
Aspectos terapêuticos peculiares para o tratamento medicamentoso da ICC de causa hipertensiva. Lições extraíveis dos grandes estudos recentes

Anis Rassi Junior

Resumo

A insuficiência cardíaca é um problema grave de saúde pública. É a única doença cardiovascular cuja prevalência aumentou nos últimos anos e será uma das principais causas de morbimortalidade no futuro. Os dois principais fatores de risco para insuficiência cardíaca são o infarto do miocárdio e a hipertensão arterial. A hipertensão arterial predispõe o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda, causa disfunção ventricular esquerda diastólica e sistólica, e diminui a reserva de fluxo coronário. Esse complexo de anormalidades, conhecido como cardiopatia hipertensiva, frequentemente resulta em insuficiência cardíaca. Lesões estruturais responsáveis por esse processo incluem um aumento no tamanho dos miócitos cardíacos (remodelamento), com excesso de deposição de colágeno e infiltração celular, e lesões arteriolares que podem comprometer o fluxo coronário. A hipertrofia ventricular esquerda também constitui fator de risco para o infarto do miocárdio, que, uma vez superposto, contribui para o agravamento da função contrátil do ventrículo esquerdo. Embora nenhum estudo clínico randomizado tenha sido realizado com o objetivo de testar terapias farmacológicas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de etiologia exclusivamente hipertensiva, todos eles incluíram pacientes

com história de hipertensão arterial, correspondendo a 15% a 59% do total de pacientes randomizados nos diferentes estudos. Os resultados de grandes estudos randomizados e controlados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva revelaram que a inibição da enzima conversora da angiotensina e o bloqueio beta-adrenérgico são as estratégias terapêuticas mais eficazes, pois, além de diminuir a morbidade, são capazes de aumentar a sobrevivência. Doses adequadas de inibidores da ECA e de betabloqueadores proporcionam benefícios adicionais. Os diuréticos devem ser iniciados em presença de sintomas congestivos e continuados mesmo após a melhora dos sintomas, embora redução de mortalidade ainda não tenha sido demonstrada com estes. A digoxina deve ser introduzida com o objetivo de melhorar a sintomatologia, especialmente em pacientes com fibrilação atrial. Os antagonistas da aldosterona podem ser empregados em pacientes selecionados em classe funcional III ou IV da New York Heart Association. Os antagonistas da angiotensina II são recomendados a pacientes com intolerância aos inibidores da ECA. Quanto aos inotrópicos não-digitálicos e aos bloqueadores dos canais de cálcio, não existem evidências que justifiquem o seu emprego para pacientes com insuficiência cardíaca. Os dados sobre a utilização rotineira de antiarrítmicos e anticoagulantes são inconclusivos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Insuficiência cardíaca; Tratamento; Estudos randomizados.

Recebido: 13/10/01 – Aceito: 04/12/01

Rev Bras Hipertens 8: 445-57, 2001

Correspondência:

Anis Rassi Junior
Hospital São Salvador
Avenida A, 333 – Setor Oeste
CEP 74110-020 – Goiânia, GO
Tel.: (62) 212-1044; Fax: (62) 224-5886
E-mail: arassijr@zaz.com.br

Introdução

A insuficiência cardíaca é um problema grave de saúde pública. Está associada a sintomas incapacitantes e a importante comprometimento da qualidade de vida. Constitui a única doença cardiovascular cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos e causa enorme ônus ao sistema de saúde, devido a internações hospitalares frequentes e prolongadas. Além disso, o prognóstico da insuficiência cardíaca, mesmo aquela de grau leve ou moderado, é pior do que muitos tipos de câncer.

A insuficiência cardíaca é comumente o desfecho de várias doenças, sendo as mais comuns, nos países desenvolvidos, a doença arterial coronária e a hipertensão arterial, problemas estes que estão, naturalmente, interligados¹⁻³. A hipertensão arterial predis põe o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda, causa disfunção ventricular esquerda diastólica e sistólica e diminui a reserva de fluxo coronário^{4,5}. Esse complexo de anormalidades, conhecido como cardiopatia hipertensiva, frequentemente resulta em insuficiência cardíaca. Lesões estruturais responsáveis por esse processo incluem um aumento no tamanho dos miócitos cardíacos (remodelamento), com excesso de deposição de colágeno e infiltração celular, e lesões arteriolares que podem comprometer o fluxo coronário. A hipertrofia ventricular esquerda também constitui fator de risco para o infarto do miocárdio, que, uma vez superposto, contribui para o agravamento da função contrátil do ventrículo esquerdo.

A crescente conscientização da importância da insuficiência cardíaca como uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular na atualidade tem levado os pesquisadores a se esforçarem cada vez mais, com vistas à busca de tratamentos eficazes,

capazes não apenas de melhorar a qualidade de vida, mas, principalmente, de aumentar a sobrevivência dos pacientes. Nas últimas décadas foram realizados vários estudos randomizados amplos⁶⁻³³ comparando o esquema clássico de tratamento da insuficiência cardíaca baseado no emprego de digital e diuréticos com esquemas terapêuticos atuais, incluindo e/ou adicionando uma série de novos fármacos, como os inibidores da ECA, inicialmente, e os betabloqueadores e os antagonistas da angiotensina II, posteriormente, só para citarmos alguns exemplos. Vale ressaltar que, embora nenhum estudo clínico randomizado tenha sido realizado com o objetivo de testar novos agentes farmacológicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de etiologia exclusivamente hipertensiva, praticamente todos eles incluíram pacientes com história de hipertensão arterial ou com o diagnóstico firmado de cardiopatia hipertensiva. Nos estudos com o xamoterol⁸, *PRIME-III*¹⁸ e *CIBIS-III*¹⁴, a classificação etiológica da insuficiência cardíaca foi feita de maneira precisa e específica, e a doença cardíaca hipertensiva foi considerada a causa primária de insuficiência cardíaca em cerca de 4% a 19% dos casos. Entretanto, na maioria dos estudos^{6,7,9,11,12,15,19-23,26,27,29-31}, os dados referentes a possível etiologia hipertensiva foram expressos sob a forma de percentual de pacientes com antecedentes de hipertensão arterial ou em uso de fármacos anti-hipertensivos, correspondendo a 15% a 59% dos casos. Finalmente, há estudos como o *PROMISE*¹⁰, o *RALES*²⁴, o *CIBIS-II*²⁵ e o *COPERNICUS*³² em que a causa de insuficiência cardíaca foi dividida em isquêmica e não-isquêmica, sem nenhuma informação relativa ao histórico de hipertensão arterial (Tabela 1). Fica claro, a partir da análise destes estudos de intervenção

em larga escala, que, apesar de a doença cardíaca hipertensiva, isoladamente, constituir causa primária menos importante de insuficiência cardíaca do que a doença coronária, a hipertensão arterial constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Como praticamente nenhum desses estudos analisou, de maneira individualizada, os resultados em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia exclusivamente hipertensiva ou com história de hipertensão arterial, julgamos plausível a extrapolação dos resultados globais para este subgrupo específico de pacientes.

