

FELICIO SAVIOLI NETO

**Efeitos de diferentes doses de um inibidor da
ECA nas concentrações plasmáticas do
peptídeo natriurético B, em idosos com
insuficiência cardíaca**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Cardiologia**

**Área de Concentração:
Cardiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Hélio
Maximiano de Magalhães**

**SÃO PAULO
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Savioli Neto, Felício

Efeitos de diferentes doses de um inibidor da ECA nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B, em idosos com insuficiência cardíaca / Felício Savioli Neto. – São Paulo, 2007.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de Concentração: Cardiologia.

Orientador: Hélio Maximiniano de Magalhães.

Descritores: 1. Peptídeo Natriurético encefálico 2. Insuficiência cardíaca congestiva
3. Idoso 4. Inibidores da enzima conversora da angiotensina

USP/FM/SBD-239/07

Dedicatória

*Há homens que lutam por um dia e são bons.
Há outros que lutam por um ano e são melhores.
Há outros, ainda, que lutam por muitos anos e são muito bons.
Há, porém, os que lutam por toda a vida.
Estes são os imprescindíveis.*

Bertold Brecht

*Ao amor da minha vida, minha cúmplice,
minha imprescindível esposa... Teresa.*

Aos meus pais Roque e Nice,
de quem muito me orgulho por ser filho.

Aos meus filhos Felicio, Filippo e Fabrizio,
de quem muito me orgulho por ser pai.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Hélio M. Magalhães, pela confiança, pelo exemplo e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Michel Batlouni, pela inestimável ajuda.

Ao Prof. Dr. Eduardo M. R. Souza, a quem devo essa oportunidade.

Ao Prof. Dr. Leopoldo S. Piegas, pelo apoio e consideração.

Ao Prof. Dr. José F. Ramirez, pelo voto de confiança.

Aos colegas Carlos C. C. Luiz, Claudia F. Gravina, Jairo L. Borges, Neire Silva e Stela Maris Grespan, da Seção Médica de Cardiogeriatría do Instituto Dante Pazzanese, pela imensa colaboração e compreensão.

Aos pacientes.

Sumário

Lista de Abreviaturas	I
Lista de Tabelas	II
Lista de Figuras	III
Resumo	IV
Summary	V
1. Introdução	
1.1 Insuficiência Cardíaca	001
1.1.1 Epidemiologia	002
1.1.2 Insuficiência Cardíaca no Brasil	005
1.1.3 Fisiopatologia	008
1.1.4 Diagnóstico Clínico	012
1.1.5 Exames Complementares	015
1.1.6 Tratamento	017
1.1.7 Inibidores da ECA	017
1.1.8 Cloridrato de Quinapril	023
1.1.9 Avaliação do Tratamento	025
1.1.9.1 Capacidade Funcional	026
1.1.6.2 Perfil Neuro-humoral	028
1.2 Peptídeos Natriuréticos	029
1.2.1 Estrutura Molecular, Síntese e Secreção	030
1.2.2 Receptores, Mecanismo de Ação e Depuração	032
1.2.3 Efeitos Biológicos dos Peptídeos Natriuréticos A e B	035
1.2.4 Peptídeo Natriurético B na Insuficiência Cardíaca	037
2. Objetivos	
2. Objetivos	043
3. Casuística	
3.1 Delineamento da Pesquisa	045
3.2 Critérios de Inclusão e de Exclusão	045
4. Métodos	
4. Métodos	048
4.1 Avaliação Clínica	051
4.2 Dosagens Séricas de Uréia e Creatinina	052
4.3 Concentrações Plasmáticas do Peptídeo Natriurético B	052
4.4 Teste da Caminhada de 6 minutos	053
4.5 Análise Estatística	054
4.6 Considerações Éticas	055
5. Resultados	
5. Resultados	057
6. Discussão	
6. Discussão	072
6.1. Limitações do Estudo	089
6.2. Aplicações Práticas	090
7. Conclusões	

7. Conclusões	092
Anexos	094
Referências Bibliográficas	104

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
IC	Insuficiência Cardíaca
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
TC-6 min	Teste da Caminhada de 6 minutos
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 –	Principais alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento ...	09
Tabela 02 –	Perfil fisiopatológico da Insuficiência Cardíaca em idosos	12
Tabela 03 -	Sensibilidade e especificidade dos sintomas e dos sinais clínicos no diagnóstico da Insuficiência Cardíaca	14
Tabela 04 –	Características dos pacientes	49
Tabela 05 –	Níveis sistólicos da pressão arterial: médias e desvios-padrão	57
Tabela 06 –	Níveis diastólicos da pressão arterial: médias e desvios-padrão	59
Tabela 07 –	Valores da frequência cardíaca: médias e desvios-padrão	60
Tabela 08 –	Níveis séricos da uréia: médias e desvios-padrão	61
Tabela 09 –	Níveis séricos de creatinina: médias e desvios-padrão	62
Tabela 10 -	Concentrações plasmáticas no PNB: médias e desvios-padrão	64
Tabela 11 -	Declínio das concentrações plasmáticas do PNB nas diferentes comparações	64
Tabela 12 -	Declínio das concentrações plasmáticas do PNB nas comparações entre condição basal e as diferentes doses do quinapril	65
Tabela 13 –	Pacientes com condições plasmáticas do PNB > 100pg/ml nas diferentes condições	66
Tabela 14 -	Distâncias percorridas no TC-6min: médias e desvios-padrão	67
Tabela 15 -	Aumento médio das distâncias caminhadas no TC-6min, nas diferentes comparações	68
Tabela 16 -	Aumento médio das distâncias percorridas no TC-6min nas comparações entre a condição basal e as diferentes doses de quinapril..	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 -	Prevalência (por 100 pacientes) de insuficiência cardíaca, segundo sexo e faixa etária	03
Figura 02 -	Incidência média anual (por 100 indivíduos) de Insuficiência Cardíaca, segundo sexo e faixa etária	04
Figura 03 -	Hospitalizações por Insuficiência Cardíaca, segundo a faixa etária. Brasil: outubro de 2005 a outubro de 2006	07
Figura 04 -	Óbitos registrados durante as hospitalizações por Insuficiência Cardíaca, segundo a faixa etária. Brasil: período de outubro de 2005 a outubro de 2006	07
Figura 05 -	Estrutura química e ações biológicas dos peptídeos natriuréticos	30
Figura 06 -	Síntese e secreção do peptídeo natriurético B	32
Figura 07 -	Mecanismo de ação do PNB da célula alvo	34
Figura 08 -	Efeitos biológicos dos peptídeos natriuréticos	36
Figura 09 -	Representação esquemática da metodologia	51
Figura 10 -	Comparação dos níveis médios da pressão arterial diastólica, nas diferentes fases	58
Figura 11 -	Comparação dos níveis médios da pressão arterial sistólica, nas diferentes fases	59
Figura 12 -	Comparação dos valores médios da Frequência Cardíaca nas diferentes fases	61
Figura 13 -	Comparação dos níveis séricos médios de uréia nas diferentes fases	62
Figura 14 -	Comparação dos níveis séricos médios de creatinina nas diferentes fases	63
Figura 15 -	Comparação das concentrações plasmáticas médias do PNB nas diferentes condições	66
Figura 16 -	Comparação das distâncias percorridas no TC-6min, nas diferentes fases	69
Figura 17 -	Correlação linear entre as médias das concentrações plasmáticas do PNB e as distâncias percorridas no TC-6min	70

Resumo

Savioli Neto F. *Efeitos de diferentes doses de um inibidor da ECA nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B, em idosos com insuficiência cardíaca* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 126 p.

A Insuficiência cardíaca (IC), síndrome clínica que afeta predominantemente os idosos, caracteriza-se por graus variados de comprometimento hemodinâmico e contínua estimulação neuro-hormonal, com conseqüente redução da capacidade funcional e elevação nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B (PNB). Diversos ensaios clínicos demonstraram os benefícios dos inibidores da ECA na atividade neuro-hormonal e na capacidade funcional de pacientes com IC, com a magnitude desses efeitos proporcional à dose desses agentes. Entretanto, a sistemática exclusão dos idosos, observada na grande maioria desses estudos, tem questionado a validação e incorporação de tais resultados na população geriátrica. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de diferentes doses de quinapril, um inibidor da ECA 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: Ensaio clínico, aberto, não randomizado e prospectivo. Foram avaliados, segundo os critérios de inclusão e exclusão, 30 pacientes ($76,1 \pm 5,3$ anos; 15 homens e 15 mulheres) com IC classe funcional II-III (NYHA), com fração de ejeção 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 (condição basal) e a cada dois meses, com a adição de 10, 20, 30 e 40 mg de quinapril, e incluíam avaliações clínicas, exames bioquímicos, análises das concentrações plasmáticas do PNB e TC-6 min. Resultados: Completados oito meses de terapêutica com inibidor da ECA, as concentrações plasmáticas do PNB foram 67,4% menores em relação à condição basal: redução de 33,3% com a dose de 10 mg em relação à condição basal, 27,1% com 20 mg em relação à dose de 10 mg, 23,6% com 30 mg em relação à dose de 20 mg e 12,5% com 40 mg em relação à dose de 30 mg de quinapril, com $p < 0,005$ em todas as comparações. Do mesmo modo, as distâncias percorridas no TC-6 min foram, em média, 64,9% maiores no final do estudo em relação à condição basal: aumento de 22,8% com a dose de 10 mg em relação à condição basal, 13,3% com 20 mg em relação à dose de 10 mg, 12,2% com 30 mg em relação à dose de 20 mg e 5,6% com 40 mg em relação à dose de 30 mg de quinapril, com $p < 0,005$ em todas as comparações. Reações adversas graves, como hipotensão arterial associada a sintomas de baixo débito cerebral e/ou disfunção renal, não foram observadas, o que possibilitou o emprego da dose máxima de quinapril (40 mg/dia) em todos os pacientes, incluindo-se dois octogenários e dois nonagenários. Conclusão: Os resultados deste estudo demonstraram os benefícios da terapêutica com inibidores da ECA no perfil neuro-hormonal e na capacidade funcional de idosos com insuficiência cardíaca sistólica, bem como a relação positiva entre a dose e o efeito dos

inibidores da ECA. Ademais, os sucessivos aumentos nas doses de quinapril não foram associados a reações adversas, possibilitando o emprego da dose máxima em todos os pacientes, incluindo-se dois octogenários e dois nonagenários.

Descritores: 1. Peptídeo natriurético encefálico 2. Insuficiência cardíaca congestiva
3. Idoso 4. Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Summary

Savioli Neto F. *Effects of different doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitors on B-type natriuretic peptide levels in heart failure, in elderly patients.* [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 126 p.

Heart Failure (HF), a clinical syndrome that affects specially the elderly, is characterized by varied degrees of hemodynamic compromise and continuous neuro-hormonal stimulation, with consequent reduction of the functional capacity and elevation in the plasmatic concentrations of the natriuretic peptide B (BNP). Several clinical attempts showed the benefits of the ACE inhibitors in the neuro-hormonal activity and in the functional capacity of patients with HF, with the magnitude of those effects being proportional to the dose of the agents. However, the observed systematic exclusion of the elderly in the most of studies, has questioned the validation and the incorporation of such results in the geriatric population. The objective of this paper was the evaluation of the effects caused by different doses of quinapril, an ACE inhibitor with biological half-life > 24 hours, in the plasmatic concentrations of BPN, in the distances in the walk test of 6 minutes and in the incidence of adverse reactions in elderly with systolic HF. Methods: prospective and not randomized study. 30 patients ($76,1 \pm 5,3$ years; 15 men and 15 women with HF - class II-III (NYHA) - were evaluated, following the criteria of enclosure and exclusion, with ejection fraction of left ventricular <40% ($33,5 \pm 4,5\%$), in use of diuretics (30), digoxina (24) and nitrates (13). The evaluations were carried out in the moment of the enclosure (basic condition) and every other month, with the addition of 10 mg, 20 mg, 30 mg and 40 mg of quinapril. It was included clinical evaluations, biochemical exams, analyses of the BNP plasmatic concentrations and walk test of 6 minutes. Results: After eight months of treatment with the ACE inhibitor, the plasmatic concentrations of BNP were 67,4% smaller than the ones in the basic condition: reduction of 33,3% with the dose of 10 mg regarding the basic condition, 27,1% with 20 mg regarding the dose of 10 mg, 23,6% with 30 mg regarding the dose of 20 mg and 12,5% with 40 mg regarding the dose of 30 mg of quinapril, with $p < 0,005$ in all the comparisons. In the same way, the distances in the walk test of 6 minutes were, on average, 64,9% bigger in the end of the study regarding the basic condition; there was the increase of 22,8% with the dose of 10 mg regarding the basic condition; 13,3% with 20 mg regarding the dose of 10 mg; 12,2% with 30 mg regarding the dose of 20 mg and 5,6% with 40 mg regarding the dose of 30 mg of quinapril, with $p < 0,005$ in all the comparisons. Serious adverse reactions, as arterial hypotension associated to syncope and/or kidney dysfunction, were not observed, which made possible the use of the maximum dose of quinapril (40 mg/day) in all patients, including two octogenarians and two nonagenarians. Conclusion: The results of the study showed the benefits of the treatment with ACE inhibitors in the neuro-hormonal profile and in the functional capacity of

elderly with systolic heart failure, as well as the positive relation between the dose and the effect of the ACE inhibitors. Moreover, the successive increases in the doses of quinapril were not associated to adverse reactions, making possible the use of the maximum dose in all of the patients, including two octogenarians and two nonagenarians.

Key words: 1. Brain Natriuretic Peptide 2. Congestive Heart Failure
3. Elderly 4. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

1. Introdução

1.1 Insuficiência Cardíaca

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade e a razão mais comum de hospitalizações em indivíduos adultos, especialmente naqueles com idade igual ou superior a 65 anos.^{1,2} As características epidemiológicas dessas doenças têm-se modificado nos últimos 30 anos, devido ao maior rigor no controle dos fatores de risco e ao surgimento de novas modalidades terapêuticas. Assim, entre as décadas de 1970 e 1990, observou-se redução de 50% na mortalidade por doença arterial coronária ³ e de 60% nas causadas por doenças cerebrovasculares.⁴ Nesse mesmo período, devido à maior proporção de idosos na população geral, houve significativo aumento na incidência, prevalência e mortalidade por insuficiência cardíaca, principal complicação e via final comum das doenças cardiovasculares.⁵

A insuficiência cardíaca é síndrome grave, de natureza progressiva e geralmente irreversível, pouco freqüente na população geral, mas comum entre os idosos, associada a baixos índices de qualidade de vida, necessidade freqüente de hospitalização e elevada taxa de mortalidade.⁶ Importantes peculiaridades distinguem a insuficiência cardíaca na população geriátrica, tais como, maior proporção de mulheres, hipertensão arterial como a etiologia mais comum, manifestações clínicas, co-morbidades freqüentes, modificações nas propriedades farmacológicas dos medicamentos e maior

proporção de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.² O processo natural de envelhecimento está associado a importantes modificações cardiovasculares que, quando combinadas com processos patológicos, particularmente doença coronária e hipertensão arterial, propiciam maior suscetibilidade do idoso em desenvolver insuficiência cardíaca.^{7,8} Além disso, tais alterações influenciam a fisiopatologia da insuficiência cardíaca e modificam as propriedades farmacológicas da maioria dos agentes terapêuticos, dificultando o diagnóstico clínico e complicando o tratamento.⁹

1.1.1 Epidemiologia

A insuficiência cardíaca afeta mais de 22 milhões de pessoas em todo o mundo¹⁰, com aproximadamente 6 milhões na Europa¹¹, 5 milhões nos Estados Unidos¹² e 2 milhões no Brasil.¹³ Desse total, 80% (17,6 milhões) correspondem a indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.¹⁴ É síndrome pouco freqüente entre os mais jovens, tem prevalência e incidência aumentadas exponencialmente a partir da quinta década de vida, afetando preferencialmente os idosos.^{15,16,17} Na população geral, a prevalência é de 1% a 2%; nas idades entre 60 e 69 anos atinge 5%; entre 70 e 79 anos, cerca de 10%; e nas superiores a 85 anos aproxima-se de 15%.^{16,3} (Fig.1) O número de novos casos diagnosticados anualmente com insuficiência cardíaca tem

aumentado progressivamente nos últimos anos. Na população geral, a incidência anual varia entre 0,1% e 0,2%; a partir da quarta década de vida essas taxas dobram a cada 10 anos, com valores superiores a 4% nas idades de 80 anos ou mais. ¹⁶ (Fig..2)

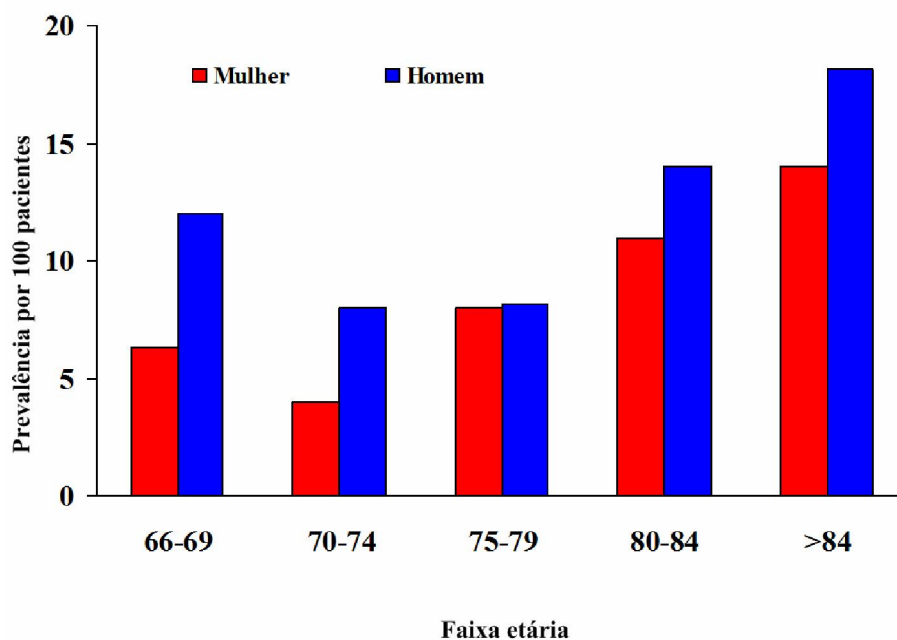


FIGURA 1- Prevalência (por 100 pacientes) de insuficiência cardíaca, segundo sexo e faixa etária.

Adaptado de Kitzman DW e col ¹⁸.

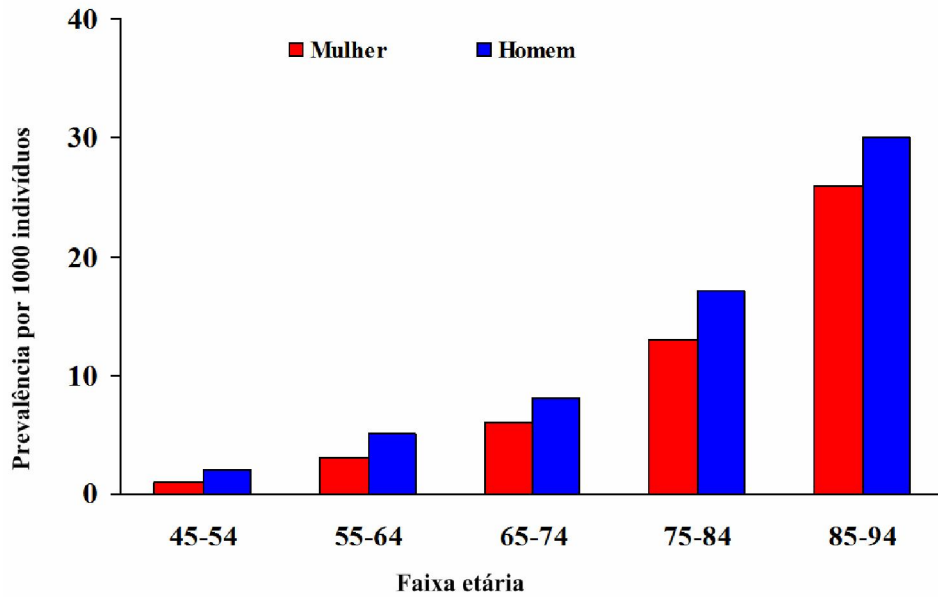


FIGURA 2- Incidência média anual (por 1000 indivíduos) de insuficiência cardíaca, segundo sexo e faixa etária.

