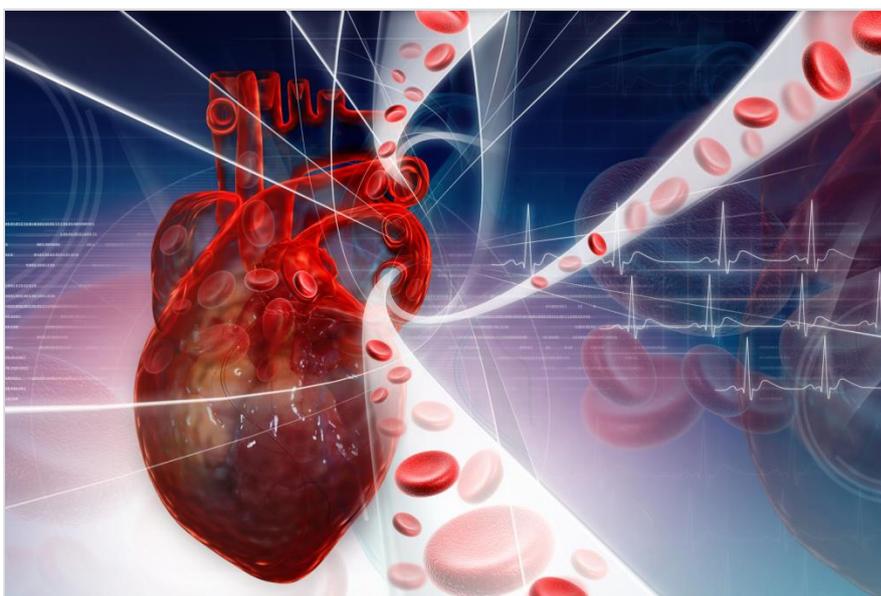


Disponibilizado por:



# Insuficiência Cardíaca *Therapy Review*

O tratamento adicional com o candesartan à terapia padrão promove melhora da função cardíaca, *status* clínico e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>3</sup>.



Diversas opções de terapia farmacológica são indicadas para reduzir os sinais e sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC)<sup>1,6-15</sup>.

Confira as propostas terapêuticas que são partes integrantes e indispensáveis do controle da IC e consistem na adoção de medidas que preservem e melhorem a capacidade funcional do coração<sup>1,6-15</sup>.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complicação comum em pacientes com doença cardiovascular e uma síndrome clínica com incontestável impacto pelas elevadas taxas de mortalidade e morbidade a que está associada. A IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular. A principal etiologia da IC no Brasil é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país, encontram-se formas de IC associadas à doença de chagas, endomiocardiofibrose e a cardiopatia valvar reumática crônica<sup>1,2</sup>.

### Estudo de coorte compara a hipótese sobre a utilização do losartan *versus* candesartan no aumento da mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca<sup>3</sup>.

Neste estudo, pacientes com idade acima de 45 anos com primeiro episódio de internação por insuficiência cardíaca no período 1998-2008 foram identificados a partir do registro *Danish National Patient Registry*. Foram obtidas informações sócio-demográficas, prescrições, e possíveis fatores de confusão. Pacientes sem tratamento com bloqueadores dos receptores da angiotensina II e que iniciaram uso de losartan ou candesartan nesta primeira internação foram selecionados para inclusão nessa coorte. Foi utilizada regressão proporcional de Cox para comparar o risco de todas as causas de mortalidade em usuários de losartan e candesartan.

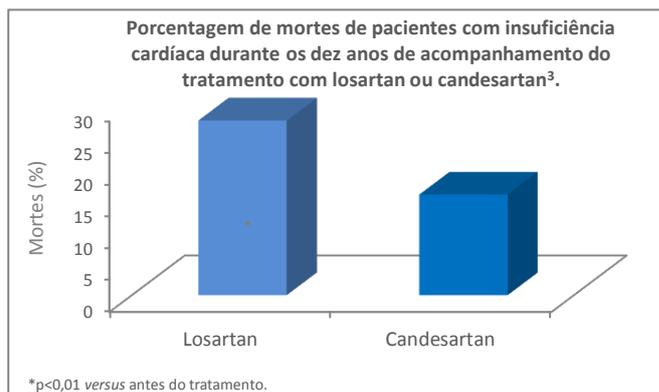
Diferentes doses de losartan (12,5mg, 50mg e 100mg/dia) ou baixas doses de candesartan (4 e 8mg/dia).

X

Altas doses de candesartan (16 e 32mg/dia)

#### Resultados:

- Entre 4397 usuários de losartan, houve 1.212 mortes durante os dez anos de acompanhamento quando comparado às 330 mortes entre os 2082 usuários de candesartan;
- Em geral, quando comparado ao tratamento com o candesartan, a utilização do losartan não foi associada ao aumento da mortalidade por causas gerais ou mortalidade associada a riscos cardiovasculares;
- Porém, doses baixas (12,5mg/dia) e médias (50mg) de losartan foram associadas ao maior risco de mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca quando comparado aos tratamentos com altas doses de candesartan (16-32mg/dia);
- Além disso, doses mais baixas de candesartan (4mg) também foram associadas à maior mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca quando comparadas às doses mais elevadas;
- **Não foi observado aumento do risco de morte por causas gerais ou associadas aos riscos cardiovasculares durante os dez anos de acompanhamento nos pacientes tratados com altas doses de losartan (100mg/dia) ou candesartan (16-32mg/dia).**



**Em pacientes com insuficiência cardíaca, o uso de losartan comparado ao candesartan, quando utilizados em altas doses, não foi associado com maior risco de morte. Baixas doses destes estão associadas ao aumento da mortalidade quando comparadas às altas doses de candesartan<sup>3</sup>.**

Outro estudo demonstrou que o tratamento adicional com o candesartan à terapia padrão com inibidores da ECA promove melhora da função cardíaca, *status* clínico e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. Porém, estes pacientes devem ser monitorados quanto à frequência cardíaca, potássio sérico e função renal<sup>4</sup>.