Avaliação dos resultados de estudos randomizados em pacientes com insuficiência cardíaca

Os ensaios randomizados em insuficiência cardíaca podem ser divididos em duas fases, pré-IECA e pós-IECA, a primeira caracterizada por estudos que compararam a adição de vasodilatadores, especialmente os IECA, ao esquema tradicional de tratamento, com digital e diurético, e a segunda representada por estudos que avaliaram o esquema mais moderno de tratamento da insuficiência cardíaca, caracterizado pelo emprego rotineiro dos IECA, em comparação à adição de outros agentes farmacológicos, como os inotrópicos não-digitálicos, a própria digoxina, a espironolactona, os antagonistas do cálcio, os betabloqueadores, os antagonistas da angiotensina II e os antiarrítmicos³⁴. O desfecho considerado foi mortalidade total, e os efeitos do tratamento estão expressos sob a forma de redução absoluta de risco (RAR), redução relativa de risco (RRR), número necessário para tratar

Tabela 1 – Estudos randomizados em pacientes com insuficiência cardíaca. Adaptado de *Am J Med*³⁴

Estudo	Grupos	Nº pac.	História de HAS	Classe NYHA	FE média	Seguimento médio (meses)	Mortalidade total	RAR	RRR	NNT	NNT/ano
Fase pré-IECA											
<i>V-HeFTF</i> ⁶	Placebo	273	42,6%	II/III	0,30	28	44,0%				
	Prazosina	183	39,8%	II/III	0,29	28	49,7%	5,3%	12%	19	44
	H-N ⁷	186	39,7%	II/III	0,30	28	38,7%				
<i>CONSENSUS</i> ⁷	Placebo	126	19,0%	IV	N/R	6	44%	18%	41%	6	3
	IECA*	127	24,0%	IV	N/R	6	26%				
<i>SOLVD</i> trat. ⁹	Placebo	1.284	41,5%	II/III§	0,25	41	39,7%	4,5%	11%	22	75
	IECA*	1.285	42,8%	II/III§	0,25	41	35,2%				
<i>SOLVD</i> prev. ¹²	Placebo	2.117	37,3%	I/II	0,28	37	15,8%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA	2.111	36,8%	I/II	0,28	37	14,8%				
Fase pós-IECA											
Inotrópicos											
<i>Xamoterol</i> ⁸	IECA*	150	19% ⁺	III/IV	0,24	3	3,7%	+5,4%	+146%	19 [#]	5 [#]
	IECA + xamoterol	327	14%	III/IV	0,26	3	9,1%				
<i>PROMISE</i> ¹⁰	IECA*	527	N/R	III/IV	0,21	6	24%	+6%	+25%	17 [#]	8 [#]
	IECA + milrinoma	561	N/R	III/IV	0,21	6	30%				
<i>PRIME-II</i> ¹⁸	IECA*	953	4,6% ⁺	III/IV	0,26	11,9	20%	+5%	+25%	20 [#]	19 [#]
	IECA + ibopamina	953	3,7% ⁺	III/IV	0,26	11,4	25%				
<i>VEST</i> ²³	IECA*	1.283	55,3%	III/IV	0,21	9,4	18,9%	+4,0%	+21%	25 [#]	20 [#]
	IECA + vesnarinona (60 mg)	1.275	55,8%	III/IV	0,21	9,4	22,9%				
Vasodilatadores											
<i>V-HeFTII</i> ¹¹	HN	401	45,4%	II/III§	0,29	30	38,2%	5,4%	14%	19	47
	IECA*	403	49,6%	II/III§	0,29	30	32,8%				
<i>PROFILE</i> ¹³	IECA*	2.304	N/R	III/IV	<0,35	22	N/R	N/R	+43%	N/C	N/C
	IECA + flosequinan	(total)	N/R	III/IV	<0,35	22	N/R				
<i>FIRST</i> ¹⁹	IECA*	234	49%	IIIb-IV	0,18	6	37%	+11%	+30%	9 [#]	4 [#]
	IECA + epoprostenol	237	55%	IIIb-IV	0,17	6	48%				
Digoxina											
<i>DIG</i> ²⁰	IECA	3.403	45,8%	I-III§	0,28	37	35,1%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + digoxina	3.397	45,0%	I-III§	0,29	37	34,8%				
Ant. aldosterona											
<i>RALES</i> ²⁴	IECA	841	N/R	III/IV§	0,25	24	46%	11%	24%	9	18
	IECA + espironolactona*	822	N/R	III/IV§	0,26	24	35%				
Ant. cálcio											
<i>PRAISE</i> ¹⁷	IECA	582	N/R	III/IV	0,21	13,8(mediano)	38%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + amlodipina	511	N/R	III/IV	0,21	13,8(mediano)	33%				
<i>V-HeFTIII</i> ²¹	IECA	216	52%	II/III	0,31	18	12,8%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + felodipina	214	50%	II/III	0,29	18	13,8%				
<i>PRAISE-II</i> ²⁸	IECA	816	N/R	III/IV	0,21	30	31,7%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + amlodipina	816	N/R	III/IV	0,21	30	33,7%				
<i>MACH-I</i> ²⁹	IECA	1.295	28,3%	II-IV	0,25	19,5	24,6%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + mibefradil	1.295	30,2%	II-IV	0,24	18,5	27,0%				
Betabloqueadores											
<i>CIBIS-I</i> ¹⁴	IECA	311	6% [#]	III§	0,26	23	20,9%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + bisoprolol	310	5% [#]	III§	0,25	23	16,6%				
<i>CIBIS-II</i> ²⁵	IECA	1.320	N/R	III/IV	0,28	16	17,3%	5,5%	32%	18	24
	IECA + bisoprolol*	1.327	N/R	III/IV	0,28	16	11,8%				
<i>MERIT-HF</i> ²⁶	IECA	2.001	44%	II/III§	0,28	12	11,0%	3,8%	35%	26	26
	IECA + metoprolol*	1.990	44%	II/III§	0,28	12	7,2%				
<i>BEST</i> ³¹	IECA	1.354	59%	III§	0,23	24	33,2%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + bucindolol	1.354	59%	III§	0,23	24	30,4%				
<i>COPERNICUS</i> ³²	IECA	1.133	N/R	IIIb/IV	0,20	10,4	16,8%	5,6%	33%	18	16
	IECA + carvedilol*	1.136	N/R	IIIb/IV	0,20	10,4	11,2%				

Tabela 1 – Estudos randomizados em pacientes com insuficiência cardíaca. Adaptado de *Am J Med*³⁴ (cont.)

Estudo	Grupos	Nº pac.	História de HAS	Classe NYHA	FE média	Seguimento médio (meses)	Mortalidade total	RAR	RRR	NNT	NNT/ano
Fase pós-IECA (cont.)											
Ant. angiotensina II											
<i>ELITE</i> ²²	IECA	370	57,3%	II/III [§]	0,30	11	8,7%	3,9%	45%	26	24
	Losartan*	352	57,1%	II/III [§]	0,31	11	4,8%				
<i>ELITE II</i> ³⁰	IECA	1.574	50%	II/III [§]	0,31	18 (mediano)	15,9%	N/C	N/C	N/C	N/C
	Losartan	1.578	48%	II/III [§]	0,31	18 (mediano)	17,7%				
<i>VAL-HeFT</i> ³³	IECA	2.499	N/R	II/III [§]	0,27	23	19,4%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + valsartan	2.511	N/R	II/III [§]	0,27	23	19,7%				
Antiarrítmicos											
<i>GESICA</i> ¹⁵	IECA	256	39,8%	II-IV	0,20	24	41,4%	7,9%	19%	13	26
	IECA + amiodarona*	260	40,4%	II-IV	0,19	24	33,5%				
<i>CHF-STAT</i> ¹⁶	IECA	338	N/R	II-IV [§]	0,26	45 (mediano)	42,3%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + amiodarona	336	N/R	II-IV [§]	0,25	45 (mediano)	39,0%				
<i>DIAMOND-CHF</i> ²⁷	IECA	756	15%	II/III [§]	< 0,35	18 (mediano)	41,9%	N/C	N/C	N/C	N/C
	IECA + dofetilide	762	15%	II/III [§]	< 0,35	18 (mediano)	40,8%				