Adaptado de Kitzman DW e col ¹⁸

A insuficiência cardíaca é a principal causa de hospitalização em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, 1,5 vezes mais freqüente que a segunda causa, o infarto do miocárdio. ¹⁹ Dentre os pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, os idosos correspondem a 80%. ²⁰ De acordo com dados epidemiológicos norte-americanos, em 1995 ocorreram 872.000 hospitalizações por insuficiência cardíaca, 80% das quais (698.000) em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. ²¹ No total, foram contabilizados 6,5 milhões-dias de internação, 12 a 15 milhões de consultas médicas, com custo estimado de 38 bilhões de dólares. Outrossim, a

insuficiência cardíaca foi a segunda causa cardiovascular mais comum no atendimento ambulatorial, superada apenas pela hipertensão arterial.

Não obstante os avanços terapêuticos, a mortalidade por insuficiência cardíaca continua elevada, com taxa de 60% na evolução de 5 anos.^{5, 22} De acordo com os resultados do estudo Framingham, a mortalidade por insuficiência cardíaca aumenta significativamente com o avançar da idade; os idosos representam 90% do total desses óbitos.²³ Portanto, a mortalidade, as hospitalizações e o risco combinado de ambos são substancialmente maiores em pacientes idosos com insuficiência cardíaca, em comparação com os mais jovens.^{24,25}

1.1.2 Insuficiência Cardíaca no Brasil

Há no Brasil, segundo os dados do SUS/Ministério da Saúde, aproximadamente 2 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca, com 240 mil novos casos diagnosticados anualmente.²⁶ De acordo com tais dados, no período entre outubro de 2005 e outubro de 2006 foram realizadas 12,2 milhões de internações hospitalares ao custo total de aproximadamente 7,5 bilhões de reais. Desse total, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por mais de 1,2 milhões de hospitalizações, a terceira causa

mais importante, suplantada apenas por parto/gravidez/puerpério e por doenças do aparelho respiratório. Em nosso país, a insuficiência cardíaca representa a causa mais freqüente de hospitalizações por doenças do aparelho circulatório, responsável por 26% (324.653) do total, contabilizando cerca de 2 milhões dias de permanência, com custo aproximado de 243 milhões de reais. Quando analisada apenas a população com idade igual ou superior a 60 anos, insuficiência cardíaca foi responsável por 33% (226.285) dessas internações, cerca de 1,3 milhões dias de permanência, e custo de 165 milhões de reais. Considerando os pacientes internados por insuficiência cardíaca, 69,7% (226.283) tinham idade igual ou superior a 60 anos. (Fig. 3) Durante o período de hospitalização foram registrados 25.651 óbitos, 77% (19.769) dos quais ocorreram em indivíduos com idade \geq a 60 anos.(Fig.4)

No atendimento ambulatorial de idosos cardiopatas, de acordo com os resultados do Estudo Multicêntrico em Idosos (EMI) ²⁷, a insuficiência cardíaca foi o principal diagnóstico cardiovascular em 10% dos pacientes. No ambulatório de Cardiogeriatría do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, a prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos aumentou de 9,9 % para 15,4% no período entre 1993 e 2006, constituindo-se no 3º diagnóstico mais comum. ²⁸

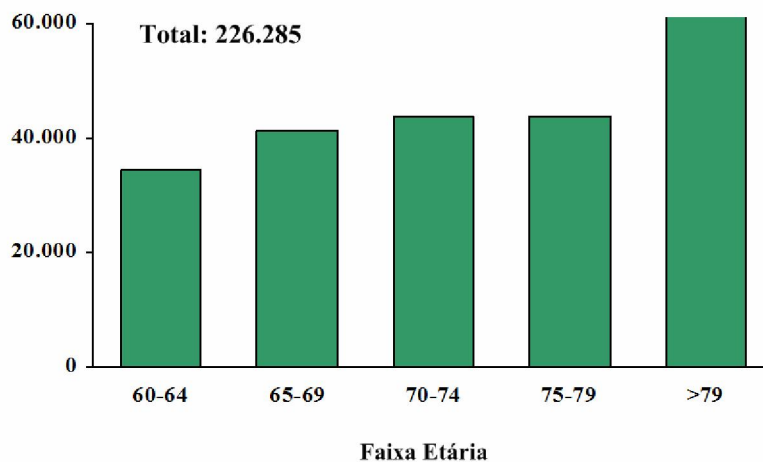


FIGURA 3 - Hospitalizações por insuficiência cardíaca, segundo a faixa etária. Brasil: outubro de 2005 a outubro de 2006.

Fonte: Ministério da Saúde - DATASUS

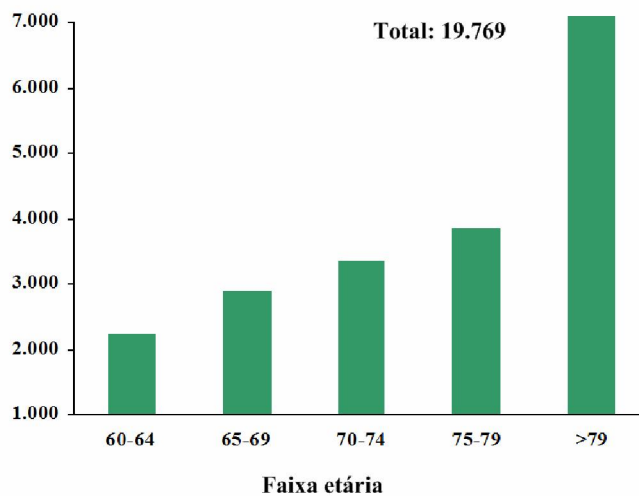


FIGURA 4 - Óbitos registrados durante as hospitalizações por insuficiência cardíaca, segundo a faixa etária. Brasil: período de outubro de 2005 a outubro de 2006.

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

1.1.3 Fisiopatologia

O envelhecimento está associado a importantes alterações na estrutura e na função cardiovascular, que comprometem a reserva cardíaca e predis põem os idosos a desenvolverem insuficiência cardíaca.^{7,8, 29} (tabela 1) A partir da 4ª década de vida, observa-se: 1) progressiva perda de cardiomiócitos e subsequente hipertrofia dos remanescentes; 2) diminuição da resposta β_1 -adrenérgica que, em associação com as alterações degenerativas do nó sinusal, limitam as respostas cronotrópica e inotrópica durante o estresse e reduzem o consumo máximo de oxigênio; 3) enrijecimento vascular e menor resposta vasodilatadora mediada pelos receptores β_2 -adrenérgicos, com conseqüente elevação da pós-carga; 4) comprometimento do relaxamento miocárdico e menor complacência do ventrículo esquerdo que dificultam seu enchimento e reduzem a pré-carga; 5) descondicionamento da musculatura esquelética, induzindo a menor resposta vasodilatadora durante o esforço físico; 6) declínio da capacidade produtiva de ATP pelas mitocôndrias, associada à menor resposta dos receptores β_1 à estimulação adrenérgica, diminuindo a reserva contrátil do coração; 7) redução da capacidade natriurética com aumento nas concentrações plasmáticas de sódio. Portanto, a frequência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e o estado contrátil, principais determinantes da função cardíaca, são afetados pelo processo natural de envelhecimento. Além disso, o envelhecimento interfere em outros sistemas

orgânicos e compromete vários mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca: redução da função renal, diminuição da capacidade ventilatória, aumento da resistência vascular pulmonar, menor capacidade auto-regulatória do sistema nervoso central e diminuição da musculatura esquelética. Na ausência de doenças cardiovasculares, tais alterações não afetam a função cardíaca, mesmo nas idades mais avançadas. Entretanto, situações de estresse fisiológico (atividade física) ou patológico (isquemia, hipertensão arterial sistêmica, taquicardia, processos infecciosos), condições comumente bem toleradas por indivíduos jovens, podem precipitar insuficiência cardíaca nos pacientes idosos.

Tabela 1- Alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento.

- § Enrijecimento arterial
- § Hipertrofia miocárdica
- § Diminuição da complacência ventricular
- § Diminuição da resposta beta-adrenérgica
- § Comprometimento da função endotelial
- § Diminuição da função do nó sinusal
- § Diminuição da resposta barorreceptora
- § Redução da reserva cardiovascular
- § Menor produção de ATP pelos cardiomiócitos

Até a década de 1980, a fisiopatologia da insuficiência cardíaca restringia-se a um modelo hemodinâmico, cuja anormalidade primária era representada pela disfunção ventricular, associada a mecanismos compensatórios da pressão arterial e do débito cardíaco. O modelo fisiopatológico atual é complexo: envolve mecanismos compensatórios capazes de restaurar o débito cardíaco nas fases iniciais do processo, mas, em longo prazo, tornam-se ineficazes, nocivos e responsáveis pela progressão da disfunção miocárdica.^{30,31} Destacam-se: 1) mecanismo de Frank-Starling: aumento da pré-carga com manutenção do débito cardíaco; 2) hipertrofia miocárdica: aumento do tecido contrátil e 3) ativação de sistemas neuro-humorais: aumento da contratilidade miocárdica, manutenção da pressão arterial e da perfusão de órgãos vitais.

A ativação endógena dos sistemas neuro-humorais ocorre no início do desequilíbrio hemodinâmico, com a estimulação de dois sistemas antagônicos: hormônios vasoconstritores (anti-natriuréticos e mitogênicos) e hormônios vasodilatadores (natriuréticos e anti-mitogênicos). Nas fases iniciais, a ação dos hormônios vasodilatadores pode contrapor-se às dos vasoconstritores, mantendo o equilíbrio hemodinâmico. Posteriormente, com o predomínio da atividade vasoconstritora, observa-se crescimento anormal dos miócitos, proliferação de células da matriz extracelular e apoptose, culminando no remodelamento estrutural do coração com conseqüente comprometimento da função ventricular.^{32,33} Dentre os hormônios vasoconstritores, destacam-se os secre-

tados pelo sistema nervoso simpático e pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, enquanto os peptídeos natriuréticos e a endotelina representam os principais hormônios vasodilatadores.³⁴ O papel do sistema renina-angiotensina na fisiopatologia da insuficiência cardíaca está bem estabelecido: a renina liberada por células justaglomerulares renais estimula a conversão plasmática do angiotensinogênio em angiotensina I; nos pulmões e em outros tecidos, a angiotensina I é convertida em angiotensina II, um potente vasoconstritor; a angiotensina II estimula a secreção de aldosterona pela supra-renal com conseqüente aumento da reabsorção renal de sódio.³⁵

A partir desse novo modelo, importantes ensaios terapêuticos demonstraram os benefícios dos inibidores da ECA no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca.^{36,37,38,39} Entretanto, a sistemática exclusão dos idosos, na grande maioria desses estudos, tem questionado a validação e incorporação de tais resultados na população geriátrica. Entre as raras exceções, Cody e col^{40,41} ao analisarem o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca sistólica dos idosos comparado com o de adultos jovens, observaram resistência vascular sistêmica, níveis plasmáticos de noradrenalina e níveis séricos de uréia e de creatinina significativamente maiores nos pacientes idosos, enquanto a resposta cronótropica e a taxa de filtração glomerular foram maiores nos mais jovens. Os autores concluíram que pacientes idosos com insuficiência cardíaca sistólica apresentam-se com vasoconstrição relativamente mais intensa, menores elevações na freqüência cardíaca e níveis plasmáticos de noradrenalina mais

elevados. Mais recentemente, Baruch e col⁴² avaliaram o perfil neuro-hormonal de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica comparando idosos com não idosos e concluíram que as concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B, da noradrenalina e da endotelina foram significativamente maiores nos idosos, enquanto os níveis de renina plasmática foram mais elevados nos não idosos. Na tabela 2 estão relacionadas as principais características que constituem o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca nos pacientes idosos.

Tabela 2- Perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca em idosos.

- § Aumento da resistência vascular sistêmica
- § Aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina
- § Aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina
- § Redução da taxa de filtração glomerular
- § Aumento das concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B
- § Aumento dos níveis plasmáticos de endotelina
- § Redução dos níveis plasmáticos de renina
- § Níveis plasmáticos de aldosterona inalterados

1.1.4 Diagnóstico Clínico

Na insuficiência cardíaca, como em qualquer síndrome, a investigação diagnóstica começa a partir da suspeita clínica, fundamentada em critérios

obtidos pela história clínica e pelo exame físico. Tais critérios são iguais para todas as idades, constituídos por sintomas inespecíficos e sinais clínicos que, embora razoavelmente específicos, são pouco sensíveis.⁴³ (tabela 3)

Nos idosos, a sobreposição das alterações cardiovasculares decorrentes do envelhecimento com processos patológicos pode dificultar a correta interpretação dos sintomas e sinais clínicos da insuficiência cardíaca.^{44,45} Somados a isso, os baixos níveis de atividade física e o rebaixamento da capacidade funcional podem implicar a não percepção dessas manifestações.^{46,47} Assim, fadiga, dispnéia e baixa tolerância aos esforços são manifestações freqüentes, mas não indicadores específicos para o diagnóstico da insuficiência cardíaca. Por outro lado, dispnéia paroxística noturna e ortopnéia, apesar de específicos, são sintomas pouco freqüentes. A ausculta de estertores nas bases pulmonares, a constatação de edema nos membros inferiores - apesar de indicadores de sobrecarga volumétrica - são sinais clínicos com baixa precisão no diagnóstico da insuficiência cardíaca.⁴⁸ Além disso, a auto-limitação física e a elevada prevalência de co-morbidades reduzem ainda mais a sensibilidade e a especificidade desses critérios, aumentando a dificuldade e diminuindo a confiabilidade do diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca nos idosos.^{49,50,51} Como agravante, tem-se o fato de que apresentações atípicas, como fadiga, confusão mental, náuseas, dores abdominais, perda do apetite, insônia e delírio, são mais freqüentes nessa faixa etária.^{52,53,54}

Tabela 3- Sensibilidade e especificidade dos sintomas e dos sinais clínicos no diagnóstico de insuficiência cardíaca.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Dispneia	66	52
Ortopneia	21	81
Dispneia paroxística	33	76
Taquicardia	7	99
Estertores pulmonares	13	91
3ª Bulha	31	95
Estase jugular	10	97
Edema	10	93

Fonte: Adaptado de Watson RDS e col⁴³

Com a finalidade de aumentar a precisão do diagnóstico clínico da insuficiência cardíaca, foram sugeridos diversos critérios, constituídos por esquemas de pontuações relacionadas a sintomas e sinais e a métodos complementares. Entretanto, tais critérios demonstraram-se úteis apenas em estágios avançados, ou seja, em cerca de 20% a 40% dos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.^{55,56,57} As atuais recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico da insuficiência cardíaca incluem a presença de sintomas, evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular e, nos casos dúbios, a resposta terapêutica.⁵⁸

1.1.5 Exames Complementares

A *radiografia do tórax*, apesar da baixa sensibilidade, é o método diagnóstico mais utilizado na prática clínica. Índices cardio-torácicos maiores do que 50%, na projeção pósterio-anterior, são indicadores de cardiomegalia, com valor preditivo positivo de 74% no diagnóstico da insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.⁵⁹ Esse método também pode identificar sinais sugestivos de edema intersticial relacionados à hipertensão venosa pulmonar, como inversão do padrão vascular e linhas de Kerley.⁶⁰ Além disso, pode sugerir outras possíveis causas de dispnéia, como doenças pulmonares crônicas ou neoplasias pulmonares. No entanto, a adequada interpretação dos achados radiológicos pode ser comprometida pela concomitância de doenças pulmonares crônicas e deformidades torácicas, condições freqüentes entre os idosos.

O *eletrocardiograma*, exame inespecífico no diagnóstico da insuficiência cardíaca sistólica, raramente se apresenta dentro dos limites da normalidade e tem valor preditivo negativo superior a 90%.⁶¹ Assim, a presença de traçado eletrocardiográfico normal deve sugerir revisão no diagnóstico. Entretanto, pode ser útil na detecção de fatores desencadeantes da insuficiência cardíaca (fibrilação atrial ou outras taquiarritmias), sugerir a etiologia isquêmica (ondas Q patológicas), e identificar pacientes com piores prognósticos (taquicardias ventriculares ou bloqueio completo do ramo esquerdo).

O *ecocardiograma transtorácico* bidimensional associado ao estudo com Doppler avalia o tamanho e a espessura do ventrículo esquerdo, assim como analisa suas funções, sistólica e diastólica. A característica não-invasiva e a ótima relação custo/efetividade, tornam-no o método ideal para confirmar o diagnóstico, identificar o tipo de disfunção cardíaca e estabelecer a melhor terapêutica.^{58,62} Disfunção sistólica do VE é definida quando a fração de ejeção for menor do que 45%. Nos pacientes idosos, a aquisição de imagens ecocardiográficas pode ser dificultada por deformidades da caixa torácica ou por doenças pulmonares crônicas, e a análise da função sistólica pode ser comprometida pela concomitância de fibrilação atrial.⁶³

A *ventriculografia radioisotópica* é o método diagnóstico mais preciso para avaliar a função ventricular esquerda. No entanto, o tempo necessário para sua execução, a exposição à radiação e, principalmente, o elevado custo são fatores desfavoráveis à sua utilização rotineira. Na prática diária, a ventriculografia radioisotópica é indicada quando as dificuldades técnicas impossibilitam a aquisição de imagens ecocardiográficas satisfatórias.⁵⁸

Finalmente, na complementação da investigação diagnóstica dos pacientes com insuficiência cardíaca são recomendados *exames laboratoriais*, como : hemograma completo, dosagens plasmáticas de creatinina, uréia, sódio, potássio, glicose, enzimas hepáticas, hormônio tireotrófico e ácido úrico. Tais exames podem identificar possíveis causas de insuficiência cardíaca , reforçar a suspeita clínica, e mesmo orientar a melhor opção terapêutica.

1.1.6 Tratamento

Os objetivos do tratamento da insuficiência cardíaca são comuns a todas as faixas etárias: aliviar os sintomas, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, atenuar o remodelamento ventricular, prevenir o desenvolvimento e a progressão da insuficiência cardíaca, e reduzir a mortalidade.^{64,65,66} A melhor opção terapêutica deve ser orientada de acordo com o grau de importância de cada um desses objetivos que, por sua vez, são mediados por diferentes mecanismos de ação. A terapêutica farmacológica da insuficiência cardíaca no idoso é similar à dos pacientes mais jovens, com algumas peculiaridades inerentes à faixa etária. Os idosos costumam tolerar menos as doses-padrão, sobretudo as doses máximas recomendadas pelos grandes ensaios clínicos.⁹ Além disso, as alterações farmacológicas associadas ao envelhecimento, interagindo com processos patológicos e seus respectivos tratamentos, aumentam a probabilidade de interações medicamentosas e predispõem os idosos aos efeitos adversos dos fármacos.

9, 67

1.1.7 Inibidores da ECA

A enzima conversora da angiotensina (ECA), componente essencial na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), é uma proteí-

na (peptidil dipeptidase) fixada na membrana celular (tecidual) que, sob ação de uma carboxipeptidase, é liberada no plasma (plasmática ou circulante).⁶⁸ Tanto a ECA tecidual quanto a plasmática convertem a angiotensina I (Ang I), decapeptídeo biologicamente inativo, em angiotensina II (Ang II), octopeptídeo vasoconstritor potente, com a conversão tecidual representando cerca de 90% da atividade do SRAA.⁶⁹ Ademais, a ECA é idêntica à cininase II, enzima responsável pela degradação da bradicinina, peptídeo vasodilatador que atua em receptores específicos situados no endotélio vascular, promovendo a liberação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico e a prostaciclina. Assim, o bloqueio farmacológico do SRAA por meio da inibição da ECA impede a formação da angiotensina II, inibe a degradação de bradicinina e aumenta a síntese de óxido nítrico e prostaciclina. Portanto, os inibidores da ECA promovem ações vasodilatadoras e diuréticas suficientes para reduzir a pré-carga e a pós-carga e, assim, melhorar a função cardíaca. Outrossim, controlam as atividades do sistema nervoso simpático e parassimpático, atenuam o processo de remodelamento cardíaco e previnem a hipertrofia ventricular. São eficazes na remissão dos sintomas, melhoram os índices de qualidade de vida, aumentam a tolerância ao esforço físico, reduzem as necessidades de hospitalizações e aumentam a sobrevivência dos pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.^{68,70,71}

Estruturalmente, os inibidores da ECA são peptídeos análogos, classificados de acordo com o grupo químico com afinidade pela molécula de zinco na estrutura da ECA - sulfidril, carboxila e fosforila.^{9,68} A potência do inibidor da ECA é determinada pela força de sua ligação com o zinco e pelo número de ligações com receptores nos sítios ativos da ECA. O mercado brasileiro disponibiliza diversos tipos de inibidores da ECA, diferentes quanto às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, mas que compartilham do mesmo mecanismo de ação.

