

Em que Momento do Tratamento o Uso do Captopril Determina Melhora mais Acentuada do Desempenho Físico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca?

Manoel Fernandes Canesin, Antônio Carlos Pereira Barretto, Múcio Tavares Oliveira Jr, Luis Carlos Bodanese, Pedro Marafon, Sandra R. Arsencio

São Paulo, SP - Porto Alegre, RS

Objetivo - Considerando que insuficiência cardíaca reduz a capacidade física do paciente e que os inibidores da enzima conversora melhoram esta capacidade, procuramos verificar em que momento ocorre esta melhora, utilizando o teste de caminhada de 6min como forma de avaliação.

Métodos - Foram estudados 21 pacientes, com idade média de 48 anos, sendo 12 do sexo masculino, em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe funcional (CF) II e III, todos com fração de ejeção <45% e diâmetro ventricular esquerdo >55mm ao ecocardiograma bidimensional. Os pacientes foram previamente tratados com digital e diuréticos e, quando compensados, medicados com captopril 25mg, três vezes ao dia, sendo submetidos a testes de caminhada de 6min no início, após quatro semanas e 16 semanas de tratamento.

Resultados - O emprego do captopril mostrou aumento importante na capacidade física dos portadores de ICC. A distância média caminhada e desvio padrão em 6min passou de $451 \pm 110m$ para $476 \pm 94m$ em quatro semanas e para $504 \pm 68m$ após 16 semanas de tratamento ($p < 0,0001$).

Conclusão - Nossos resultados mostraram melhora significativa na capacidade física em 16 semanas de tratamento, 50% ocorrida após quatro semanas de tratamento, concluindo que nesta amostra a melhora terapêutica foi observada já após quatro semanas de tratamento, persistindo até quatro meses após o início do tratamento.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, inibidor da enzima conversora, teste de caminhada

When does the Treatment with Captopril Show a Better Improvement in Exercise Capacity in Patients with Heart Failure?

Purpose - Considering that heart failure reduces exercise capacity and that converting enzyme inhibitor increases this capacity, using the 6min walk test we try to demonstrate when the treatment with captopril shows a better improvement in exercise capacity in patients with heart failure.

Methods - Twenty one patients with functional class II or III heart failure (NYHA), left ventricular diastolic diameter greater than 55mm and with ejection fraction less than 45% were studied. Twelve were male, and the patients mean age was 48 years. The patients were first treated with digital and diuretics and after stabilized they received captopril 25mg three times a day and underwent the 6min walk test before the treatment and after four and 16 weeks.

Results - The use of captopril showed important improvement in exercise capacity in patients with heart failure. The mean walking distance on the 6min test was 451m at the beginning, 476m in four weeks and 504 in 16 weeks of treatment ($p < 0.0001$).

Conclusion - Our data show important improvement in exercise capacity with 16 weeks of treatment and that 50% of this improvement occurred after four weeks of treatment. We concluded that the results are already observed within four weeks of treatment and continues to improve during at least four months of treatment.

Key-words: heart failure, converting enzyme inhibitor, walk test

Arq Bras Cardiol, volume 67 (nº2), 77-80, 1996

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é importante causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. Apesar dos avanços terapêuticos dos últimos anos, a inci-

dência desta síndrome tem aumentado¹. Embora existam muitas formas de definir a ICC, citamos em particular a definição que a identifica como disfunção miocárdica associada à diminuição da expectativa de vida, à alta incidência de arritmias ventriculares e, por final, a uma redução da capacidade ao exercício. O emprego de digitálicos, diuréticos e de alguns antiarrítmicos, como a amiodarona, são amplamente utilizados no tratamento sintomático desta síndrome. Mais recentemente, a utilização dos inibidores da enzima de conversão (IECA) vem mostrando sua eficácia não apenas no controle dos sintomas, como também no

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas-FMUSP, São Paulo - Hospital São Lucas-PUC - Porto Alegre

Correspondência: Manoel Fernandes Canesin - Incor - Div de Cardiologia Social - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 17/11/95

Aceito em 17/4/96

aumento da capacidade ao exercício e na capacidade em reduzir a progressão da doença, modificando favoravelmente sua história natural ².