Abreviaturas: Ant. = antagonistas; *BEST* = β -Blocker Evaluation of Survival Trial; *CHF-STAT* = Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy; *CIBIS* = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; *COPERNICUS* = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial; *CONSENSUS* = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; *DIAMOND-CHF* = Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide in Congestive Heart Failure; *DIG* = Digitalis Investigation Group; *ELITE* = Evaluation of Losartan in the Elderly; FE = fração de ejeção; *FIRST* = Flolan International Randomized Survival Trial; *GESICA* = Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina; HAS = hipertensão arterial sistêmica; H-N = hidralazina + nitrato; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; *MACH-1* = First Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial; *MERIT-HF* = Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; N/C = não calculado; NNT = número necessário para tratar; NNT/ano = número necessário para tratar ao ano; N/R: não referido; NYHA = New York Heart Association; Pac. = pacientes; *PRAISE* = Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation; prev. = prevenção; *PRIME II* = Second Prospective Randomized Study of Ibopamine; *PROFILE* = Prospective Randomized Flosequin Longevity Evaluation; *PROMISE* = Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation; *RALES* = Randomized Aldactone Evaluation Study; RAR = redução absoluta de risco; RRR = redução relativa de risco; *SOLVD* = Studies of Left Ventricular Dysfunction; trat. = tratamento; *VAL-HeFT* = Valsartan in Heart Failure Trial; *VEST* = Vesnarinone Evaluation of Survival Trial; *V-HeFT* = Veterans Administration Heart Failure Trial.

* = $p < 0,05$ versus outro grupo; † = $p < 0,05$ versus placebo; ‡ = cardiopatia hipertensiva como causa primária de insuficiência cardíaca; § = predominantemente; # = número necessário para tratar para causar um óbito.

(NNT) para se prevenir ou causar um óbito e NNT ajustado ao ano. Para exemplificar como foram calculados estes índices que avaliam os efeitos do tratamento, vamos considerar o estudo *SOLVD* (tratamento)⁹. Durante o seguimento médio do estudo, que foi de 41 meses, a mortalidade total no grupo tratado com placebo foi de 510/1.284 (39,7%) e no grupo tratado com IECA foi de 452/1.285 (35,2%). A RRR é expressa em percentagem e traduz a redução proporcional de óbitos entre os grupos placebo e droga ativa, sendo calculada por meio da seguinte fórmula: (percentual de óbitos no grupo-placebo menos o percentual de óbitos no grupo-droga ativa, dividido pelo percentual de óbitos no grupo-placebo) multiplicado por 100, ou seja, $(39,7 - 35,2)/39,7 \times 100 = 11\%$. Já a RAR, também expressa em percentagem,

significa a diferença em valores absolutos entre as taxas de eventos nos dois grupos, placebo e droga ativa, no caso, $39,7\% - 35,2\% = 4,5\%$. Esses valores nos permitem calcular o número necessário para tratar (NNT) para se prevenir um evento (óbito) com IECA, durante período de seguimento de 41 meses. A diferença entre os tratamentos foi de $510 - 452 = 58$ óbitos. Como 1.285 pacientes foram randomizados para IECA, o NNT pode ser calculado dividindo-se 1.285 por 58 = 22, ou por meio das fórmulas: $(1/RAR$ em valores decimais) ou $(1/RAR$ em valores percentuais) $\times 100$ ou $100/RAR\%$, no caso, $100/4,5 = 22$, já que o NNT é definido como o recíproco da RAR. Isso significa que temos que tratar 22 pacientes com IECA por um período de 41 meses para prevenirmos 1 óbito. Se

quisermos agora padronizar este valor para um determinado período fixo de tempo, por exemplo, 1 ano (12 meses), medida esta que possibilita a comparação entre tratamentos com períodos de seguimento diferentes, basta aplicarmos a fórmula: $NNT-1$ ano = $NNT \times$ (seguimento médio em meses/12), ou seja, $22 \times (41/12) = 75$. Obviamente que este cálculo tem suas limitações, pois assume que a taxa de eventos é constante ao longo do tempo, o que geralmente não corresponde à verdade. Vale ainda ressaltar que os cálculos de RRR, RAR, NNT e NNT-ano foram aqui efetuados utilizando-se a taxa bruta de eventos, ao passo que nas publicações originais esses cálculos foram feitos geralmente a partir das curvas atuariais de Kaplan-Meier e da análise de regressão de Cox, fato este que pode explicar pequenas diferenças

entre os valores publicados e aqueles por nós calculados, particularmente no que se refere à redução relativa de risco de óbito.

Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca baseado nos resultados de estudos clínicos randomizados

Graças à realização de vários estudos controlados e randomizados com poder estatístico adequado para demonstrar reduções confiáveis, sólidas e plausíveis sobre desfechos relevantes, como mortalidade, o tratamento medicamentoso de pacientes com insuficiência cardíaca evoluiu sobremaneira nas duas últimas décadas. Enquanto uma maior sobrevida foi inquestionavelmente observada com os IECA, betabloqueadores e espirolactona, outros agentes promissores como os antagonistas do cálcio e os inotrópicos não-digitálicos, apesar de melhorarem o desempenho ventricular e aliviarem os sintomas, não foram capazes de prolongar a vida dos pacientes. Muito pelo contrário, com os inotrópicos não-digitálicos foi observado, inclusive, um excesso de mortalidade.

Nesta revisão analisamos os resultados de vários estudos randomizados, envolvendo cerca de 55.000 pacientes, de acordo com a classe do agente farmacológico utilizado (Tabela 1). A maioria desses estudos é controlada por placebo, duplo-cegos e tiveram como objetivo primário a análise do principal desfecho em cardiologia, ou seja, a mortalidade total. Foram realizados em pacientes com disfunção sistólica assintomática ou sintomática, a maioria em uso de digital e diurético (fase pré-IECA) e de digital, diurético e IECA (fase pós-

IECA). Não foram aqui incluídos os ensaios realizados em pacientes exclusivamente após o infarto agudo do miocárdio.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Com certeza, um dos maiores avanços em cardiologia na década de 1980 foi a comprovação dos efeitos benéficos dos IECA no tratamento da insuficiência cardíaca. Vários estudos randomizados controlados realizados em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica de etiologia isquêmica e não-isquêmica demonstraram que essa classe de fármacos, quando adicionada ao tratamento convencional com diuréticos e/ou digital foi capaz de reduzir a morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca de grau leve, moderado e grave, e até mesmo naqueles com disfunção ventricular assintomática.

O primeiro estudo a demonstrar que o tratamento com IECA aumenta a sobrevivência em pacientes com insuficiência cardíaca foi o *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*⁷. Pacientes em classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA) tratados convencionalmente com digital, diuréticos e outros vasodilatadores, como nitratos, hidralazina e prazosina, foram randomizados para placebo (n = 126) ou enalapril (até 40 mg/dia, n = 127). Após seguimento médio de 6 meses, a taxa bruta de mortalidade foi de 44% (55/126) no grupo-placebo *versus* 26% (33/127) no grupo tratado com IECA, resultando em RRR de 41% e RAR de óbito de 18%. Esse benefício expressivo indica que é necessário tratar apenas 6 pacientes com ICC grave (classe funcional IV da NYHA), por um

período de 6 meses, para se prevenir um óbito com o enalapril. Houve também melhora clínica significativa, redução da área cardíaca e menor utilização de outros medicamentos para insuficiência cardíaca no grupo tratado com IECA.