Os benefícios da inibição da ECA na morbidade e na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica estão bem estabelecidos. Na meta-análise realizada por Garg e col⁷² foram incluídos 32 ensaios randomizados, controlados com placebo, que avaliaram os efeitos de diferentes tipos de inibidores da ECA na morbidade e na mortalidade de pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Do total de 7105 pacientes, o captopril foi empregado em 697(9,8%) em 6 ensaios, o enalapril em 3.381 (47,6%) em 7 ensaios, o ramipril em 1.227 (17,3%) em 6 ensaios, o quinapril em 875 (12,3%) em 5 ensaios e o lisinopril em 546 pacientes (7,7%) em 4 ensaios. Os estudos com benazepril (2 ensaios), cilazapril (1 ensaio) e o perindopril (1 ensaio) totalizaram 379 pacientes (5,3%). Os resultados evidenciaram a redução de 17% na mortalidade e 37% na taxa de hospitalizações nos pacientes que receberam o tratamento ativo, sem distinção entre os diferentes inibidores da ECA.^{72, 73} Apesar da sistemática exclusão de idosos na

grande maioria desses estudos, análises de subgrupos específicos sugerem a extensão desses benefícios à população geriátrica.^{74,75}

Devido ao fato de que nesses ensaios os inibidores da ECA foram empregados em altas doses, tal posologia passou a ser recomendada na prática clínica, de acordo com os princípios da medicina baseada em evidências. Ademais, os resultados do estudo ATLAS demonstraram maiores benefícios com os regimes de doses elevadas de inibidores da ECA, com risco combinado de morte e de morbidade significativamente menor em comparação com baixas doses.⁷⁶ Segundo tais resultados, a terapêutica com doses elevadas de inibidores da ECA implicaria, nos EUA, a redução anual de 100,000 mortes e 250.000 novas hospitalizações por insuficiência cardíaca. Contudo, a dose ideal dos inibidores da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca, em pacientes idosos, ainda não foi estabelecida .

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina são recomendados a todos os pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, exceto se houver contra-indicações ou intolerância.^{64,65,66} No entanto, apesar dos comprovados benefícios e da baixa incidência de reações adversas, os inibidores da ECA são prescritos a apenas 60% dos pacientes com insuficiência cardíaca, na grande maioria em doses inferiores às recomendadas pelos grandes ensaios clínicos.^{77,78} As reações adversas atribuídas aos inibidores da ECA, em especial a hipotensão arterial associada a sintomas de baixo débito cerebral e a disfunção renal, representam as

principais causas que impedem a prescrição de doses plenas desses agentes, na prática clínica.^{79,80}

A hipotensão arterial sintomática é o efeito adverso mais importante dos inibidores da ECA, e decorre da supressão do suporte hemodinâmico da angiotensina II e do tônus simpático.⁶⁸ Esse efeito é freqüentemente associado à primeira dose, é mais comum em idosos, em esquemas terapêuticos com altas doses de diuréticos e, em especial, em pacientes com níveis sistólicos de pressão arterial inferiores a 100 mmHg.⁸¹ No entanto, a definição formal de hipotensão arterial associada à administração da primeira dose de inibidores da ECA não é consensual. Reid e col⁸² definem como queda superior a 20 mmHg dos níveis sistólicos da pressão arterial e superior a 10 mmHg dos diastólicos. De outro modo, Remme⁸³ considera relevantes reduções que determinem níveis sistólicos ≤ 90 mmHg e/ou diastólicos ≤ 60 mmHg. Entretanto, tem sido consensual creditar pouca importância a tais reduções em pacientes assintomáticos.

Discreta elevação nos níveis séricos de creatinina pode ser observada logo no início da terapêutica com inibidor da ECA, especialmente nos pacientes com algum grau de disfunção renal. Na maioria dos casos, tais níveis permanecem estáveis ou são reduzidos a valores inferiores aos observados antes do tratamento. Entretanto, o risco de exacerbação da insuficiência renal deve ser ponderado nas condições em que a insuficiência cardíaca grave estiver associada a hipotensão arterial e a níveis séricos de creatinina maiores

do que 2,5 mg/dl.⁷¹ Os riscos de hipotensão grave e de disfunção renal associados à terapêutica com inibidores da ECA são maiores nos pacientes idosos, com o emprego de doses elevadas, na insuficiência cardíaca grave, e quando combinado com -altas doses de diuréticos.^{71, 84}

A tosse seca é o efeito adverso mais comum, ocorre em cerca de 10% casos, e em geral é bem tolerada.⁸⁴ É efeito classe-específico, independe da idade do paciente, da dose ou do tempo de uso. Em muitos casos, no entanto, a tosse pode ser decorrente da piora da congestão pulmonar e não dos inibidores da ECA.

Entre as contra-indicações absolutas aos inibidores da ECA destacam-se a história progressiva de angioedema ou outros processos alérgicos associados ao fármaco, e a estenose bilateral das artérias renais.⁷¹ Níveis sistólicos de pressão arterial inferiores a 100 mmHg e níveis séricos de creatinina basais \geq 2,5 mg/dL, ou que aumente 50% ou mais durante o tratamento não constituem contra-indicações absolutas, mas requerem cuidadosa monitoração clínica e laboratorial.

Não obstante, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento, combinadas com o tratamento simultâneo de múltiplas co-morbidades e a conseqüente maior suscetibilidade para interações medicamentosas, podem diminuir a tolerância dos inibidores da ECA na população geriátrica.

1.1.8 Cloridrato de Quinapril

O predomínio da atividade tecidual do SRAA em relação à plasmática determina que a inibição da ECA tecidual representa o principal efeito farmacológico dos inibidores da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca.⁶⁹ Assim, apesar dos diferentes tipos de inibidores da ECA compartilharem do mesmo mecanismo de ação, várias linhas de evidências sugerem diferenças qualitativas entre os mesmos, levando-se em consideração o grau de afinidade pela ECA tecidual.⁸⁵ Fabri e col⁸⁶ analisaram, por meio de radioimunoensaio, a estabilidade da ligação de diferentes inibidores com a enzima conversora do plasma humano e de preparações com tecido cardíaco. Ao ser considerada a estabilidade (força) dessas ligações, os autores observaram a seguinte seqüência: quinaprilat = ramiprilat > perindoprilat > enalaprilat > captopril > quinapril nas preparações com plasma, e benazeprilat > quinaprilat = cilazaprilat > ramiprilat > lisinopril > enalaprilat > perindoprilat > captopril nas com tecido cardíaco. Além do mais, o tempo necessário para completar a dissociação do complexo inibidor-ECA tecidual foi substancialmente maior com o quinaprilat em comparação com lisinopril e enalaprilat. Entretanto, as possíveis implicações clínicas advindas de tais distinções não são conhecidas e, assim, os efeitos dos inibidores da ECA são considerados classe-específicos.⁷¹

O cloridrato de quinapril - um éster monoetílico - é um pró-fármaco que, depois de absorvido, é rapidamente hidrolizado e bio-transformado em quinaprilat, o metabólito ativo, que corresponde a 40% da dose administrada. O quinaprilat é um inibidor da ECA com meia vida plasmática de apenas duas horas; porém, devido à grande afinidade pela ECA tecidual e plasmática, apresenta efeitos terapêuticos prolongados . Desta forma, doses únicas de 2,5 a 20 mg de quinapril são suficientes para inibir mais de 50% da atividade plasmática da enzima conversora, por um período superior a 24 horas⁸⁷ . Concentrações plasmáticas máximas do quinapril e do quinaprilat são observadas, respectivamente, 1 e 2 horas após a administração oral do pró-fármaco.^{88,89} Como a principal via de excreção é a renal, tais concentrações podem estar aumentadas em pacientes com disfunção renal , insuficiência cardíaca grave e idade avançada.⁹⁰

No tratamento da insuficiência cardíaca moderada ou grave, doses únicas diárias entre 10 e 40 mg de quinapril são suficientes para promoverem consistentes efeitos favoráveis, incluindo-se o alívio dos sintomas os benefícios hemodinâmicos e ecocardiográficos e o aumento da tolerância ao exercício físico, e da capacidade funcional.^{91,92,93,94,95,96,97} Tais benefícios são equiparáveis aos obtidos com o emprego do captopril e do enalapril, com doses equipotentes, mas em três e duas tomadas diárias, respectivamente.

Quanto à tolerância, o quinapril não difere dos demais agentes dessa classe terapêutica: tosse em cerca de 10 %, hipotensão sintomática em 2,9% dos casos, e menos freqüentemente cefaléia e fadiga.¹⁰¹ Em geral, o quinapril é bem tolerado e as reações adversas, quando presentes, são usualmente de leve intensidade e transitórias. Além disso, o aumento da dose não se associa habitualmente a aumento da incidência de reações adversas.

1.1.9 Avaliação do Tratamento

A insuficiência cardíaca é uma entidade de natureza progressiva, associada a contínuo processo de remodelamento ventricular, redução na fração de ejeção do VE, incapacidade funcional e grande ativação neuro-humoral. Assim, os efeitos da intervenção farmacológica no tratamento da insuficiência cardíaca podem ser avaliados, quanto à eficácia, pelo aumento da capacidade funcional e pela diminuição da atividade neuro-humoral. A capacidade funcional pode ser estimada por critérios clínicos ou por testes físicos (cardiopulmonar e caminhada de 6 minutos), enquanto a atividade neurohumoral pode ser avaliada pelas análises das concentrações plasmáticas de diferentes tipos de neuro-hormônios e citocinas, entre os quais destacam-se os peptídeos natriuréticos.

1.1.9.1 Capacidade Funcional

O declínio da capacidade funcional, principal manifestação clínica da insuficiência cardíaca, caracteriza-se pela dificuldade ou impossibilidade dos pacientes desempenharem suas atividades diárias de vida. A avaliação da capacidade funcional utilizando-se a classificação estabelecida pela *"New York Heart Association"* é o método mais empregado na prática clínica, útil para orientar o esquema terapêutico e estimar o prognóstico dos pacientes. No entanto, a baixa sensibilidade e a inespecificidade do quadro clínico, as comorbidades e a inatividade física, são fatores que dificultam a identificação da classe funcional da insuficiência cardíaca nos pacientes idosos.

A análise do consumo de oxigênio durante o *teste cardiopulmonar* é o melhor método para avaliar a capacidade funcional e para estratificar o risco de morte nos pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, como o esforço exigido durante o teste cardiopulmonar é substancialmente maior do que o necessário para o desempenho das atividades diárias de vida, o real valor prognóstico desse teste tem sido questionado. Além do mais, o elevado custo e a complexidade do método limitam sua utilização, especialmente nos idosos.

O *teste da caminhada de 6 minutos* (TC-6 min), método simples, de natureza não invasiva e custo zero, é facilmente aplicável, e requer esforço físico semelhante ao necessário para as tarefas diárias. Diferentemente dos testes máximos, a velocidade da caminhada é estabelecida pelo próprio

paciente, o que representa vantagem adicional. A distância percorrida é o principal objetivo do teste e a única variável a considerar. Nos últimos anos, o TC-6 min tem sido incorporado aos grandes ensaios clínicos, como instrumento de avaliação da capacidade funcional e da eficácia terapêutica, assim como para estratificar o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca.¹⁰²

O teste consiste em solicitar ao paciente que caminhe durante 6 minutos, em seu ritmo habitual, ao longo de um corredor pouco transitável, com superfície regular, extensão previamente conhecida e devidamente marcada a cada 2 ou 3 metros, com os extremos sinalizados por cones. Apesar de alguns autores adicionarem adaptações ao teste original - saturação periférica de oxigênio (oximetria), contagem do número de passos (pedômetro), monitoração da pressão arterial e da frequência cardíaca (MAPA), aplicação da escala de Borg - a distância registrada no final do teste é o único dado relevante.¹⁰³

O valor prognóstico do TC-6 min, em pacientes com insuficiência cardíaca, foi descrito pela primeira vez por Bittner e col¹⁰⁴ com distâncias inferiores a 300 metros associadas a piores prognósticos. No entanto, exceto nos casos mais graves, a correlação entre a distância caminhada no TC-6min, VO₂ máximo e prognóstico ainda não é conhecida, razão pela qual sua aplicação como indicador prognóstico tem sido questionada. Nos últimos anos, o TC-6 min tem sido utilizado para avaliar os efeitos da intervenção terapêutica

na capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, pequenas variações metodológicas podem contribuir para diferentes resultados, limitando sua importância, especialmente nos estudos multicêntricos. Contudo, se aplicado seqüencialmente, no mesmo paciente, com metodologia padronizada, e preferencialmente operado pelo mesmo profissional, pode avaliar a influência da terapêutica na capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca. Nos idosos, as alterações nas funções pulmonar e músculo-esquelética associadas ao envelhecimento, nos fatores periféricos como o tônus vascular e a capacidade vasodilatadora, a presença de múltiplas co-morbidades e o bem estar psicológico, podem comprometer a tolerância ao exercício físico, independentemente da função ventricular, e limitar a utilidade do teste.

1.1.9.2 Perfil neuro- humoral

A constante estimulação dos diversos sistemas neuro-humorais está associada a maior gravidade e à progressão da insuficiência cardíaca. Assim, a eficiência da terapêutica farmacológica em bloquear ou mesmo atenuar a atividade desses sistemas tem sido sugerida como uma nova estratégia para o tratamento da insuficiência cardíaca. Dentre os neuro-hormônios e citocinas envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, os peptídeos natriuréticos, por apresentarem boa correlação com a gravidade da disfunção

ventricular e metodologia consistente de suas análises, tem sido os mais recomendados.

1.2 Peptídeos Natriuréticos

A participação de células miocárdicas na excreção renal de sal e de água é descrita desde os anos 1950, com os experimentos iniciais de Kisch¹⁰⁵ e Henry e col¹⁰⁶. No entanto, os mecanismos fisiológicos envolvidos nessa interação cárdio-renal foram estabelecidos somente três décadas mais tarde, quando foi identificado e isolado o peptídeo natriurético atrial e, assim, reconhecida a função endócrina do coração¹⁰⁷. Em 1988, Sudoh e col¹⁰⁸ identificaram, no tecido cerebral de suínos, um segundo tipo de peptídeo natriurético (PN), inicialmente rotulado como PN cerebral. Posteriormente, com o reconhecimento das células miocárdicas como as principais responsáveis por sua síntese, sua nomenclatura foi modificada para PN tipo B, de acordo com a seqüência alfabética. Na última década, dois outros PN foram isolados e designados como C sintetizado principalmente por células do endotélio vascular, e D, isolado pela primeira vez em veneno ofídico.^{109,110} Assim, os peptídeos natriuréticos tipos A e B são reconhecidos como PN cardíacos e o tipo C como PN vascular.

1.2.1 Estrutura molecular, Síntese e Secreção

Os hormônios natriuréticos são polipeptídeos formados por uma estrutura central em forma de anel, com 17 aminoácidos (aa), ligada a duas porções terminais, uma com radical carboxila e outra com radical amino N terminal, formando moléculas com 28 aa (PNA), 32 aa (PNB), 22 aa (PNC), e 38 aa (PND).

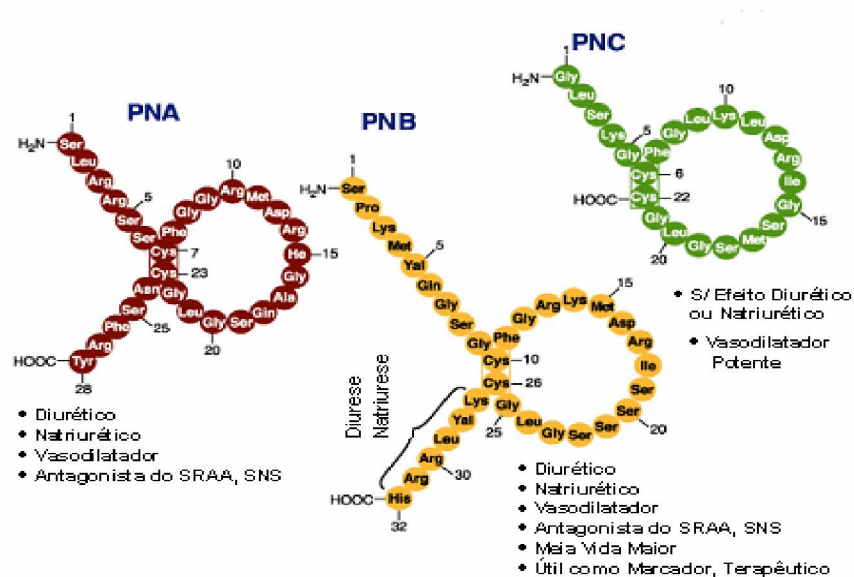


FIGURA 5: Estruturas químicas e principais ações dos PN A, B e C.

O PNA é sintetizado principalmente pelas células atriais, em resposta ao aumento na tensão da parede atrial, com secreção regulada pela liberação controlada de grânulos estocados. O PNB é produzido em surtos e regulado, principalmente, pela transcrição genética dos cardiomiócitos ventriculares. O

aumento da pressão intraventricular com subsequente elevação da tensão na membrana celular estimula a transcrição do RNA mensageiro na síntese do pré-pró PNB e posterior transformação em pró-peptídeo B, uma molécula com 108 aminoácidos. Em presença de sobrecarga volumétrica ou pressórica, o pró-PNB é secretado no seio coronário e imediatamente fragmentado em duas cadeias de aminoácidos: uma com 32 aminoácidos, o PNB, e outra com 76 aminoácidos, o peptídeo B N-terminal, um metabólito inativo.^{111,112} (Fig. 6)

Em indivíduos saudáveis, o PNB é sintetizado predominantemente pelos cardiomiócitos ventriculares e secretado continuamente no seio coronário, sendo detectável no sangue venoso em concentrações picomolares, que podem variar de acordo com o sexo e a faixa etária, com valores mais elevados nas mulheres e nos idosos. Em condições fisiológicas, as concentrações plasmáticas do PNA são maiores do que as do PNB; entretanto, em situações patológicas, como na insuficiência cardíaca, as concentrações do PNB são substancialmente maiores.

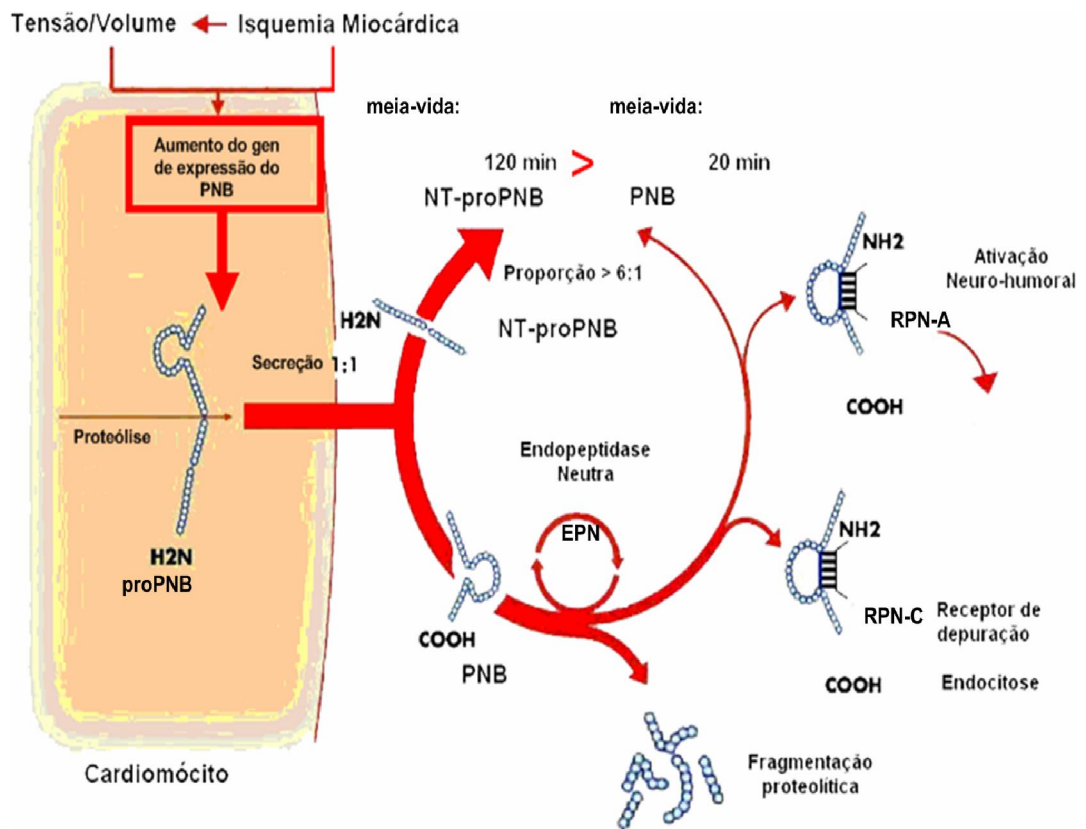


FIGURA 6- Síntese e secreção do peptídeo natriurético B.

