

Inibidor da ECA e Concentrações do Peptídeo Natriurético do Tipo B, em Idosos com Insuficiência Cardíaca

ACE Inhibitors and Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels in Elderly Patients with Heart Failure

Felício Savioli Neto, Hélio M. Magalhães, Michel Batlouni, Leopoldo S. Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Ensaios clínicos demonstraram os benefícios dos inibidores da ECA (IECA) na atividade neuro-hormonal e na capacidade funcional de pacientes com insuficiência cardíaca (IC), com a magnitude desses efeitos sendo proporcional à dose desses agentes. Entretanto, a sistemática exclusão dos idosos, observada na maioria desses estudos, tem questionado a validação e incorporação de tais resultados na população geriátrica.

Objetivo: Avaliar os efeitos de diferentes doses de quinapril, um IECA com meia vida biológica >24 horas, nas concentrações plasmáticas do PNB, nas distâncias percorridas no teste da caminhada de 6 minutos (TC-6 min) e na incidência de reações adversas, em idosos com IC sistólica.

Métodos: Foram avaliados 30 pacientes ($76,1 \pm 5,3$ anos; 15 mulheres), IC II-III (NYHA), FE ventricular esquerda < 40% ($33,5 \pm 4,5\%$), em uso de diuréticos (30), digoxina (24) e nitratos (13). As avaliações foram realizadas no momento da inclusão (basal) e a cada dois meses, com a adição de 10, 20, 30 e 40 mg de quinapril.

Resultados: Completados oito meses, as concentrações do PNB foram 67,4% menores e as distâncias percorridas no TC-6 min 64,9% maiores em relação à condição basal. Hipotensão arterial com sintomas de baixo débito cerebral e/ou disfunção renal não foram observadas, possibilitando o emprego da dose máxima de quinapril em todos os pacientes.

Conclusão: Os resultados demonstraram os benefícios dos IECA no perfil neuro-hormonal e na capacidade funcional de idosos com IC sistólica, bem como a relação positiva entre a dose e o efeito desses fármacos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):349-356)

Palavras-chave: Peptídeo natriurético do tipo B, insuficiência cardíaca congestiva, idoso, inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Summary

Background: Clinical trials have demonstrated the benefits of ACE inhibitors (ACEI) in the neurohormonal activity and in the functional capacity of patients with heart failure (HF), and also that these effects are dose dependent. However, since elderly individuals have been systematically excluded from the majority of these studies, the validation and incorporation of these results in the geriatric population has been questioned.

Objective: To evaluate the effects of different doses of quinapril, an ACEI with a > 24-hour biological half-life, on plasma BNP levels, on the distance walked in the 6-minute walk test (6MWT) and on the incidence of adverse reactions in elderly individuals with systolic HF.

Methods: A total of 30 patients (76.1 ± 5.3 years; 15 women), in NYHA functional class II-III HF, with left ventricular EF < 40% ($33.5 \pm 4.5\%$), on diuretics (30), digoxin (24) and nitrates (13) were included. The patients were assessed at baseline and every two months, with escalating doses of quinapril of 10, 20, 30 and 40 mg.

Results: After eight months, BNP levels were 67.4% lower and the distance walked in the 6MWT was 64.9% longer in relation to baseline. Arterial hypotension with symptoms of low cerebral blood flow and/or renal dysfunction was not observed, so that the maximum quinapril dose could be used in all patients.

Conclusion: The results demonstrated the benefits of ACEI on the neurohormonal profile and functional capacity of elderly individuals with systolic HF, as well as the positive relationship between dose and effect of these drugs. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):320-326)

Key words: Natriuretic Peptide, B-Type; Heart Failure; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Aged.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Felício Savioli Neto •

Avenida Doutor Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - 04012-909, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: felicioneto@cardiol.br

Artigo recebido em 27/03/08; revisado recebido em 07/10/08; aceito em 10/11/08.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) afeta mais de 22 milhões de pessoas em todo o mundo¹, com aproximadamente seis milhões na Europa², cinco milhões nos Estados Unidos³ e dois milhões no Brasil⁴. Desse total, 17,6 milhões (80%) correspondem a indivíduos com idade \geq a 65 anos⁵. É uma síndrome pouco freqüente entre os mais jovens, tendo sua prevalência e incidência aumentadas exponencialmente a partir da quinta década de vida, afetando preferencialmente os idosos. Importantes peculiaridades distinguem a IC na população geriátrica, tais como maior proporção de mulheres; hipertensão arterial como a etiologia mais comum; manifestações clínicas atípicas; co-morbidades freqüentes; modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos; e maior proporção de IC com função sistólica preservada^{6,7}. Além disso, o processo natural de envelhecimento está associado a modificações cardiovasculares que podem interferir na fisiopatologia da IC, dificultando o diagnóstico clínico e complicando o tratamento⁸. Não obstante, a mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores em pacientes idosos com IC, em comparação com os mais jovens⁹.

