6 = 5,2%). Digital e diurético foram mantidos na mesma dosagem. Iniciou-se a terapêutica com captopril na dose de 6,25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, aumentada gradativamente até 25 mg, 2 a 3 vezes ao dia. O período de observação de 12 semanas. Avaliações clínicas foram realizadas a cada 4 semanas e laboratoriais, no início e no final do ensaio.

Resultados - A dose de captopril variou de 12,5 a 75 mg/dia, média $28,5 \pm 13,1$. O tratamento associou-se a redução significativa ($p < 0,01$) dos sintomas e sinais de ICC, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica. Ao final do ensaio, 13 pacientes (11,3%) incluíam-se na classe funcional III, 50 (43,5%) na classe II e 52 (45,2%) na classe I ($p < 0,01$). Globalmente, 98 (85,2%) melhoraram a classe funcional e 17 (14,8%) permaneceram na mesma

TREATMENT OF MILD AND MODERATE HEART FAILURE WITH CAPTOPRIL. MULTICENTER TRIAL

Purpose - Evaluation of the clinical effects of captopril addition to the conventional therapy of functional class II and III (NYHA) congestive heart failure (CHF).

Methods - One hundred and fifteen patients with CHF, 46 (40%) class II and 69 (60%) class III, on conventional treatment (digitalis and diuretic) were the subject of this study. The age ranged from 22 to 75 years (mean 56.6 ± 11); 67 were male and 66 were caucasians. The etiologies of the heart failure were: hypertensive heart disease 47 (40.9%), ischemic heart disease 27 (23.5%), Chagas cardiomyopathy 20 (17.4%), idiopathic cardiomyopathy 15 (13.0%), and other causes 6 (5.2%). Diuretic and digitalis were maintained in the same dosage during all the treatment. Captopril therapy was started with 6.25 mg b.i.d. or t.i.d., and the dosage was increased gradually to 25 mg b.i.d. or t.i.d. The duration of the study was 12 weeks. Clinical visits occurred every four weeks and laboratory tests were performed in the beginning and at the end of the study.

Results - The dosage of captopril ranged from 12.5 to 75 mg (mean 28.5 ± 13.1 mg day). The addition of captopril to the conventional therapy of CHF was associated with significant reduction ($p < 0.01$) of heart rate, systolic and diastolic blood pressure. In the end of the study 13 patients (11.3%) were in functional class III, 50 (43.5%) in class II and 52 (45.2%) in class I. Globally, functional class was improved in 98 (85.2%) patients and remained unchanged in 17 (14.8%) ($p < 0.01$). The side effects (dizziness, cough, hypotension and headache) were moderate and uncommon and did not need interruption of the treatment.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do ESP, Instituto do Coração da USP Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina da UMG, Faculdade de Medicina da UFES. Faculdade de Medicina da USP.
Correspondência Michel Batlouni
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av Dante Pazzanese. 500 - 04012 - São Paulo. SP
Recebido para publicação: 24/03/92.
Aceito em 23/04/92

classe ($p < 0,01$). Os efeitos colaterais (tontura, fadiga, tosse, hipotensão, cefaléia) foram moderados e pouco frequentes, não exigindo a interrupção do tratamento em nenhum caso.

Conclusão - A adição de captopril ao tratamento convencional, em pacientes com ICC classe II e III, associou-se a melhora dos sintomas e sinais e da classe funcional, com boa tolerância.

Palavras chave: insuficiência cardíaca, captopril, estudo multicêntrico.

Conclusion - The addition of captopril to the conventional therapy of class II and III CHF was associated with significant improvement of functional class and with good tolerability.

Key words: cardiac, failure, captopril, multicenter trial.

Arq Bras Cardiol 58/5: 417-421 Maio 1992

O tratamento convencional da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com digitálicos e diuréticos tem sido amplamente complementado, nos últimos anos, com drogas vasodilatadoras, devido a seus efeitos clínicos e hemodinâmicos benéficos, à melhora da função ventricular esquerda e da sobrevida¹⁻³.