Pesquisas para avaliar sobrevida são muito dispendiosas e as que analisam a melhora clínica estão muito sujeitas a subjetividade de sua análise, especialmente considerando que, tanto médicos quanto pacientes, tendem a supervalorizar a melhora e reduzir a piora, fato que pode influenciar os resultados finais dos protocolos. Procurando reduzir a influência da subjetividade, os pesquisadores passaram a empregar questionários e formas objetivas de análise, como o teste de esforço ou de caminhada. O estudo V-HeFT II³⁻⁵ avaliou o benefício da terapêutica através de um questionário de qualidade de vida respondidos periodicamente pelos pacientes e através de testes de esforços com bicicleta ergométrica, identificando melhora após 3 meses de tratamento, tanto no grupo que utilizou a hidralazina associada ao dinitrato de isosorbida quanto no grupo que utilizou enalapril.

A avaliação da capacidade de exercício diminui a subjetividade dos resultados que a análise exclusiva da sintomatologia pode apresentar. Através de testes de esforço com bicicletas ou esteiras ergométricas, utilizando-se protocolos definidos, com tempo de exercício variável, correlacionados com a classe funcional (CF) pela *New York Heart Association* (NYHA) e com a qualidade de vida pôde-se avaliar mais objetivamente os resultados da terapêutica.

Recentemente, outro teste vem sendo empregado com o mesmo objetivo, procurando alcançar maior precisão na avaliação da capacidade ao exercício. O teste de caminhada de 6 min tem se mostrado de fácil realização, baixo custo, seguro e correlaciona-se melhor com o dia-a-dia do paciente, pois o limite do esforço é imposto pelo próprio paciente e não pelo examinador. Guyatt e col⁶ foram os primeiros a utilizar o teste de caminhada de 6 min para medir a capacidade de exercício em pacientes com ICC. Lipkin e col⁷ avaliaram o teste de caminhada e o consumo máximo de oxigênio ao teste de esforço com bicicleta ergométrica em 26 pacientes com ICC crônica estável e em 10 indivíduos normais de idades semelhantes. Entre os pacientes com baixo consumo máximo de oxigênio ao teste de esforço com bicicleta ergométrica houve considerável variação na distância caminhada aos 6 min, entretanto, entre aqueles pacientes com alto consumo de oxigênio a variação observada na distância caminhada foi pequena. O protocolo conclui que o teste de caminhada é mais confiável em pacientes com ICC moderada e grave do que naqueles com ICC leve em que a capacidade ao exercício permanece sem maiores alterações.

Neste trabalho procuramos analisar a influência do captopril e o tempo necessário para que ocorra a melhor resposta da droga, utilizando-se o teste de caminhada de 6 min em pacientes com disfunção ventricular em ICC CF II e III pela NYHA.

Métodos

Em estudo realizado no INCOR (SP) e no Hospital São Lucas da PUC de Porto Alegre (RS), foram estudados 21 pacientes com ICC CF II e III, todos com dilatação ventricular >55mm, com função sistólica reduzida e fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) <45%. Doze pacientes eram do sexo masculino, com idades variando de 34 a 63 (média de 48,1) anos, todos apresentando ICC, sendo que 15 avaliados em CF II NYHA e seis CF III. A etiologia mais freqüente foi miocardiopatia idiopática em 10 (47,6%) pacientes, cardiopatia isquêmica em quatro, cardiopatia hipertensiva em três, doença de Chagas em dois e miocardiopatia periparto em dois.

Foram critérios de exclusão, alergia ou hipersensibilidade aos IECA, acentuada insuficiência renal ou hepática, gravidez ou lactação, angina instável ou doença valvar predominante, ICC direita devido a doença pulmonar ou cardiopatia restritiva, infarto do miocárdio nos últimos dois meses, pacientes com hipotensão arterial (pressão sistólica <80mmHg) ou bradicardia significativa (<45bpm), incapacidade de realizar a caminhada, níveis de potássio séricos elevados, e contagem de neutrófilos <1.500mm³.