No modelo fisiopatológico atual, a IC caracteriza-se por uma constante estimulação dos diversos sistemas neuro-humorais, capazes de restaurar o débito cardíaco nas fases iniciais do processo, mas, no longo prazo, tornam-se ineficazes, nocivos e responsáveis pela progressão da disfunção miocárdica^{10,11}. Assim, a eficácia da terapêutica farmacológica em bloquear, ou mesmo atenuar, a atividade desses sistemas, tem sido sugerida como uma nova estratégia para o tratamento da IC. Dentre tais sistemas, os peptídeos natriuréticos, por apresentarem boa correlação com a gravidade da disfunção ventricular e metodologia consistente de suas análises, têm sido os mais recomendados.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos do bloqueio do sistema renina-angiotensina, com diferentes doses de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético do tipo B, em idosos com IC sistólica. Secundariamente, foram avaliados os efeitos dessas doses em variáveis hemodinâmicas, nos níveis séricos de uréia e creatinina, no teste da caminhada de seis minutos e na incidência de reações adversas. O cloridrato de quinapril é um inibidor da ECA com posologia equiparada ao enalapril, com a vantagem de ser empregado em dose única diária.

Métodos

O estudo envolveu o delineamento de um ensaio clínico, aberto, não randomizado, prospectivo, com casuística constituída de pacientes idosos com diagnóstico de IC, definido pelos princípios estabelecidos pela Sociedade Européia de Cardiologia¹¹. Foram incluídos pacientes com idade \geq a 70 anos, com IC classe funcional II ou III da *New York Heart Association* (NYHA), fração de ejeção (FE) calculada pelo ecocardiograma $<$ 40%, sem terapêutica com inibidores da ECA nas últimas quatro semanas. Foram excluídos aqueles com doenças valvares hemodinamicamente significantes, fibrilação atrial, angina

do peito, antecedente de infarto do miocárdio nos últimos três meses, doenças da tireóide, níveis sistólicos de pressão arterial inferiores a 100 mmHg, níveis séricos de creatinina superiores a 2,5 mg/dl doenças incapacitantes, terapêutica com bloqueadores beta-adrenérgicos e/ou antagonistas dos receptores da angiotensina nos últimos 30 dias, e histórico de intolerância aos inibidores da ECA.

Entre julho de 1999 e agosto de 2001, dentre os pacientes oriundos da rede pública de saúde que não estavam em uso de inibidores da ECA há pelo menos quatro semanas, foram selecionados 54 pacientes com suspeita clínica de IC. Desses, foram incluídos 30 pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo confirmada pelo exame ecocardiográfico. Eram 15 homens e 15 mulheres, com idade entre 70 e 91 anos, média de $76,2 \pm 5,3$ anos, e FE do ventrículo esquerdo entre 25% e 39%, média de $33,5 \pm 4,5\%$. As medicações previamente prescritas foram mantidas nas mesmas doses: diuréticos de alça em todos os pacientes, digoxina em 24 deles e nitratos em 12. As características dos pacientes, os valores das frações de ejeção, a classe funcional (NYHA) e as prováveis etiologias da IC encontram-se expostas na tabela 1.

O ecocardiograma foi realizado com equipamento Hewlett Packard (MS, USA), com as imagens obtidas com o paciente em decúbito lateral esquerdo. A FE do ventrículo esquerdo

Tabela 1 – Características dos pacientes.

Idade	76,2 \pm 5,3 (70-91)
> 75 anos	15
Sexo	
Homens	15
Mulheres	15
Fração Ejeção (%)	33,5 \pm 4,5 (25-39)
CF (NYHA) n;%	
	II: 7; 23,4%
	III: 23; 76,6%
Etiologia (n)	
DAC	9
HAS	18
Ambas	3
Co-morbidades	
Diabete	7(23,3%)
DPOC	5(16,6%)
Medicação Prévia	
Digoxina	24
Furosemita	30
Nitratos	13
Raio X Tórax	
Índice CT \geq 0,5	30(100%)
EKG	
Anormal	30(100%)

(VE) foi calculada pelo método de Simpson. Imediatamente após o exame ecocardiográfico, os pacientes realizaram eletrocardiograma em repouso e radiografia do tórax nas posições pósterio-anterior e lateral esquerda. Após a inclusão, os pacientes eram orientados a retornarem na manhã seguinte, em jejum, para a coleta de amostras de sangue venoso e, após refeição frugal, submetiam-se ao exame clínico e ao teste da caminhada. Ao término dessa fase, iniciava-se a terapêutica com 10 mg de quinapril, em dose única diária, sempre pela manhã, durante dois meses, ao final dos quais, após repetirem-se as avaliações, aumentava-se a dose em 10 mg. Tal procedimento foi repetido a cada dois meses, até ser atingida a dose de 40 mg/dia. Assim, os pacientes foram avaliados em cinco diferentes condições: basal e com 10, 20, 30 e 40 mg de quinapril.

Na avaliação clínica, eram registrados os sintomas e os sinais clínicos associados à IC, assim como as eventuais reações adversas relacionadas ao inibidor da ECA. A pressão arterial e a frequência cardíaca eram verificadas na posição supina, após repouso de cinco minutos. No final da consulta, a aderência ao tratamento era aferida pelo número de comprimidos de quinapril devolvidos pelos pacientes.