FIGURA 6: Síntese e secreção do PNB: sobrecargas de volume e de pressão aumentam a tensão na membrana celular estimulando a transcrição do RNA mensageiro para produção do pré-proPNB, molécula de 134 aminoácidos, que é transformado em proPNB (108 aminoácidos) e liberado no sangue como PNB (molécula ativa) e NTproPNB (molécula inativa). Adaptado de Mueller e col¹¹³

1.2.2 Receptores, Mecanismo de Ação e Depuração

Os efeitos biológicos dos PN decorrem de sua interação com receptores específicos , localizados na membrana das células alvo, distribuídas por todos

os tecidos do organismo, em especial no coração, vasos, supra-renais, rins, pulmões e sistema nervoso central. (Fig. 7) Os receptores de PN (RPN) do tipo A ligam-se, preferencialmente, ao peptídeo natriurético A e B, enquanto os receptores do tipo B interagem com o peptídeo C. A interação dos peptídeos natriuréticos A e B com receptores do tipo A estimula a atividade intrínseca da guanilato ciclase, enzima catalisadora que transforma o trifosfato de guanosina em monofosfato de guanosina cíclica (GMPc), o segundo mensageiro celular, mediador dos principais efeitos biológicos desses hormônios. Um terceiro tipo de PN, rotulado como C, interage com os peptídeos A, B e C, e são responsáveis pela remoção e regularização das concentrações plasmáticas desses peptídeos. Localizados predominantemente no tecido renal e vascular, sua ativação não modifica as concentrações intracelulares de GMPc. Além disso, os PN podem ser degradados por ação enzimática da endopeptidase neutra, enzima transmembrana, não específica, presente em diversos tipos de células, incluindo células do epitélio renal, do endotélio vascular, da musculatura lisa, e fibroblastos.¹¹³

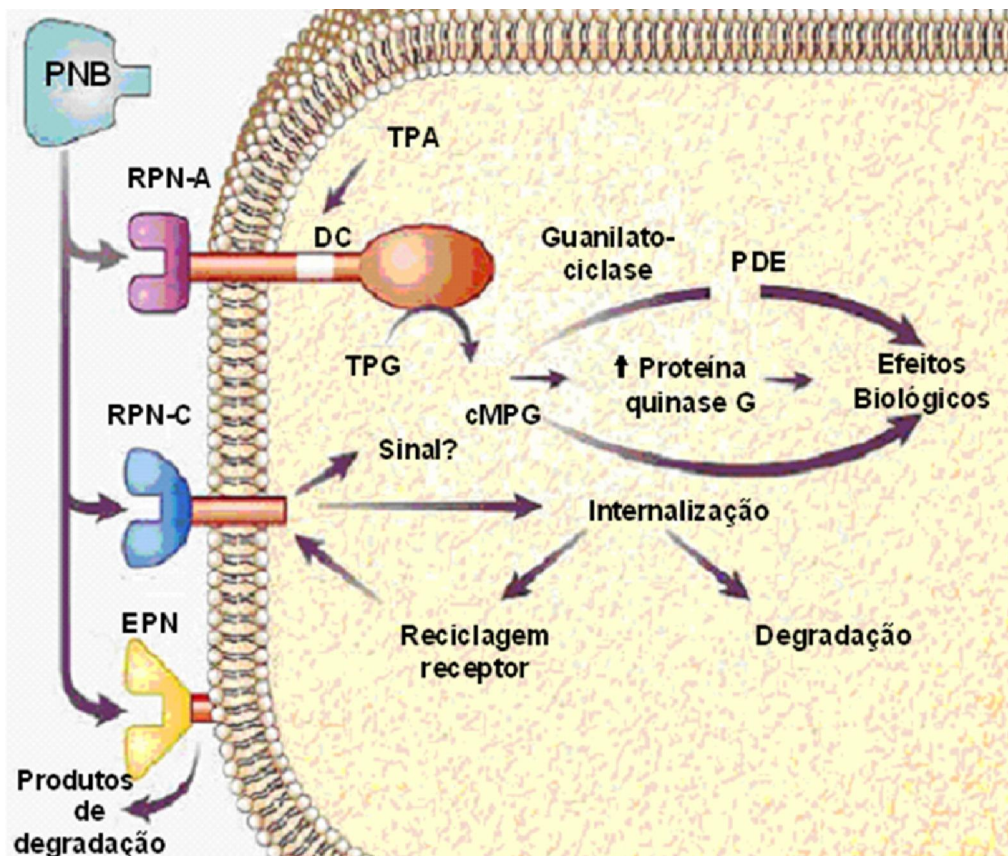


FIGURA 7 : Mecanismo de ação do PNB na célula alvo.

FIGURA 7: Mecanismo de ação do PNB na célula alvo: o peptídeo natriurético B (PNB) liga-se ao receptor de peptídeo natriurético tipo A (RPN-A) estimulando a atividade intrínseca da guanilatociclase. O monofosfato de guanosina cíclica (cMPG) exerce seus efeitos biológicos por meio da proteína quinase G, por fosfodiesterases (PDE), ou por ação direta nos canais de sódio renais. O PNB também se liga aos receptores de peptídeo natriurético tipo C (RPN-C), sendo posteriormente internalizado e degradado. O PNB também pode ser degradado por endopeptidases neutras (EPN). Adaptado de Levin e col¹¹²

1.2.3 Efeitos Biológicos dos Peptídeos Natriuréticos A e B

Os peptídeos natriuréticos A e B desempenham importante função no controle da pressão arterial e do equilíbrio hidro-eletrolítico, são antagonistas naturais dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina-arginina, endotelina, e nervoso simpático. Entre seus principais efeitos incluem-se: 1) vasodilatação arterial e venosa: por ação direta nos receptores celulares localizados na camada muscular e endotélio vascular e pela supressão de sistemas vasoconstritores; 2) diurético e natriurético, por ação direta nas células renais; elevam o coeficiente de ultrafiltração, inibem o transporte de solutos no túbulo proximal, reduzem a reabsorção de sódio no túbulo coletor, e aumentam o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Indiretamente, pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona; 3) lusitrópico positivo, por ação do GMPc na velocidade de relaxamento ativo do miocárdio; 4) estruturais: efeitos anti-hipertrófico e anti-fibrótico.¹¹⁴ Na figura 8 estão expostos os principais efeitos biológicos dos PN.

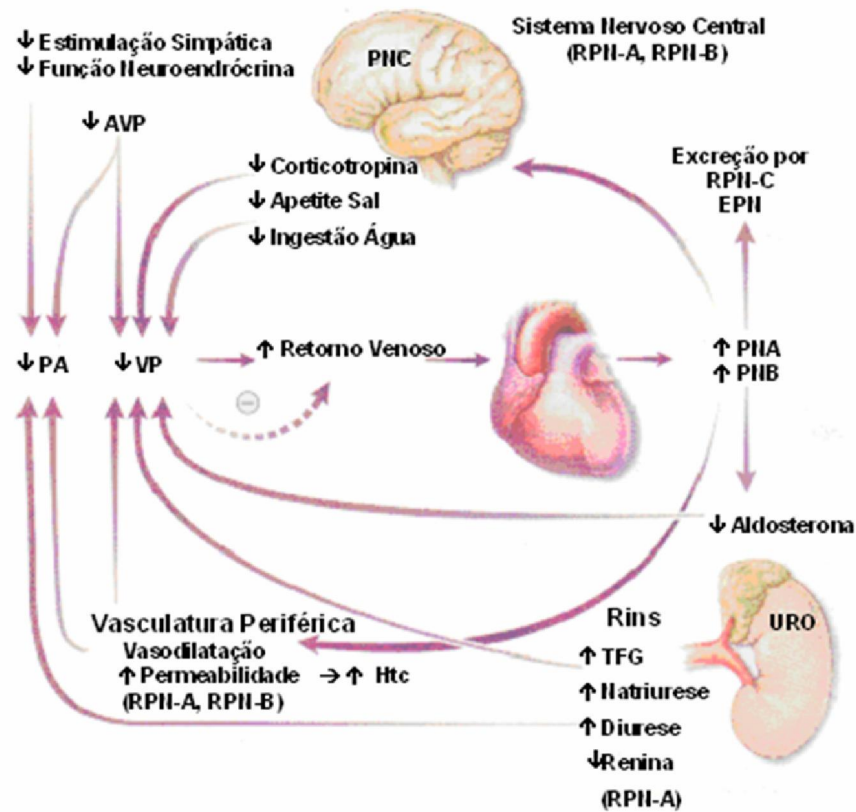


FIGURA 8 . Efeitos biológicos dos peptídeos natriuréticos.

FIGURA 8: O aumento da secreção dos peptídeos natriuréticos reduz a pressão sanguínea e o volume plasmático por ações coordenadas no cérebro, supra-renal, rins, e vasculatura. O sinal - indica que a redução do volume plasmático determinou redução no retorno venoso que, em contrapartida, levou a diminuição da secreção dos peptídeos natriuréticos. URO: urodilatina; ENP: endopeptidase neutra; PNA, PNB e PNC: peptídeos natriuréticos A, B e C, respectivamente; RPN-A, RPN-B, e RPN-C: receptores de peptídeos natriurético A, B e C, respectivamente; AVP: arginina vasopressina; TFG: taxa de filtração glomerular; PA: pressão arterial. Em parênteses estão indicados os receptores que medeiam as funções dos peptídeos natriuréticos. Htc: hematócrito.

1.2.4 Peptídeo Natriurético B na Insuficiência Cardíaca

Enquanto nos indivíduos saudáveis a injeção intravenosa de PNB provoca intensa diurese e natriurese, nos pacientes com insuficiência cardíaca tais efeitos são acentuadamente atenuados.¹¹⁵ A baixa pressão de perfusão renal associada a hiperatividade de fatores anti-natriuréticos e vasoconstritores - como a angiotensina - minimizam os efeitos dos PN na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Entretanto, apesar de menos intensos, tais efeitos são fundamentais na manutenção da função renal e na capacidade excretora de sódio nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca.^{116,117,118} Nos estágios mais avançados, as concentrações plasmáticas do PNB podem atingir valores extremamente elevados que, por provável ação tóxica sobre o miocárdio, aumentam o risco de arritmias cardíacas complexas e de morte súbita.¹¹⁵

Devido a sua maior meia vida biológica, o PNB determina os principais efeitos dos peptídeos natriuréticos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, com suas concentrações plasmáticas fortemente correlacionadas com o grau de comprometimento funcional do coração.^{119,120} Tais concentrações podem ser quantitativamente analisadas por diferentes métodos disponíveis em nosso meio: 1) análise por imunofluorescência (Triage BNP-Biosite Diagnostics), aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2000; 2) teste

automatizado para quantificar o fragmento N-terminal do PNB (N-PNB) (Roche Diagnostics), FDA 2002; 3) análise por quimioluminescência (Bayer Diagnostics), FDA 2003; 4) análise por imunoensaio enzimático (Abbott Park), FDA 2004. Independentemente do método, as concentrações plasmáticas do PNB são detectadas no plasma sanguíneo em concentrações picomolares/L e convertidas em picogramas/ml – pela multiplicação dos valores do PNB por 3,45 e do NT-proPNB por 8,5. Os valores obtidos com diferentes métodos não podem ser comparados, assim como não existe fator de conversão para comparar os valores do BNP com NT-proBNP e vice-versa. Apesar de serem produzidos em igual proporção (1:1), as diferentes meia-vida plasmática do BNP e do NT-proBNP, respectivamente 20 e 120 minutos, determinam concentrações do NT-proBNP 6 vezes maiores em relação ao PNB. (Fig. 6) Além disso, o NT-proPNB é excretado somente por mecanismos renais, enquanto o PNB também é depurado por receptores não renais e pela ação de endopeptidases.

O reconhecimento da natureza progressiva da insuficiência cardíaca e da importância de estabelecer precocemente o diagnóstico e iniciar o tratamento, despertou interesse por marcadores sanguíneos capazes de identificar pacientes em seus estágios iniciais e de avaliar o prognóstico nos casos mais avançados. Entre tais marcadores, as análises quantitativas das concentrações plasmáticas do PNB (teste do PNB) têm sido sugeridas para confirmar o diagnóstico, avaliar a gravidade, estimar o prognóstico e orientar a

terapêutica dos pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com as recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia o teste do PNB pode ser recomendado nas seguintes condições ⁶⁵: 1- Identificar pacientes com disfunção ventricular sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. A baixa prevalência dessa condição na população geral eleva o número de resultados falso positivos, reduzindo a especificidade e o valor preditivo positivo desse método, tornando-o sem relação custo-efetividade ¹²¹; 2- No diagnóstico diferencial de dispnéia aguda, em pacientes com insuficiência cardíaca atendidos em unidades de emergência. Nesse cenário, o estudo multicêntrico Breathing Not Properly Multinational (BNP), realizado para avaliar a sensibilidade e a especificidade de concentrações plasmáticas do PNB superiores a 100 pg/ml (Biosite Diagnostic) para identificar insuficiência cardíaca em pacientes com dispnéia aguda, detectou precisão diagnóstica de 83%, com valor preditivo negativo de 96%. ¹²² Da mesma forma, no estudo PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), utilizando as concentrações plasmáticas do NT-proBNP, com valores < 450 pg/ml, a sensibilidade e a especificidade observadas foram, respectivamente, 98% e 76% ¹²³; 3- No atendimento ambulatorial, o teste pode auxiliar na avaliação de pacientes com piora dos sintomas por progressão da insuficiência cardíaca. Nessa condição, as elevadas sensibilidade e especificidade fazem, das concentrações plasmáticas do PNB, um importante marcador de remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca. ^{124,125,126}

Na avaliação de pacientes com manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, em populações com baixa a intermediária prevalência de disfunção ventricular, a precisão diagnóstica do teste do PNB é elevada quando o resultado for negativo (concentrações não aumentadas) ¹²⁷. Wright e col¹²⁸ avaliaram a influência do teste de PNB na precisão diagnóstica em idosos com sintomas de dispnéia ou edema atendidos na prática clínica. Os autores concluíram que, em relação à avaliação clínica, a adição do teste do PNB aumentou a precisão diagnóstica em 21%, principalmente pelo maior número de casos corretamente excluídos. 4- Estimar o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca, com concentrações elevadas do PNB correlacionadas com maiores taxas de desfechos clínicos, incluindo mortalidade, morbidade e readmissões hospitalares. ^{129,130} Nos pacientes com insuficiência cardíaca, elevadas concentrações plasmáticas do PNB são preditores independentes de mortalidade cardiovascular. Yu e col¹³¹ em estudo prospectivo de pacientes com insuficiência cardíaca compensada, identificaram o aumento das concentrações plasmáticas do PNB como melhor preditor de mortalidade por causas cardiovasculares. Os autores concluíram que para cada 10 pg/ml de acréscimo nessas concentrações havia um correspondente aumento de 3% no risco de morte cardíaca, em um período de 2 anos. De acordo com os resultados do estudo Val-HeFT - Valsartan Heart Failure Trial – concentrações plasmáticas do PNB superiores a 97 pg/ml se associavam a mortalidade duas vezes maior. ¹³² Embora esses resultados deem consistência ao valor

prognóstico do PNB, tais estudos são particularmente suscetíveis a vieses de publicação, ou seja, estudos que observaram associação fraca, ou nenhuma, entre BNP e prognóstico são menos frequentemente publicados.

5- Orientar a terapêutica medicamentosa. Tendo em vista que as concentrações plasmáticas do PNB são sensíveis às modificações do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, e que os agentes farmacológicos recomendados no tratamento da insuficiência cardíaca promovem substanciais reduções nesse volume, é altamente sugestivo que análises seriadas dessas concentrações possam orientar a terapêutica desses pacientes. No entanto, o corpo de evidências necessário para estabelecer tal hipótese ainda é insuficiente.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos de diferentes doses de um inibidor da ECA nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B, em idosos com insuficiência cardíaca sistólica.

Como objetivos secundários, foram avaliados os efeitos dessas doses em variáveis hemodinâmicas, nos níveis séricos de uréia e de creatinina, no teste da caminhada de 6 minutos e na incidência de reações adversas.

3. Casuística

3. CASUÍSTICA

3.1 Delineamento da Pesquisa

A casuística deste estudo foi constituída de pacientes idosos com diagnóstico de insuficiência cardíaca, definido pelos princípios estabelecidos pela Sociedade Européia de Cardiologia. A pesquisa envolveu o delineamento de um ensaio clínico, aberto, não randomizado, prospectivo, com coleta de dados realizada no setor de Cardiogeriatrics do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

3.2 Critérios de Inclusão e de Exclusão

Inclusão: Pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, com insuficiência cardíaca classe funcional II ou III (classificação da New York Heart Association), fração de ejeção calculada pelo ecocardiograma inferior a 40%, sem terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina nas últimas 4 semanas.

Exclusão: Doenças valvares hemodinamicamente significantes, fibrilação atrial, angina do peito, antecedente de infarto do miocárdio nos

últimos 3 meses, doenças da tireóide, níveis sistólicos da 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 .

4. Métodos

4. MÉTODOS

Entre os pacientes admitidos para atendimento ambulatorial na Seção Médica de Cardiogeriatría do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entre julho de 1999 e agosto de 2001, foram selecionados 54 com suspeita clínica de insuficiência cardíaca, que não apresentavam critérios de exclusão. Desses, foram incluídos 30 pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo confirmada pelo exame ecocardiográfico (fração de ejeção < 40%). Eram 15 homens e 15 mulheres, com idades entre 70 e 91 anos, média $76,17 \pm 5,31$ anos, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 25 e 39% , média $33,5 \pm 4,5\%$. As medicações previamente prescritas foram mantidas nas mesmas doses: diuréticos de alça em 30 pacientes, digoxina em 24, e nitratos em 12. Nenhum paciente recebia tratamento com inibidores da enzima de conversão, bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos receptores AT_1 da angiotensina II nos últimos 30 dias. As características dos pacientes, os valores das frações de ejeção, a classe funcional (NYHA) e as prováveis etiologias da insuficiência cardíaca encontram-se expostas na tabela 4.

TABELA 4 – Características dos pacientes

Idade (anos)	76,17 ± 5,31 (70-91)
>75 anos(n)	15
Sexo (n)	
Homens	15
Mulheres	15
Fração de Ejeção	
(%)	33,5 ± 4,5 (25-39)
Classe Funcional (NYHA) n , %	
II	7 (23,4%)
III	23 (76,6%)
Etiologia (n)	
Doença Arterial Coronária	9
Hipertensão Arterial	18
Ambas	3
Co- Morbidades (n)	
Diabete	7 (23,3%)
DPOC	5 (16,6%)
Medicação Prévia(n)	
Digoxina	24
Furosemide	30
Nitrato	13
Radiografia do Tórax	
Índice cardio-torácico ≥ 0,5	30(100%)
Eletrocardiograma	
Traçado Anormal	30(100%)

O ecocardiograma foi realizado na Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com equipamento Hewlett Packard (MS,USA), utilizando-se transdutores 2,5 ou 3,5MHz para duplex e 1,9MHz para onda contínua. As imagens foram obtidas com o paciente em decúbito lateral esquerdo, e armazenadas em videocassete. Ecocardiograma bidimensional, modo M, fluxo colorido e estudo com Doppler foram realizados em todos os pacientes. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método de Simpsons. Imediatamente após o exame ecocardiográfico os pacientes realizaram eletrocardiograma em repouso e radiografia do tórax nas posições pósterio-anterior e lateral esquerda. Conforme critérios pré-definidos, os traçados eletrocardiográficos foram classificados como normais ou alterados de acordo com: presença de arritmias, alterações do segmento ST, ondas Q patológicas, hipertrofia do ventrículo esquerdo, e desvio anormal do eixo do VE. Na radiografia do tórax em posição pósterio-anterior, índice cardio-torácico $\geq 50\%$ foi utilizado para detectar aumento da área cardíaca.