O estudo *SOLVD* (tratamento)⁹ avaliou os efeitos a longo prazo do enalapril nas doses de 2,5 a 20 mg/dia em pacientes com insuficiência cardíaca de grau leve a moderado, com FE < 35%, a grande maioria em classe funcional II ou III da NYHA. Os pacientes foram randomizados para placebo (n = 1.284) ou droga ativa (n = 1.285), e o seguimento médio foi de 41 meses. Ocorreram 510 óbitos (39,7%) no grupo-placebo e 452 (35,2%) no grupo-enalapril (RRR = 11%, RAR = 4,5% e NNT = 22, calculados a partir da taxa bruta de mortalidade, e não por meio de análise da curva de sobrevida). Uma menor taxa de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca também foi observada no grupo tratado com o enalapril.

Finalmente, no estudo *SOLVD* (prevenção)¹², envolvendo agora pacientes com disfunção ventricular sistólica assintomática (FE igual ou inferior a 35%), apesar da redução da mortalidade relativa de 6% e absoluta de 1% não atingir significância estatística, o emprego de enalapril foi capaz de diminuir significativamente o número de pacientes que progrediram para insuficiência cardíaca, que necessitaram de medicação para insuficiência cardíaca e que foram hospitalizados por descompensação cardíaca.

A partir da análise detalhada desses estudos, fica claro deduzir que a redução de mortalidade com os IECA é tão mais expressiva quanto mais graves forem os pacientes. Entretanto, mesmo pacientes com disfunção ventricular assintomática beneficiam-se dessa classe de fármacos e, atualmen-

te, os IECA estão recomendados a todos os pacientes com disfunção ventricular sistólica, de qualquer etiologia, com ou sem sintomas, com o objetivo de prevenir a progressão da doença, aliviar os sintomas, reduzir o número de hospitalizações e aumentar a sobrevida³⁵.

Vasodilatadores

O melhor entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, uma síndrome complexa caracterizada por alterações hemodinâmicas e neuro-humorais, em que o aumento excessivo da pré e da pós-carga, a longo prazo, agrava as manifestações clínicas da doença e exerce efeito deletério sobre a função miocárdica, fez com que alguns fármacos com propriedades vasodilatadoras, como os nitratos, a hidralazina, a prazosina, o epoprostenol e o flosequinan, fossem testados em estudos randomizados amplos e controlados.

O *V-HeFTI*⁶ foi o primeiro estudo randomizado a demonstrar a eficácia dos vasodilatadores, particularmente da combinação hidralazina-nitrato (H-N), na redução de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Após período médio de acompanhamento de 28 meses, houve uma RRR de 12% na mortalidade em pacientes que receberam a combinação H-N, em comparação aos pacientes que receberam placebo. A prazosina mostrou-se neutra sobre a mortalidade. Posteriormente, a combinação H-N foi diretamente comparada com o enalapril no estudo *V-HeFT II*¹¹. Após 30 meses, a taxa bruta de mortalidade foi reduzida de 38,2% no grupo H-N para 32,8% no grupo-enalapril (RRR = 14%, RAR = 5,4% e NNT = 19).

Outro estudo, o *FIRST*¹⁹, avaliou a eficácia e a segurança do epoprostenol em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classe funcional IIIb

e IV da NYHA). O epoprostenol é um análogo da prostaciclina, com ação vasodilatadora arterial direta (sistêmica e pulmonar), capaz de reduzir a pós-carga e aumentar o débito cardíaco em pacientes com falência cardíaca. Apesar de a administração intravenosa de epoprostenol seguir-se de significativo aumento do índice cardíaco e de queda da pressão capilar pulmonar e da resistência vascular sistêmica, o ensaio foi interrompido precocemente, após 6 meses, devido a um excesso de mortalidade no grupo tratado com o vasodilatador em comparação ao grupo tratado convencionalmente com digital, diurético e IECA (aumento relativo de 30%, absoluto de 11% e NNT para causar um óbito = 9). Da mesma forma, o estudo *PROFILE*¹³, avaliando a eficácia do flosequinan, um vasodilatador misto (com efeito inotrópico positivo), em pacientes com insuficiência cardíaca grave, também foi interrompido precocemente, após seguimento médio de 22 meses, devido a uma maior mortalidade (de 41%) no grupo tratado com o flosequinan. Esse excesso de mortalidade foi atribuído primariamente à dose de 100 mg/dia de flosequinan.

Estes resultados indicam que o emprego de vasodilatadores na insuficiência cardíaca não está necessariamente associado a benefícios relevantes, como redução de mortalidade, pelo fato simplesmente de uma intervenção terapêutica melhorar o desempenho ventricular. Assim é que, com exceção da combinação H-N, que se mostrou superior ao placebo, mas inferior ao enalapril, os demais vasodilatadores ou foram neutros (como a prazosina) ou estiveram associados a um excesso de mortalidade (como o flosequinan e o epoprostenol), quando administrados a pacientes com insuficiência cardíaca. Portanto, não existe lugar para o emprego de vasodilatadores no tratamento da insuficiência cardíaca e, em casos

de intolerância aos IECA, os antagonistas da angiotensina II são preferíveis à combinação H-N, conforme será descrito mais adiante. Apenas em pacientes que permanecem sintomáticos, a despeito de terapêutica adequada ou naqueles com angina ou hipertensão, os nitratos em associação ou não à hidralazina podem ser considerados opção terapêutica aceitável³⁵.

Inotrópicos

Podem ser divididos em duas classes: digitálicos e não-digitálicos. O digital foi o primeiro agente inotrópico positivo utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca. Após mais de dois séculos de uso, finalmente um estudo amplo randomizado controlado (DIG)²⁰ avaliou os efeitos da digoxina sobre a redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Esse estudo, em seu braço principal, randomizou 6.800 pacientes, a maioria em classe funcional II e III da NYHA para receber placebo ou digoxina (dose mediana de 0,25 mg/dia), adicionados à terapêutica convencional (cerca de 81% dos pacientes recebendo IECA, 94% em uso de diuréticos e 42% recebendo nitratos). O objetivo primário do estudo foi analisar a mortalidade por todas as causas e os objetivos secundários, a mortalidade de causa cardiovascular, a mortalidade por insuficiência cardíaca e a necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca. Após seguimento médio de 37 meses, não se observou diferença significativa na mortalidade entre os grupos digoxina e placebo. Entretanto, o uso de digoxina esteve associado à redução de 28% ($p < 0,001$) no risco de internação por insuficiência cardíaca e à tendência de diminuição no risco de morte por piora da insuficiência cardíaca ($p = 0,06$). Vale ressaltar que os benefícios da digoxina foram maiores nos pa-

cientes com fração de ejeção inferior a 25%, área cardíaca aumentada e classe funcional III e IV da NYHA. O estudo *DIG* sugere que, em pacientes em ritmo sinusal, a digoxina está indicada para melhorar o quadro clínico de pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e sintomas persistentes, a despeito de tratamento adequado com IECA e diuréticos.

