

Captopril no Tratamento de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva. Avaliação Cicloergométrica

Sebastião Rodrigues Ferreira F^o, Sérgio Alexandre Hatab, Claudio Benchimol, Luiz Olympio Teixeira Nascimento, Manoel Antonio Saragoça
Uberlândia, MG, Vitória, ES, Rio de Janeiro, RJ, São Paulo, SP

Objetivo - Analisar a capacidade física de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), classes I e II da New York Heart Association (NYHA), submetidos à cicloergometria: 1) sob tratamento convencional com digital e diuréticos; 2) com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina captopril, associado ao tratamento convencional; 3) usando captopril associado a digital e diurético.

Métodos - Estudo randomizado e duplo cego utilizando 20 pacientes com ICC (I e II), submetidos ao teste cicloergométrico em diferentes fases terapêuticas. A carga inicial foi de 5 watts e aumentada progressivamente até o aparecimento de sintomas limitantes.

Resultados - A introdução do captopril no esquema convencional de tratamento da ICC ou associado a digital e diurético promoveu significativo aumento na duração do exercício físico, no consumo de oxigênio e na carga total desenvolvida, nos pacientes submetidos ao teste cicloergométrico.

Conclusão - Nas formas iniciais de ICC, captopril melhorou a capacidade física dos pacientes em relação ao tratamento convencional e a terapêutica diurética pode ser substituída pelo inibidor da enzima de conversão da angiotensina com igual eficácia.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca congestiva, captopril, cicloergometria

Captopril in the Treatment of Patients With Congestive Heart Failure. Evaluation in Bicycle Ergometric Test

Purpose - To analyze the physical performance of the patients with congestive heart failure (CHF), grades I and II of the New York Heart Association (NYHA), submitted to ergometric test: 1) under conventional treatment with digitalis and diuretic; 2) with an angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, associated with conventional treatment; 3) using captopril associated with digitalis or diuretic.

Methods - A randomized double blind study was performed in 20 patients with CHF (I and II - NYHA) submitted to ergometric test in different therapeutic phases. The initial workload was 5 watts and load was increased until the appearance of limiting symptoms.

Results - The introduction of captopril to the conventional treatment for CHF or associated with digitalis or diuretic promotes significant increase in the duration of the physical exercise, in the oxygen consumption and in the total workload during the ergometric test.

Conclusion - In the initial forms of CHF, captopril provides better physical performance when compared with conventional treatment and the diuretic treatment can be changed for the angiotensin converting enzyme inhibitor with equal efficacy.

Key-words: congestive heart failure, captopril, bicycle ergometric test

Arq Bras Cardiol, volume 59, nº 6, 487-491, 1992

A adição de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ao esquema terapêutico

Universidade Federal de Uberlândia MG, Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP e Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

Correspondência Sebastião Rodrigues Ferreira F^o
Av. João XXIII, 263, Sta. Maria - 38400 - Uberlândia MG
Recebido em 10/7/92
Aceito em 27/7/92

convencional de portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária tem-se comprovado uma medida eficaz, produzindo marcados benefícios hemodinâmicos^{1,2}, que se refletem em significativa melhora da classe funcional desses pacientes³.

O papel fisiopatológico crucial do sistema renina-angiotensina (SRA) na ICC⁴⁻⁶ fez com que, recentemente, tenha sido proposta a utilização isolada de captopril nas formas leves e moderadas dessa

síndrome, com resultados contraditórios⁷⁻¹⁰. Entretanto, a constatação de que essa droga possui potente ação venodilatadora não dependente do estado de ativação do SRA¹¹, torna viável a postulação do emprego do captopril com a finalidade de reduzir as pressões sanguíneas no circuito pulmonar, nas formas leve e moderada de ICC, as quais apresentam atividade do SRA em níveis normais ou mesmo rebaixada⁶.