Os níveis séricos de uréia foram analisados pelo método automatizado da urease, com valores de referência entre 10 e 50 mg/dl, e os de creatinina pelo método automatizado enzimático-colorimétrico, com valores de referência inferiores a 1,4 mg/dl. As concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B foram analisadas por imunoenensaio fluorescente, utilizando-se equipamento *Biosite Diagnostic (Triage BNP Test - Biosite, San Diego, CA, USA)*, capaz de quantificar concentrações entre 5 e 1300 pg/ml, com valores de referência < 100 pg/mL. Concentrações superiores a 1300 pg/ml, por não serem quantificadas por este método, foram registradas como ≥ 1300 pg/ml. Os exames eram realizados em datas pré- estabelecidas, sempre entre 8 e 10 horas da manhã, com o paciente em jejum de 12 horas. Após um período de 20 minutos em repouso, eram colhidas amostras com 10 ml de sangue venoso, em tubo de ensaio contendo ácido etilendiaminotetracético (EDTA) e centrifugado a 2.500 rpm durante 15 minutos. Em seguida, as amostras eram depositadas em dispositivos específicos e analisadas por equipamento *Biosite Diagnostic*.

O teste da caminhada de seis minutos (TC-6min) foi realizado ao longo de um corredor previamente conhecido, pouco transitável, com 50 metros de extensão, demarcado a cada dois metros, com sinalizadores nas extremidades. Os pacientes foram orientados a caminhar na maior velocidade possível, durante seis minutos e, caso houvesse necessidade, poderiam diminuir a velocidade ou mesmo interromper a caminhada. Os testes foram realizados no período da manhã, ao menos duas horas após a ingestão do quinapril, pelo mesmo operador, que caminhava ao lado do paciente, estimulando-o a cada minuto. Ao final do teste, a distância percorrida era registrada (metros).

Análise estatística

Foram efetuadas as análises descritiva, quantitativa e comparativa. As análises comparativas entre as médias foram

realizadas pelo modelo de análise de variância (ANOVA), com medidas repetidas com um fator (dose) em cinco níveis (basal, 10, 20, 30 e 40 mg), e pelo método das comparações múltiplas de Bonferroni. Para avaliar a correlação entre as médias das concentrações plasmáticas do PNB e das distâncias percorridas no TC-6 min., foi aplicado o teste de correlação linear de Pearson. Todos os testes foram bi-caudais, e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os cálculos foram efetuados por programa SPSS para Windows, versão 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

O estudo foi conduzido de acordo com a "Declaração de Helsinque", e aprovado pelas Comissões de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com todos os pacientes recebendo as informações necessárias sobre o estudo e autorizando por escrito suas participações.

Resultados

O estudo foi concluído por todos os pacientes avaliados nas cinco diferentes condições. Os valores da pressão arterial sistólica variaram de 105 a 180 mmHg ($141,2 \pm 19,7$) na condição basal; 100 a 160 mmHg ($133,2 \pm 17,1$) com a dose de 10 mg; 100 a 160 mmHg ($130,2 \pm 19,2$) com 20 mg; 105 a 162 mmHg ($128,5 \pm 17,6$) com 30mg; e 100 a 156 mmHg ($127,3 \pm 16,1$) com 40 mg. Nas comparações entre as cinco fases, foram observadas diferenças estatisticamente significantes somente quando comparadas a fase inicial com a de 10mg de quinapril. Uma queda superior a 20 mmHg nos níveis sistólicos foi observada em dois pacientes, com as doses de 10 mg e 40 mg. Ambos eram assintomáticos e em nenhum deles a pressão sistólica foi inferior a 100 mmHg.

Os valores médios da pressão arterial diastólica variaram de 50 a 93 mmHg ($78,6 \pm 10,3$) na condição basal; de 50 a 90 mmHg ($73,0 \pm 11,4$) com 10 mg; de 50 a 90 mmHg ($73,1 \pm 11,2$) com 20 mg; de 50 a 93 mmHg ($10,7 \pm 17,6$) com 30 mg; e de 52 a 90 mmHg ($70,8 \pm 9,4$) com 40 mg. Nas comparações entre as diferentes condições, foi observada uma diferença estatisticamente significativa somente quando comparadas as condições inicial e 10 mg de quinapril. Uma queda superior a 10 mmHg nos níveis diastólicos ocorreu em sete pacientes, todos assintomáticos, quatro com 10 mg e um em cada uma das outras fases. No entanto, em nenhum deles a pressão diastólica foi inferior a 50 mmHg.

Os valores da frequência cardíaca variaram de 65 a 112 bpm ($90,7 \pm 11,7$) na condição basal; de 64 a 120 bpm ($86,2 \pm 11,0$) com 10 mg; de 72 a 106 bpm ($84,5 \pm 9,4$) com 20 mg; de 70 a 108 bpm ($84,7 \pm 8,4$) com 30 mg; e de 72 a 105 bpm ($86,8 \pm 7,8$) com 40 mg. Nota-se que, tanto a administração do agente farmacológico quanto os sucessivos aumentos nas doses não foram associadas a modificações estatisticamente significantes na frequência cardíaca média.