Quanto aos inotrópicos não-digitálicos, não devem ser prescritos a pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, porque, embora possam melhorar os sintomas, o desempenho ventricular e as condições hemodinâmicas, aumentam a mortalidade a longo prazo. Dessa forma, vários ensaios randomizados controlados envolvendo os inotrópicos não-digitálicos, como o estudo *PROMISE*¹⁰ com a milrinona (inibidor da fosfodiesterase), o estudo do xamoterol⁸ (agonista beta-adrenérgico), o estudo *VEST*²³ com a vesnarinona (inotrópico com perfil misto) e o estudo *PRIME-II*¹⁸ com a ibopamina (agente dopaminérgico), demonstraram um excesso relativo de mortalidade, que variou entre 21% (com a vesnarinona na dose de 60 mg/dia) e 146% (com o xamoterol), em relação ao grupo-placebo.

Diuréticos

Os diuréticos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca pertencem a três classes de agentes: tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida), diuréticos de alça (furosemida e bumetamida) e poupadores de potássio (espironolactona, amilorida e triantereno, os dois últimos disponíveis somente em associação a outros diuréticos).

Apesar da ausência de estudos randomizados demonstrando o efeito favorável dos diuréticos tiazídicos e de alça sobre a redução de mortalidade, o seu emprego constitui pedra angular

no tratamento da insuficiência cardíaca, graças ao impacto dramático no alívio dos sintomas.

Os diuréticos aumentam a natriurese e a diurese, diminuem o volume diastólico final (pré-carga), aumentam o volume sistólico e o débito cardíaco, aumentam a tolerância ao exercício e reduzem a congestão sistêmica e pulmonar e os sintomas consequentes da insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca de grau leve pode ser tratada com os diuréticos tiazídicos, em doses baixas, associados à dieta hipossódica. Entretanto, à medida que a insuficiência cardíaca torna-se mais grave, os diuréticos potentes de alça são geralmente necessários. Pacientes com sintomas congestivos persistentes necessitam, com frequência, de doses elevadas de diuréticos e beneficiam-se da associação de diuréticos com mecanismo de ação diferente. Os diuréticos não devem ser utilizados como monoterapia, mas, sempre que possível, em conjunto com os IECA e betabloqueadores, e devem ser mantidos mesmo após a melhora dos sintomas.

Em relação à redução de mortalidade com os diuréticos, vale mencionar os resultados do único estudo realizado com este propósito, o *RALES*²⁴, em que um total de 1.663 pacientes com insuficiência cardíaca (classe funcional III ou IV da NYHA), FE inferior a 0,35, creatinina inferior a 2,5 mg/dl e potássio inferior a 5,0 mmol/l, tratados concomitantemente com IECA, digital e outros diuréticos, foram randomizados para receber placebo ou 25 mg de espironolactona por dia. Esse estudo foi descontinuado precocemente, após período médio de seguimento de 24 meses, pois observou-se redução significativa do número de óbitos e de hospitalizações por piora da insuficiência cardíaca, assim como uma melhora significativa nos sintomas avaliados com base na classificação funcional da NYHA, nos

pacientes tratados com a espironolactona. Tais resultados permitem concluir que o bloqueio dos receptores da aldosterona, em adição à terapêutica convencional com IECA, digital e outros diuréticos, reduz substancialmente a morbidade e o risco de morte entre pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Betabloqueadores

Devido à sua ação inotrópica negativa e aos possíveis efeitos adversos a curto prazo, os betabloqueadores, por muito tempo, foram considerados uma contra-indicação clássica em presença de insuficiência cardíaca sistólica. Entretanto, após a realização de estudos randomizados controlados recentes, demonstrando resultados altamente satisfatórios em relação à redução de morbimortalidade, esses fármacos passaram a ser recomendados a pacientes com insuficiência cardíaca estável sintomática, de grau leve, moderado ou grave (classe funcional II a IV da NYHA), em associação à terapêutica básica com digital, diuréticos e IECA, desde que não haja nenhuma contra-indicação para o seu emprego. Três grandes estudos, o *MERIT-HF*²⁶ com o metoprolol, o *CIBIS-II*²⁵ com o bisoprolol e o *COPERNICUS*³² com o carvedilol, de forma incontestável, demonstraram uma diminuição significativa do risco de morte por todas as causas, morte cardiovascular, morte súbita e morte por insuficiência cardíaca com o uso do betabloqueador, em comparação ao grupo tratado com placebo (ambos associados à terapêutica convencional). Também foi verificado impressionante impacto na morbidade, com redução das hospitalizações de todas as causas e por insuficiência cardíaca, e melhora da classe funcional.

Embora esses efeitos benéficos tenham sido demonstrados com três betabloqueadores distintos, ainda não podemos falar em efeito de classe.

Isso porque em outro estudo randomizado controlado recente, envolvendo o bucindolol (estudo *BEST*³¹), não houve redução significativa de mortalidade.

Com base nesses dados, podemos afirmar que os betabloqueadores possuem efeitos aditivos aos IECA na redução de morbimortalidade por insuficiência cardíaca, sendo fortemente recomendados para todos os pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Tal indicação, até o presente momento, restringe-se apenas aos betabloqueadores metoprolol, bisoprolol e carvedilol, devendo-se tentar atingir as mesmas doses-alvos utilizadas nos grandes estudos, ou seja, de 200 mg/dia para o metoprolol, de 10 mg/dia para o bisoprolol e de 50 mg/dia para o carvedilol. É importante destacar que a terapêutica com betabloqueadores deve ser iniciada com doses muito baixas para tentar-se evitar o agravamento da insuficiência cardíaca no período inicial do tratamento. Assim, devemos iniciar com a dose de 12,5 a 25 mg, duas vezes ao dia para o metoprolol, de 1,25 mg, uma vez ao dia para o bisoprolol, e de 3,125 mg, duas vezes ao dia para o carvedilol. O aumento da dose deve ser gradativo, semanal ou quinzenal, de acordo com a resposta clínica e a tolerância³⁵.

A comparação direta entre betabloqueadores com propriedades farmacológicas diferentes (metoprolol *versus* carvedilol) está em andamento, através do estudo *COMET*.

Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio têm efeitos múltiplos sobre o sistema cardiovascular e frequentemente são utilizados no tratamento de pacientes com hipertensão arterial e doença coronária, as duas causas

mais comuns de insuficiência cardíaca nos países industrializados. A racionalidade para o emprego desses agentes na insuficiência cardíaca consiste em suas propriedades antiisquêmicas, sua ação vasodilatadora arterial e arteriolar periférica, reduzindo a pós-carga e seu efeito benéfico sobre o relaxamento ventricular. Entretanto, os antagonistas dos canais de cálcio podem deprimir a função ventricular esquerda devido à sua ação inotrópica negativa.

Até o presente momento nenhum estudo clínico randomizado controlado demonstrou efeito benéfico dos antagonistas dos canais de cálcio sobre a redução de mortalidade em pacientes com disfunção ventricular esquerda sistólica. Ensaio preliminares com diidropiridínicos de primeira geração, verapamil e diltiazem sugerem que esses fármacos não devem ser empregados em presença de insuficiência cardíaca manifesta, pois podem exacerbar os sintomas e aumentar a mortalidade^{36,37}.