Após a inclusão, os pacientes eram orientados a retornarem na manhã seguinte, em jejum, para 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 2 meses, ao final dos quais, após repetirem-se as avaliações, aumentava-se a dose em 10 mg. Tal procedimento

foi repetido a cada 2 meses, até ser atingida a dose de 40 mg/dia. Assim, os pacientes foram avaliados em 5 diferentes condições: basal (sem quinapril), com 10, 20, 30 e 40 mg de quinapril. A esquematização do estudo está representada na figura 9.

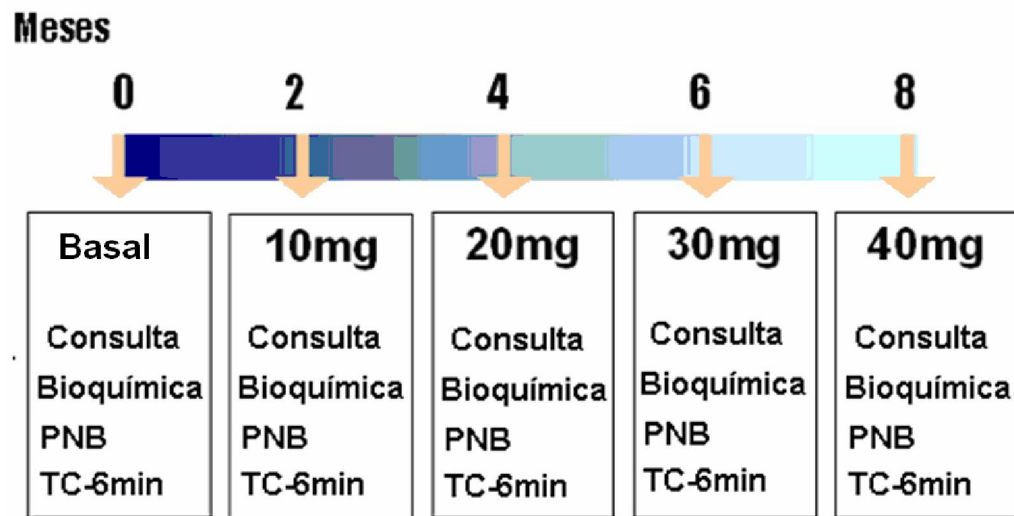


Figura 9 - Representação esquemática da metodologia.

4.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica foi realizada pelo mesmo médico, com registros dos sintomas e dos sinais clínicos associados à insuficiência cardíaca, assim como das eventuais reações adversas relacionadas ao inibidor da ECA. Tais reações eram identificadas pelo relato espontâneo do paciente ou por perguntas objetivas, tais como: teve tonturas(?), desmaios(?), tosse(?), ou reação alérgica(?). A pressão arterial e a frequência cardíaca eram verificadas

na posição supina, após repouso de 5 minutos. No final da consulta, a aderência ao tratamento era aferida pelo número de comprimidos de quinapril devolvidos pelos pacientes.

4.2 Dosagens séricas de Uréia e Creatinina

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 enzimico-colorimétrico (reação de Jaffe), com valores de referência inferiores a 1,4 mg|dL.

4.3 Concentrações Plasmáticas do Peptídeo Natriurético B

As concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B foram analisadas por imunoensaio fluorescente, utilizando-se equipamento Biosite Diagnostic (Triage BNP Test - Biosite, San Diego, CA,USA), capaz de quantificar concentrações entre 5 e 1300 picogramas por mililitro (pg/mL), com valores de referência < 100 pg/mL. Concentrações superiores a 1300 pg/mL não foram quantificadas por este método, sendo registradas como igual a 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 etilenediaminotetraacético (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 restante do material era armazenado a -80° centígrados até o final do estudo.

4.4 Teste da Caminhada de 6 minutos

O teste da caminhada de 6 minutos foi realizado ao longo de um corredor previamente conhecido, pouco transitável, com 50 metros de extensão, demarcado a cada 2 metros, com um sinalizador nas extremidades. Os pacientes foram orientados a caminhar na maior velocidade possível, durante 6 minutos e, caso houvesse necessidade, poderiam diminuir a velocidade ou mesmo interromper a caminhada. Os testes foram realizados no período da manhã, entre 8 e 10 horas (ao menos duas horas após ingerir o quinapril), pelo mesmo operador (um professor de educação física), que caminhava ao lado do paciente, estimulando-o a cada minuto com frases do tipo “o sr.(a) está indo muito bem”, “mantenha-se assim”, “ótimo, falta pouco”. O operador do teste não tinha conhecimento do tipo de tratamento e muito

menos da dose dos medicamentos prescritos aos pacientes. Ao final do teste, a distância percorrida era registrada (metros)

4.5 Análise Estatística

O estudo estatístico foi realizado no laboratório de epidemiologia e estatística do IDPC, com cálculos efetuados por programa SPSS para Windows, versão 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Foi considerada satisfatória amostra constituída de pelo menos 30 pacientes, com poder estatístico de 99,5%. Todos os testes foram bi-caudais, com valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significantes. Foram efetuadas análises descritiva, quantitativa e comparativa. A análise descritiva identificou as características dos pacientes incluídos no estudo, cujos resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Na análise quantitativa construíram-se gráficos de perfis médios, com seus respectivos desvios-padrão, para descrever o comportamento das variáveis de interesse nas 5 fases (0, 10, 20, 30 e 40 mg). 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 (0, 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.

4.6 Considerações éticas

O estudo foi conduzido de acordo com a “Declaração de Helsinque”, aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 26/05/2000 - Protocolo CEP nº 522/99 – e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em 08/06/1999 - Protocolo CEP nº 1085/99. Todos os pacientes receberam as informações necessárias sobre o estudo, e autorizaram por escrito suas participações.

5. Resultados

5. RESULTADOS

O estudo foi concluído por todos os pacientes avaliados nas cinco diferentes fases. Os valores da pressão arterial sistólica variaram de 105 a 180 mmHg (média $141,23 \pm 19,74$) na condição basal; 100 a 160 mmHg ($133,17 \pm 17,12$) com a dose de 10 mg; 100 a 160 mmHg ($130,17 \pm 19,2$) com 20 mg; 105 a 162 mmHg ($128,53 \pm 17,57$) com 30mg; e 100 a 156 mmHg ($127,33 \pm 16,15$) com 40 mg.

TABELA 5: Níveis sistólicos da pressão arterial: médias e desvios padrão

Condição	basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
PAS (Média)	141,23	133,17	130,17	128,53	127,33
DP	$\pm 19,74$	$\pm 17,12$	$\pm 19,2$	$\pm 17,57$	$\pm 16,15$

PAS: pressão arterial sistólica (mmHg); DP: desvio-padrão.

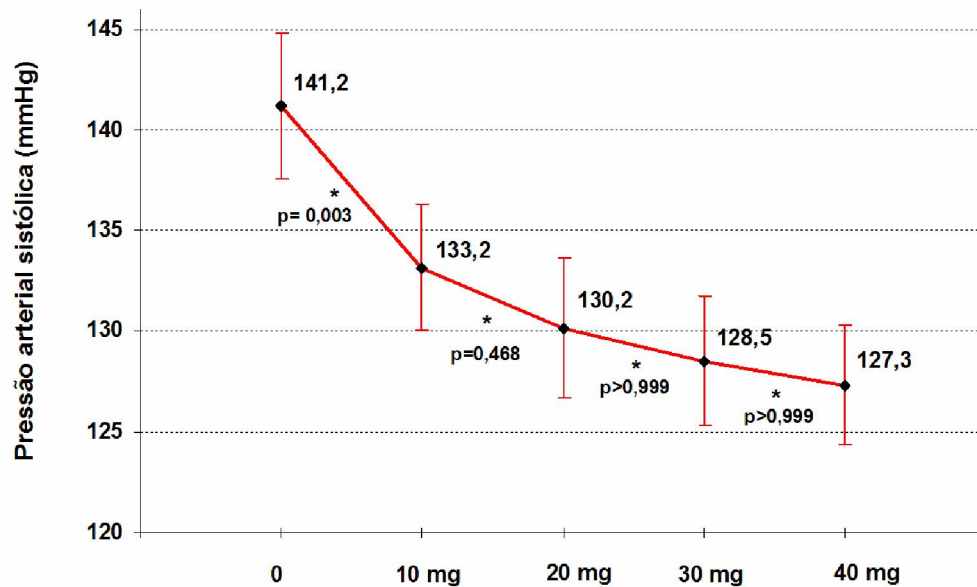


FIGURA 10 - Comparação dos níveis médios da pressão arterial sistólica, nas diferentes fases.

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. Nas comparações entre as diferentes fases nota-se redução média de 8 mmHg com 10 mg, 3 mmHg com 20 mg e inferior a 2 mmHg com as doses de 30 e 40 mg. Na figura 10 observa-se que tais diferenças foram estatisticamente significantes quando comparada a fase inicial com a de 10mg de quinapril. Nas demais comparações, tais diferenças não foram significantes.

Os valores médios da pressão arterial diastólica variaram de 50 a 93 mmHg ($78,57 \pm 10,27$) na condição inicial, 50 a 90 mmHg ($73,00 \pm 11,46$) com

10 mg, 50 a 90 mmHg ($73,07 \pm 11,22$) com 20 mg, 50 a 93 mmHg ($10,72 \pm 17,57$) com 30 mg, e 52 a 90 mmHg ($70,83 \pm 9,40$) com 40 mg.

TABELA 6: Níveis diastólicos da pressão arterial: médias e desvios-padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
PAD (Média)	78,57	73,00	73,07	71,70	70,83
DP	$\pm 10,27$	$\pm 11,46$	$\pm 11,22$	$\pm 10,72$	$\pm 9,4$

PAD: pressão arterial diastólica (mmHg); DP: desvio-padrão.

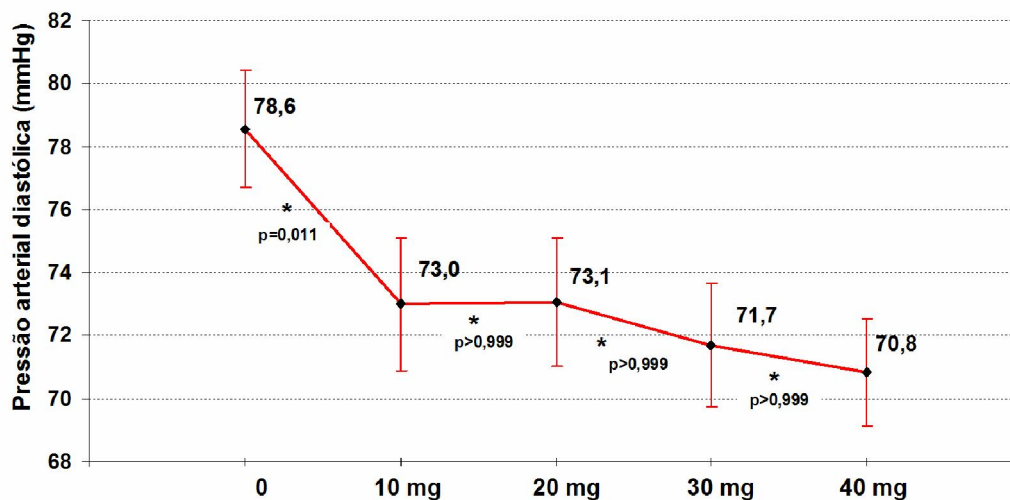


FIGURA 11 - Comparação dos níveis médios da pressão arterial diastólica, nas diferentes fases.

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. Nas comparações entre as diferentes condições nota-se redução média de 5,57 mmHg com 10 mg em comparação com a condição inicial. Nas demais comparações, tais diferenças foram desprezíveis. Na análise comparativa (Fig. 11), diferença estatisticamente significativa foi observada somente quando comparadas às condições inicial e 10 mg de quinapril.

Os valores da frequência cardíaca variaram de 65 a 112 bpm ($90,70 \pm 11,74$) na condição inicial, 64 a 120 bpm ($86,23 \pm 11,01$) com 10 mg, 72 a 106 bpm ($84,53 \pm 9,44$) com 20 mg, 70 a 108 bpm ($84,70 \pm 8,41$) com 30 mg, e 72 a 105 bpm ($86,83 \pm 7,84$) com 40 mg. (Tab. 7). Nota-se que, tanto a administração do agente farmacológico quanto os sucessivos aumentos nas doses não foram associadas a modificações estatisticamente significativas na frequência cardíaca média. (Fig. 12).

TABELA 7: Valores da frequência cardíaca: médias e desvios-padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
FC (Média)	90,70	86,23	84,53	84,70	86,83
DP	$\pm 11,74$	$\pm 11,01$	$\pm 9,44$	$\pm 8,41$	$\pm 7,84$

FC: frequência cardíaca (bpm); DP: desvio-padrão.

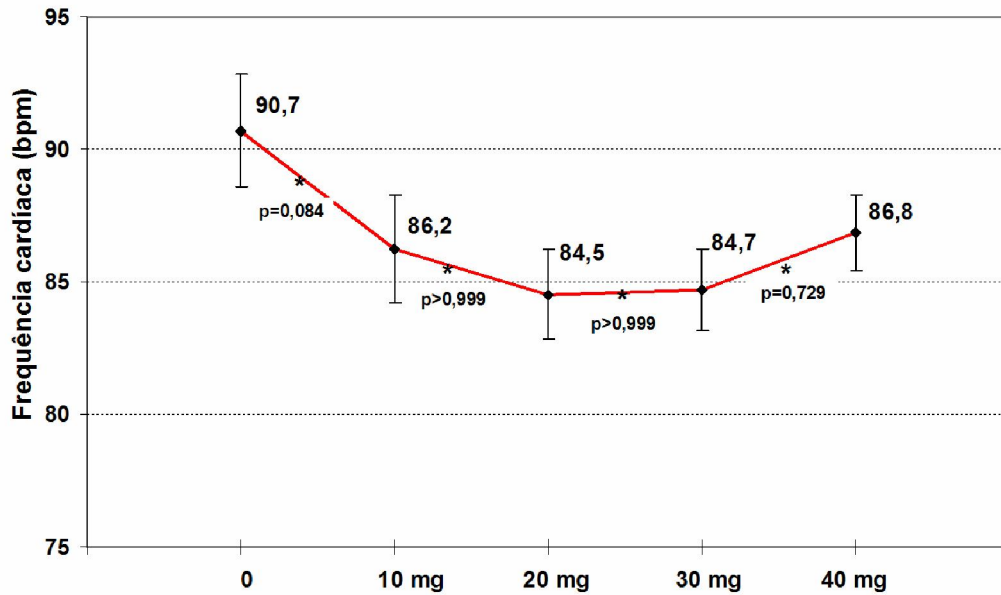


Figura 12 - Comparação dos valores médios da frequência cardíaca, nas diferentes fases.

Os níveis séricos de uréia variaram de 36 a 82 mg/dL ($56,60 \pm 11,41$) na condição inicial, 34 a 86 mg/dL ($55,77 \pm 12,28$) com 10 mg, 37 a 81 mg/dL ($54,40 \pm 11,14$) com 20 mg, 38 a 88 mg/dL ($56,07 \pm 10,34$) com 30 mg, e 38 a 88 mg/dL ($57,43 \pm 12,62$) com 40 mg.

TABELA 8: Níveis séricos de uréia: médias e desvios-padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Uréia (Média)	56,60	55,77	54,40	56,07	57,43
DP	$\pm 11,41$	$\pm 12,28$	$\pm 11,14$	$\pm 10,34$	$\pm 12,62$

Níveis séricos de uréia (mg/dL); DP: desvio- padrão.

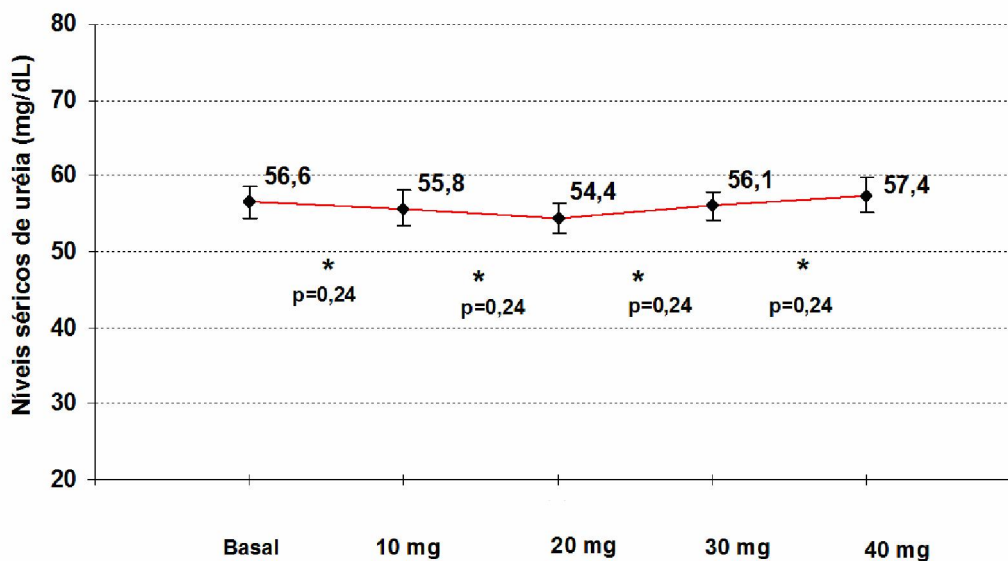


FIGURA 13 - Comparação dos níveis séricos médios de uréia nas diferentes fases.

Os níveis séricos de creatinina variaram de 0,8 a 2,2 mg/dL ($1,23 \pm 0,29$) na condição inicial, 0,9 a 1,9 mg/dL ($1,24 \pm 0,30$) com 10 mg, 0,8 a 2,1 mg/dL ($1,26 \pm 0,26$) com 20 mg, 0,9 a 2,2 mg/dL ($1,28 \pm 0,28$) com 30 mg, e 1,0 a 2,1 mg/dL ($1,28 \pm 0,28$) com 40 mg.

TABELA 9: Níveis séricos de creatinina: médias e desvios-padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Creatinina (Média)	1,23	1,24	1,26	1,28	1,28
DP	$\pm 0,29$	$\pm 0,30$	$\pm 0,26$	$\pm 0,28$	$\pm 0,28$

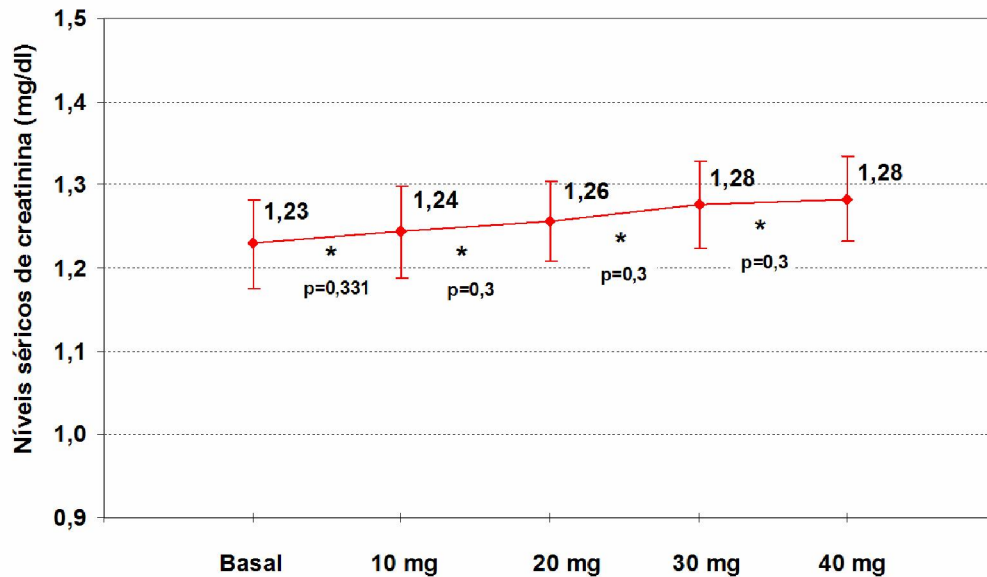


FIGURA 14 - Comparação dos níveis séricos médios de creatinina nas diferentes fases.

Nas figuras 13 e 14, nota-se que, tanto a administração do agente farmacológico quanto os sucessivos aumentos nas doses não foram associadas a modificações estatisticamente significativas nos níveis séricos de uréia e de creatinina.

