

# Tratamento Medicamentoso da Insuficiência Cardíaca Crônica

Múcio Tavares de OLIVEIRA JÚNIOR<sup>(1)</sup> Carlos Henrique DEL CARLO<sup>(2)</sup>

Reblampa 78024-407

Oliveira Júnior MT, Del Carlo CH. Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica. Reblampa 2006; 19(1): 53-60.

**RESUMO:** Nesta última década, com o avanço no diagnóstico e aumento do número de pacientes com insuficiência cardíaca, houve simultaneamente disponibilidade terapêutica para tratamento farmacológico destes pacientes. Uma série considerável de estudos multicêntricos mostraram neste período a eficácia do uso isolado ou associado de medicamentos que favorecem a otimização terapêutica, fato este hoje muito importante e ponto de referência como tratamento adequado desta entidade, em todos "guidelines" publicados pelas mais respeitadas associações de cardiologia nestes últimos anos. A intenção deste artigo é discutir um pouco mais este assunto e sedimentar esta otimização terapêutica tão discutidas nos dias de hoje, nas diversas classes de drogas disponíveis (inibidores da ECA, betabloqueadores, etc.), sempre utilizando dados consistentes da literatura e reforçando a medicina baseada em evidências.

**DESCRITORES:** insuficiência cardíaca, inibidores da ECA, betabloqueadores.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam, além de má qualidade de vida, um prognóstico ruim. Mesmo quando ainda não ocorreu a manifestação dos sintomas, mas a disfunção ventricular é acentuada, a sobrevida média é de 80% em 2 anos<sup>1</sup> e de 50% em 5 anos<sup>2</sup>. Quando a doença se manifesta, com sintomas de dispnéia, fadiga e edema, a expectativa de vida piora e a sobrevida média é de 30% em 5 anos e naqueles que atingem classe funcional III ou IV, a mortalidade em 1 ano é de 50% em 2 anos de 75%<sup>3</sup>.

Até há cerca 2 décadas, tratar insuficiência cardíaca significava pouco mais do que controlar sintomas. Desde então, grandes avanços no conhecimento fisiopatológico e na terapia aconteceram. A demonstração de que o bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), através dos inibidores da enzima de conversão de angiotensina I em angiotensina II mudava a história natural, em qualquer fase da doen-

ça, abriu a série de mudanças. Finalmente existiam recursos terapêuticos que não apenas melhorava sintomas, mas também a mortalidade. A seguir se mostrou que um bloqueio adicional do SRAA com a espironolactona aumentava o benefício e por fim, com o bloqueio do sistema adrenérgico, com o uso de betabloqueadores, um benefício maior na mortalidade foi alcançado.

As demais medidas farmacológicas usuais ou novas para a ICC, como diuréticos e digital não demonstraram impacto no prognóstico, mas atuam adequadamente na qualidade de vida, na estabilização do quadro e na prevenção de piora. As recentemente tentativas de incorporar novas classes de drogas, resultaram em nenhum efeito nos sintomas e no prognóstico ou em efeito negativo no prognóstico e foram abandonadas para a ICC.

Diretrizes brasileiras<sup>4</sup> e americanas<sup>5</sup> classificam a ICC em 4 estágios evolutivos: A) pacientes de alto

(1) Médico, Chefe do Hospital Dia do Instituto do Coração (InCor) - SP.

(2) Médico, Assistente do Hospital Dia do InCor - SP.

Endereço para correspondência: Rua Itapeva, 202 - Cj. 85/89. CEP: 01332-000 - São Paulo - SP. Brasil. E-mail: mucio@incor.usp.br  
Trabalho recebido em 02/2006 e publicado em 03/2006.

risco; B) pacientes com disfunção ventricular assintomática; C) ICC sintomática e D) ICC refratária. Segundo essas diretrizes, o tratamento deve ter início antes mesmo do desenvolvimento das alterações funcionais ou estruturais do coração (estágio A), com o combate aos fatores de risco (hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, coronariopatias, doença valvar). Uma vez manifesta a doença (estágio C) ou na fase final, refratária, (estágio D), a abordagem deve ser ainda mais intensa.