Em relação aos antagonistas dos canais de cálcio de 3ª geração, o estudo *PRAISE*¹⁷ avaliou os efeitos da amlodipina comparativamente ao placebo a longo prazo na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca grave (FE inferior a 0,30 e classe funcional III e IV da NYHA), em adição ao tratamento convencional. Após seguimento mediano de 13,8 meses observou-se tendência à redução na taxa de óbitos no grupo tratado com a amlodipina (38% *versus* 33%; $p = 0,07$). Curiosamente e de forma inesperada, no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica tratados com a amlodipina, houve redução significativa de 31% no risco de eventos fatais e não-fatais e redução de 46% no risco de óbito. Já naqueles com insuficiência cardíaca de origem isquêmica não foram encontradas diferenças.

Com base nesses resultados, um segundo estudo, o *PRAISE-II*²⁸, foi

realizado com o objetivo de testar a eficácia da amlodipina em pacientes com insuficiência cardíaca de origem exclusivamente não-isquêmica. Entretanto, para surpresa geral, neste estudo que randomizou um número maior de pacientes (1.652) nenhuma diferença foi observada entre os grupos placebo e amlodipina, sugerindo que os resultados do estudo *PRAISE* ocorreram meramente ao acaso.

Outro estudo, o *V-HeFT III*²¹, avaliou os efeitos da felodipina ER em comparação ao placebo, associados ao tratamento convencional, em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II e III da NYHA. O objetivo primário do estudo foi analisar a função ventricular, a tolerância ao exercício e o alívio de sintomas. Apesar de a felodipina ter-se mostrado capaz de melhorar a qualidade de vida e a tolerância ao exercício, nenhum benefício foi observado em relação à sobrevida e à necessidade de hospitalização.

Mais recentemente foram avaliados os efeitos de um antagonista seletivo dos canais de cálcio-tipo T, o mibefradil, na dose de 100 mg/dia em pacientes com insuficiência cardíaca, em classe funcional II a IV da NYHA e com FE inferior a 35% (estudo *MACH-1*²⁹, envolvendo 2.590 pacientes). O período médio de seguimento foi de 19 meses, e o estudo foi interrompido precocemente, devido a maior risco de óbito em pacientes tratados com o mibefradil comparativamente ao placebo, particularmente quando antiarrítmicos, como a amiodarona, foram administrados concomitantemente.

Esses resultados permitem concluir que, apesar de alguns antagonistas dos canais de cálcio terem se mostrado seguros e não causarem aumento de mortalidade, não há dados suficientes para recomendá-los no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica³⁵.

Antagonistas dos receptores de angiotensina II

O real papel dos antagonistas dos receptores da angiotensina II no tratamento da insuficiência cardíaca não está ainda definido. O uso de IECA a longo prazo pode não prevenir o aumento de angiotensina II em alguns pacientes e está associado a tosse crônica em percentual razoável de casos.

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II, ao atuarem no eixo terminal do sistema renina-angiotensina, particularmente pelo bloqueio do receptor AT1, teoricamente seriam mais eficazes do que os IECA devido a seu potencial de antagonizar toda a angiotensina II gerada, inclusive aquela proveniente de vias alternativas, que escapa à ação dos IECA. Além disso, essa classe de fármacos, ao contrário dos IECA, raramente induz tosse por não interferir com a degradação da bradicinina³⁸. Dessa forma, o potencial para utilização dos antagonistas dos receptores de angiotensina II na insuficiência cardíaca pode ser duplamente justificado: primeiro como opção terapêutica alternativa aos IECA, devido a eficácia e segurança especulativamente superiores e, segundo, como medicamento a ser adicionado ao esquema convencional triplice de tratamento com IECA, diuréticos e digital.

Em relação à comparação direta entre IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II, o primeiro estudo delineado com esse objetivo foi o *ELITE*²², o qual avaliou pacientes idosos (idade igual ou superior a 65 anos) com insuficiência cardíaca, com fração de ejeção inferior ou igual a 40%, a maioria em classes funcionais II e III. Foram randomizados 352 pacientes para receber losartan, na dose de 50 mg/dia, e 370 para

receber captopril, na dose de 50 mg três vezes ao dia, adicionados à terapia convencional. O objetivo primário do estudo foi analisar a tolerabilidade, expressa pelo aumento persistente dos níveis séricos de creatinina (>0,3 mg/dL). Após período de acompanhamento de 11 meses, a incidência de aumento persistente dos níveis séricos de creatinina foi idêntica nos dois grupos (10,5%). Entretanto, o resultado mais surpreendente e inesperado foi a menor taxa de óbitos no grupo tratado com o losartan (4,8%) *versus* 8,7% no grupo tratado com o captopril (RRR = 45%, RAR = 3,9%, NNT = 26), primariamente por redução nas taxas de morte súbita.

Com base nesses achados foi realizado um estudo maior, o *ELITE-II*³⁰, envolvendo 3.152 pacientes e tendo agora como objetivo primário a análise de mortalidade por todas as causas. Após seguimento mediano de 18 meses, porém, a suspeita de que o losartan seria capaz de reduzir a mortalidade em relação ao captopril não se confirmou. Ao contrário, houve um excesso não-significativo de óbitos no grupo tratado com o losartan (17,7% *versus* 15,9%; p = 0,16).

Finalmente, mais recentemente, outro estudo, o *Val-HeFT*³³, comparou a adição do valsartan ao esquema triplice convencional, incluindo IECA. Foram randomizados 5.010 pacientes em insuficiência cardíaca e com FE inferior a 40%, a maioria em classe funcional II e III da NYHA, para receber placebo ou valsartan (dose de 160 mg, duas vezes por dia), adicionados à terapêutica moderna (93% dos pacientes recebendo IECA, 85% em uso de diuréticos, 67% recebendo digoxina e 36% em uso de betabloqueadores). Os objetivos primários do estudo foram a análise de mortalidade por todas as causas e morte mais necessidade de hospitalização. Após seguimento médio de 23 meses, não se observou diferença significativa na

mortalidade entre os grupos valsartan e placebo. Entretanto, o uso de valsartan esteve associado à redução de 27,5% (p < 0,001) no risco de internação por insuficiência cardíaca e de 13,3% (p = 0,009) no risco de desfechos combinados (óbito mais internação). Vale, porém, ressaltar um óbice nesse estudo: naqueles pacientes que faziam uso de betabloqueadores, observou-se um excesso significativo de mortalidade/internação (RR = 1,15; p < 0,05) no grupo tratado com o valsartan.

Em resumo, até que sejam publicados os resultados de outros ensaios clínicos, que estão em andamento, envolvendo os antagonistas dos receptores da angiotensina II, podemos afirmar que os IECA ainda constituem os fármacos de primeira escolha no tratamento da insuficiência cardíaca. Os antagonistas dos receptores da angiotensina II devem ser considerados para pacientes intolerantes aos IECA³⁵, e com esta finalidade o valsartan acaba de ser aprovado pelo FDA.