Por esse motivo, foi desenvolvido um estudo em pacientes portadores de ICC de tipo funcional I e II da New York Heart Association (NYHA), no qual era analisado o desempenho físico ao exercício em bicicleta ergométrica, durante tratamento convencional com diuréticos e digitálicos, quando o captopril era associado a esse esquema e quando o digital ou diurético desse esquema tríplice era substituído por placebo.

Métodos

Foram admitidos ao estudo 25 pacientes, com idade média de 48 ± 3,2 anos, sendo 13 do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com história crônica de ICC, classes I e II (NYHA) com pressão arterial média maior ou igual a 80 mmHg, sem evidências de infarto do miocárdio, arritmias, doença valvular ou insuficiência coronariana atuais ou progressas.

Os pacientes eram submetidos a exames clínicos e laboratoriais prévios (uréia, creatinina, sódio, potássio, urina tipo I, hemograma completo e eletrocardiograma), assim como eram avaliados em teste preliminar em bicicleta ergométrica para se determinar sua capacidade funcional mínima. Foram selecionados aqueles capazes de suportar a carga de 50 watts ou 2,5 mph durante 3 min.

Tabela I - Composição dos esquemas terapêuticos dos períodos de estudo de acordo com a randomização dos pacientes em 3 grupos.

	Período 0	Período 1	Período 2	Período 3
Grupo A	D+F	D+F+C	D+P+C	P+F+C
Grupo B	D+F	P+F+C	D+F+C	D+P+C
Grupo C	D+F	D+F+C	P+F+C	D+F+C

D = digitoxina; F = furosemide; P = placebo; C = Captopril

Todos os pacientes estavam sendo tratados com digitoxina 0,1 mg/dia, furosemide 20 mg, 2 vezes ao dia. cloreto de potássio (6%), 2 comprimidos por dia. Após admissão ao estudo, foi acrescentado um comprimido de placebo e esse esquema foi mantido por 21 dias (período 0). Após esse período, os pacientes foram, aleatoriamente e de maneira duplo-cega, alocados a 3 grupos de tratamento, nos quais as drogas ativas ou placebo eram intercambiadas

de tal forma a produzir-se 3 períodos consecutivos de tratamento, de 4 semanas cada período, conforme descrito na tabela I.

Foram iniciados no protocolo de estudo 25 pacientes. Dentre esses, 20 - 13 da classe I e 7 da classe II - cumpriram todos os períodos e 5 foram descontinuados por falta de aderência ou a critério médico. Dentre os pacientes que completaram o estudo, 7 haviam sido alocados ao grupo A, 8 ao grupo B e 5 ao grupo C, o que foi considerado uma amostra representativa dos diversos grupos de randomização propostos.

Para análise, os resultados foram agrupados conforme as diferentes fases terapêuticas, a saber: digitoxina + furosemide (D + F); digitoxina, furosemide e captopril (D + F + C); digitoxina e captopril (D + C) e captopril + furosemide (C + F).

A introdução de captopril ao esquema terapêutico era realizado de maneira gradativa, de modo a evitar-se quedas da pressão arterial, até no máximo de 25 mg VO 3 vezes ao dia.

Ao final de cada período, o paciente era atendido em consulta médica e eram obtidos eletrocardiogramas e colhidos exames de laboratório, assim como submetidos a exercício ergométrico, pelo protocolo de Astrand, modificado.

Os testes de exercício foram realizados em bicicleta dotada de ergômetro eletronicamente regulável. Iniciava-se com carga de 5 watts, mantida por 4 min e, em seguida, elevada por incrementos de 25 watts, mantida por 4 min a cada nova carga até que o esforço fosse limitado por fadiga e dispnéia. A duração do exercício a cada nível, as cargas de exercício, o pulso e a pressão arterial eram anotados para cálculo da carga total de trabalho realizado (CTT), tempo total de exercício (TTE), duplo produto e estimativa de consumo de oxigênio, obtidos por métodos convencionais.

Os resultados foram analisados utilizando-se análise de variância para medidas repetidas. Sempre que constatadas diferenças significativas, o teste de Duncan foi utilizado para contrastar as diferenças entre as médias, assumindo-se um erro alfa (nível de significância) de 5%. Os resultados serão apresentados sob forma de média ± erro padrão da média.