Em todas as fases da doença, o tratamento tem por objetivo (1) prevenir a progressão da disfunção ventricular, (2) prevenir o desenvolvimento de sintomas, (3) controlar os sintomas (estágio C) e (4) prevenir a morte.

Nesta revisão, abordaremos as drogas que são fundamentais em todas as fases do tratamento moderno da ICC e os fatos científicos nos quais se baseiam. Estas drogas são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), os antagonistas de aldosterona (AA) e beta-bloqueadores (BB).

**SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA**

Na ICC, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) resulta em elevação dos níveis de angiotensina II, o que leva a aumento da pós-carga ventricular, hipertrofia, remodelação cardíaca e vascular e secreção de aldosterona.

A inibição do SRAA pode ser realizada de diversas maneiras: 1) inibindo a enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II, 2) bloqueando os receptores da angiotensina II ou 3) bloqueando os receptores da aldosterona.

**1) Inibindo a enzima converte a angiotensina I em angiotensina II**

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II, tendo como conseqüências fisiopatológicas: redução da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, diminuição da pressão diastólica final dos ventrículos esquerdo e direito, redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, aumento do débito cardíaco, redução da atividade do sistema nervoso simpático e diminuição da retenção de sódio e água por inibição da liberação de aldosterona estimulada pela angiotensina II<sup>6</sup>. Além desses efeitos hemodinâmicos, os IECA melhoram a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo ao promoverem a regressão da fibrose miocárdica.

Ensaio clínico randomizados têm demonstrado que os IECA aumentam a sobrevida, reduzem o número de internações hospitalares, melhoram a classe funcional (da New York Heart Association – NYHA) e a qualidade de vida de pacientes com ICC sintomática. Uma metanálise<sup>7</sup> envolvendo cinco grandes ensaios clínicos randomizados com IECA (SAVE, AIRE, TRACE,

SOLVD-Treatment, SOLVD-Prevention) demonstrou redução estatisticamente significativa de: risco de morte (20%), readmissão hospitalar por ICC (33%), reinfarto (21%) e eventos associados (28%) (figura 1).

As diretrizes atuais para tratamento da ICC<sup>4,5</sup> consideram os IECA medicação de primeira linha, juntamente com os betabloqueadores. Os IECA devem ser introduzidos tão cedo quanto possível, sendo indicados para pacientes nas classes funcionais II a IV da NYHA. Recomenda-se a utilização de IECA, que já demonstraram capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade por ICC em ensaios clínicos controlados, pois nestas já ficou claramente estabelecida a dose efetiva capaz de produzir modificações na história natural da doença (captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, e trandolapril). Devem ser iniciados em doses baixas e aumentadas, até atingir a dose-alvo ou a maior dose tolerável (quadro 1).

Os IECA são contra-indicados em pacientes com história de edema angioneurótico e estenose bilateral da artéria renal. Deve-se ter cautela no uso dos IECA em pacientes com hipercalemia significativa (potássio sérico >5,0mEq/L), disfunção renal (creatinina >2,5 mg/dL) e em pacientes hipotensos, sintomáticos ou não (PAS <90mmHg)<sup>8</sup>.

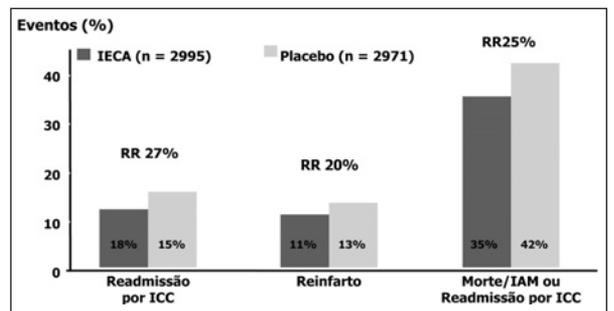


Figura 1 - Incidência de eventos – Metanálise dos estudos SAVE, AIRE e TRACE (adaptado de Flather MD, et al. Lancet 2000; 355: 1575-81).