As concentrações plasmáticas do PNB variaram de 165 a >1300 pg/ml ($603,3 \pm 417,33$) na condição inicial, 101 a >1300 pg/ml ($402,47 \pm 337,83$) com 10 mg, 50,5 a >1300 pg/ml ($130,17 \pm 19,2$) com 20 mg, 32,3 a >1300 pg/ml ($224,28 \pm 278,76$) com 30 mg, e 30,4 a >1300 pg/ml ($196,29 \pm 310,10$) com 40 mg.

TABELA 10: Concentrações plasmáticas do PNB: médias e desvios-padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
PNB (Média)	603,3	402,4	293,5	224,3	196,3
DP	±417,3	±337,8	±311,2	±278,7	±310,1

Nas comparações entre as diferentes condições, observa-se redução média de 200,8 pg/ml com 10 mg de quinapril (33,3%) em relação ao basal, 108,9 pg/ml com 20 mg (27%) em relação a 10 mg , 69,3 pg/ml com 30 mg (23,6%) em relação a 20 mg e 12,5 pg/ml com 40 mg (12,5%) em relação a 30 mg. Nota-se que, apesar da progressão decrescente, tais diferenças foram estatisticamente significativas em todas as comparações ($p < 0,001$), com resposta do tipo dose-dependente.(Fig. 15)

TABELA 11 - Declínio das concentrações plasmáticas do PNB nas diferentes comparações

	0-10 mg	10-20 mg	20-30 mg	30-40 mg
Redução (pg/ml)	200,8	108,9	69,3	28
%	33,3	27	23,6	12,5

TABELA 12 - Declínio das concentrações plasmáticas do PNB nas comparações entre a condição basal e as diferentes doses de quinapril.

	0-10 mg	0-20 mg	0-30 mg	0-40 mg
Redução (pg/ml)	200,8	309,7	379	407
%	33,3	51,3	62,8	67,4

Concentrações plasmáticas superiores a 1300 pg/ml - não quantificadas - foram observadas em quatro pacientes na condição basal, em dois com as doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, e em um com 30 mg de quinapril. Portanto, tais concentrações mantiveram-se acima de 1300 pg/ml em dois pacientes, apesar da terapêutica com dose máxima de quinapril. No início do estudo e dois meses após 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. (Tab. 13)

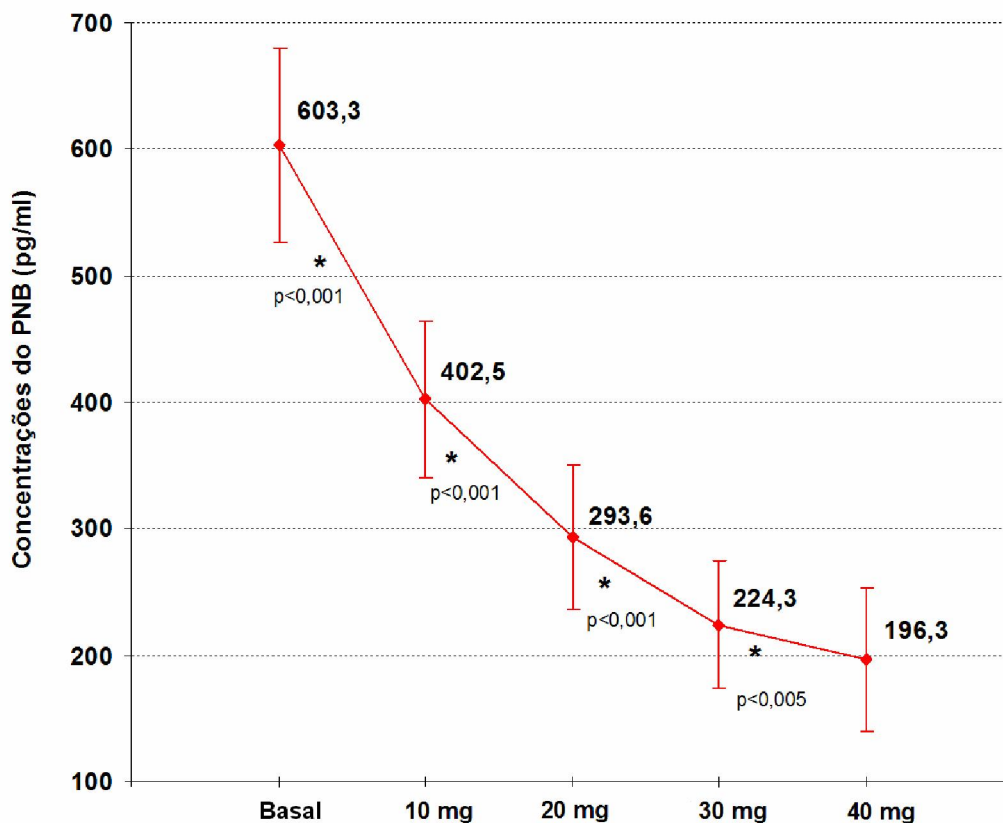


FIGURA 15 - Comparação das concentrações plasmáticas médias do PNB, nas diferentes condições.

TABELA 13 – Pacientes com concentrações plasmáticas do PNB > 100 pg/ml nas diferentes condições.

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
n	30	30	21	19	15
%	100	100	70	63	50

As distâncias médias percorridas durante o teste da caminhada variaram de 200 a 400 metros ($285,00 \pm 75,60$) na condição basal, 200 a 500 metros ($350,00 \pm 89,06$) com 10 mg, 200 a 550 metros ($396,67 \pm 93,71$) com 20 mg, 200 a 600 metros ($445,00 \pm 110,13$) com 30 mg, e 200 a 700 metros ($470,00 \pm 124,98$) com 40 mg. (Tab. 14)

TABELA 14 - Distâncias percorridas no TC-6 min: médias e desvios- padrão

Condição	Basal	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Distância (metros)	285,0	350,0	396,6	445,0	470,0
DP	$\pm 75,6$	$\pm 89,1$	$\pm 93,7$	$\pm 110,1$	$\pm 125,0$

Em dois pacientes as distâncias caminhadas na condição basal e com 40 mg de quinapril permaneceram inalteradas (200 metros). Nas comparações entre as diferentes condições, tais distâncias aumentaram, em média e progressivamente, 65 metros com 10 mg (22,8%), mais 46,7 metros com 20 mg (13,3%), mais 48,3 metros com 30 mg (12,2%), e mais 25 metros com 40 mg (5,6%). (Tab. 15 e 16)

Na análise comparativa observa-se que, apesar de tais diferenças diminuírem, todas as comparações foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), com resposta do tipo dose-dependente. (Fig. 16)

TABELA 15 - Aumento médio das distâncias caminhadas no TC-6min nas diferentes comparações

	0-10 mg	10-20 mg	20-30 mg	30-40 mg
Aumento (metros)	65	46,7	48,3	25
Aumento (%)	22,8	13,3	12,2	5,6

TABELA 16 - Aumento médio das distâncias percorridas no TC-6min nas comparações entre a condição basal e as diferentes doses de quinapril

	0-10 mg	0-20 mg	0-30 mg	0-40 mg
Aumento (metros)	65	111,6	160	185
%	22,8	39,1	56,1	64,9

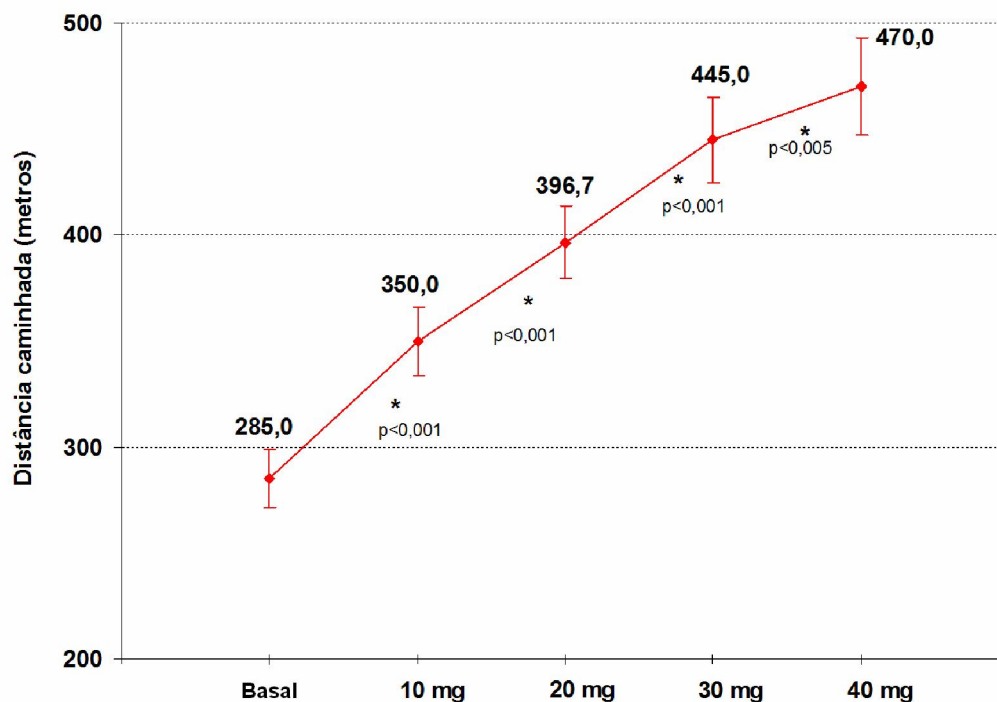


FIGURA 16 - Comparações das distâncias médias percorridas no TC-6min nas diferentes condições.

Na figura 17 é demonstrada a correlação linear estatisticamente 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 ($r = - 0,983$).

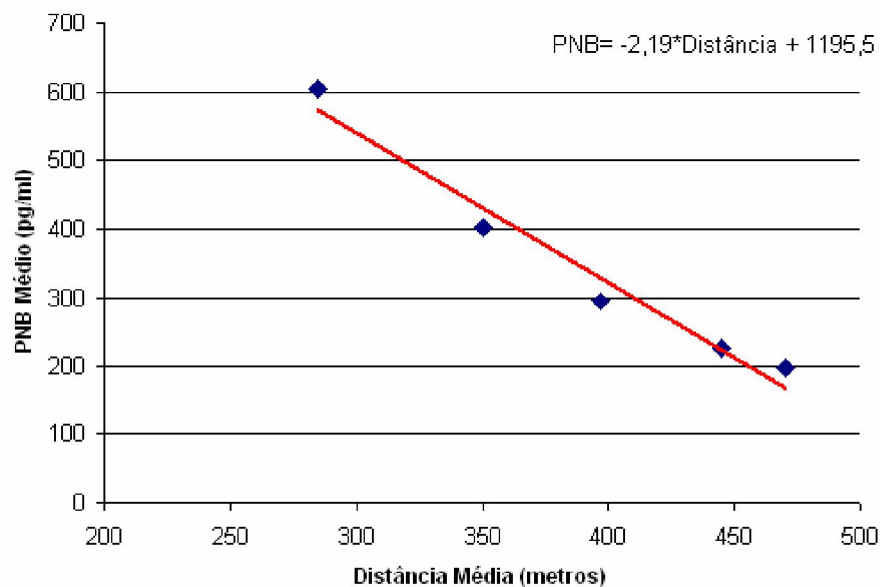


FIGURA 17- Correlação linear entre as médias das concentrações plasmáticas do PNB e as distâncias percorridas no TC-6min.

Todos os pacientes concluíram o estudo, recebendo as 4 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 de pouca intensidade apesar do aumento da dose.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram os efeitos da inibição crônica da enzima conversora de angiotensina nas concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B em pacientes idosos com insuficiência cardíaca 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-se dois octogenários e dois nonagenários. Assim, completados oito meses de tratamento com inibidor da ECA as concentrações plasmáticas do PNB foram 67,4% menores em relação à condição basal: redução de 33,3% com a dose de 10 mg em relação à condição basal, 27,1% com 20 mg em relação à dose de 10 mg, 23,6% com 30 mg em relação à dose de 20 mg e 12,5% com 40 mg em relação à dose de 30 mg de quinapril (tabela). Tais diferenças, apesar da progressiva diminuição, foram estatisticamente significantes em todas as comparações. Considerando-se que nenhum paciente fazia uso de agentes 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 lícito supor que tais resultados correspondam aos efeitos crônicos da inibição da ECA.

Reduções significativas das concentrações plasmáticas do PNB são associadas ao emprego de agentes terapêuticos reconhecidamente eficazes no tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo os inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina, , betabloqueadores e espironolactona.^{133,134,135} 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 insuficiência cardíaca, 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^{136,137}. As características do PNB, sobretudo a meia-vida plasmática de apenas 20 minutos e a elevada sensibilidade às modificações volumétricas, têm despertado o interesse por análises quantitativas e seqüenciais de suas concentrações para orientar o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, com a supressão máxima desse sistema hormonal representando um

de seus objetivos. A partir dessa hipótese, diversos estudos foram delineados para avaliar as possíveis vantagens do tratamento orientado pelas concentrações plasmáticas do PNB em relação ao tratamento orientado clinicamente. Murdoch e col¹³⁸ em estudo pioneiro, avaliaram os efeitos dos inibidores da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca com doses otimizadas por análises seriadas das concentrações plasmáticas do PNB (grupo PNB) ou por critérios clínicos (grupo clínico). Os resultados mostraram que as duas estratégias foram bem toleradas e associadas a efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais favoráveis. Entretanto, as concentrações plasmáticas do PNB foram significativamente menores no grupo PNB em comparação com o grupo clínico, com reduções de 42% e 12% ($p = 0,03$), sugerindo a superioridade da estratégia de controle laboratorial na supressão hormonal.

Posteriormente, Troughton e col¹³⁹ randomizaram 69 pacientes com IC sistólica, classe funcional II-IV (NYHA), para receber doses de inibidores da ECA de acordo com as concentrações plasmáticas do NT-proPNB (grupo PNB, 33 pacientes) ou por critérios clínicos (grupo clínico, 36 pacientes). As doses foram tituladas para a estabilização clínica da insuficiência cardíaca – grupo clínico - ou para reduzirem as concentrações plasmáticas do NT-proPNB abaixo de 200 pmol/L (1680 pg/ml) - grupo PNB. Durante a evolução (média de 9,5 meses), os desfechos cardiovasculares - morte, hospitalização, ou descompensação da insuficiência cardíaca – foram significativamente menores no

grupo PNB em comparação com o grupo clínico, respectivamente 19 e 54 ($p=0,02$). Além disso, o primeiro desfecho cardiovascular registrado no grupo PNB ocorreu com intervalo de tempo duas vezes maior do que o observado no grupo clínico. Com 3 e 6 meses de evolução, foram observadas reduções nas concentrações plasmáticas do NT-proPNB de respectivamente 27,2% e 36,9% no grupo PNB e de 7,7% e 8,1% nas do grupo clínico. As doses iniciais de inibidores da ECA (equivalentes ao enalapril) foram semelhantes nos dois grupos, $15,3 \pm 7,9$ mg no grupo PNB e $13,1 \pm 6,7$ mg no grupo clínico ($p=0,32$). Entretanto, após 6 meses de seguimento, essas doses foram aumentadas em média, $4,8 \pm 5,9$ mg no grupo PNB e $1,2 \pm 6,9$ mg no grupo clínico ($p=0,027$). Os autores concluíram que as concentrações plasmáticas do NT-proPNB podem ser reduzidas com a otimização das doses de inibidores da ECA, e que o tratamento da insuficiência cardíaca, quando orientado por tais concentrações, se associou à redução total de eventos cardiovasculares e retardou o aparecimento do primeiro desfecho, em comparação com o tratamento clinicamente orientado.

Resultados semelhantes foram observados pelos autores do estudo STARS-BNP - *Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP*. Jourdain e col¹⁴⁰ avaliaram 220 pacientes em idade média de 64 anos, com insuficiência cardíaca sistólica ($FE < 45\%$), classe funcional II-IV (NYHA), randomizados para tratamento orientado por concentrações plasmáticas do PNB (grupo PNB) ou por critérios clínicos (grupo clínico). A terapêutica

medicamentosa incluía inibidores da ECA, diuréticos e betabloqueadores, com titulação posológica para atingir as doses recomendadas pelas diretrizes da Sociedade Européia de Cardiologia. No grupo clínico, o objetivo do tratamento foi promover a melhora clínica dos pacientes, e no grupo PNB, reduzir as concentrações plasmáticas do PNB a valores inferiores a 100 pg/ml (Biosite). Durante o seguimento médio de 15 meses, as taxas de mortalidade ou de hospitalização por insuficiência cardíaca foram significativamente menores no grupo PNB em relação ao grupo clínico, em 16% e 27% ($p = 0,001$) respectivamente. Além disso, nesse período, a taxa de sobrevivência livre de eventos cardiovasculares foi maior no grupo PNB em comparação ao grupo clínico, com 84,3% e 73,3% ($p < 0,001$). Ao final do estudo, somente 40% dos pacientes apresentavam concentrações plasmáticas do PNB abaixo de 100 pg/ml. Os investigadores concluíram que o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca orientado pelas concentrações plasmáticas do PNB se associou a maiores reduções nas taxas de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca, assim como retardou o aparecimento do primeiro evento cardiovascular, em comparação ao tratamento orientado por critérios clínicos. 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.

No entanto, apesar das evidências sugerirem o elevado potencial das análises seqüenciais das concentrações plasmáticas do PNB no

tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica, a magnitude dessas reduções e os valores a serem atingidos ainda não são conhecidos. Assim como os demais neuro-hormônios, as concentrações plasmáticas do PNB e do NT-proPNB apresentam flutuações amplas e efêmeras, de acordo com variações do ritmo cardíaco e da pressão arterial. O PNB é um hormônio com estabilidade plasmática inferior a 20 minutos, cuja secreção se realiza por pulsos com intervalos de aproximadamente 48 minutos. Suas concentrações plasmáticas variam de acordo com a ritmicidade circadiana da pressão arterial e da frequência cardíaca, com valores máximos detectados entre 8:00 e 10:00 horas. Na insuficiência cardíaca, o constante estiramento da fibra miocárdica determina o padrão contínuo da secreção do PNB, mantendo suas concentrações plasmáticas em patamares elevados e, possivelmente, sujeitos a menores variações intra-individuais.

Bruins e col¹⁴¹ analisaram as concentrações plasmáticas de pacientes com insuficiência cardíaca estabilizada por terapêutica convencional, comparando amostras analisadas em intervalos de duas horas, um dia e uma semana. Os autores observaram variações consideráveis entre essas amostras, respectivamente de 8,2%, 25% e 40%. Em estudo semelhante, Schou e col¹⁴² ao compararem as concentrações plasmáticas do NT-proPNB analisadas em intervalo de um ano, observaram variação média de 30%. Todavia, após a transformação logarítmica desses resultados e a consequente

distribuição Gaussiana da amostra, a variação média entre essas amostras foi de apenas 5,4%.

Estudos recentes demonstraram variações biológicas intra-individuais das concentrações plasmáticas do PNB entre 30% e 50% , apesar do quadro clínico estável, sugerindo que somente variações superiores a 30% teriam relevância clínica.¹⁴³ Clerico e col¹⁴⁴ sugerem a avaliação clinica como critério para analisar a relevância fisiopatológica das variações das concentrações plasmáticas do PNB, independentemente de sua magnitude. No presente 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. (Tab. 12). 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*⁴⁰ 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 cardiovasculares. 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.

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. Assim, as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca sistólica recomendam o emprego de agentes inibidores da ECA, com doses plenas ou máximas toleradas, independentemente da resposta clínica ou das concentrações neuro-hormonais.

Os efeitos da intervenção farmacológica na atividade neuro-hormonal em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica foram demonstrados em diversos ensaios clínicos, envolvendo diferentes esquemas terapêuticos¹⁴⁶. No entanto, estudos primariamente desenvolvidos para avaliar as potenciais interferências do processo de envelhecimento sobre tais efeitos, ainda são insuficientes e pouco consistentes. No *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT), delineado para avaliar os efeitos da adição do valsartan à terapêutica convencional da insuficiência cardíaca, foram realizadas análises seqüenciais das concentrações plasmáticas do PNB em 4.305 dos 5.010 pacientes incluídos no estudo, com idade média de 62,7 anos. Os autores concluíram que as concentrações plasmáticas do PNB se correlacionaram

diretamente com a gravidade da insuficiência cardíaca e com o diâmetro interno do VE no final da diástole, e inversamente com a fração de ejeção 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 possível que a terapêutica com 20 mg de quinapril tenha atenuado o processo de remodelamento ventricular em 9 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 possível 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 ECA. Resultados semelhantes foram descritos por Latini e col¹⁴⁵, que observaram sinais de reversão do remodelamento ventricular a partir do quarto mês de tratamento com valsartan. Nussberger e col¹⁴⁶, ao compararem os efeitos de diferentes doses diárias de quinapril (5 mg, 10 mg e 20 mg) nas concentrações plasmáticas da angiotensina II em pacientes com insuficiência cardíaca, observaram os efeitos dose-dependentes da inibição crônica da ECA, com menores concentrações associadas às maiores doses.

