

## **Tratamento Medicamentoso Da Insuficiência Cardíaca No Ano 2000: Quando Indicar E Como Utilizar?**

### **1- Importância do conhecimento fisiopatológico na decisão terapêutica.**

Dr Paulo José Tucci começou a palestra mostrando o esquema de tratamento de 1988, que estava fundamentado na diminuição da contração ventricular e retenção de líquido corporal em excesso, que era o estereótipo do paciente com ICC.

Dr. Paulo comentou sobre o estudo CONSENSUS de 1987, indicando que os leca diminuíam mortalidade nos pacientes com ICC, mesmo comparado aqueles em uso de outros vasodilatadores. Até este estudo os leca eram utilizados apenas como vasodilatadores.

Foi mostrado que as catecolaminas apresentam valor preditivo e participativo para o aumento na mortalidade e na evolução do quadro clínico da ICC.

Mostrou como está agora (ed. 1997) o manuseio farmacológico da ICC, e as diferenças em relação a 1988, mostrando um uso mais restrito de digital, uso mais amplo de leca e o papel do betabloqueador.

Foi comentado também sobre o papel das citocinas com relação a disfunção ventricular, mostrando que as citocinas apesar de agirem localmente, sendo a concentração tissular a mais importante, quando em altas concentrações “migram” para a circulação sistêmica. O fator de necrose tumoral alfa (TNF), IL-1 e IL-6 guardam relação direta com a disfunção ventricular, mostrando princípios para a teoria inflamatória. Mostrou estudos que comprovam que o TNF é um marcador de evolução, pois pacientes que evoluíram para o óbito apresentavam maiores níveis de TNF.

A endotelina (ET) plasmática em modelos animais com ICC é superior ao grupo controle. Estudos em cães com IAM e tratados com bloqueadores de endotelina mostram uma significativa melhora da função ventricular pós-IAM. Também em ratos tratados com ET foi verificado uma diminuição significativa da mortalidade. Estes são dados preliminares que certamente impulsionarão para o avanço terapêutico nesta linha.

Foi revisado o conceito de apoptose, que é a morte celular fisiológica que regula a arquitetura e massa de tecidos. A apoptose foi cogitada como um dos mecanismos precipitantes da ICC. O aumento da apoptose é bem comprovado em pacientes que sofreram IAM e os índices são maiores quanto maior a classe funcional da NYHA.

Por fim citou a parte genética no tratamento da ICC, mostrando que pacientes com genes de deleção (DD) não secretam ECA e que estes pacientes não mostrariam ter um benefício com o tratamento

com leca. Já os pacientes com genes II, ie, de inserção secretam ECA e estes sim teriam benefício com tratamento com leca.

## 2- Inibidores da ECA e bloqueadores AT1

Dr. Salvador Rassi começou mostrando alguns estudos clínicos sobre

leca que foram realizados para verificarem a eficácia desta droga na ICC. Citou 4 estudos. O estudo consensus que selecionou pacientes classe funcional IV e comparou enalapril x placebo, mostrando uma diminuição no RR de 40% em 6 meses e 21% em 12 meses e um NNT de 6, tendo diminuído mortalidade e progressão da ICC. O estudo SOLVD-Tratamento selecionou pacientes classe II-III e comparou os mesmos fármacos do CONSENSUS mostrando uma diminuição do RR de 16% e um NNT em 3 anos de 22, concluindo uma diminuição na mortalidade e diminuição na taxa de hospitalizações. Outro estudo citado foi o VHeFT que selecionou classe funcional II-III e comparou enalapril versus hidralazina e isossorbida, tendo uma diminuição no RR de 14% e um NNT em 3 anos de 15, com resultado final de diminuição de mortalidade e morte súbita. No estudo SOLVD-Prevenção selecionou pacientes classe I para receberem enalapril ou placebo mostrando diminuição no RR de 8% e um NNT em 3 anos de 104, mostrando diminuição na mortalidade, necessidade de hospitalização e progressão da ICC.

Dr. Salvador mostrou também dados do uso de leca pós-IAM em 3 estudos ( SAVE, AIRE e TRACE) que usaram captopril, ramipril e trandolapril, respectivamente, mostrando estes 3 estudos uma diminuição na mortalidade.