**QUADRO 1**

DOSE INICIAL E DOSE-ALVO DE INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA, SEGUNDO RECOMENDAÇÕES DA REVISÃO DAS II DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ICC<sup>4</sup>

| Medicamentos | Dose inicial      | Dose-alvo       |
|--------------|-------------------|-----------------|
| Captopril    | 6,25 mg/2x ao dia | 50 mg/3x ao dia |
| Enalapril    | 2,5 mg/2x ao dia  | 10 mg/2x ao dia |
| Ramipril     | 1,25 mg/2x ao dia | 5 mg/2x ao dia  |
| Lisinopril   | 2,5 mg/dia        | 10 mg/dia       |
| Trandolapril | 1 mg/dia          | 2 mg/dia        |
| Benazepril   | 2,5 mg/dia        | 10 mg/dia       |
| Fosinopril   | 5 mg/dia          | 20 mg/dia       |
| Perindopril  | 2 mg/dia          | 8 mg/dia        |

É esperada uma pequena elevação dos níveis de uréia, creatinina e potássio nos pacientes tratados IECA. Também são aceitáveis aumentos de creatinina (até 50% dos valores basais ou até 3 mg/dL) e potássio (<5,5 mEq/L). Elevações de creatinina e potássio acima desses limites requerem suspensão do IECA e avaliação por especialista<sup>8</sup>.

## 2) Bloqueando os receptores da angiotensina II

A angiotensina II é um potente vasoconstritor que produz efeitos estruturais adversos em longo prazo no coração e nos vasos e ativa outros agonistas neurohormonais, incluindo a norepinefrina, aldosterona e endotelina<sup>6</sup>. Os agentes bloqueadores angiotensina II (BRA) atuam nos seus receptores, podendo inibir tanto os efeitos produzidos pela via clássica da enzima conversora da angiotensina, como pela via das cininas. Os bloqueadores da angiotensina II atualmente disponíveis agem somente nos receptores do tipo 1, associados a hipertrofia e remodelação, e aumentam a atividade dos receptores do tipo 2, causando vasodilatação<sup>9</sup>. Existem vários BRAs disponíveis para uso clínico: candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, olmesartan e valsartan.

Os efeitos do losartan na ICC foram avaliados nos ensaios clínicos ELITE e ELITE II. O estudo ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly Study*)<sup>10</sup> envolveu 722 pacientes idosos (idade >65 anos), portadores de ICC. Foi conduzido para determinar se o losartan ofereceria vantagens em termos de segurança e eficácia, em comparação com o captopril e foi observada redução não significativa de 32% na taxa de morte e/ou admissão hospitalar no grupo que losartan. O ELITE II<sup>11</sup> buscou verificar se o losartan seria capaz de reduzir a mortalidade por ICC, quando comparado ao captopril. Foram estudados 3.152 pacientes com idade ≥60 anos, nas classes funcionais II a IV da NYHA. Não foi observada diferença na mortalidade ou na taxa de admissão hospitalar entre os dois grupos e o losartan foi mais bem tolerado do que o captopril. Este estudo deixou claro que tanto os IECA como os BRA podem ser usados no tratamento da ICC (figura 2).

O efeito do losartan após infarto do miocárdio complicado com disfunção sistólica foi avaliado no estudo OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)<sup>12</sup>. O estudo foi desenhado para avaliar uma eventual superioridade do losartan em relação ao captopril na redução da mortalidade por todas as causas. Os resultados do estudo não demonstraram diferenças nos desfechos analisados, sugerindo que o losartan não é superior, mas sim igualmente eficaz aos IECA.

Os resultados do valsartan na ICC foram avaliados em dois grandes estudos, o Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) e o VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*). O Val-HeFT<sup>13</sup> incluiu 5.010 pacientes com ICC nas classes funcionais II a IV da NYHA, tratados com IECA, betabloqueadores, diuréticos

e digoxina, randomizados em dois grupos para receber valsartan ou placebo. O uso do valsartan não teve impacto sobre a mortalidade, porém mais pacientes do grupo valsartan apresentaram melhora da classe funcional da NYHA e dos sintomas de ICC. Neste estudo, o subgrupo de pacientes que tomavam betabloqueadores apresentaram aumento de mortalidade (p=0,009).