Antiarrítmicos

A insuficiência cardíaca é uma síndrome essencialmente arritmogênica. A maioria dos pacientes apresenta arritmias ventriculares frequentes e complexas. Morte súbita por taquiarritmia ventricular é uma das principais causas de mortalidade, sendo responsável por 40% a 50% do total de óbitos³⁹. Esses dados têm despertado o interesse dos cardiologistas para uma melhor investigação da importância da terapêutica antiarrítmica. Entretanto, de acordo com resultados de ensaios randomizados e de meta-análises, à exceção da amiodarona, a administração de drogas antiarrítmicas convencionais a pacientes com insuficiência cardíaca tem proporcionado mais riscos do que benefícios. O papel da amiodarona nessa população foi

avaliado em dois estudos randomizados, os quais apresentaram resultados discrepantes. O estudo argentino *GESICA*¹⁵ comparou os efeitos da amiodarona (300 mg/dia) em 260 pacientes com FE inferior a 35% e em classe funcional II, III ou IV, com grupo-controle semelhante (256 pacientes), que recebeu apenas tratamento convencional, com digital, diuréticos e enalapril. Após tempo médio de acompanhamento de 24 meses, a amiodarona reduziu de maneira significativa a mortalidade total (41,4% no grupo-controle *versus* 33,5% no grupo-amiodarona; $p = 0,024$), independentemente da presença de arritmia ventricular complexa ao Holter. Além disso, houve redução significativa no número de internações hospitalares por descompensação cardíaca no grupo tratado com a amiodarona. Posteriormente, os autores demonstraram que o maior benefício foi observado nos pacientes com frequência cardíaca de repouso mais elevada. Todavia, esses achados não foram ratificados pelo estudo *CHF-STAT*¹⁶, realizado nos Estados Unidos, nos Hospitais de Veteranos. Foram randomizados 674 pacientes com insuficiência cardíaca (FE inferior a 40%) e pelo menos 10 extra-sístoles ventriculares por hora no Holter de 24 horas, para receber amiodarona, na dose de 400 mg/dia no primeiro ano e 300 mg/dia a seguir ($n = 336$) ou placebo ($n = 338$). O desfecho primário foi mortalidade total. Após seguimento mediano de 45 meses, não se observou efeito benéfico em relação à sobrevida, apesar de a amiodarona ter reduzido significativamente a frequência da arritmia ventricular, além de ter melhorado a função ventricular. Um achado interessante do *CHF-STAT* foi a tendência de menor mortalidade com a amiodarona nos pacientes não-isquêmicos ($p = 0,07$). Tais resultados sugerem que a amiodarona é mais eficaz nos pacientes com insuficiência

cardíaca mais grave e, provavelmente, de etiologia não-isquêmica. Vale lembrar que a FE média no estudo *GESICA* foi de 19% *versus* 25% no estudo *CHF-STAT*, e ainda que aproximadamente 60% dos pacientes no estudo *GESICA* apresentavam insuficiência cardíaca não-isquêmica *versus* apenas 29% no *CHF-STAT*.

Conclui-se, pois, que a amiodarona não aumenta a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e não apresenta efeito inotrópico negativo. Apesar de seu emprego rotineiro não encontrar evidências definitivas na literatura, a amiodarona, particularmente em doses baixas, pode ser administrada com aceitável segurança a pacientes com insuficiência cardíaca que necessitam de terapêutica antiarrítmica, como, por exemplo, aqueles com arritmias sintomáticas ou com taquiarritmias ventriculares sustentadas.

Outra arritmia freqüente na insuficiência cardíaca e que merece destaque é a fibrilação atrial⁴⁰. Aqui, todo esforço deve ser feito no sentido de se tentar a reversão ao ritmo sinusal, bem como a sua manutenção, ou nos casos crônicos refratários, de se controlar adequadamente a frequência cardíaca. A amiodarona tem se mostrado o antiarrítmico mais eficaz e seguro em restaurar e manter o ritmo sinusal em pacientes com insuficiência cardíaca⁴¹. Entretanto, mais recentemente, outro antiarrítmico da classe III, o dofetilide, ainda não disponível em nosso meio, mostrou-se promissor com essa finalidade. No estudo *DIAMOND-CHF*²⁷, 1.518 pacientes com insuficiência cardíaca grave e FE inferior a 35% foram randomizados para dofetilide ($n = 762$) ou para placebo ($n = 756$). Após seguimento médio de 18 meses, a mortalidade foi semelhante nos dois grupos. Entretanto, no grupo tratado com o dofetilide observou-se maior taxa de reversão de fibrilação

atrial ao ritmo sinusal, prevenção de recorrência da arritmia em percentual mais significativo de casos e menor risco de hospitalização por piora de insuficiência cardíaca.

Anticoagulantes

Apesar da carência de estudos randomizados prospectivos relacionados ao emprego de anticoagulantes em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se a anticoagulação oral profilática de baixa intensidade (RNI entre 2 e 3) nos casos de tromboembolismo prévio, presença de trombo intracavitário protruso ou móvel e, principalmente, em pacientes com fibrilação atrial crônica³⁵.

Conclusão

Graças à realização de inúmeros estudos clínicos randomizados controlados, o tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca evoluiu sobremaneira nas duas últimas décadas. O melhor entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, com destaque para a hiperatividade dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona, assim como a busca por medidas farmacológicas capazes não apenas de aliviar os sintomas mas, principalmente, de reduzir a morbimortalidade, revolucionaram o tratamento da insuficiência cardíaca. Dessa forma, novos fármacos, como os IECA e os betabloqueadores, foram adicionados ao esquema clássico de tratamento, baseado no emprego de digital e diuréticos. Em contraste, aprendemos também a amarga lição relacionada aos riscos da utilização de diversos agentes inotrópicos não-digitálicos e constatamos a neutralidade relacionada aos antagonistas dos canais de cálcio.

As figuras 1 e 2 mostram o algoritmo atual para a abordagem de pacientes com insuficiência cardíaca e resumizam as recomendações para o emprego de digital, diuréticos, IECA, betabloqueadores e demais agentes no tratamento dessa importante e incapacitante síndrome cardiovascular⁴².

O primeiro passo consiste na avaliação da função ventricular, com vistas à detecção de disfunção ventricular sistólica (FE igual ou inferior a 40%). Nos pacientes com evidência de retenção hidrosalina, o tratamento com diuréticos deve ser imediatamente instituído, com as doses sendo ajustadas até que se atinja o estado eurolêmico, e a terapêutica continuada para prevenção de recorrência de sintomas congestivos. Mesmo com resposta satisfatória aos diuréticos, IECA e betabloqueadores devem agora ser introduzidos e mantidos a longo prazo, a menos que haja intolerância ou alguma contra-indicação a estes. O digital pode ser iniciado a qualquer momento, com o objetivo de aliviar os sintomas ou de reduzir a resposta ventricular em pacientes com fibrilação atrial. Os antagonistas da aldosterona podem ser empregados em pacientes selecionados em classe funcional III ou IV da New York Heart Association. Os antagonistas da angiotensina II são recomendados a pacientes com intolerância aos inibidores da ECA. Quanto aos inotrópicos não-digitálicos e aos bloqueadores dos canais de cálcio, não existem evidências que justifiquem o seu emprego para pacientes com insuficiência cardíaca. Os dados sobre a utilização rotineira de antiarrítmicos e anticoagulantes são inconclusivos.