Mais recentemente, a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) representou real avanço na terapêutica da ICC. Sua eficácia clínica, tanto nas formas leves como avançadas de ICC, tem sido confirmada por diversos estudos⁴⁻¹⁵. A administração dessas drogas associa-se a melhora dos sintomas e da classe funcional, aumento da capacidade de exercício, redução das dimensões ventriculares esquerdas, melhora hemodinâmica e da função ventricular esquerda. Ademais, observou-se melhora da qualidade de vida, menor deterioração clínica a longo prazo e aumento da sobrevida^{8,14,16-18}.

Em nosso meio, são escassas as publicações sobre a terapêutica da ICC com inibidores da ECA¹⁵. O objetivo deste estudo multicêntrico, realizado em seis centros cardiológicos, foi avaliar os efeitos de um inibidor da ECA, captopril, em pacientes com ICC classes II e III da New York Heart Association (NYHA), não obstante em uso de digital e diuréticos.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 115 pacientes com ICC, 46 (40%) classe funcional II e 69 (60%), classe III da NYHA, em uso de digitálicos e diuréticos, e que não haviam utilizado anteriormente inibidores da ECA. As idades variaram de 22 a 75 anos (média $56,6 \pm 11$); 67 (59,3%) eram do sexo masculino e 66

(57,9%) brancos; os restantes, pretos e mulatos. Consideraram-se critérios de exclusão: hipotensão arterial, disfunção hepática ou renal significativa, concomitância de moléstia grave, uso contínuo de antiinflamatório não hormonal, gravidez, lactação ou mulheres com risco de gestação. O diagnóstico de insuficiência cardíaca fora estabelecido há menos de 3 anos em 56 (48,7%) casos, entre 3 e 6 anos em 35 (30,4%) e há mais de 6 anos em 24 (20,9%). Em relação à etiologia, 47 (40,9%) apresentavam cardiopatia hipertensiva, 27 (23,5%) cardiopatia isquêmica, 20 (17,4%) cardiopatia chagásica, 15 (13,0%) cardiomiopatia dilatada idiopática e 6 (5,2%), outras causas.

Dez pacientes apresentavam hipopotassemia ($\leq 3,5$ mEq/L) e 9, hiponatremia (≤ 136 mEq/L). Trinta e um pacientes recebiam suplementação oral de potássio ou diurético poupador de potássio, que foram suspensos antes de iniciar-se o tratamento com captopril.

Todos os pacientes estavam em uso de digital e diurético e foram observados com essa medicação durante duas semanas, para verificação da estabilidade inicial dos sintomas e sinais de ICC. Iniciou-se então a terapêutica com captopril (1ª visita) na dose de 6,25 mg, duas a três vezes ao dia, sendo a primeira dose administrada no ambulatório médico, para observação do efeito inicial da droga. Após quatro semanas (2ª visita), essa posologia foi mantida nos pacientes considerados adequadamente compensados; nos demais, a dose de captopril foi aumentada para 12,5 mg, duas a três vezes ao dia. Após mais quatro semanas (3ª visita), a dose foi aumentada para 25 mg, duas a três vezes ao dia, quando julgado necessário.

Em cada visita, as seguintes variáveis fo-

ram anotadas: peso corpóreo, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, em posição supina e erecta, grau de dispnéia, edema periférico, nictúria, hepatomegalia, ocorrência de câimbras, e classificou-se a capacidade funcional segundo critério da NYHA. Antes do início e ao final do tratamento com captopril, foram realizadas dosagens sanguíneas de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicose e hematócrito.

Compararam-se os dados obtidos antes e ao final do tratamento. Para as variáveis contínuas, foram utilizados análise de variância com medidas repetidas e teste "t" de Student para amostras pareadas. Para as variáveis qualitativas, representadas através de frequência, empregou-se o teste do qui quadrado. Consideraram-se significantes valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A dose empregada de captopril variou de 12,5 a 75 mg/dia, média $28,5 \pm 13,1$. Em 69 casos (60%) a dose diária foi ≤ 25 mg e, nos restantes, maior do que esse valor.