O estudo VALIANT<sup>14</sup> avaliou 14.808 pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado por disfunção ventricular e/ou ICC. Os pacientes foram randomizados em três grupos para receber captopril, valsartan ou captopril e valsartan. O desfecho primário foi morte por qualquer causa. O estudo demonstrou que o valsartan é tão eficaz quanto o captopril em pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares após infarto do miocárdio. A associação de captopril e valsartan aumentou a taxa de eventos adversos, sem que houvesse melhora da sobrevida.

O estudo CHARM (*The Candesartan in Heart failure Assessment Reduction in Mortality and morbidity*) avaliou 7.589 pacientes que receberam candesartan ou placebo. No grupo que recebeu candesartan, houve redução significativa da mortalidade cardiovascular e do número de internações hospitalares por ICC<sup>15</sup>.

Com base nesses estudos, os IECA continuam como a primeira escolha para promover a inibição do sistema renina-angiotensina na ICC crônica. Os BRAs são recomendados (quadro 2) como alternativa

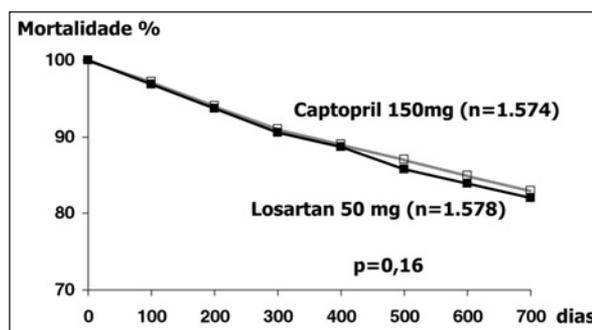


Figura 2 - Curva de sobrevida do estudo ELITE II (adaptado de Pitt B, et al. Lancet 2000; 355: 1582).

**QUADRO 2**  
DOSE INICIAL E DOSE-ALVO DOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

| Medicamento | Dose inicial         | Dose alvo        |
|-------------|----------------------|------------------|
| Candesartan | 4 a 8 mg/dia         | 32 mg/dia        |
| Losartan    | 25 a 50 mg/dia       | 50 a 100 mg/dia  |
| Valsartan   | 20 a 40 mg/2x ao dia | 160 mg/2x ao dia |

nos pacientes que não toleram os IECA devido a tosse ou angioedema, mas podem ser usados também como primeira escolha. A associação do BRA como terapêutica associada ao IECA ainda é questão a ser definida. Entretanto, com base nos achados do estudo Val-HeFT, os BRAs não devem ser administrados a pacientes que estejam recebendo IECA e betabloqueadores. Tampouco se recomenda associar os três inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, BRA e antagonistas da aldosterona), pois existem poucas informações disponíveis sobre os riscos de disfunção renal e hipercalemia decorrentes dessa associação. Os BRAs apresentam efeitos colaterais semelhantes aos dos IECA, que incluem hipotensão, piora da função renal e hipercalemia<sup>8</sup>.

### 3) Bloqueando os receptores da aldosterona.

Apesar da inibição do SRAA pelos IECA e BRA, pacientes portadores de ICC podem apresentar níveis elevados de aldosterona, fenômeno conhecido como "escape da aldosterona", cujos mecanismos podem incluir: redução no *clearance* da aldosterona, estimulação da síntese de aldosterona por outras vias (hormônio corticotrópico e endotelina) e secreção de aldosterona dependente do potássio<sup>9</sup>.

A aldosterona pode causar vários efeitos deletérios na ICC: aumento na fibrose miocárdica, perivascular e perimicótica por estimulação dos fibroblastos, causando rigidez e disfunção ventricular; perda de potássio e magnésio; disfunção de barorreceptores e aumento da liberação de norepinefrina, que, por sua vez, pode aumentar o risco de arritmias cardíacas e morte súbita<sup>9</sup>.