O protocolo teve duração de 18 semanas, duas com placebo e 16 de tratamento efetivo com captopril, com reavaliações clínicas a cada duas semanas. Nas duas primeiras semanas, os pacientes foram estabilizados com digitálicos e diuréticos a critérios do clínico e passaram a tomar placebo, sendo posteriormente introduzido captopril. Todos os pacientes foram submetidos a teste de caminhada de 6 min no início da terapêutica com captopril (visita 2), na 4ª semana da droga (visita 4) e no final do estudo com 16 semanas (visita 10) do tratamento.

O teste de caminhada de 6 min foi realizado sob supervisão de um médico ou enfermeira, tendo-se padronizado o local, horário e intervalo entre as refeições. Foi utilizado um corredor ou pista plana de, no mínimo, 20m com intervalos regulares demarcados ao longo de todo percurso. Os pacientes foram previamente informados do objetivo e metodologia do teste, sendo notificados a cada 2 min do tempo, com expressões de incentivo, como “está indo bem” ou “muito bem”, segundo Guyatt e col⁶. Foi também, previamente, solicitado aos pacientes que caso houvesse necessidade de pausa, no decorrer do percurso, que se mantivessem no local até melhora do cansaço e possível retomada da caminhada. Foram anotadas as distâncias caminhadas aos 6 min, o número de pausas de cada paciente e questionados se o grau de cansaço foi leve, médio ou acentuado.

Os sinais e sintomas clínicos como dispnéia, congestão hepática, congestão pulmonar e edema foram avaliados no início e no final das 16 semanas de tratamento. O estudo ecocardiográfico foi realizado, conforme sistematização da Sociedade Brasileira de Cardiologia, sendo avaliados a FE e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) no início e no final do estudo.

As dosagens de digoxina e diuréticos do início do es-

tudo foram mantidas até o término das 16 semanas. O captopril foi utilizado após duas semanas de uso do placebo e iniciado com dose de 6,25mg (3x/dia) em quatro pacientes e 12,5mg (3x/dia) em 17 pacientes. A dose foi titulada nas 2 semanas subseqüentes, avaliando-se a melhora clínica, aumentando-se as doses até 25mg (3x/dia) em todos pacientes e mantida até o final do estudo.

Para análise estatística foi feito o cálculo da média e desvio padrão das variáveis numéricas. Para verificar se as variáveis observadas diferiram durante as semanas, utilizou-se a análise de variância e o teste t; por último considerou-se como nível de significância o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Analisando nossos resultados, encontramos que a distância média percorrida em 6min e desvio padrão antes do início do esquema terapêutico com captopril foi respectivamente de 451 ± 110 m, passando para 476 ± 94 m com quatro semanas de tratamento e 504 ± 68 m após 16 semanas de tratamento ($p < 0,001$) (fig. 1). Somente um paciente fez uma pausa durante o teste. Os pacientes aumentaram em média 25m na sua caminhada nas quatro primeiras semanas de tratamento e outros 28m no restante das 12 semanas subseqüentes (fig. 2).

Quanto aos sinais e sintomas referidos no começo do estudo, houve redução da dispnéia, encontrada em 55% dos pacientes no início do estudo, para 10% dos casos, ($p = 0,0157$). A congestão hepática e pulmonar apresentaram uma redução significativa ao final do estudo, passando, respectivamente, de 45 e 50% dos pacientes no início da terapêutica para, ao final do estudo, persistir em somente 5% dos pacientes ($p = 0,0061$ e $p = 0,0054$). Com a terapêutica houve também redução significativa do edema de membros inferiores, observado em 65% no início, passando a não ser apresentado por nenhum paciente ao final do protocolo ($p < 0,001$) (tab. I).

O estudo ecocardiográfico mostrou que durante o tratamento houve discreto aumento da FE de 39% para 40% ($p = 0,037$) e redução no DDVE de 67mm para 63,9mm ($p = 0,011$).