O controle do efeito da primeira dose de captopril, realizado uma hora após a ingestão de 6,25 mg, evidenciou redução média de cerca de 10%, tanto da pressão arterial sistólica, como diastólica, não associada a complicação clínica que exigisse medicação.

Os valores das diversas variáveis analisadas ao final do tratamento, em comparação com os valores basais, estão expressos no quadro I. Como se pode observar, a terapêutica com captopril associou-se a reduções significantes da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, hepatomegalia, edema dos membros inferiores, à melhora da classe funcional e à redução do número de pacientes com hipopotassemia e hiponatremia.

Não houve diferença entre a média das pressões arteriais sistólicas e diastólica, em posição deitada e erecta, após o tratamento com captopril.

Dos 69 pacientes em classe funcional III, 13 não obtiveram melhora; 46 passaram para classe II e 10 para classe I. Dos 46 pacientes em classe II, 42 passaram para classe I e 4 não obtiveram melhora. Globalmente, 98 (85,2%) pacientes melhoraram a classe funcional e 17 (14,8%) permaneceram na mesma classe.

A tolerância à droga foi em geral satisfatória. Cerca de 10% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais atribuíveis ao captopril: tonturas, 3; fadiga, 2; tosse seca irritativa, 2;

hipotensão, 2; cefaléia, 2. Esses parafeitos foram em geral de moderada intensidade e não obrigaram à interrupção do tratamento.

QUADRO I - Valores basais e no final do tratamento das diversas variáveis analisadas.

Variável		Controle	Tratamento (final)	Valor de "p"
Frequência cardíaca *	D	81.9 ± 14.8	77.6 ± 10.6	<0,05
	P	83.9 ± 14.8	79.4 ± 10.5	<0,05
PA sistólica* (mmHg)	D	139.8 ± 23.6	127.3 ± 15.6	<0,01
	P	136.6 ± 21.2	124.6 ± 16.5	<0,01
PA diastólica* (mmHg)	D	89.7 ± 12.8	81.8 ± 8.8	<0,01
	P	88.9 ± 12.7	81.8 ± 9.4	<0,01
Peso corpóreo (Kg)		69.2 ± 10.7	67.8 ± 10.6	NS
Classe Funcional	I	0	52	
Classe Funcional	II	46	50	<0,01
Classe Funcional	III	69	13	
Hepatomegalia*(cm)RCD, LMC)		2.4 ± 2.1	0.8 ± 1.2	<0,01
Edema membros inferiores				
	+	32	29	<0,01
+ +/+	++	46	5	
Câimbras		20 (17,4%)	5 (4,3%)	= 0,01
Hipopotassemia	(n)	9 (7,8%)	0	< 0,05
Hiponatremia	(n)	8 (6,9%)	1 (0,9%)	< 0,05

bpm = batimento por minuto; PA = pressão arterial; D = deitado; P = de pé; * = média ± desvio padrão; RCD, LMC = retorno costal direito, linha médio clavicular.

DISCUSSÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se ativado e os níveis circulantes dessas três substâncias comumente elevados, na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca^{19,20}. Existe uma nítida associação entre o grau de ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático e a gravidade da ICC, bem como em relação ao prognóstico adverso²¹. Entretanto, assim como ocorre na hipertensão arterial, os inibidores da ECA têm-se mostrado eficazes no tratamento da insuficiência cardíaca, independente dos níveis prévios da renina plasmática.