Os níveis séricos de uréia variaram de 36 a 82 mg/dl ($56,6 \pm 11,4$) na condição basal; de 34 a 86 mg/dl ($55,8 \pm 12,3$) com 10 mg; de 37 a 81 mg/dl ($54,4 \pm 11,1$) com 20 mg; de 38 a 88 mg/dl ($56,1 \pm 10,3$) com 30 mg; e de 38 a 88 mg/dl ($57,4 \pm 12,6$) com 40 mg. Já os níveis séricos de creatinina variaram de 0,8 a 2,2 mg/dl ($1,23 \pm 0,29$) na condição basal;

Artigo Original

de 0,9 a 1,9 mg/dl ($1,24 \pm 0,30$) com 10 mg; de 0,8 a 2,1 mg/dl ($1,26 \pm 0,26$) com 20 mg; de 0,9 a 2,2 mg/dl ($1,28 \pm 0,28$) com 30 mg; e de 1,0 a 2,1 mg/dl ($1,28 \pm 0,28$) com 40 mg. Na análise comparativa das diferentes condições, os níveis séricos de uréia e creatinina não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Os valores das pressões sistólica e diastólica, da frequência cardíaca, e dos níveis séricos de uréia e de creatinina nas cinco condições encontram-se na tabela 2.

As concentrações plasmáticas do PNB variaram de 165 a ≥ 1.300 pg/ml ($603,3 \pm 417,3$) na condição basal; de 101 a ≥ 1.300 pg/ml ($402,5 \pm 337,8$) com 10 mg; de 50,5 a ≥ 1.300 pg/ml ($293,5 \pm 311,2$) com 20 mg; de 32,3 a ≥ 1.300 pg/ml ($224,3 \pm 278,7$) com 30 mg; e de 30,4 a ≥ 1.300 pg/ml ($196,3 \pm 310,1$) com 40 mg. Nas comparações entre as diferentes condições, observa-se uma redução média de 200,8 pg/ml com 10 mg de quinapril (33,3%) em relação ao basal; de 108,9 pg/ml com 20 mg (27%) em relação a 10 mg; de 69,3 pg/ml com 30 mg (23,6%) em relação a 20 mg; e de 12,5 pg/ml com 40 mg (12,5%) em relação a 30 mg. Tais diferenças

foram estatisticamente significantes em todas as comparações ($p < 0,001$), com resposta do tipo dose-dependente (fig. 1). Ao final de oito meses, as concentrações plasmáticas do PNB foram 67,4% menores em relação à condição basal.

No início do estudo e dois meses após a administração de 10 mg de quinapril, todos os pacientes apresentavam concentrações plasmáticas acima dos valores de referência (> 100 pg/ml). Ao longo do estudo, a normalização dessas concentrações ocorreu em 15 pacientes: nove com a dose de 20 mg de quinapril e três em cada uma das doses subsequentes.

As distâncias médias percorridas durante o teste da caminhada variaram de 200 a 400 metros ($285,0 \pm 75,6$) na condição basal; de 200 a 500 metros ($350,0 \pm 89,0$) com 10 mg; de 200 a 550 metros ($396,7 \pm 93,7$) com 20 mg; de 200 a 600 metros ($445,0 \pm 110,1$) com 30 mg; e de 200 a 700 metros ($470,0 \pm 125,0$) com 40 mg. Nas comparações entre as diferentes condições, tais distâncias aumentaram, na média e progressivamente: 65 metros com 10 mg (22,8%); 46,7 metros com 20 mg (13,3%); 48,3 metros com 30 mg (12,2%);