Resultados

Os resultados dos exames laboratoriais previamente realizados mostraram-se normais, com valores médios de: uréia 38 ± 1,1 mg%; creatinina 0,8 ± 0,5 mg%; sódio 138 ± 3,6 mEq/L e potássio 3,9 ± 0,2 mEq/L (x ± EPM).

A introdução e a retirada dos diversos medicamentos, de acordo com o protocolo em estudo, não produziu alterações significativas na pressão ar-

terial ou na frequência cardíaca dos pacientes, nas visitas clínicas correspondentes ao fim de cada período de estudo. Entretanto, a análise dos resultados do teste ergométrico mostrou variações relacionadas às diversas alterações no esquema terapêutico.

Assim, a CTT realizada pelos pacientes no período D + F era de $2985,1 \pm 805,0$ Kpm; as alterações introduzidas na terapêutica produziram importantes modificações na CTT ($D + F + C = 3898,4 \pm 1064,3$; $D + C = 3582,1 \pm 1048,5$ e $F + C = 3749,1 \pm 903,4$ Kpm; $F = 3,4672$, $p = 0,0219$). O teste de Duncan revelou que os três períodos apresentavam valvas de CTT significativamente maiores que o período D + F e que não havia diferenças estatísticas significantes entre eles (fig. 1).

O TTE, que na situação controle (D + F) era

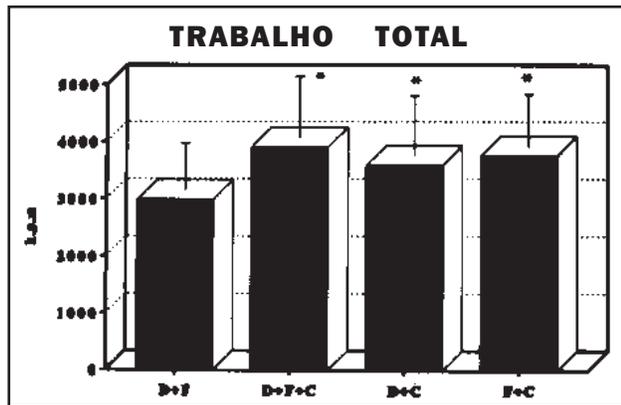


Fig. 1 - Variações produzidas na CTT (em Kpm) pelas alterações introduzidas no esquema terapêutico em pacientes com graus leve e moderado de insuficiência cardíaca. D + F = digitoxina + furosemide (esquema clássico); D + F + C = digitoxina + furosemide + captopril (esquema tríplice); D + C = digitoxina + captopril (retirada de furosemide); F + C = furosemide + captopril (retirada da digitoxina). (* variação significativamente diferente do valor obtido com o esquema classico - D + F).

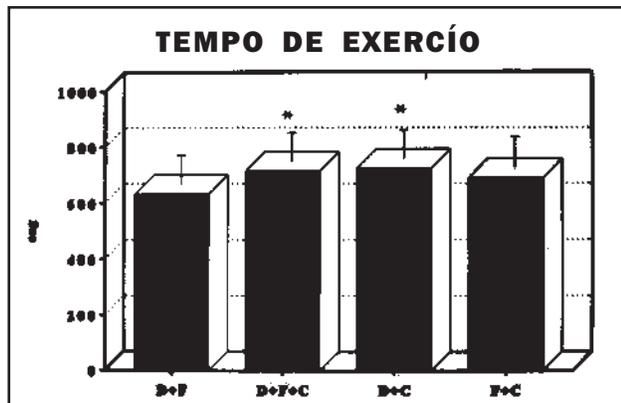


Fig. 2 - Variações produzidas no TTE (em segundos) pelas alterações introduzidas no esquema terapêutico em pacientes com graus leve e moderado de insuficiência cardíaca. D + F = digitoxina + furosemide (esquema clássico); D + F + C = digitoxina + furosemide + captopril (esquema tríplice); D + C = digitoxina + captopril (retirada de furosemide); F + C = furosemide + captopril (retirada da digitoxina). (* variação significativamente diferente do valor obtido com o esquema clássico - D + F).