Após estar bem fundamentada a eficácia do leca na ICC, partia-se para a questão de qual a dose a ser utilizada.

ESTUDO	DROGA	DOSE	%DE
<b>PERMANÊNCIA C/ A DOSE</b>			
CONSENSUS	enalapril	40mg	50%
SOLVD-T	enalapril	20mg	49,3%
SOLVD-P	enalapril	20mg	56,1%
VHeFT	enalapril	20mg	61%
SAVE	captopril	150mg	79%
TRACE	trandolapril	4mg	54%

No estudo ATLAS foi verificado qual a melhor opção terapêutica comparando baixas doses de lisinopril (2,5mg) e altas doses (32,5mg) em pacientes com FE<30% em um seguimento de 45 meses, mostrando uma tendência a diminuição na mortalidade total com altas doses com RR de 8%. Quanto a hospitalização houve uma diminuição significativa no grupo altas doses com uma diminuição no RR de 15%. Como era de se esperar o número de efeitos adversos foi maior no grupo com altas doses, porém nenhum com significância estatísticas.

Com estes resultados procura-se então otimizar o tratamento com leca em doses semelhantes aos estudos clínicos e deixando para usar doses menores quando estas não forem bem toleradas.

Quanto aos bloqueadores AT1 foram citados alguns estudos. ELITE I publicado em 1997 que comparou captopril versus losartan com objetivo primário de avaliar a disfunção renal, que se mostrou semelhante nos 2 grupos em torno de 10%. Neste estudo houve um achado inesperado, ou seja, uma diminuição importante na mortalidade no grupo losartan, relacionado com diminuição na morte súbita. Este dado incentivou a realização do ELITE II desenhado para avaliar a mortalidade nestes 2 grupos. Neste interim, houve a publicação do estudo RESOLVD, que utilizou candesartan, enalapril ou candesartan + enalapril e tinha como objetivo avaliar a capacidade ao exercício, função ventricular, sintomatologia e remodelação de VE. O candesartan isolado mostrou melhorar a sintomatologia e a função VE. A terapia combinada melhorou a modulação do sistema neuro-humoral e melhorou a remodelação do VE. Porém o estudo foi interrompido porque apresentou um aumento na mortalidade e no número de hospitalizações nos 2 primeiros grupos, quando comparado ao enalapril. No ELITE II, publicado em 1999, avaliou 555 pacientes para receberem losartan ou captopril. Os resultados não foram os esperados, mostrando uma curva de mortalidade semelhante nos dois grupos, havendo uma tendência de menor mortalidade no grupo captopril. Com isso permitiu-se concluir que os leca devem seguir como terapia de escolha e que os AT1 devam servir de opção caso haja tolerância aos leca.

Existem 3 estudos em andamento avaliando os AT1. O estudo OPTIMAAL compara captopril versus losartan em pacientes pós-IAM com disfunção de VE e terá seu término neste ano. Outros estudos avaliando candesartan e valsartan também estão em andamento e serão publicados em 2001 e 2002, tendo como objetivo verificar diminuição da mortalidade.

Foi mostrado alguns aspectos teóricos dos bloqueadores do AT1 que parecem ser vantajosos, como o bloqueio mais completo do SRAA, bloqueio seletivo do receptor AT1 com aumento do estímulo em AT2 e efeito vasodilatador e antiproliferativo e igual potência hipotensora com menos efeitos colaterais e ausência de hipotensão na primeira dose. Quanto aos leca, existem aspectos teóricos que não falam a favor em relação ao AT1, porém são os que apresentam estudos conclusivos de diminuição da mortalidade.

### **3- Diuréticos com ênfase na espironolactona**

Dr. Humberto Villacorta Jr começou falando do momento em que o diurético deve ser introduzido na terapia da ICC, apesar de se saber que não há nenhum estudo clínico comprovando a sua eficácia em desfechos clínicos. Um dos aspectos levantados foi a monitoração das doses dos diuréticos, muitas vezes utilizada com controle do peso, controle do débito urinário e na sintomatologia.