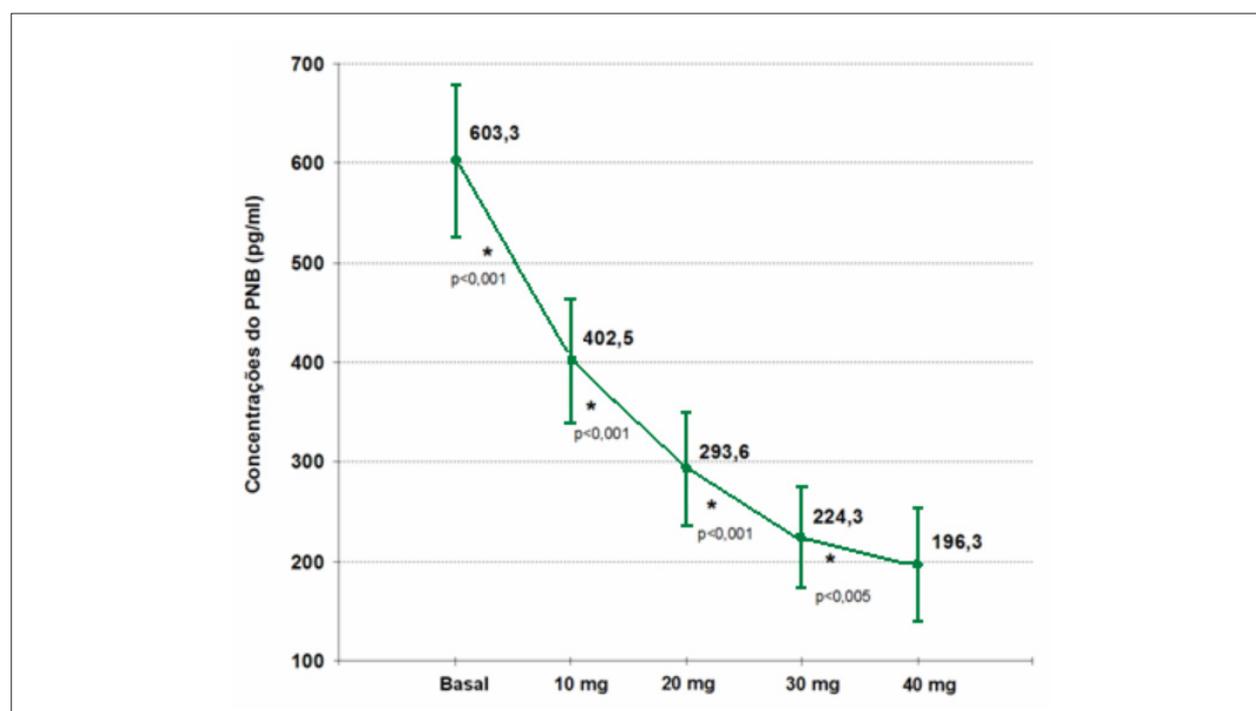


Fig. 1 - Comparações das concentrações plasmáticas médias do PNB, nas diferentes condições.

Tabela 2 – Valores médios das pressões sistólica e diastólica, frequência cardíaca, uréia e creatinina, nas diferentes condições

	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
PAS	141,2 \pm 19,7	133,2 \pm 17,1	130,2 \pm 19,2	128,5 \pm 17,6	127,3 \pm 16,1
PAD	78,6 \pm 10,3	133,2 \pm 11,4	130,2 \pm 11,2	128,5 \pm 10,7	127,3 \pm 9,4
FC	90,7 \pm 11,7	86,2 \pm 11,0	84,5 \pm 9,4	84,7 \pm 8,4	86,8 \pm 7,8
Uréia	56,6 \pm 11,4	55,8 \pm 12,3	54,4 \pm 11,1	56,0 \pm 10,3	57,4 \pm 12,6
Creatinina	1,23 \pm 0,29	1,24 \pm 0,30	1,26 \pm 0,26	1,28 \pm 0,28	1,28 \pm 0,28

e 25 metros com 40 mg (5,6%). Na análise comparativa, as diferenças entre as várias condições foram significantes ($p < 0,05$), com resposta do tipo dose-dependente (fig. 2). Nota-se que, ao final de oito meses, as distâncias percorridas no teste da caminhada foram 64,9% (185 metros) maiores em relação à condição inicial.

Na figura 3, é mostrada a correlação linear significativa ($p = 0,003$) entre as médias das concentrações plasmáticas do

PNB e das distâncias percorridas no TC-6 min. Tal correlação foi negativa e importante ($r = -0,983$).

Todos os pacientes concluíram o estudo, recebendo as quatro diferentes doses de quinapril. Dentre as reações adversas associadas ao emprego do inibidor da ECA, tosse não produtiva foi referida por três pacientes, logo com a primeira dose do quinapril, permanecendo com pouca intensidade apesar do aumento da dose.