Dois ensaios clínicos randomizados demonstraram os efeitos clínicos benéficos do antagonismo da aldosterona. O estudo RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*)<sup>16</sup>, foi o primeiro a demonstrar os benefícios do bloqueio da aldosterona na ICC com relação à redução da mortalidade e da hospitalização. Envolveu 1.663 pacientes com ICC avançada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <35%, que faziam uso de IECA, diurético de alça e, em muitos casos, digoxina. Os pacientes foram randomizados em dois grupos para receber 25 mg de espironolactona ou placebo. O estudo foi interrompido após 24 meses de seguimento, uma vez que a análise interina revelou redução de 30% ( $p < 0,001$ ) no risco de morte e de 35% ( $p < 0,001$ ) na incidência de hospitalizações por ICC. Esses benefícios foram relativamente uniformes nos subgrupos analisados, incluindo idade, sexo, etiologia da ICC, uso de IECA, betabloqueadores, diuréticos ou digoxina. A incidência de ginecomastia e dor na mama em homens que receberam espironolactona foi de 10%, enquanto que, no grupo que recebeu placebo, foi de 1% ( $p < 0,001$ ). A incidência de hipercalemia séria foi mínima em ambos os grupos (2% no grupo espironolactona e 1% no grupo placebo).

No estudo EPHEUS<sup>17</sup> (*Eplerenone Post-Acute*

*Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), foram selecionados 6.632 pacientes, 3 a 14 dias após infarto agudo do miocárdio, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% e ICC, randomizados em dois grupos para receber eplerenone (bloqueador seletivo da aldosterona) ou placebo, além do tratamento médico padrão, com seguimento de 16 meses. Os pacientes que receberam eplerenone apresentaram redução de 15% ( $p=0,008$ ) na mortalidade total, 17% ( $p=0,005$ ) no risco de morte por causa cardiovascular e 13% ( $p=0,002$ ) no risco de eventos combinados de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares. Os pacientes do grupo eplerenone apresentaram maior incidência de hipercalemia séria em relação ao grupo placebo: 5,5% e 3,9% ( $p=0,002$ ), respectivamente. Na análise de subgrupos, os benefícios foram mais evidentes no grupo que fez uso de IECA (ou BRA) e betabloqueadores e inexistentes naqueles pacientes que não utilizaram essas medicações.

No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona, indicada para pacientes com ICC sintomática, classes funcionais III e IV, em associação com diuréticos, digitálicos, IECA e betabloqueadores<sup>4</sup>. Não se recomenda associar os três bloqueadores do SRAA, por falta de dados com relação à segurança dessa associação<sup>5</sup>. A espironolactona deve ser iniciada na dose de 12,5 a 25 mg/dia. Recomenda-se que a monitoração do potássio sérico e da função renal seja realizada após três dias e depois de uma semana. Posteriormente, durante os primeiros três meses, a monitoração pode ser realizada mensalmente, dependendo do estado clínico do paciente, e depois, a cada três meses.

O risco de hipercalemia aumenta progressivamente com níveis de creatinina acima de 1,6 mg/dL. Para evitá-lo, recomenda-se administrar dose reduzida de espironolactona (12,5 mg/dia) aos pacientes com *clearance* de creatinina <50 ml/min. Naqueles com *clearance* de creatinina <30ml/min, o uso de antagonistas da aldosterona deve ser evitado. O paciente deve ser orientado a evitar o uso de antiinflamatórios não-hormonais e inibidores da Cox-2, pelo risco de piora da função renal e da hipercalemia. Devem ser orientados ainda a interromper o uso da espironolactona durante episódios de diarreia aguda e na presença de outras causas de desidratação<sup>5</sup>.

### VASODILADORES DIRETOS: HIDRALAZINA E DINITRATO DE ISOSSORBIDA

A associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida apresenta vários efeitos benéficos na ICC: diminuição regurgitação mitral, da pré e pós-carga, aumento do débito cardíaco e discreto aumento da fração de ejeção. Os benefícios clínicos dessa associação foram demonstrados no estudo V-HeFT I<sup>18</sup> (*Veterans Administration Cooperative Study*), ensaio clínico que

reuniu 642 homens, nas classes funcionais III e IV da NYHA, tratados com digoxina e diuréticos. Os pacientes foram randomizados em três grupos para receber placebo, prazosin (20 mg/dia) ou a combinação de hidralazina (300 mg/dia) e dinitrato de isossorbida (160 mg/dia). O desfecho analisado foi a mortalidade em três anos.