O tratamento eficaz da insuficiência cardíaca associa-se à melhora clínica e hemodinâmica e reduções na morbidade e mortalidade, com correspondente queda nas concentrações plasmáticas do PNB. Por outro lado, a deterioração da função cardiovascular aumenta tais concentrações, com níveis persistentemente elevados apesar da terapêutica ótima, identificando pacientes de alto risco. A terapêutica farmacológica com inibidores da ECA é recomendada a todos os pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do VE, exceto se houver contra-indicação ou intolerância, e as doses tituladas até as utilizadas nos grandes ensaios clínicos, desde que toleradas.^{64,65,66} Entretanto, devido à sistemática exclusão de idosos, as características dos pacientes incluídos nesses estudos diferem substancialmente daquelas observadas na prática clínica. Em estudo retrospectivo, McIntyre e col¹⁴⁷ ao avaliarem as características clínicas de 66.547 pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, observaram distribuição semelhante entre os sexos – 53% de mulheres – e a idade, em média 75 anos. No presente estudo, diferentemente dos grandes ensaios terapêuticos, a elevada idade dos pacientes (média de 78 anos) e a distribuição igualitária entre os sexos, apesar de não intencional, espelhando as características epidemiológicas dessa síndrome.

O cloridrato de quinapril, um inibidor da ECA com grande afinidade tecidual, foi especificamente selecionado por apresentar meia-vida biológica superior a 24 horas, possibilitando seu emprego com dose única diária, aspecto

de grande relevância para a observância do tratamento, especialmente de pacientes idosos. Os benefícios do quinapril no tratamento da insuficiência cardíaca foram demonstrados em vários estudos, incluindo efeitos hemodinâmicos e ecocardiográficos, maior tolerância ao esforço físico e alívio dos sintomas.⁹²⁻¹⁰¹ Os efeitos dos inibidores da ECA na sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca, embora não tenham sido especificamente demonstrados com o quinapril, são reconhecidos com a utilização dessa classe terapêutica.⁷¹⁻⁷³

Os efeitos da inibição enzimática associados aos efeitos cardioprotetores das cininas e à melhora da reatividade vascular, com restauração funcional do endotélio, determinam a melhora da função cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca, aumentando a tolerância ao esforço físico. Tais benefícios decorrem, principalmente, do bloqueio enzimático no tecido vascular, com controle autócrino e parácrino da resistência vascular periférica, especialmente quando o SRAA renal não estiver excessivamente ativado, como na insuficiência cardíaca leve a moderada.¹⁴⁸ Em nosso estudo, completados oito meses de terapêutica com inibidor da ECA as distâncias percorridas no TC-6 min foram, em média, 64,9% maiores em relação à condição basal: aumento de 22,8% com a dose de 10 mg em relação à condição basal, 13,3% com 20 mg em relação à dose de 10 mg, 12,2% com 30 mg em relação à dose de 20 mg e 5,6% com 40 mg em relação à dose de

30 mg de quinapril. Tais diferenças, apesar da progressiva diminuição, foram estatisticamente significantes em todas as comparações.

De acordo com as últimas Diretrizes Brasileiras para o tratamento da insuficiência cardíaca⁶⁶, o teste cardiopulmonar é o método mais preciso para avaliar a influência da terapêutica no estado funcional desses pacientes. No entanto, sua complexidade e o elevado grau de dificuldade limitam sua aplicação na população idosa, sobretudo em pacientes com idade mais avançada. No presente estudo, o projeto inicial incluía o teste cardiopulmonar para avaliar a tolerância ao esforço físico nas cinco diferentes condições, em todos os pacientes. Contudo, o elevado número de pacientes considerados incapazes ou inábeis para execução desse teste foi decisivo para sua não inclusão no protocolo. Por outro lado, o teste da caminhada de 6 minutos, por reproduzir o esforço físico habitualmente necessário para o desempenho das atividades diárias de vida e pelo auto-controle da velocidade, habitualmente é bem tolerado pelos idosos. Neste estudo, os pacientes eram completamente sedentários, mostravam-se inseguros e sentiam-se incapazes de caminhar ao longo do corredor, razões pelas quais os testes foram aplicados com constante estimulação verbal, com frases padronizadas, e sempre com o mesmo operador, que caminhava ao lado do paciente. Dessa forma, todos os pacientes não apenas completaram os cinco testes, como se surpreenderam com o próprio desempenho.

Toosters e col¹⁴⁹ observaram, em indivíduos saudáveis, grande variabilidade interindividual nas distâncias percorridas no TC-6 min – 383 a 829 metros, média 631 ± 93 – identificando a idade, o sexo e a altura como principais determinantes dessa variação. No presente estudo, a distância média percorrida pelos pacientes, registrada antes da intervenção terapêutica, foi $285 \pm 75,6$ metros, com variação interindividual de 200 a 400 metros. Interessante notar que a variabilidade da distância percorrida aumentou com a intervenção terapêutica e com os sucessivos aumentos das doses, ou seja, 200 a 500 metros com 10 mg, 200 a 550 metros com 20 mg, 200 a 600 metros com 30 mg, e 200 a 700 metros com 40 mg de quinapril. A baixa variabilidade interindividual, antes da intervenção terapêutica, pode ser justificada por: provável viés de seleção, com inclusão de pacientes com características clínicas semelhantes; teste aplicado pelo mesmo profissional; padronização das frases utilizadas para motivação. O aumento na variabilidade interindividual das distâncias percorridas pode ser justificada pelo desempenho inalterado de alguns pacientes, contrastando com aqueles que melhoraram o desempenho com a progressão da dose de quinapril. Além disso, o desempenho no teste da caminhada de 6 minutos pode ser influenciado por variações metodológicas, entre as quais a execução com motivação verbal. Guimarães e col¹⁵⁰ demonstraram a influência da motivação verbal durante o teste físico, no desempenho funcional de pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-III (NYHA). Os autores observaram aumento substancial nas

distâncias caminhadas no TC-6 min quando aplicado com encorajamento verbal em comparação com o teste não motivado, respectivamente 470 e 332 metros. Em nosso estudo, a distância média percorrida pelos pacientes, registrada antes da intervenção terapêutica, foi substancialmente menor do que a observada por Rubim e col¹⁵¹, respectivamente $285 \pm 75,6$ metros e $486,8 \pm 85,2$ metros. Entretanto, esses autores incluíram pacientes com idades mais baixas ($58,32 \pm 12,7$ anos) e maior proporção de homens (67,1%), fatores que podem justificar essa diferença, apesar das frações de ejeção e classes funcionais serem equiparáveis e os testes aplicados com encorajamento verbal nos dois estudos.

A correlação positiva entre a capacidade do exercício físico e a dose do quinapril foi primeiramente descrita por Riegger¹⁵², em estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado com placebo. Foram comparados os efeitos de 10, 20 e 40 mg de quinapril na tolerância ao esforço, em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II-III (NYHA) e idade, em média, de 66 anos. O autor observou aumento estatisticamente significativo na duração do esforço físico realizado em bicicleta ergométrica após seis semanas de tratamento com quinapril em comparação com placebo, com maiores benefícios obtidos com as doses diárias entre 20 e 40 mg. Resultados semelhantes foram observados em nosso estudo, quando comparadas as distâncias percorridas na condição basal com as registradas com as doses de

10, 20, 30 e 40 mg de quinapril, ou seja, aumentos de 65 metros, 111,7 metros, 160 metros e 185 metros, respectivamente. (tab 16)

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

Os efeitos imediatos dos inibidores da ECA decorrem do bloqueio da atividade plasmática da enzima conversora, clinicamente identificados pela queda da pressão arterial e, menos freqüentemente, por disfunção renal, representam, na prática clínica, os principais impecilhos para a prescrição de doses máximas desses agentes. Nos idosos, as alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento e às múltiplas co-morbidades e a conseqüente prática da polifarmácia, podem modificar o perfil fisiopatológico da insuficiência cardíaca. Além disso, as modificações na farmacodinâmica e na farmacocinética podem aumentar a meia-vida biológica dos medicamentos e potencializar seus efeitos, elevando o risco de hipotensão arterial acentuada e disfunção renal. É importante lembrar que os inibidores da ECA são fármacos com propriedades diurética e vasodilatadora arterial e venosa, primariamente desenvolvidos como agentes anti-hipertensivos. Assim, a ocorrência de hipotensão arterial associada ao seu emprego, é previsível, e frequentemente relacionada à primeira dose. No entanto, no tratamento da insuficiência

cardíaca, quedas acentuadas da pressão arterial podem comprometer a perfusão de órgãos vitais, em especial sistema nervoso central (síncope), coração (síndrome coronária aguda) e rins (insuficiência renal). Entretanto, quando não afeta a perfusão desses órgãos, em geral não se associa a complicações¹⁵³.

Neste ensaio, os efeitos imediatos do quinapril foram observados quando comparados os valores médios das pressões sistólica e diastólica antes da intervenção terapêutica (respectivamente $141,23 \pm 19,74$ mmHg e $78,57 \pm 10,27$ mmHg) e após 8 semanas com 10 mg de quinapril ($133,17 \pm 17,12$ mmHg e $73,00 \pm 11,46$ mmHg). Quedas acentuadas da pressão arterial – iguais ou superiores a 20 mmHg dos níveis sistólicos e/ou 10mmHg dos diastólicos- 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 2 octogenários e 2 nonagenários.

Latini e col¹⁴⁵ identificaram como fatores que predispõem à hipotensão arterial associada à primeira dose de IECA, níveis sistólicos prévios inferiores a 100 mmHg , hiponatremia ou hipovolemia decorrente do uso de diuréticos. Em nosso estudo, 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, podem ter contribuído para evitar tais complicações.

A incidência de reações adversas associadas ao emprego do quinapril não difere dos demais agentes dessa classe terapêutica. Na meta-análise dos resultados dos ensaios terapêuticos envolvendo os diferentes tipos de inibidores da ECA, Knapp e col¹⁵⁴ observaram 12% de reações adversas associadas ao quinapril, 15% ao enalapril e 16% ao captopril. A interrupção do tratamento por causa de eventos adversos foi menos frequente com o quinapril (3,7%) em comparação com o enalapril (8,0%) e captopril (6,4%). Além disso, a incidência de hipotensão arterial associada à primeira dose ou à mudança postural também foi menor com o quinapril (0,4% e 6,1%) do que com o enalapril (1,5% e 9,4%) ou com o captopril (2,2% e 8,6%). O aumento na dose de quinapril, desde que progressivo, não se associa a aumentos da incidência e da gravidade das reações adversas.¹⁵⁵ Em relação à idade, o quinapril é bem tolerado tanto nos pacientes idosos quanto nos mais jovens.^{156,157}

Tosse não produtiva é o efeito adverso mais freqüente dos inibidores da ECA, com incidência variável entre populações: cerca de 10% em indivíduos brancos e 44% entre asiáticos¹⁵⁸. No presente estudo, três pacientes (10%) referiram tosse não produtiva, logo com a primeira dose do quinapril, permanecendo de pouca intensidade apesar do aumento da dose.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

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 da condição basal e da dose 40 mg foi de 99,5%. Como a magnitude das diferenças entre concentrações plasmáticas do PNB, obtidas em análises seqüenciais, associada a relevância clínica ainda não é reconhecida, nossa opção foi estabelecer a diferença estatística.

Pelo fato de ter sido um estudo aberto, os resultados do TC-6 minutos poderiam ser influenciados pelo operador dos testes. Entretanto, os testes foram aplicados com operador sob condição cega. Ademais, os resultados do TC-6 min estavam de acordo com as modificações das concentrações plasmáticas do PNB.

A ausência de um grupo controle poderia representar outra limitação do estudo. Sem dúvida 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.

Finalmente, a impossibilidade do método analisar quantitativamente concentrações plasmáticas do PNB acima de 1300 pg/ml representa outra importante limitação. Essa desvantagem foi eliminada a partir de 2003 com dispositivos capazes de analisar quantitativamente concentrações de até 5000 pg/ml.

6.2 APLICAÇÕES PRÁTICAS

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 idades avançadas.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A adição do inibidor da ECA ao tratamento convencional da insuficiência cardíaca sistólica, em pacientes idosos, foi associada a substanciais reduções das concentrações plasmáticas do PNB bem como ao aumento significativo das distâncias percorridas no TC-6 min.

A magnitude de tais benefícios foi diretamente proporcional ao aumento da dose do inibidor da ECA.

O aumento da dose não foi associado ao aumento na incidência de eventos adversos, possibilitando o emprego da dose máxima de quinapril a todos os pacientes, incluindo-se dois octogenários e dois nonagenários.

Anexos

ANEXO I - Características demográficas e tratamento prévio

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicação
1	F	79	Digoxina-Furosemide-Nitrato
2	F	73	Digoxina-Furosemide
3	M	91	Digoxina-Furosemide-Nitrato
4	F	77	Digoxina-Furosemide
5	M	76	Digoxina-Furosemide-Nitrato
6	F	75	Furosemide
7	F	70	Furosemide
8	M	79	Digoxina-Furosemide-Nitrato
9	F	72	Furosemide
10	M	73	Digoxina-Furosemide-Nitrato
11	F	79	Furosemide
12	F	70	Digoxina-Furosemide
13	F	90	Digoxina-Furosemide
14	M	77	Digoxina-Furosemide
15	F	78	Digoxina-Furosemide
16	M	79	Digoxina-Furosemide-Nitrato
17	M	76	Digoxina-Furosemide-Nitrato
18	F	75	Digoxina-Furosemide
19	F	74	Digoxina-Furosemide
20	M	72	Digoxina-Furosemide-Nitrato
21	M	84	Digoxina-Furosemide
22	M	76	Digoxina-Furosemide-Nitrato
23	M	71	Digoxina-Furosemide-Nitrato
24	M	74	Digoxina-Furosemide-Nitrato
25	M	71	Digoxina-Furosemide-Nitrato
26	M	70	Digoxina-Furosemide
27	F	78	Furosemide
28	F	82	Furosemide
29	M	71	Digoxina-Furosemide-Nitrato
30	F	73	Digoxina-Furosemide
Máximo		91	
Mínimo		70	
Média		76,17	
DP		5,31	

ANEXO II – Prováveis etiologias, classificação funcional, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Paciente	Etiologia	CF	FE (%)
1	DAC	III	38
2	HAS	III	37
3	DAC	III	36
4	HAS	III	39
5	DAC	III	26
6	HAS	II	33
7	HAS	II	27
8	DAC	III	32
9	HAS	III	36
10	HAS	III	38
11	HAS	II	36
12	HAS	II	37
13	HAS	III	39
14	HAS	III	28
15	HAS	III	39
16	DAC-HAS	II	29
17	DAC-HAS	III	35
18	HAS	III	32
19	HAS	III	35
20	DAC	III	30
21	HAS	III	38
22	DAC	III	29
23	DAC	II	35
24	DAC	III	38
25	DAC	III	27
26	HAS	III	25
27	HAS	II	34
28	HAS	III	38
29	HAS-DAC	III	32
30	HAS	III	27
Máximo			39
Mínimo			25
Média			33,5
DP			4,5

HAS = hipertensão arterial, DAC = doença arterial coronária

ANEXO III- Níveis sistólicos da pressão arterial, médias e desvios-padrão (mmHg)

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	150	140	142	140	138
2	150	130	140	146	140
3	140	140	135	130	130
4	163	160	148	140	140
5	110	120	110	110	142
6	140	120	105	105	120
7	138	130	128	115	120
8	117	100	110	106	100
9	180	160	160	155	156
10	110	120	114	110	110
11	170	160	160	162	150
12	140	140	130	130	120
13	120	100	100	105	110
14	120	110	110	120	120
15	130	120	120	136	130
16	180	150	146	140	150
17	160	148	144	140	142
18	120	120	100	105	100
19	152	154	160	150	150
20	140	150	160	150	140
21	140	147	153	150	120
22	130	128	118	110	110
23	146	140	140	142	144
24	150	130	132	124	120
25	105	110	110	111	108
26	154	140	130	128	122
27	162	150	148	142	140
28	140	128	122	134	128
29	130	120	120	110	110
30	150	130	110	110	110
Máximo	180	160	160	162	156
Mínimo	105	100	100	105	100
Média	141,23	133,17	130,17	128,53	127,33
DP	+19,74	+17,12	+19,20	+17,57	+16,15

ANEXO IV - Níveis diastólicos da pressão arterial, médias e desvios-padrão (mmHg)

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	84	80	80	82	80
2	90	80	90	93	82
3	70	69	70	65	65
4	92	90	88	82	82
5	70	60	60	60	86
6	70	60	50	60	52
7	86	81	82	71	70
8	70	60	70	70	60
9	80	80	70	72	75
10	70	70	60	60	60
11	90	84	78	72	70
12	70	69	70	70	60
13	60	50	52	52	60
14	80	50	60	60	70
15	74	70	70	76	72
16	93	82	66	70	70
17	70	73	70	69	70
18	50	50	60	50	60
19	86	68	90	90	90
20	70	90	90	90	80
21	84	86	90	60	69
22	76	70	67	68	66
23	82	76	80	84	82
24	84	80	76	78	70
25	74	70	68	71	70
26	92	88	82	78	76
27	86	82	80	76	78
28	84	82	83	82	80
29	80	70	70	70	60
30	90	70	70	70	60
Máximo	93	90	90	93	90
Mínimo	50	50	50	50	52
Média	78,57	73,00	73,07	71,70	70,83
DP	±10,27	±11,46	±11,22	±10,72	±9,40

ANEXO V - Valores da frequência cardíaca, médias e desvios-padrão (bpm)

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	96	92	88	84	84
2	78	72	78	77	76
3	106	86	102	94	96
4	83	84	83	82	83
5	98	76	74	78	84
6	79	74	72	84	96
7	78	79	74	70	73
8	79	84	72	82	80
9	84	80	81	84	92
10	102	120	106	108	105
11	81	83	82	72	94
12	108	110	92	94	92
13	86	86	72	82	84
14	89	90	76	77	86
15	79	84	78	96	92
16	103	80	100	76	72
17	79	82	80	80	80
18	65	64	72	72	85
19	82	74	80	84	96
20	84	80	82	82	80
21	96	87	92	84	78
22	98	87	88	84	85
23	96	88	90	84	84
24	102	89	84	88	84
25	107	95	96	94	96
26	102	93	88	91	92
27	83	84	82	82	80
28	87	88	84	86	88
29	112	102	96	98	94
30	99	94	92	92	94
Máximo	112	120	106	108	105
Mínimo	65	64	72	70	72
Média	90,70	86,23	84,53	84,70	86,83
DP	± 11,74	±11,01	±9,44	±8,41	±7,84

ANEXO VI – Níveis séricos de uréia, médias e desvios- padrão (mg/dl).

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	46	43	52	58	62
2	64	69	62	63	55
3	61	67	65	68	67
4	57	38	42	38	38
5	54	47	37	52	88
6	53	48	47	50	52
7	56	55	53	53	55
8	60	49	45	52	61
9	38	34	41	42	40
10	66	64	58	62	61
11	82	86	81	88	88
12	38	43	39	41	41
13	68	66	64	66	68
14	50	56	43	45	43
15	36	38	38	43	38
16	57	56	53	56	67
17	68	72	69	68	68
18	42	41	45	52	48
19	62	64	68	61	68
20	61	66	65	63	61
21	43	50	47	52	50
22	63	62	65	61	61
23	58	62	57	58	58
24	59	58	61	55	51
25	58	55	56	57	55
26	76	74	68	67	70
27	38	42	42	41	43
28	53	49	54	55	53
29	63	58	55	57	55
30	68	61	60	58	58
Máximo	82	86	81	88	88
Mínimo	36	34	37	38	38
Média	56,60	55,77	54,40	56,07	57,43
DP	± 11,41	± 12,28	± 11,14	± 10,34	± 12,62

ANEXO VII - Níveis séricos de creatinina, médias e desvios-padrão (mg/dl).