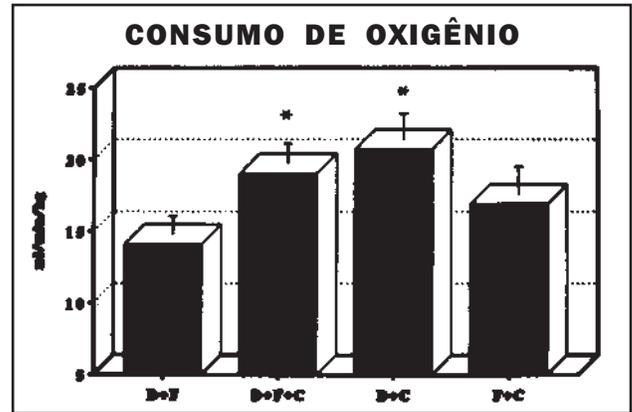


Fig. 3 - Variações produzidas no consumo de oxigênio estimado (em ml/min/kg) pelas alterações introduzidas no esquema terapêutico em pacientes com graus leve e moderado de insuficiência cardíaca. D + F = digitoxina + furosemide (esquema clássico); D + F + C = digitoxina + furosemide + captopril (esquema tríplice); D + C = digitoxina + captopril (retirada de furosemide); F + C = furosemide + captopril (retirada da digitoxina). (*variação significativamente diferente do valor obtido com o esquema clássico - D + F).

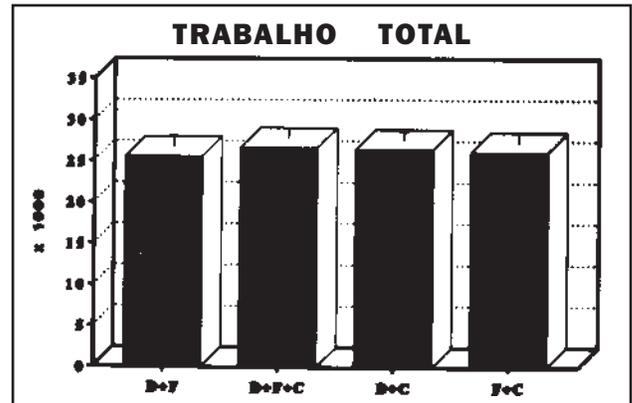


Fig. 4 - Variações produzidas no duplo produto (pressão arterial sistólica x frequência cardíaca) pelas alterações introduzidas no esquema terapêutico em pacientes com graus leve e moderado de insuficiência cardíaca. D + F = digitoxina + furosemide (esquema clássico); D + F + C = digitoxina + furosemide + captopril (esquema tríplice); D + C = digitoxina + captopril (retirada de furosemide); F + C = furosemide + captopril (retirada da digitoxina).

de $631,9 \pm 105,6$ s, apresentou elevações significantes nos diversos períodos de estudo ($D + F + C = 714,1 \pm 102,5$; $D + C = 724,3 \pm 102,1$ e $F + C = 689,2 \pm 111,6$ s; $F = 5,3224$; $P = 0,0026$). O teste de contrastes de Duncan revelou que os períodos D + F + C e D + C apresentavam valores significativamente maiores que o período D + F (fig. 2).

O consumo estimado de oxigênio, que no período controle era de $14,1 \pm 1,3$ ml/min/kg teve seus valores significativamente alterados nos diversos períodos estudados ($D + F + C = 19,0 \pm 1,4$; $D + C = 20,8 \pm 1,8$ e $F + C = 16,9 \pm 1,9$ ml/min/kg; $F = 6,4265$; $p = 0,002$). O teste de contraste de Duncan revelou que os períodos D + F + C e D + C apresentavam valores significativamente mais elevados que o período D + F (fig. 3).