Em comparação com placebo, os pacientes que receberam hidralazina e dinitrato de isossorbida apresentaram redução da mortalidade de 38% em um ano, 25% em dois e 23% em três anos. A mortalidade cumulativa foi significativamente reduzida em dois anos ( $p < 0,028$ ), mas apresentou significância estatística limite ao final do seguimento ( $p \sim 0,05$ ). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou significativamente ( $p < 0,001$ ) em oito semanas e após um ano no grupo tratado com hidralazina e isossorbida em relação aos grupos placebo e prazosin.

No estudo V-HeFT II<sup>19</sup>, a associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida foi comparada ao enalapril (20 mg/dia) em 804 pacientes do sexo masculino, com classes funcionais II e III da NYHA. A mortalidade em dois anos foi significativamente menor no grupo enalapril do que no grupo hidralazina-dinitrato de isossorbida: 18% e 25%, ( $p = 0,016$ ), respectivamente. Entretanto, os pacientes do grupo que combinava hidralazina e dinitrato de isossorbida apresentaram efeitos mais favoráveis com relação a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e capacidade de esforço.

Na análise de subgrupos do V-HeFT, a associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida produziu maiores benefícios em pacientes da raça negra. Assim sendo, essa associação foi novamente testada no estudo A-HeFT<sup>20</sup> (*African-American Heart Failure Trial*). Foram selecionados 1.050 pacientes da raça negra em classes funcionais III e IV da NYHA, randomizados em dois grupos para receber dose fixa da combinação hidralazina e dinitrato de isossorbida ou placebo, além da terapia padrão para ICC. Os desfechos analisados incluíram um escore composto por qualidade de vida, morte e hospitalização por ICC. O estudo foi encerrado precocemente em razão da maior taxa de mortalidade observada no grupo placebo em relação ao grupo em que se associou hidralazina e dinitrato de isossorbida: 10,2% e 6,2% ( $p = 0,002$ ), respectivamente. O escore composto também foi significativamente melhor no grupo que recebeu hidralazina e dinitrato de isossorbida.

Recomenda-se que a associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida não seja utilizada como medicação de primeira linha no tratamento da ICC em pacientes que não tenham feito uso prévio de IECA ou em substituição a esses, em pacientes que estejam tolerando bem a medicação<sup>5</sup>. A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida deve ser considerada naqueles que não podem fazer uso de IECA devido a hipotensão ou insuficiência renal<sup>5</sup>.

A dose habitual da hidralazina é de 25 mg, três a quatro vezes ao dia. Como efeitos colaterais podem ocorrer cefaléia vascular, rubor, náuseas e vômitos, que desaparecem com a continuação do tratamento. Pode ocorrer uma síndrome semelhante ao lúpus, que desaparece com a supressão da droga.

Na ICC, os nitratos são administrados de forma intermitente para prevenir o desenvolvimento da taquifilaxia. Recomenda-se que o dinitrato de isossorbida seja administrado na dose de 10 mg, às 7, 12, 17 e 22:00 horas, enquanto que o mononitrato de isossorbida deve ser administrado na dose de 20 mg, às 8 e 17:00 horas<sup>4</sup>.

## BETA BLOQUEADORES

A prescrição de beta-bloqueadores se mostrou crucial no tratamento da ICC: eles induzem redução no diâmetro ventricular, melhora a função ventricular, melhorar a qualidade de vida, reduz internações, previne piora da classe funcional e melhora o prognóstico.

O benefício desta classe de drogas na prevenção de morte no pós-infarto já havia sido demonstrada desde a década de 70, porém continuava a ser contraindicada nos pacientes com ICC pelo seu efeito inotrópico negativo. A mudança neste conceito teve início principalmente com a descoberta de dois fenômenos. O primeiro, de que níveis de noradrenalina estão elevados desde as fases iniciais da ICC e são progressivamente maiores quanto pior a doença<sup>21-23</sup> e o segundo, de que a disponibilidade e concentração do dos receptores beta da parede celular está muito diminuído na ICC, e mais diminuídos quanto mais avançada a doença e maiores os níveis de noradrenalina<sup>24-25</sup>.