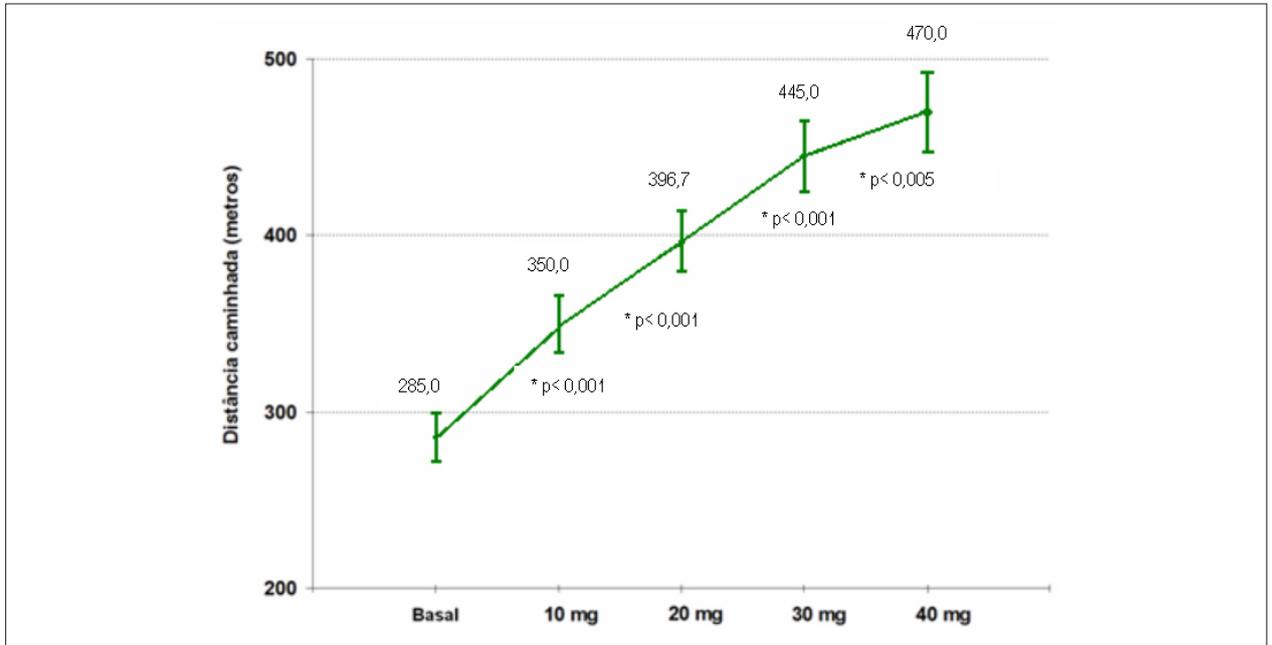


Fig. 2 - Comparações das distâncias médias percorridas no TC-6min, nas diferentes condições.

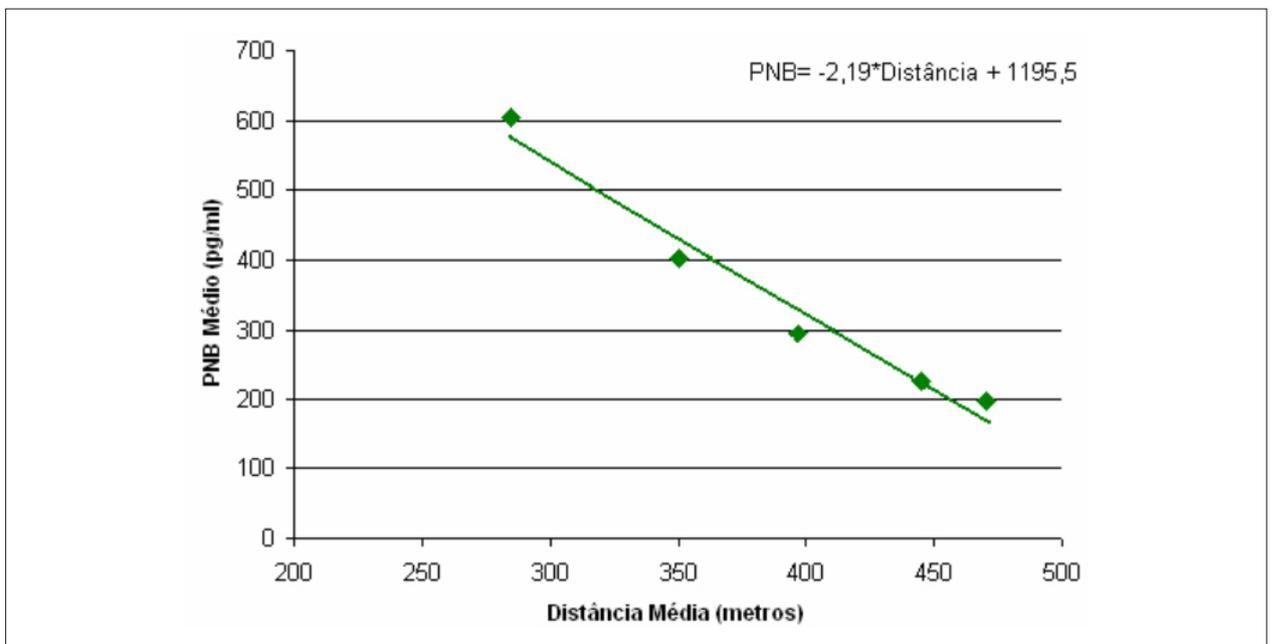


Fig. 3 - Correlação linear entre as médias das concentrações plasmáticas do PNB e as distâncias percorridas no TC-6min.

Discussão

Reduções significantes das concentrações plasmáticas do PNB associam-se ao uso de agentes terapêuticos reconhecidamente eficazes no tratamento da IC, incluindo os inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores e espironolactona¹²⁻¹⁴. Os inibidores da ECA, agentes com ações vasodilatadora e diurética, reduzem o volume plasmático intravascular, a pressão de enchimento ventricular e, conseqüentemente, as concentrações plasmáticas do PNB. No tratamento da IC, reduções nas concentrações plasmáticas do PNB, quando detectadas por análises seqüenciais no mesmo paciente, se correlacionam com melhora dos sintomas, aumento da capacidade funcional, redução da taxa de desfechos clínicos e melhor prognóstico. Por outro lado, concentrações plasmáticas do PNB persistentemente elevadas, apesar da terapêutica, identificam os pacientes com pior prognóstico^{15,16}.