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	1,3	1,2	1,1	1,3	1,3
2	0,9	0,9	1,2	1,2	1,3
3	2,2	1,8	1,6	1,6	1,7
4	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1
5	1,5	1,9	2,1	2,2	2,1
6	1,2	1	1,1	1,1	1
7	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1
8	1,4	1,5	1,5	1,5	1,3
9	0,9	0,9	1,1	1	1
10	1,6	1,8	1,5	1,5	1,6
11	1	1,3	1,3	1,5	1,5
12	0,9	0,9	1	1	1,1
13	1,5	1,7	1,6	1,6	1,5
14	1,5	1,3	1,3	1,3	1,3
15	0,8	0,9	0,8	1	1
16	1,4	1,5	1,4	1,3	1,3
17	1,6	1,5	1,6	1,9	2
18	0,9	0,9	1	0,9	1,1
19	1,4	1,5	1,4	1,4	1,3
20	0,9	1,4	1,3	1,3	1,4
21	1,2	1,2	1	1,1	1,1
22	1,2	1,3	1,3	1,2	1,4
23	1,2	1	1	1,1	1
24	1,1	1	1,2	1,2	1,2
25	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1
26	1,4	1,3	1,4	1,4	1,3
27	1	0,9	1	1,1	1
28	1,1	0,9	1	1	1
29	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2
30	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2
Máximo	2,2	1,9	2,1	2,2	2,1
Mínimo	0,8	0,9	0,8	0,9	1,0
Média	1,23	1,24	1,26	1,28	1,28
DP	0,29	0,30	0,26	0,28	0,28

**ANEXO VIII - Concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético B,
 médias e desvios-padrão (pg/ml)**

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	255	106	99	95	82
2	1150	474	312	212	153
3	302	101	69,2	53,7	51,8
4	170	156	92	48	45
5	>1300	>1300	>1300	1030	>1300
6	291	191	153	141	92,5
7	220	150	109	105	68,2
8	836	778	530	450	290
9	184	132	87	56	45
10	1160	834	562	318	209
11	172	104	64,9	40,5	30,4
12	165	112	50,5	32,3	31,8
13	735	681	421	305	212
14	383	175	118	130	89
15	1110	558	432	348	290
16	>1300	543	320	165	110
17	>1300	>1300	>1300	>1300	>1300
18	175	125	93	54	50,9
19	346	153	70,2	53,1	31,9
20	530	255	164	87,8	74,9
21	615	334	246	258	266
22	345	212	120,7	90,3	60,7
23	580	340	280	178	156
24	540	320	280	154	102
25	234	167	98,2	87,5	66,1
26	823	650	345	230	250
27	276	221	198	144	104
28	262	189	102	62,3	56,4
29	>1300	653	350	240	130
30	1040	760	440	260	140
Máximo	>1300	>1300	>1300	>1300	>1300
Mínimo	165,0	101,0	50,5	32,3	30,4
Média	603,3	402,47	293,56	224,28	196,29
DP	±417,33	±337,83	±311,19	±278,76	±310,10

ANEXO IX - Distâncias caminhadas, médias e desvios- padrão (metros)

Paciente	0	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
1	200	250	250	300	350
2	200	250	350	400	400
3	200	250	300	350	350
4	350	350	400	450	450
5	200	200	200	250	200
6	250	300	350	400	450
7	300	350	400	450	450
8	400	500	550	550	600
9	350	400	450	500	550
10	300	400	450	550	550
11	350	400	450	500	550
12	400	450	500	550	550
13	200	250	300	400	450
14	250	400	450	550	600
15	250	350	400	400	450
16	350	500	550	600	700
17	200	200	250	200	200
18	300	400	450	550	600
19	300	350	400	450	450
20	300	400	450	500	600
21	400	450	500	600	600
22	200	250	300	300	300
23	350	400	450	500	550
24	400	500	550	600	600
25	400	450	500	600	600
26	200	250	300	350	350
27	300	350	350	400	400
28	250	300	350	350	350
29	200	300	350	400	450
30	200	300	350	350	400
Maximo	400	500	550	600	700
Minimo	200	200	200	200	200
Media	285,00	350,00	396,67	445,00	470,00
DP	+75,60	+89,06	+93,71	+110,13	+124,98

8. Referências

De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- 1 McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*2000;83:596-602.
- 2 Rich MW. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:968-974.
- 3 Centers for disease control and prevention. Trends in ischemic heart disease mortality - United States,1980 -1988.MMWR 1992;41:548-549: 555-556.
- 4 Centers for disease control and prevention. Cerebrovascular disease mortality and medicare hospitalization - United States,1980 -1990.MMWR 1992;41:477-480.
- 5 Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*1993; 88:107-15.
- 6 Skrabal MZ, Stading JA, Hilleman DE. Advances in the treatment of congestive heart failure: new approaches for an old disease. *Pharmacotherapy*2000;20:787-804.
- 7 Lakata EG. Cardiovascular system. In: Masoro EJ (ed). Handbook of Physiology. Section 11: Aging. New York: Oxford University Press;1995:413-474.
- 8 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardio-vascular disease enterprises, part II: the aging heart in health:

- links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346–354.
- 9 Batlouni M, Savioli Neto F, Magalhães HM. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade. Terapêutica cardiovascular no idoso. In: Batlouni M, Ramires JAF, ed. Farmacologia e terapêutica cardiovascular, São Paulo, Atheneu 1999; pp. 27-46.
- 10 Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation* 2003;108:1044-8.
- 11 Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl J):J5-J9.
- 12 American Heart Association. 1998 Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 1997.
- 13 Albanesi F^o FM: Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71:561-562.
- 14 Senni M, Tribouilloy C M, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield M M. Congestive Heart Failure in the Community: A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-2289.
- 15 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225.
- 16 Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121:951-957.

- 17 Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis* 2003;5:279-294.
- 18 Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, Marino EK, Lyles M, Cushman M, Enright PL. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients 65 years of age. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
- 19 Eriksson H - Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995;237:135-41.
- 20 Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):301-306.
- 21 National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey: annual summary, 1995. Vital statistics series 13, no. 133. DHHS publication no. 98-1794. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998.
- 22 Ventura HO, Mehra MR. The growing burden of heart failure: The “syndemic” is reaching Latin America. *Am Heart J* 2004;147:386–389.
- 23 Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 Suppl A:6A-13A.
- 24 Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, Johnstone DE, Yusuf S. Natural history and patterns of current practice

-
- in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Suppl A):14 A – 19 A.
- 25 Pereira-Barretto AC, Wajngarten M. Insuficiência Cardíaca nos Idosos. Diferenças e semelhanças com os mais Jovens. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71:801-806.
- 26 Datasus. <http://tabnet.datasus.gov.br>
- 27 Taddei CFG, Ramos LR, Moraes JC, Wajngarten M, Libberman A, Santos SC, Savioli F, Dioguardi G, Franken R. Estudo multicêntrico de idosos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69:327-33.
- 28 Savioli Neto F, Grespan SM, Silva N, Borges J, Gravina CF, Luiz CC, Piegas LS. Observância dos resultados dos grandes ensaios clínicos na conduta terapêutica em cardiogeriatría. In: XXVIII Congresso da SOCESP, 2007, São Paulo.
- 29 Lakata EG. Cardiovascular aging research: the new horizons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:613-25.
- 30 Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, Caforio ALP, Bonow RO, Francis GS, Gheorghide M. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S216-S230.
- 31 Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992;340:92-95.
- 32 Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the

- mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-254.
- 33 Piano M, Kim S, Jarvis C. Cellular events linked to cardiac remodeling in heart failure: targets for pharmacologic intervention. *J Cardiovasc Nurs* 2000;14:1-23.
- 34 Cody RJ: Hormonal alterations in heart failure. In: Hosenpud JB, Greenberg BH, eds. Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Comprehensive Approach to Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:199-212.
- 35 Brunner HR. Waebber B, Nussberger J. Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Messerli F, ed. Cardiovascular Drug Therapy. 2nd ed Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:670-700.
- 36 The 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* 1987; 316:1429-1435.
- 37 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- 38 The 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* 1992;327:685-691.

- 39 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TR, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
- 40 Cody RJ, Toree S, Clar M, Pnodolina K. Age-related hemodynamic, renal, and hormonal differences among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1989;149:1023-1028.
- 41 Cody RJ. Characteristics of the elderly patient with congestive heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 1992;March/April:30-41.
- 42 Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I, Krum H, Hester A, Cohn JN. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004;148:951-957.
- 43 Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of heart failure: Clinical features and complications. *Br Med J* 2000;320:236-239.
- 44 Abdelhafz AH. Heart failure in older people: causes, diagnosis and treatment. *Age Ageing* 2002;31:29-36.
- 45 Gillespie ND. The diagnosis and management of chronic heart failure in older patient. *Br Med Bull* 2006; 75-76: 49-62.
- 46 Kornick-McMahan JA, Bixby B, McKenna C. Heart failure in older adults: providing nursing care to improve outcomes. *J Gerontol Nurs* 2003;29:35-

- 41.
- 47 De Paula RS, Serro-Azul JB, Wajngarten M, Maranhão MFC. Heart failure in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*1997;6:20-25.
- 48 Tresch DD. The clinical diagnosis of heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc*1997;45:1128-1133.
- 49 Rutten FH, Cramer MM , Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers JJ, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*2005; 26:1887-1894.
- 50 Senni M, Redfield MM. Congestive heart failure in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1997;72:453-460.
- 51 Serro-Azul JB, Savioli Neto F, Wajngarten M. Problemática do manuseio cardiológico do indivíduo idoso. In: Pereira-Barretto AC, Sousa AGMR. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. *Cardiologia: atualização e reciclagem*. São Paulo, Atheneu 1994; p.783-789.
- 52 Dayer M, Cowie MR. Heart failure:diagnosis and healthcare burden. *JR Coll Physicians Lond*2004;4:13-18.
- 53 Pereira-Barretto AC, Wajngarten M. Insuficiência cardíaca nos idosos. Diferenças e semelhanças com os mais jovens. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:801-806.
- 54 Batlouni M, Freitas EV, Savioli Neto F. Insuficiência Cardíaca no Idoso. In: Freitas EV, Doll J, Gorzoni ML, Eds. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*; 2ª edição; Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 2006; pp. 480-498.

- 55 McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
- 56 Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133-138.
- 57 Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.
- 58 Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16:741–51.
- 59 Hammermeister KE, Chikos PM, Fisher L, Dodge HT. Relationship of cardiothoracic ratio and plain film heart volume to late survival. *Circulation* 1979; 59: 89-95.
- 60 Dash H, Lipton MJ, Chatterjee K, Parmley WW. Estimation of pulmonary artery wedge pressure from chest radiograph in patients with chronic congestive cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:322-329.
- 61 Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD, Sutherland GR, McMurray JJV. Value of the electrocardiogram in

- identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Br Med J* 1996; 312:222-7.
- 62 Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1376-98.
- 63 Hendry A, Hacking L, Langhorne P, Vallance R, MacDonald J. Evaluation of echocardiography in the management of elderly patients with heart failure. *Age and Ageing* 1999;28:447-450.
- 64 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 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1503-1505.
- 65 Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
- 66 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.
- 67 Savioli Neto F, Luiz CCC, Magalhães HM. Insuficiência cardíaca. In:

- Liberman A, Freitas EV, Savioli Neto F, Taddei CFG, ed. Diagnóstico e tratamento em cardiologia geriátrica, São Paulo, Ed Manole 2005; pp. 259-268.
- 68 Jackson EK. Renin and angiotensin. In: Hardmam JG, Limbird LE, ed. The pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. New York;2001;pp. 809-841.
- 69 Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493-8.
- 70 Verme-Gibboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:2689-703.
- 71 López-Sendón J, Sweldberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:1454-1470.
- 72 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
- 73 Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic

- overview of data from individual patients. *Lancet*2000; 355:1575–1581.
- 74 Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*2002; 62:1682-1688.
- 75 Dulin BR, Krum H. Drug therapy of chronic heart failure in the elderly: the current state of clinical-trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:393–399.
- 76 Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW; Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryddn L, Thygesen I, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*1999; 100: 2312-2318.
- 77 Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, Lynch LJ, Baker SL. Patterns of angio-tensin- converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol*1996; 77:832-838.
- 78 Hillis US, Trent RJ, Winton P, MacLeod AM, Jennings KP. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the management of cardiac failure: are we ignoring the evidence? *QJM*1996; 89:145-150.
- 79 Skrabal MZ, Stading JA, Hilleman DE. Advances in the treatment of congestive heart failure: new approaches for an old disease. *Pharmacotherapy*2000;20:787-804.
- 80 Houghton AR, Crowley AJ. Why is angiotensin converting enzyme

- inhibitors underutilized in the treatment of heart failure by primary care practitioners? *Int J Cardio*1997; 59: 7-10.
- 81 Squire IB. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure: clinical trials and clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther*2002;16:67-74.
- 82 Reid JL, McFadyen RJ, Squire IB. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure: blood pressure changes after the first dose. *Am Heart J*1993; 126:794-797.
- 83 Remme WJ. Hypotension After First-Dose ACE Inhibitor Administration in Heart Failure—Should Doctors Stop Worrying? *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:475-477.
- 84 Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*1998;97:1411-1420.
- 85 Jorde UP. Suppression of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Chronic Heart Failure Choice of Agents and Clinical Impact. *Cardiol Rev* 2006;14: 81–87.
- 86 Fabris B, Chen B, Pupic V, Perich R, Johnston CI. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol*1990; 15 (Suppl. 2): S6-S13.
- 87 Sedman AJ, Posvar E. Clinical pharmacology of quinapril in healthy volunteers and in patients with hypertension and congestive heart failure. *Angiology*1989; 40: 360-9.
- 88 Squire IB, MacFadyen RJ, Lees KR, Hillis WS, Reid JL. Haemodynamic

- response and pharmacokinetics after the first dose of quinapril with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*1994; 8:117-123.
- 89 Begg EJ, Robson RA, Ikram H, Richards AM, Bammert-Adams JA, Olson SC, Posvar EL, Reece PA, Sedman AJ. The pharmacokinetics of quinapril and quinaprilat in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*1994; 37: 302-4.
- 90 Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54: 347-9.
- 91 Nieminen MS, Kupari M. The hemodynamic effects of ACE inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*1990; 15 Suppl. 2: 36-40.
- 92 Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo controlled study of quinapril. Quinapril Heart Failure Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*1993; 22: 1557-63.
- 93 Banas JR JS. Preliminary hemodynamic report of the efficacy and safety of quinapril in acute and chronic treatment of patients with congestive heart failure. *Angiology*1989; 40: 396-404.
- 94 Holt P, Najm J, Sowton E. The acute haemodynamic effects of quinapril, a new non-sulfhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients

- with severe congestive cardiac failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 (1): 9-14.
- 95 Sardu G. Treatment of mild-to-moderate congestive heart failure with the angiotensin converting enzyme inhibitor quinapril. *Adv Ther* 1991; 8: 124-32.
- 96 Kromer EP, Elsner D, Riegger GA. Digoxin, converting-enzyme inhibition (quinapril), and the combination in patients with congestive heart failure functional class II and sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 9-14.
- 97 Northridge DB, Rose E, Raftery ED, Lahiri A, Elder A. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 403-9.
- 98 Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin* 1997; 13 : 583-592.
- 99 Gavazzi A, Marioni R, Campana C, Montemartini C. Comparative trial of quinapril versus captopril in mild to moderate congestive heart failure. Quinapril/Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *J Hypertens* 1994 Jul; 12 Suppl. 4: 89-93.
- 100 Acanfora D, Furgi G, Trojano L, Picone C, Iannuzzi GL, Rossi M, Papa A, Rengo C, Rengo F. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am J Ther* 1997; 30; 4 (5-6): 181-8.

- 101 Culy CR, Jarvis B. Quinapril: a further update of its pharmacology and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2002;62(2):339-85.
- 102 Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005;26:778-793.
- 103 ATS STATEMENT: guidelines for the six-minute walking test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:11-117.
- 104 Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg W, Kostis JB, Kohn RM, Guillote M, Greenberg B, Woods PA, Bourassa MG for the SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270:1702-1707.
- 105 Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
- 106 Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-85.
- 107 De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 108 Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

- 109 Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-70.
- 110 Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-32.
- 111 Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-356.
- 112 Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of Disease: Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328
- 113 Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, Christ M, Perruchoud A P. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2007;137:4–12.
- 114 Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-769.
- 115 Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–16.
- 116 Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem* 2001;38:83-93.

-
- 117 Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-585.
- 118 Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical Science* 2005;108:23-36.
- 119 Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:208-214.
- 120 Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scan J Clin Lab Invest* 1999;59 (Suppl 230):132-142.
- 121 Frigerio M, Oliva F, Turazza FM, Bonow RO. Prevention and management of chronic heart failure in management of asymptomatic patients. *Am J Cardiol* 2003;91:4F-9F.
- 122 McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Hermann HC, Steg PG, Due P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel A. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
- 123 Baggish A, Siebert U, Lainchbury J, Cameron R, Anwaruddin S, Chen A, Krauser D, Tung R, Brown D, Richards A. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute

- Heart Failure Score. *Am Heart J* 2006;151:48-54
- 124 Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman P, Holwerda N, Tognoni G, Cohn J 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), 2454-2458.
- 125 Fotuhi P, Hoppe UC, Linde C. Correlation between serial measurements of N-terminal pro brain natriuretic peptide and ambulatory cardiac filling pressures in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 797 – 803.
- 126 Catalotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, Tripepi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisardia F, Belluardo P, Signorelli SS, Heublein DM, Lainchbury JG, Leskinen HK, Bailey KR, Redfield MM, Burnett Jr JC. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-1119.
- 127 Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.

-
- 128 Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1793-800
- 129 Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier F, Solal AC. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.
- 130 Verdiani V, Nozzoli C, Bacci F, Cecchin A, Rutili MS, Paladini S, Olivotto I. Pre-discharge B-type natriuretic peptide predicts early recurrence of decompensated heart failure in patients admitted to a general medical unit. *Eur J Heart Fail* 2005;7:566-71.
- 131 Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide: an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 20: 1799-1807.
- 132 Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Jay N, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
- 133 Brunner-LaRocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath 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;138:654-662.
- 134 Van Veldhuisen DJ, Genthzotz S, Brouwer J, Boomsma F, Netzer T, Manintveld A.J, Pinto YM, Lie KI, Crijns HJGM. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811-1818.
- 135 Rousseau MF, Gurne O, Duprez D ET AL. Beneficial neurohormonal profile os spironolactone in severe congestive heart failure : results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1596-1601.
- 136 Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto , Clopton P, Maisel AS. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment out comes in patients admitted for decompensated heart failure: A pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386–91.
- 137 Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108:2950-2953.
- 138 Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ. 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;138:1126–1132.

- 139 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.
- 140 Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure. The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733-1739.
- 141 Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, Dejongster MJL, van der Dijs FPL, van den Ouweland JMW, Muskiet FAJ. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 11:2052-2058.
- 142 Schou M, Gustafsson F, Kjaer A, Hildebrandt PR. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28:177-182.
- 143 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.
- 144 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.

- 145 Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: Summary evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3132-3137.
- 146 Nussberger J, Fleck E, Bahrmann H, Delius W, Schultheiss HP, Brunner HR. Dose-related effects of ACE inhibition in man: quinapril in patients with moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl D):113–122.
- 147 MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJV. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case-fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-1131
- 148 Dzau VJ: Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70(Suppl C): 4-11.
- 149 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-274.
- 150 Guimarães GV, Bellotti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi E. Pode o teste ergoespirométrico de caminhada de seis minutos ser representativo das atividades habituais de pacientes com ins. cardíaca? *Arq Bras Cardiol* 2002;78:557-60.
- 151 Rubim VSM, Drumond Neto C, Romeo JLM, Montera MW. Valor prognóstico do teste de caminhada de seis minutos na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:120-125.

- 152 Riegger GA. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *Eur Heart J*1991;12:705-11.
- 153 Squire IB. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure: clinical trials and clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther*2002;16:67-74.
- 154 Knapp LE, Frank GJ, McLain R, Riegger MM, Posvar E, Singer R. The safety and tolerability of quinapril. *J Cardiovasc Pharmacol*1990;15(Suppl 2): 47-55.
- 155 Flack JM, Yunis C, Preisser J, Holmes CB, Mensah G, McLean B, Saunders E. The Rapidity of Drug Dose Escalation Influences Blood Pressure Response and Adverse Effects Burden in Patients With Hypertension: The Quinapril Titration Interval Management Evaluation (ATIME) Study. *Arch Intern Med*2000;160:1842-1847.
- 156 Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril In the elderly hypertensive patient. *Am Heart J*1992;123:1426-32.
- 157 Frank GJ, Knapp LE, Olson SC. Overview of quinapril, a new ACE inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol*1990;15(Suppl 2):S14-23.
- 158 Visser LE, Stricker BH, van der Velden J. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol*1995;48:851-857.