Os mecanismos de ação dos inibidores da ECA na ICC são complexos²²⁻²⁴. Esses compostos bloqueiam a conversão enzimática da angiotensina I em angiotensina II e, conseqüentemente, a ativação do sistema renina-angiotensinaaldosterona. Resultam vasodilatação arterial 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. Em conseqüência, reduzem-se a resistência vascular periférica (pós-carga), o tônus venoso e as pressões de enchimento ventriculares (pré-carga) e melhora a performance ventricular. Bloqueando também a

cininase plasmática. os inibidores da ECA impedem a degradação da bradicinina, aumentando os níveis circulantes desse vasodilatador. É provável, ainda, que os inibidores da ECA induzam a aumento da geração de prostaglandina (PGE₂, PGI₂), que contribuiriam para a ação vasodilatadora²⁵. Ademais, esses agentes aumentam a atividade parassimpática²⁶ e melhoram a função barreflexa, deprimida na ICC por ação da angiotensina II²⁷.

Os inibidores da ECA exercem, ainda, efeitos favoráveis na hemodinâmica renal²⁸: aumentam o fluxo sanguíneo renal reduzem a resistência vascular renal e diminuem a fração de filtração. As alterações da hemodinâmica renal associam-se a aumento da natriurese, diminuição da excreção de potássio e correção da hiponatremia em pacientes com ICC avançada²⁹. Finalmente, esses compostos reduzem a incidência de arritmias ventriculares na ICC, provavelmente devido à redução do tônus simpático, e à correção dos distúrbios eletrolíticos e metabólicos induzidos pelos diuréticos^{11,12}.

Os efeitos benéficos dos inibidores da ECA têm sido amplamente demonstrados em todas as classes de ICC, a curto e longo prazo, e tanto em relação aos sintomas, como à hemodinâmica, qualidade de vida e sobrevida⁴⁻¹⁸.

Os resultados deste estudo demonstraram significativa melhora dos sintomas e sinais de ICC, da capacidade de exercício e da classe funcional, após a adição de captopril ao tratamento convencional com digital e diuréticos. Ademais, observou-se redução significativa da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica. O declínio da pressão arterial, em torno de 10%, foi bem tolerado, ou seja, não se acompanhou de hipotensão postural nem de sintomas relacionados à hipoperfusão cerebral. Estudos anteriores já haviam demonstrado que uma discreta, embora significativa, redução da pressão arterial ocorre em quase todos os pacientes com ICC tratados com inibidores da ECA, sem efeitos adversos associados, devido à preservação do fluxo sanguíneo cerebral pela alteração dos mecanismos autoreguladores cerebrais³⁰.

Deve ser assinalada, ainda, a correção dos distúrbios eletrolíticos, hiponatremia e hipopotassemia, praticamente ausentes ao final do tratamento, e possivelmente responsável pela significativa redução da incidência da câimbras.

Poder-se-ia questionar que os dados deste estudo seriam limitados pela ausência de um grupo controle e, conseqüentemente, a possibilidade de efeito placebo parcial, ocorrência

comum em ensaios clínicos envolvendo pacientes com ICC, de maneira similar à relatada em outras doenças cardiovasculares³¹. O efeito placebo parece resultar da maior atenção dispensada aos pacientes durante o período de tratamento e do ambiente psicológico mais propício à interação médico-paciente, favorecendo a melhora espontânea dos sintomas. A própria classificação funcional da NYHA é passível de crítica, uma vez que o método não é quantitativo^{31, 32}. Segundo Packer³¹, três meses de tratamento com placebo podem associar-se a redução de 25 a 35% dos sintomas de pacientes com ICC e melhora da capacidade de exercício. Entretanto, os percentuais de melhora obtidos neste estudo situam-se sensivelmente acima desses valores e, além de dados subjetivos, foram avaliadas diversas variáveis objetivas.

A tolerância ao captopril nas doses empregadas foi satisfatória e os efeitos colaterais pouco expressivos, não exigindo a interrupção do tratamento em nenhum caso. Este é um aspecto de importância primária no manuseio de qualquer doença crônica, influenciando favoravelmente a observância do tratamento. A não ocorrência de hipotensão transitória associada à primeira dose de um inibidor da ECA sob tratamento diurético pode ser atribuída à administração de dose inicial baixa e ao aumento gradativo da posologia.