Dr. Humberto expôs algumas experiências quanto ao manuseio com as doses dos diuréticos. Os pacientes que apresentam um aumento de 1Kg de um dia para o outro ou de 2-3Kg em uma semana, podem ser orientados a dobrarem a dose do diurético. Outra forma de controle seria através da avaliação da capacidade funcional, através da escala de Naughton modificada, teste de 6 minutos ou através de auto-avaliação. Todos estes testes baseiam-

se na idéia de dobrar a dose quando o limiar de esforço do paciente se torne inferior. Outra forma de monitoração seria através do escore de retenção de sódio.

Alguns pacientes podem se tornar resistentes aos diuréticos e isto pode ser devido a insuficiência renal, AINE, progressão da doença ou não adesão a medicamentos. Descartada estas hipóteses os pacientes com piora da sintomatologia e ainda resistentes podem se beneficiar num primeiro momento de diurético EV, caso não responda podem se beneficiar de uma associação com metolazone e por último o uso de inotrópicos EV.

Foi falado sobre alguns efeitos da aldosterona com respectivo quadro fisiopatológico. A aldosterona causa retenção de sódio, que por sua vez leva ao edema. Causa aumento da massa ventricular e fibrose, que leva a HVE. Causa diminuição nos níveis séricos de potássio, magnésio, fibrose e diminui níveis de norepinefrina que leva a arritmias. Pode causar também diminuição da complacência arterial, diminuição da função barorreceptora e disfunção endotelial que leva ao quadro de isquemia.

Foi mostrado que no estudo CONSENSUS os pacientes que foram a óbito apresentaram um nível de aldosterona maior que no grupo que não foi a óbito.

As causas de aumento de aldosterona são a angiotensina II, produção por vias diferentes de angiotensina II e renina, eliminação reduzida, pois no paciente com ICC há uma diminuição no metabolismo hepático em 40% e extração esplânica em 20%, uso de diuréticos e doses subótimas de leca.

O estudo RALES que randomizou pacientes classe III-IV com FE<35% em uso de leca+diurético de alça com ou sem digital para receberem espironolactona 25mg ou placebo e tinham como plano inicial de seguimento de 3 anos, com o objetivo primário verificar a mortalidade total. O estudo foi interrompido em 24 meses devido apresentar uma diminuição na mortalidade total de 30% e diminuição na hospitalização cardíaca não fatal de 30%. Apresentou uma melhora da classe funcional. Não foi verificado índices de hipercalemia significativos.

Finalizou a palestra comentando sobre alguns fármacos que estão em estudo, entre eles os peptídeos natriuréticos, Nesiritide utilizado para descompensações e o BNP subcutâneo ( fator natriurético cerebral) que até o momento só foi testado em animais. Também falou sobre o vasopeptidase ( omapatrilato) e por último citou os antagonistas da vasopressina (OPC31260).

#### **4- Betabloqueadores**

Foi comentado inicialmente que os mecanismos potenciais da ação dos bloqueadores adrenérgicos, na insuficiência cardíaca crônica consistem de efeitos direto de proteção do miocárdico em relação as catecolaminas, diminuição do estímulo de outros sistemas neurohumorais vasoconstritores, efeitos antiarrítmicos, aumento do fluxo coronário por vasodilatação coronária, efeito cronotrópico negativo no período diastólico, aumentando o fluxo sanguíneo subendocárdico, efeito antianginoso/anti-isquêmico, restabelecimento do reflexo normal

de controle cardíaco e circulatório, prevenção da hipertrofia do miócito, efeito antioxidante e conversão de ácidos graxos livres para o metabolismo de carboidratos.

Foi demonstrado que níveis aumentados de noradrenalina apresentam relação direta com a mortalidade e que a piora da classe funcional na NYHA leva a níveis aumentados de atividade simpática.

Foi comentado sobre o carvedilol, um alfa-betabloqueador de terceira geração, tendo propriedade vasodilatadora e antioxidante, agindo basicamente por dois mecanismos: atividade simpaticomimética intrínseca (ASI)  $\beta$ -2 e o bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico associado .

Em 1970 foi realizado um pequeno estudo observacional que verificou que os pacientes com ICC classe III/IV apresentavam uma melhora do quadro com betabloqueadores e quando eles eram suspensos apresentavam piora do quadro.