Os resultados deste estudo mostraram os efeitos da inibição crônica da enzima conversora da angiotensina nas concentrações plasmáticas do PNB em pacientes idosos com IC sistólica, bem como a relação positiva entre a dose e o efeito dos inibidores da ECA. Além disso, a tolerância ao esforço físico, avaliada pela distância percorrida no TC-6 min, aumentou significativamente com a intervenção farmacológica e com os sucessivos aumentos nas doses de quinapril. Outrossim, todos os pacientes toleraram as quatro diferentes doses de quinapril, incluindo dois octogenários e dois nonagenários. Assim, completados oito meses de tratamento com quinapril, as concentrações plasmáticas do PNB foram 67,4% menores em relação à condição basal, com reduções estatisticamente significantes em todas as comparações. Considerando-se que nenhum paciente fazia uso de outros inibidores da ECA, betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou antagonistas da aldosterona nas quatro últimas semanas que precederam o estudo, e que o tempo da terapêutica com cada dose de quinapril foi relativamente longo (oito semanas), é possível admitir que tais resultados correspondam aos efeitos crônicos da inibição da ECA.

Com exceção dos diuréticos, os fármacos recomendados no tratamento da insuficiência cardíaca devem ser utilizados com as doses empregadas nos grandes ensaios clínicos, de acordo com a tolerância individual, independentemente da resposta clínica ou das concentrações neuro-hormonais¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, a sistemática exclusão dos idosos da grande maioria dos ensaios clínicos pode questionar a validação e incorporação dessas recomendações na população geriátrica. O envelhecimento associa-se a importantes modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos que, ao interagirem com processos patológicos e seus respectivos tratamentos, aumentam a probabilidade de interações medicamentosas e reduzem a tolerância às doses-padrão, sobretudo às doses máximas recomendadas pelos grandes ensaios clínicos⁸. Neste estudo, os efeitos imediatos do quinapril foram observados quando comparados os valores médios das pressões sistólica e diastólica, antes da intervenção terapêutica e após oito semanas com 10 mg de quinapril. Quedas acentuadas da pressão arterial foram observadas em nove

pacientes, cinco com a dose de 10 mg, todos assintomáticos. Em relação à função renal, nenhum paciente apresentou elevações significantes dos níveis séricos de uréia ou de creatinina durante o estudo. Assim, a ausência de reações adversas graves, como hipotensão arterial associada a sintomas de baixo débito cerebral e/ou disfunção renal, possibilitou o emprego da dose máxima de quinapril (40 mg/dia) em todos os pacientes, incluindo-se dois octogenários e dois nonagenários. Entre as possíveis razões da ausência dessas reações adversas estão a não inclusão de pacientes com níveis basais da pressão sistólica inferiores a 100 mmHg, a manutenção da dose prévia de diuréticos, o aumento progressivo da dose do inibidor da ECA e a não associação de outros agentes anti-hipertensivos.

De acordo com os resultados do estudo *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT)²⁰, as concentrações plasmáticas do PNB correlacionam-se diretamente com a gravidade da insuficiência cardíaca e com o diâmetro interno do VE no final da diástole, e inversamente com a FE do VE. Assim, com os resultados do presente estudo, é possível sugerir a ação favorável da intervenção terapêutica no processo de remodelamento ventricular depois de dois meses do início do tratamento. Levando-se em consideração valores < 100 pg/ml como normais, é provável que a terapêutica com 20 mg de quinapril tenha atenuado o processo de remodelamento ventricular em nove pacientes (30%); com 30 mg em 11 (36%); e com 40 mg em 15 (50%). Contudo, apesar da terapêutica com doses plenas de quinapril, a ativação neuro-hormonal persistiu elevada em metade dos pacientes. Nesses casos, é provável que a acentuada hiperatividade do SRAA supere os efeitos supressores da terapêutica com doses plenas de inibidores da ECA. Além disso, na insuficiência cardíaca grave a síntese de angiotensina II é principalmente gerada por vias alternativas que não dependem da ECA²⁰.

No tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, análises quantitativas e seqüenciais das concentrações plasmáticas do PNB têm sido utilizadas para orientar a terapêutica, com a supressão máxima desse sistema hormonal representando um de seus objetivos. Diversos estudos demonstraram a superioridade do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca orientado pelas concentrações plasmáticas do PNB em comparação ao orientado por critérios clínicos, com maior supressão neuro-hormonal e maiores reduções nas taxas de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca²¹⁻²³. No entanto, apesar de tais evidências, a magnitude dessas reduções e os valores a serem atingidos ainda não são conhecidos. No estudo STARS-BNP²³ - *Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP*, a normalização das concentrações plasmáticas do PNB (< 100 pg/ml) foi observada em somente 40% dos pacientes. Resultados semelhantes foram observados no presente estudo, com concentrações plasmáticas do PNB inferiores a 100 pg/ml em 50% dos pacientes, após oito meses de terapêutica com quinapril.