Em conclusão, os resultados deste estudo confirmam os efeitos benéficos da adição de captopril ao esquema terapêutico convencional da ICC, com melhora dos sintomas e sinais e da classe funcional, associados a tolerância satisfatória.

REFERÊNCIAS

1. Cohn JN – Current therapy of the failing heart. *Circulation*, 1988; 78: 1099-107.
2. Prispont GL, Cohn JN, Franciosa JA – Combined oral hydralazine nitrate therapy in left ventricular failure: hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest*, 1978; 73: 8-13.
3. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al – Effect of vasodilator therapy in chronic congestive heart failure: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1986; 314: 1 547-52.
4. Ader R, Chatterjee K, Ports T, Brundage B, Hiramatsu B, Parmley W – Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin converting enzyme inhibitor *Circulation*, 1980; 61: 931-7.
5. Awan NA, Amsterdam EA, Hermanovich J, Bommer WJ, Needam KE, Mason DT – Long-term hemodynamic and clinical efficacy of captopril therapy in ambulatory management of severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1982; 103: 474-9.
6. Packer M, Medina N, Yushak M – Contrasting hemodynamic responses in severe heart failure: comparison of captopril and other vasodilator drugs. *Am Heart J*, 1982; 104: 1215-23.
7. Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Shapkey 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.

8. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-co-trolled trial of captopril in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 755-63.
9. Massie BM, Kramel BL, Topic N – Long-term captopril therapy for chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 1316-20.
10. 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.
11. Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsman GP et al – Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J*, 1984; 52: 530-5.
12. Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG et al – Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones and metabolic state. *Br Heart J*, 1985; 54: 305-12.
13. 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.
14. The Consensus Trial Study Group – Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1425-35.
15. Maranhao MFC, Batlouni M, Albanesi FM F^o, Sbissa AS, Martin AM – Avaliação do n-aleato de enalapril na insuficiência cardíaca esquerda. Estudo Multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 1988; 50: 359-62.
16. Newman TJ, Maskin CS, Dennick LG, Meyer JH, Hallows BG, Cooper WH – Effects of captopril on survival in patients with heart failure. *Am J Med*, 1988; 84 (Suppl 3A): 140-4.
17. The Solvd Investigator – Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 293-302.
18. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al – A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991; 325: 303-10.
19. Dzau VJ, Collucci NS, Hollenberg NK, Williams GH – Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation*, 1981; 63: 645-51.
20. Robertson JIS – Circulatory basis for the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension and cardiac failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986; 8 (Suppl 1): 52-8.
21. Packer M, Medina N, Yushak M, Lee WH – Usefulness of plasma renin activity in predicting hemodynamic and clinical responses and survival during long-term converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure: Experience in 100 consecutive patients. *Br Heart J*, 1985; 54: 298-4.
22. Todd PA, Heel RC – Enalapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1986; 31: 198-248.
23. Brodgen RN, Todd PA, Sorkin EM – Captopril: an update of its pharmacodynamic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 1988; 36: 540-600.
24. Borek M, Charlap S, Frishman WH – Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Med Clin N Amer*, 1989; 73:315-38.
25. Swatz SL – The role of prostaglandins in mediating the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and other antihypertensive drugs. *Cardiovascular Drugs Ther*, 1987; 1: 39-43.
26. 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.
27. Cody RJ, Franklin KW, Kluger J, Laragh JH – Mechanisms governing the postural response and baroreceptor abnormalities in chronic congestive heart failure of acute and long-term converting enzyme inhibition. *Circulation*, 1982; 66: 135-41.
28. 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: 483-90.
29. Packer M, Medina N, Yushak H – Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med*, 1984; 100: 782-7.
30. Paulson OB, Jarden JO, Godtfredsen H et al – Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am J Med*, 1984; 76: 91-5.
31. Packer M – The placebo effect in heart failure. *Am Heart J*, 1990; 120: 1579-82.
32. Kellerman JJ – Heart failure: Direction for the 1990. Introduction. *Am Heart J*, 1990; 120: 1529-31.