Este segundo fenômeno ficou conhecido como "down regulation" dos receptores beta-1. A demonstração que o uso de beta-bloqueadores revertiam o "down regulation" abriu caminho para que novos estudos se desenvolvessem e se pode demonstrar que estas drogas são muito benéficas nos pacientes com ICC, qualquer que seja seu estágio. Entre os primeiros estudos clínicos, destaca-se o US Carvedilol, que comparou a administração de placebo ou carvedilol. Os pacientes randomizados para carvedilol tiveram uma mortalidade 65% menor do que os pacientes do grupo placebo<sup>26</sup>.

Embora este número possa ser exagerado e o estudo tenha sofrido críticas metodológicas, estudos subseqüentes com metoprolol (Estudo MERIT)<sup>27</sup> e bisoprolol (Estudo CIBIS II)<sup>28</sup>, continuaram mostrando uma melhora da sobrevida, em níveis mais realistas de 34% em 18 e 24 meses respectivamente. Nestes 3 estudos, a população era de indivíduos portadores de disfunção ventricular acentuada, clinicamente estáveis, em CF II ou III. O efeito dos beta bloqueadores nos pacientes mais graves foi testado no estudo COPERNICUS, que incluiu pacientes com classe fun-

cional IV e demonstrou melhora na sobrevida de 35% ao final de 28 meses<sup>29</sup>. Também na fase inicial da ICC o efeito foi testado. Nos estudos CAPRICORN<sup>30</sup> em um subgrupo do estudo MERIT<sup>31</sup>, ambos com cerca de 2000 pacientes com disfunção ventricular pós-infarto, mas sem ICC manifesta, ocorreu benefício na sobrevida, de 23% em 2,5 anos no CAPRICORN (figura 3) e de 40% em 18 meses no MERIT.

Outras drogas desta classe não foi testada ou as que foram, não demonstraram benefício. O bucindolol (estudo BEST) demonstrou uma diferença não-significante entre a sobrevida e tampouco hospitalização entre os pacientes do grupo intervenção e placebo<sup>32</sup>.

Além dos benefícios na mortalidade, outras publicações tem mostrado melhora na capacidade de exercício, diminuição da progressão da ICC, redução de piora da ICC e de necessidade de internação nos pacientes<sup>33</sup>, melhora na fração de ejeção e queda no diâmetro do VE<sup>34</sup>.

Portanto o efeito benéfico dos beta bloqueadores carvedilol, bisoprolol e metoprolol ocorre nas fases B, C e D da ICC, mas apenas estas drogas demonstraram benefícios e apenas elas tem indicação atual no tratamento da ICC.

A recente controvérsia desencadeada pelo estudo COMET, que comparou a eficácia do carvedilol e metoprolol na redução da mortalidade e piora da ICC não chegou ao fim. Este estudo demonstrou que o carvedilol apresentou 17% maior redução na mortalidade do que o metoprolol e diminuição pouco significativa na hospitalização<sup>35</sup> (figura 4). Como a apresentação do metoprolol neste estudo foi o tartarato de metoprolol, diferente daquela usada no estudo MERIT (um metoprolol de ação prolongada), diferenças intrínsecas da preparação da droga podem explicar a diferença, mas também é verdade que os pacientes do grupo metoprolol estavam efetivamente beta bloqueados e, portanto, a comparação pode ser válida.

Independente da droga escolhida, todos os pacientes portadores de disfunção ventricular sintomática ou não devem receber um beta-bloqueador. As doses recomendadas dos beta-bloqueadores são:

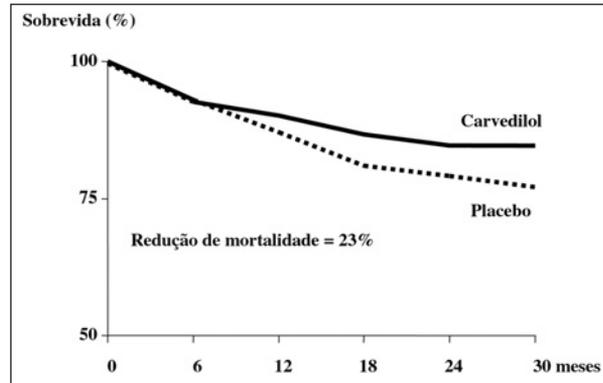


Figura 3 - Curva de sobrevida do estudo CAPRICORN (Adaptado de Lancet 2001; 357: 1385).