O PNB é um hormônio secretado por pulsos com intervalos de aproximadamente 48 minutos, cujas concentrações plasmáticas variam de acordo com a ritmicidade circadiana da pressão arterial e da frequência cardíaca, com valores máximos detectados entre as 8 e 10 horas²⁴. Bruins e cols.²⁴ observaram, em pacientes com insuficiência cardíaca estabilizada, variações

consideráveis entre amostras analisadas em intervalos de duas horas, um dia e uma semana; respectivamente 8,2%, 25% e 40%. Estudos recentes demonstraram variações biológicas intraindividuais das concentrações plasmáticas do PNB entre 30% e 50%, apesar do quadro clínico estável, sugerindo que somente variações superiores a 30% teriam relevância clínica²⁵. Clerico e cols.²⁶ sugerem a avaliação clínica como critério para analisar a relevância fisiopatológica das variações das concentrações plasmáticas do PNB, independentemente de sua magnitude. Em nosso estudo, reduções superiores a 30% das concentrações plasmáticas do PNB foram observadas somente nas comparações entre a condição basal e as diferentes doses de quinapril. No entanto, em todas as comparações, tais reduções foram associadas a substanciais aumentos nas distâncias percorridas no TC-6 min, mesmo quando inferiores a 30%.

Em relação ao valor a ser atingido, alguns autores sugerem concentrações plasmáticas do PNB ligeiramente superiores a 100 pg/ml como mais apropriadas, em especial nos pacientes idosos. De acordo com os investigadores do estudo *STARS-BNP*, os benefícios do tratamento da insuficiência cardíaca, orientado para atingir concentrações plasmáticas do PNB inferiores a 100 pg/ml, foram atenuados pela maior taxa de hospitalizações por causas não cardiovasculares²³. Entre essas, hipovolemia, insuficiência renal e quedas, provavelmente devido à agressividade do regime terapêutico. Assim, concentrações plasmáticas do PNB ligeiramente superiores a 100 pg/ml seriam mais apropriadas, especialmente nos pacientes idosos.

A correlação entre as concentrações plasmáticas do PNB e a distância percorrida no TC-6 min foi descrita por diversos autores em diferentes estudos²⁶. Em nosso estudo, houve uma forte correlação negativa entre as médias das concentrações plasmáticas do PNB e as das distâncias percorridas no TC-6 min ($p=0,003$, $r=-0,983$).

Limitações e aplicações práticas

Uma das possíveis limitações deste estudo é o número pequeno de pacientes. Todavia, diferentemente dos grandes

ensaios clínicos, as características dos pacientes incluídos neste estudo refletem a prática clínica. Além disso, as reconhecidas dificuldades na inclusão de idosos nos ensaios clínicos são responsáveis pela admissão de apenas 10% entre os idosos especificamente selecionados. Em nosso estudo, foram incluídos 55% dos pacientes selecionados. O poder da amostra em detectar diferenças de 67,4% entre as concentrações médias do PNB na condição basal e na dose 40 mg foi de 99,5%. Como a magnitude das diferenças entre concentrações plasmáticas do PNB, obtidas em análises sequenciais, associada à relevância clínica ainda não é reconhecida, nossa opção foi estabelecer a diferença estatística.

A ausência de um grupo controle poderia representar outra limitação do estudo. A comparação com um grupo de pacientes mais jovens poderia elucidar as possíveis interferências do processo de envelhecimento nos efeitos da inibição crônica da ECA.

Os resultados deste estudo comprovaram os benefícios de regimes terapêuticos com altas doses de inibidores da ECA no perfil neuro-hormonal e na capacidade funcional de idosos com insuficiência cardíaca. Assim, o emprego dos inibidores da ECA com doses progressivamente aumentadas, até atingir as recomendadas pelos grandes ensaios clínicos, pode promover importantes *benefícios adicionais* sem aumentar a incidência de reações adversas, mesmo nos idosos em idade avançada.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Felício Savioli Neto pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2003; 108: 1044-8.
2. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J*. 2005; 7(Suppl I): J5-J9.
3. Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 1997.
4. Albanesi F^o FM. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 561-2.
5. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998; 98: 2282-9.
6. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45: 968-74.
7. Barretto AC, Wajngarten M. Insuficiência cardíaca nos idosos: diferenças e semelhanças com os mais jovens. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71: 801-6.
8. Batlouni M, Savioli Neto F, Magalhães HM. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade: terapêutica cardiovascular no idoso. In: Batlouni M, Ramires JAF, (eds). *Farmacologia e terapêutica cardiovascular*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 27-46.
9. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 (Suppl A): 14A-19A.
10. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet*. 1992; 340: 92-5.
11. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 248-54.
12. Brunner-LaRocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath

Artigo Original

- F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999; 138: 654-62.
13. Van Veldhuisen DJ, Genthzotz S, Brouwer J, Boomsma F, Netzer T, Manintveld AJ, et al. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1811-8.
14. Rousseau MF, Gurne O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1596-601.
15. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcome in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 386-91.
16. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation*. 2003; 108: 2950-3.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (supl 4): 1-30.
18. Hunt SA. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. 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. Writing Committee to Update the 2001 Guideline for the Evaluation and Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1503-5.
19. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2473-4.
20. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y, et al. and Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002; 106 (19): 2454-8.
21. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J*. 1999; 138: 1126-32.
22. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000; 355: 1126-30.
23. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1733-9.
24. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, Dejongster MJL, van der Dijs FPL, van den Ouweland JMW, et al. High intraindividual variation of B type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem*. 2004; 11: 2052-8.
25. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-Terminal-proBrain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004; 110: 2168-74.
26. Clerico A, Lervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res*. 1999; 31: 487-98.