Discussão

A introdução dos IECA modificou sob vários aspectos a terapêutica da ICC. Após vários estudos, não há mais dúvidas sobre seu benefício. O emprego do IECA visa entre outras indicações, prolongar a sobrevida de pacientes com ICC, quer isoladamente ou em associação ao tratamento

Tabela I - Sintomas clínicos pré e pós-tratamento		
Sintomas clínicos	Pré	Pós
Dispnéia	55%	10%
Congestão hepática	45%	5%
Congestão pulmonar	50%	5%
Edema	65%	0%

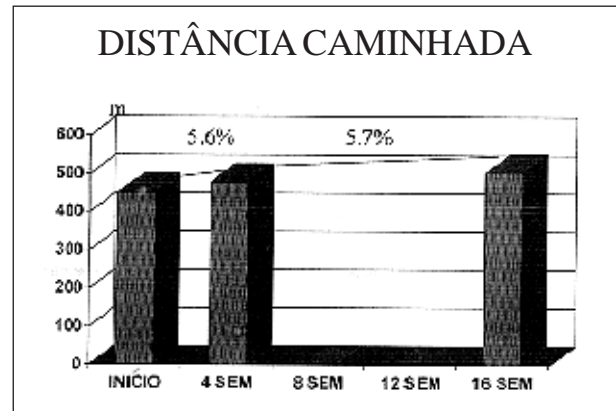


Fig. 1 - Gráfico mostrando a distância caminhada no início e pós-terapêutica.

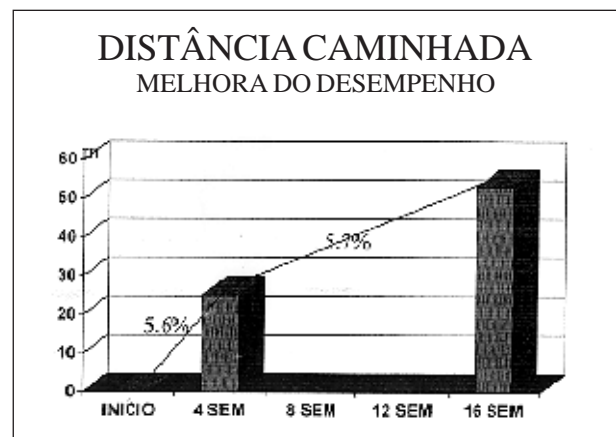


Fig. 2 - Gráfico mostrando o percentual de melhora com o emprego do captopril.

convencional com digitálicos ou diuréticos⁸, diminuir a intensidade e freqüência de sintomas⁹ e melhorar a capacidade ao exercício¹⁰. Com estes efeitos, já previamente estabelecidos, procuramos avaliar neste protocolo em que momento os IECA, particularmente, o captopril melhoram a capacidade ao exercício de pacientes portadores de ICC, empregando para esta análise o teste de caminhada de 6min no início do tratamento e após quatro e 16 semanas de uso da droga.

Como já referido, testes de esforço vêm sendo utilizados para avaliar os pacientes em insuficiência cardíaca, ou nos estudos de avaliações de drogas. No estudo SOLVD⁸, a distância caminhada em 6min mostrou correlação com a CF e com a qualidade de vida, esta analisada através de questionários. Dois estudos multicêntricos, RADIANCE¹¹ e PROVED¹² mostraram que a retirada dos digitálicos na presença ou não de IECA provoca redução da distância caminhada, documentando o papel dos digitálicos na terapêutica da ICC e destacando a utilidade do teste de caminhada como forma de avaliação da ação de drogas em pacientes com ICC. O efeito do delapril, um novo IECA, foi recentemente avaliado, através do teste de caminhada de 6min em pacientes com ICC CF II e III¹³. Neste estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego com placebo por um período de dois meses, o delapril foi usado em 67 pacientes, provocan-

do uma melhora significativa da distância caminhada aos 6min, após um mês do início da sua administração.