O duplo produto não apresentou variações significantes nos diversos períodos estudados (D + F = 25538 ± 1300; D + F + C 26594 ± 1162; D + C = 26400 ± 1011 e F + C = 26090 ± 1279; F = 0,5249; p = 0,6669) (fig.4).

Discussão

Nosso trabalho visou avaliar o impacto sobre a capacidade funcional ao exercício da introdução de captopril no esquema convencional de tratamento das formas precoces de ICC, assim como a substituição do diurético ou do digitálico por esse inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) nesses pacientes. Para essa avaliação, foi utilizado protocolo de estudo, randomizado e duplo-cego, de forma a se evitar a possibilidade de que os resultados refletissem apenas a crescente aclimação dos pacientes ao aparato de avaliação ergométrica, mas pudesse, ao contrário, refletir reais alterações de desempenho físico que, eventualmente, fossem proporcionadas pelas diversas manipulações do esquema terapêutico.

Apesar dos pacientes estarem classificados como grau I e II, não podemos descartar a possibilidade de que, alguns deles, possam ter disfunção mais severa. O consumo máximo de oxigênio encontrado na fase D + F, de 14 ml/kg/min corresponde a um comprometimento funcional cardíaco de moderada intensidade¹⁵. Além disso, é de se admitir que o SRA esteja ativado, pelo menos em alguns pacientes devido ao uso prévio de diuréticos, que sabidamente estimulam esse sistema¹⁶. Uma vez que a classificação da NYHA é baseada em critérios clínicos, é possível que determinados indivíduos, com dispnéia aos pequenos e médios esforços, possam apresentar, quando submetidos ao teste ergométrico, valores hemodinâmicos inferiores àqueles esperados. Mesmo assim esses pacientes seriam classificados como portadores de insuficiência cardíaca leve-moderada pela NYHA.

É importante ressaltar que os pacientes alocados em 3 grupos eram tratados com digitoxina, sem dose de ataque, e que durante algum período esse medicamento era substituído por placebo (tab. I). Os efeitos residuais do digital, suspenso anteriormente, poderiam, durante algum tempo, manter a força contrátil do coração na fase subsequente. Com $t_{1/2}$ de 165 h, essa droga poderia manter o paciente compensado do ponto de vista clínico, no período onde estivesse usando apenas diurético e captopril¹⁷.

Nossos resultados mostram que a introdução de captopril, ao esquema terapêutico convencional com digitálicos e diuréticos, em pacientes portadores de formas leves e moderadas de ICC, resultou em apreciável aumento da CTT desenvolvida pelos pa-

cientes, da ordem de 31%. Acompanhou-se de aumentos também significativos no consumo estimado de oxigênio e na duração do exercício sem que tenham havido diminuições na solicitação hemodinâmica do coração, a julgar-se pelos valores do duplo-produto que permaneceram inalterados.

Esse fato confirma trabalhos de outros autores^{9,12} e mostra que a utilização do inibidor da ECA nas etapas precoces da ICC, à semelhança do que ocorre nas formas refratárias^{2,13}, melhora o rendimento cardíaco ao exercício, resultando em melhoria da categoria funcional dos pacientes. Essa melhoria pode ser explicada pela redução do estado congestivo da pequena circulação que ocorre, não apenas nas formas refratárias^{2,12}, mas, também, em formas leves de ICC¹¹ com o uso de captopril. Neste último caso, a diminuição das pressões pulmonares ocorre na ausência de alterações hemodinâmicas sistêmicas e não depende do estado de ativação do SRA^{11,14}.

Os dados obtidos na avaliação do rendimento cardíaco quando os pacientes foram tratados apenas com digitálico e captopril, retirando-se os diuréticos, parecem confirmar essa hipótese. Nessa situação, pudemos constatar que a CTT permaneceu elevada (da ordem de 20%) em relação ao período de tratamento com digital e diurético, e não sofreu redução significativa em relação ao período de tríplex terapia. Além disto, o consumo estimado de oxigênio e o TTE tiveram comportamento semelhante, permanecendo elevados.