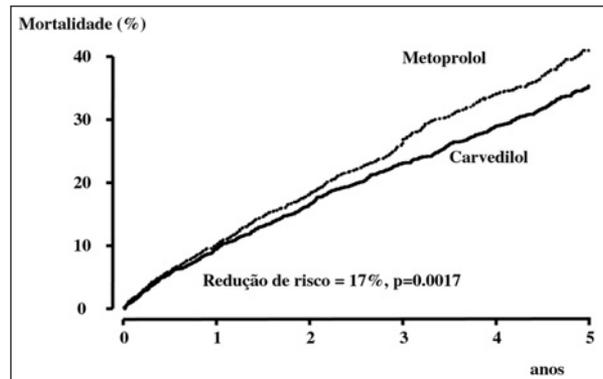


Figura 4 - Mortalidade nos grupos Carvedilol e Metoprolol do estudo COMET (Adaptado de Poole-Wilson et al Lancet 2003; 362: 7-13).

- Carvedilol, iniciar com 3,125 mg 2 vezes ao dia e aumentar progressivamente até a dose de 25 mg 2 vezes ao dia.
- Metoprolol: iniciar com 25 mg 2 vezes ao dia e aumentar progressivamente até a dose de 100 mg 2 vezes ao dia.
- Bisoprolol: iniciar com 2,5 mg 1 vez ao dia e aumentar progressivamente até a dose de 10 mg 1 vez ao dia.

Oliveira Júnior MT, Del Carlo CH. Medicine treatment for chronic cardiac insufficiency. Reblampa 2006; 19(1): 53-60.

**ABSTRACT:** In the last decade, with the advance in the diagnosis and the increase of patients with cardiac insufficiency, there has been therapeutic availability for the pharmacological treatment of such patients. A considerable series of studies have shown in that period, the efficiency of an isolated usage or associated with some medicine which makes the optimization therapeutically easier which is such a very important reference point as adequate treatment in this entity, in all published guidelines by the most respected associations of cardiology in the last few years. The aim of this article is to discuss more this subject and to sediment this therapeutic optimization so much discussed lately, in the various classes of drugs available (ECA inhibitors, beta blockage, etc.) always used consistent data in the literature and reinforcing medicine based on evidences.

**DESCRIPTORS:** cardiac insufficiency, ECA inhibitors, beta blockages.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
- 2 Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003; 108: 977-82.
- 3 Nagele H, Rodiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 869-76.
- 4 Revisão das II diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79(supl IV): 1-30.
- 5 Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>
- 6 Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis* 2003; 5: 279-94.
- 7 Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1575-81.
- 8 McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 710-21.
- 9 Klein L, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl):18F-40F.
- 10 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* 1997; 349 (9054): 747-52.
- 11 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* 2000; 355 (9215): 1582-7.
- 12 Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360 (9335): 752-60.
- 13 Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667-75.
- 14 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*; 349(20): 1893-906.
- 15 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759-66.
- 16 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709-17.
- 17 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309-21.
- 18 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* 1986; 314(24): 1547-52.
- 19 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 303-10.
- 20 Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2049-57.
- 21 Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82:1724-9.
- 22 Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- 23 Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI 40-8.
- 24 Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996; 17(Suppl B): 8-16.
- 25 Schrier RW, Abraham WT. Mechanisms of disease: hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- 26 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 27 [No authors listed] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- 28 [No authors listed] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- 29 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- 30 Dargie HJ, The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
- 31 Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al. On behalf of the MERIT-HF Study Group Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF *Am Heart J* 2003; 146: 721-8.
- 32 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* 2001; 344: 1659-67.
- 33 Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
- 34 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
- 35 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.