Neste estudo realizado em dois centros, um de São Paulo e outro de Porto Alegre, o emprego do captopril resultou em melhora significativa da distância caminhada em 6 min. Esta melhora esteve associada a discreta melhora da FE pelo estudo ecocardiográfico e melhora clínica significativa com redução da dispnéia, congestão pulmonar, congestão hepática e do edema de membros inferiores, mostrando, mais uma vez, a importante ação periférica e neurohumoral do captopril. Os melhores resultados são observados ao término do estudo, com 16 semanas de emprego da droga, entretanto, cerca de 50% desta melhora, medida pelo teste de caminhada de 6 min, ocorreu já com quatro semanas de tratamento. Nossos dados permitem concluir que a melhora do desempenho físico ocorre precocemente e que, em apenas quatro semanas de tratamento, já se observava metade da melhora que poderia ser alcançada após 16 semanas do início da terapêutica.

Apesar deste estudo não possuir grupo controle, é importante ressaltar que estudos com populações semelhantes^{4,14} demonstraram que a função cardíaca e distância caminha-

da se reduzem caso o paciente não seja tratado corretamente da ICC com associação de IECA.

A melhora inicial encontrada nos pacientes de nossa casuística, possivelmente, está relacionada à melhora hemodinâmica que a droga provoca. Fundamentalmente, esta melhora ocorre precocemente pelo efeito vasodilatador, determinando melhor desempenho miocárdico, aqui avaliado pelo maior tempo de caminhada ao teste de 6 min. A melhora subsequente observada até 16 semanas de tratamento pode estar relacionada a efeitos mais tardios, como modulação neurohumoral e remodelação ventricular. Juntos, estes mecanismos dos IECA contribuem para melhor desempenho físico em pacientes com ICC.

Para finalizar, levando em conta nossa casuística, podemos afirmar que pacientes com ICC CF II e III, após uma dieta balanceada de sódio, tratamento adequado com digitálicos e diuréticos^{15,16} e de terapia com captopril, apresentam melhora clínica importante e aumento da distância caminhada, auxiliando, em muito, na melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Referências

1. Sullivan MJ - Congestive heart failure: trends in epidemiology and therapy. In: Kennedy G, Crawford M, eds - Congestive Heart Failure. New York: Current Clinical Issues. 1ª ed. 1994; 1-15.
2. The Consensus Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al - A comparison of enalapril with hidralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
4. Rector TS, Johnson G, Dumkman WB et al - Evaluation by patients with heart failure of the effects of enalapril compared with hidralazine plus isosorbide dinitrate on quality of life. Circulation 1993; 87(suppl VI): VI-71-VI-77.
5. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN et al - Hidralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Circulation 1993; 87(suppl VI): VI-56-VI-64.
6. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al - The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med J 1985; 132: 919-23.
7. Liipkin DP, Scrinven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA - Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. Br Med J 1986; 292: 653-5.
8. The SOLVD Investigators - Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
9. Zannad F, van den Broek SAJ, Bory M - Comparison of treatment with lisinopril versus enalapril for congestive heart failure. Am J Cardiol 1992; 70(suppl): 78C-83C.
10. Barretto ACP, Bodanese LC, Oliveira Jr MT e col - Avaliação da capacidade de exercício em pacientes com disfunção ventricular esquerda de leve a moderada. A influência do captopril. Arq Bras Cardiol 1995; 64: 69-73.
11. Packer M, Gheorghiadu M, Young JB et al - Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. N Engl J Med 1993; 329: 1-7.
12. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE et al, on behalf of the PROVED Investigative Group - Randomized study assessing the effect of digoxin withdraw in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 955-62.
13. Circo A, Platania F, Mangiameli S, Putignano E - Multicenter, randomized placebo controlled, double-blind study of the safety and efficacy of oral delapril in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 18F-24F.
14. Kleber FX, Nicoller L, Doering W - Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial. Br Heart J 1992; 67: 289-96.
15. Opie LH - Fundamental role of angiotensin - converting enzyme inhibitors in the management of congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 3F-6F.
16. Reyes AJ - Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the clinical setting of chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 50F-5F.