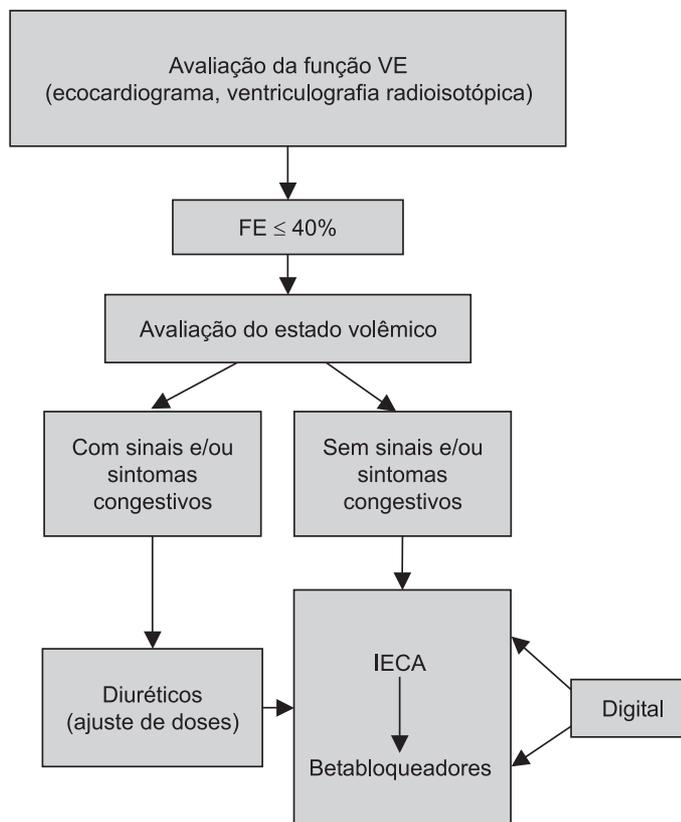


Figura 1 – Abordagem do paciente com insuficiência cardíaca⁴².

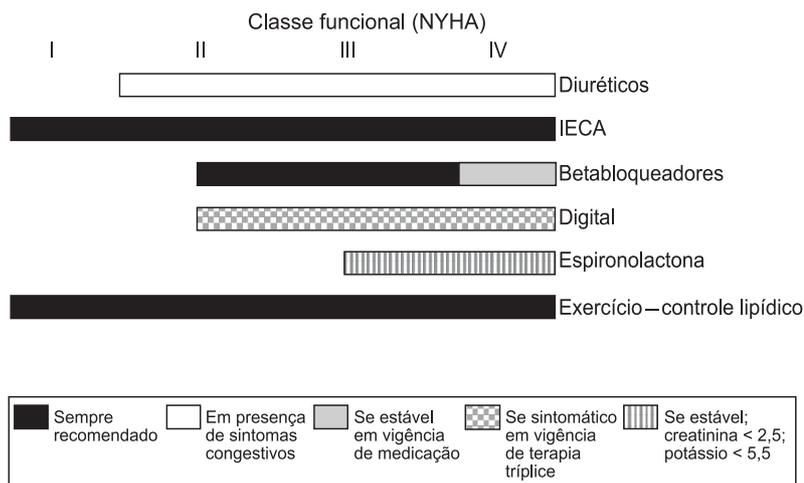


Figura 2 – Tratamento moderno da insuficiência cardíaca, de acordo com a classe funcional da NYHA⁴².

Abstract

Peculiar therapeutic strategies of heart failure due to hypertension. Lessons from recent randomized studies

Heart failure is a critical public health problem. It is the only cardiovascular disease that has increased in prevalence in recent years and will be a major cause of morbidity and mortality in the future. The two principal risk factors for heart failure are myocardial infarction and hypertension. Hypertension predisposes to the development of left ventricular hypertrophy, is associated with left ventricular diastolic and systolic dysfunction, and diminishes the coronary flow reserve. This complex of abnormalities known as hypertensive heart disease frequently leads to heart failure. Structural lesions underlying this process include an increase in the size of cardiac myocytes (remodeling), with excess deposition of collagens and cellular infiltration, and arteriolar lesions that may lead to impediments of flow. Left ventricular hypertrophy is also a risk factor for myocardial infarction, which is a principal cause of left ventricular systolic dysfunction. Although no randomized clinical trial was

designed to test pharmacological therapies exclusively to patients with congestive heart failure of hypertensive etiology, all of them included patients with a history of hypertension, accounting for 15% to 59% of the total population, according to the various studies. Data from large, randomized, placebo-controlled studies in patients with congestive heart failure showed that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition and adrenergic blockade are the most important therapies and have the capacity to improve survival and lower morbidity. Higher doses of both ACE inhibitors and beta-blockers provide additional benefits. Diuretics should be started for symptoms of fluid retention and continued even after improvement, although there is no proven mortality benefit. Digoxin is added to improve clinical symptoms, especially in patients with atrial fibrillation. Aldosterone antagonists may be recommended in selected patients with New York Heart Association class III or IV heart failure. If ACE inhibitors are not tolerated, angiotensin receptor blockers are recommended. No trial's data support the use of inotropic agents or calcium channel blockers in heart failure. The data on antiarrhythmic and anticoagulation therapies are inconclusive.

Keywords: Hypertension; Congestive heart failure; Treatment; Randomized studies.

Rev Bras Hipertens 8: 445-57, 2001

Referências

1. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Am J Cardiol* 80: 3J-8J, 1997.
2. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20: 421-8, 1999.
3. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 53: 229-35, 2000.
4. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275: 1557-62, 1996.
5. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 156: 1789-96, 1996.
6. 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* 314: 1547-52, 1986.
7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-35, 1987.
8. Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 336: 1-6, 1990.
9. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302, 1991.
10. PROMISE Investigators - Packer M, Carver JR, Chesebro JH et al. Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation (PROMISE). *N Engl J Med* 325: 1468-75, 1991.
11. 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* 325: 303-10, 1991.
12. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 685-91, 1992.
13. PROFILE Investigators - Packer M, Rouleau J, Swedberg K et al. Effect of flosequinan on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE Study. *Circulation* 88: (suppl I) I301[abstract], 1993.
14. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-73, 1994.
15. GESICA, for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina - Doval HC, Nul DR, Grancelli

- HO et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 344: 493-8, 1994.
16. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure – Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 333: 77-82, 1995.
 17. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group – Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 335: 1107-14, 1996.
 18. Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators – Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX et al. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced heart failure. *Lancet* 349: 971-7, 1997.
 19. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 134: 44-54, 1997.
 20. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336: 525-33, 1997.
 21. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group – Cohn JN, Ziesche SM, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 96: 856-63, 1997.
 22. ELITE Study Investigators – Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747-52, 1997.
 23. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure: Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 339: 1810-6, 1998.
 24. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators – Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341: 709-17, 1999.
 25. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.
 26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001-7, 1999.
 27. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 341: 857-65, 1999.
 28. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2: 209-12, 2000.
 29. Levine TB, Bernink PJ, Caspi A et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study: Mortality Assessment in Congestive Heart Failure Trial. *Circulation* 101: 758-64, 2000.
 30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355: 1582-7, 2000.
 31. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1659-67, 2001.
 32. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651-8, 2001.
 33. Thackray SD, Witte KK, Khand A et al. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American Heart Association year 2000: Val HeFT, COPERNICUS, MERIT, CIBIS-II, BEST, AMIOVIRT, V-MAC, BREATHE, HEAT, MIRACL, FLORIDA, VIVA and the first human cardiac skeletal muscle myoblast transfer for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3: 117-24, 2001.
 34. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 110 (suppl 7A): 14S-36S, 2001.
 35. Remme WJ, Swedberg K for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22: 1527-60, 2001.
 36. Elkayam U, Amin J, Mehra A et al. 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 chronic congestive heart failure. *Circulation* 82: 1954-61, 1990.
 37. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 83: 52-60, 1991.
 38. Sander GE, McKinnie JJ, Greenberg SS et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 41: 265-300, 1999.
 39. Deedwania PC. Ventricular arrhythmias in heart failure: to treat or not to treat? *Cardiol Clin* 12: 115-32, 1994.
 40. Scheinman MM. Atrial fibrillation and congestive heart failure: the intersection of two common diseases. *Circulation* 98: 941-2, 1998.
 41. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 21: 614-32, 2000.
 42. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist. *Arch Intern Med* 161: 342-52, 2001.