Esses fatos indicam que, em contraste com o que ocorre em graus avançados^{7,10}, a retirada dos diuréticos do tratamento nos graus leves de ICC não afeta o desempenho ao exercício em relação ao período de tríplex terapia. Esses resultados parecem sugerir que, nesses estádios precoces de tratamento da ICC, a abordagem da síndrome congestiva pode ser feita através da venodilatação promovida pelos inibidores da ECA, com a mesma eficácia que os diuréticos e, talvez, sem muitos dos seus efeitos indesejáveis.

Já a associação de furosemide e captopril, excluindo-se o digitálico de tratamento, não demonstrou vantagens adicionais em relação ao esquema clássico, uma vez que a duração do exercício e o consumo estimado de oxigênio foram semelhantes aos observados durante a fase de tratamento convencional.

Em resumo, nossos dados demonstram que nas formas iniciais da síndrome de ICC a introdução de inibidores da ECA ao tratamento convencional com digitálicos e diuréticos produz melhoria do desempenho dos pacientes ao exercício físico isotônico. Além disto, nossos dados sugerem fortemente que nesses estádios do tratamento os diuréticos podem

ser substituídos com igual eficácia ou mesmo com vantagens, pelos inibidores da ECA.

Referências

1. Packer M, Medina N, Yusuf M, Meller J - Hemodynamic patterns of response during long-term captopril therapy for severe chronic heart failure. *Circulation*, 1983; 68: 803-7.
2. Lejemtel TH, Keung E, Frisham WH, Ribner HS, Sonnenblick EH - Hemodynamic effect of captopril in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 1484-8.
3. Captopril Multicenter Research Group - A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 755-63.
4. Packer M, Meller J, Medina N, Yusuf M, Gorlin R - Determinants of drug response in severe chronic heart failure. Activation of vasoconstrictor forces during vasodilator therapy. *Circulation*, 1981; 64: 506-14.
5. Colluci WS, Williams GH, Braunwald E - Clinical hemodynamic and neuroendocrine effects of chronic prazosin therapy for congestive heart failure. *Am Heart J*, 1983; 46: 102-514.
6. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA - Role of renin-angiotensin systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1978; 58: 763-70.
7. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR - Symptomatic assessment of patients with heart failure: double blind comparison of increasing doses of diuretics and captopril in moderate heart failure. *Lancet*, 1986; 2: 770-2.
8. Bocanelli A, Liberatore SM, Pratti PL - Captopril versus furosemide in moderate heart failure (letter). *Lancet*, 1986; 2: 770-2.
9. Alicandri C, Fariello R, Boni E et al - Captopril versus digoxin in mild-moderate chronic heart failure: a crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987; 9(suppl 2): s61-s67.
10. Richardson A, Bayliss J, Screven AJ, Parameshwari J, Poole-Wilson PA, Surron GC - Double blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet*, 1987; 2: 709-11.
11. Ferreira SR, Saragoça MA, Homsí E, Ajzen H, Draibe SA, Ribeiro AB, Ramos OL - Acute hemodynamic action of captopril on congestive heart failure: contrasts between refractory and untreated patients. *J Clin Hypertension*, 1987; 3: 685-94.
12. Creager M, Faxon DP, Wener DA, Ryan TJ - Hemodynamic and humoral response to exercise in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Br Heart J*, 1985; 53: 431-5.
13. Fouad M, Tarazi RC, Bravo EL, Hart NJ, Castele LW, Salcedo EE - Longterm control of congestive heart failure with captopril. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 1489-96.
14. Zusman RW - Renin and non-renin mediated antihypertensive actions of converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 1984; 25: 968-83.
15. McElroy PA, Janicki JS, Weber KT - Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 35A-40A.
16. Wilson TW, Loadholt CB, Privitera PJ, Halunski PV - Furosemide increases urine 6 keto-prostaglandin F₁: relation to natriuresis, vasodilation, and renin release. *Hypertension*, 1982; 4: 634-7.
17. Alan S, Nies - Principles of Drug Therapy. In: Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. WB Saunders, 1988; p. 87-98.