Estudos randomizados têm mostrado que a terapia com beta-bloqueadores melhora a função ventricular esquerda, sintomas e morbidade nos pacientes com IC.

O CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), que estudou o uso de bisoprolol contra placebo em pacientes com fração de ejeção menor que 40% e classe funcional III ou IV, mostrou melhora clínica com redução no número de hospitalizações, mas não reduziu a mortalidade com o tratamento. O CIBIS II teve como objetivo primário determinar o impacto do bisoprolol em todas as causas de mortalidade, mostrando uma redução de 32 %. Avaliou uma frequência de morte súbita, que demonstrou diminuição de 25% e número de hospitalizações por ICC com redução de 35%. Foi comentado que para cada 100 pacientes tratados com carvedilol por 6 meses, é possível evitar 1,8 óbitos em relação ao grupo placebo.

O estudo PRECISE randomizou 278 pacientes com moderada a severa IC para receberem carvedilol ou placebo durante 6 meses, mostrando uma melhora sintomática, aumento na FE e uma diminuição no risco de morbi-mortalidade, porém pouco efeito na tolerância ao exercício. Este estudo mostrou um efeito semelhante em pacientes com doença isquêmica ou cardiomiopatia dilatada. O estudo MOCHA randomizou 345 pacientes para receberem carvedilol ou placebo por 6 meses, mostrando que, dependente da dose de carvedilol, há diminuição na mortalidade, aumento na FE e redução de hospitalização, porém não interferiu na capacidade ao exercício ou na sintomatologia .

O U.S. Carvedilol sugere que os benefícios do carvedilol na mortalidade são similares em pacientes com ou sem doença isquêmica, enquanto o uso de beta-bloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca após infarto do miocárdio tem se mostrado como um importante benefício.

O estudo BEST estudou o bisoprolol em pacientes classe IV e foi interrompido precocemente por não mostrar benefícios neste subgrupo de pacientes

O estudo COPERNICUS foi o primeiro estudo de betabloqueadores (carvedilol) em pacientes com ICC classe IV, que foi interrompido precocemente por mostrar uma significativa diminuição na

mortalidade comparado ao placebo. Os dados finais ainda não estão disponíveis e serão publicados em breve.

Foi comentado que o aumento da atividade adrenérgica aumentada torna-se tóxica ao miocárdio e quando se administra o betabloqueador o efeito inicial é inotrópico negativo, mas o efeito crônico da droga é o fator mais importante, mas no início da terapia como há um corte de um dos mecanismos compensatórios, há um risco maior de descompensação, por este fato deve-se iniciar a terapia lentamente. As respostas hemodinâmicas agudas e crônicas são diferentes, sendo que o uso crônico melhora o índice cardíaco, aumenta a PA e diminui a Pressão diastólica de VE, já o efeito agudo diminui os níveis tensionais e aumenta a pressão diastólica de VE.

No primeiro dia de administração da droga há uma queda na FE e após 3 meses nota-se um aumento da FE. Os Betabloqueadores são os que mais aumentam a FE, em torno de 8%, contra 4% do digital e 2% dos leca. Também previnem e reduzem a dilatação de VE.

Em todos os estudos com betabloqueadores houve uma diminuição na taxa de hospitalização em torno de 30% e quanto maior a dose, maiores são os benefícios.

Levantou a questão que o efeito não é de classe, pois estudo em que pacientes que estavam usando metoprolol e leca e que não estavam respondendo adequadamente e trocaram o metoprolol por carvedilol, foi verificada uma melhora da FE. Com essa base foi criado o estudo COMET para comparar metoprolol versus carvedilol.

Foi ressaltado que 25% dos pacientes com classe funcional IV que estão na lista de transplante não toleram a dose máxima de carvedilol. Ressaltou também a importância da antecipação do início da terapia com betabloqueadores e não deixar o início quando não há resposta com outros fármacos.

Falou do estudo SOLVD, mostrando em análise separada que o grupo de pacientes em uso de betabloqueadores (não era o fármaco em estudo) apresentou uma melhor evolução do que o grupo com leca. No estudo AIRE também foi verificado que o grupo com betabloqueadores evolui melhor que o grupo com leca