Review de tratamento para Insuficiência Cardíaca<sup>1,6-15</sup>.

O propósito do tratamento (farmacológico e não farmacológico) é a diminuição dos sinais e sintomas, melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida do paciente. O tratamento farmacológico é selecionado de acordo com a condição clínica e deve melhorar os sintomas e aumentar a sobrevida<sup>1</sup>. Diferentes fármacos (inibidores da enzima conversora da angiotensina II, bloqueadores de receptores de angiotensina, betabloqueadores adrenérgicos e digoxina) são utilizados e em alguns casos em associação para aumentar a efetividade e reduzir o risco de reação adversa a medicamentos. Alguns medicamentos ainda utilizados no tratamento de IC para melhora dos sintomas não aumentam a sobrevida: digitálicos e diuréticos. Vasodilatadores (particularmente inibidores da enzima conversora da angiotensina) e betabloqueadores adrenérgicos mostraram ser capazes de aumentar a sobrevida em diversos ensaios clínicos. A espironolactona, administrada em pacientes graves já em uso de outros tratamentos, reduz a mortalidade, mas aumenta o risco de hiperpotassemia<sup>1,5</sup>.

## DIURÉTICOS

Ativo	Concentração de Uso e Posologia	Comentários
<b>Espironolactona</b> (antagonista de aldosterona) <sup>1,6,7</sup>	Dose inicial: 12,5 a 25 mg. Faixa de dose: 25-200mg/dia. (máx. 400mg/dia).	A espironolactona é usada geralmente em associação com medicamentos espoliadores de potássio, contrapondo-se a essa ação. Diferente dos outros diuréticos, a espironolactona diminui a mortalidade e deve ser usada em pacientes com IC classe funcional III/IV com potássio sérico inferior a 5 mEq/L.
<b>Furosemida</b> <sup>8</sup>	Faixa de dose 20-40mg/dia.	Utilizada tanto na IC aguda quanto na IC crônica. Em ambos os casos deve se começar com doses menores e ir aumentando-as conforme necessário para obter a diurese requerida.
<b>Hidroclorotiazida</b> <sup>1,9</sup>	Edema: 25-100mg/dia em dose única ou dividida. Hipertensão: 12,5mg e titulação até chegar a dose ideal.	Tem ação natriúrica modesta em relação à furosemida, devendo ser utilizada em paciente com IC classe funcional II e filtração glomerular a 30mL/min.
<b>Clortalidona</b> <sup>8,10</sup>	Dose inicial: 12,5 a 25mg/dia. Dose máxima: 100mg/dia.	É um agente anti-hipertensivo e diurético que aumenta a excreção de sódio e cloreto. Embora estruturalmente diferente de diuréticos de tiazida, a clortalidona parece produzir o seu efeito diurético de uma forma semelhante e com um efeito máximo também semelhante.
<b>Indapamida</b> <sup>8,11</sup>	Dose inicial: 2,5mg uma vez/dia. Dose máxima: 5mg/dia.	O efeito diurético da indapamida é o de inibir a reabsorção de água e eletrólitos, principalmente como resultado da ação sobre o segmento cortical de diluição do túbulo distal.

Nota: A refratariedade aos diuréticos pode representar não adesão do paciente ao tratamento, um efeito direto no rim com o uso do diurético, ou progressão da causa basal da disfunção cardíaca<sup>6</sup>.

Nota 2: A importância desses agentes é decorrente do papel central dos rins como órgão-alvo para muitas das alterações hemodinâmicas, hormonais e do sistema nervoso autônomo que ocorrem em resposta à piora do miocárdio<sup>12</sup>.

## BETABLOQUEADORES

Ativo	Concentração de Uso e Posologia	Comentários
<b>Carvedilol</b> <sup>1,6</sup>	Dose inicial: 3,125mg duas vezes/dia. Dose alvo: 25 mg duas vezes/dia.	É um bloqueador de receptores alfa e beta adrenérgicos podendo ser usado nas classes funcionais II/III/IV da IC, em conjunto com IECA, digoxina e diuréticos, e pode ainda ser usado como monoterapia. Em associação ou não, a dose inicial deve ser a menor possível.
<b>Propranolol</b> <sup>13,14</sup>	Dose usual: 30mg/dia. Dose pediátrica: 0.5 a 1 mg/kg/dia via oral divididos em 3 doses.	Efetivo quando em combinação com inibidores da ECA e diuréticos. Para crianças pode-se ajustar a dose até 2 a 3 mg/kg/dia via oral em três administrações diárias.

Nota: Uso de betabloqueadores em crianças: enquanto os dois estudos menores mostraram melhora da insuficiência cardíaca com betabloqueadores, o ensaio com 161 participantes não mostraram efeito significativo sobre o placebo. Nenhum dos estudos relatou qualquer efeito grave em relação aos betabloqueadores. Não há dados suficientes para recomendar ou desencorajar o uso de betabloqueadores em crianças com insuficiência cardíaca congestiva. Novos estudos são necessários para estabelecer diretrizes para a terapia<sup>15</sup>.

## INIBIDORES DA ECA

Ativo	Concentração de Uso e Posologia	Comentários
<b>Captopril</b> <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 6,25mg três vezes/dia. Dose máxima: 50mg três vezes/dia.	Prescrever para todos os pacientes com sintomas atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a menos que contraindicado ou não tolerado.
<b>Enalapril</b> <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 2,5mg duas vezes/dia. Dose máxima: 10mg duas vezes/dia.	A terapia com inibidores da ECA deve ser iniciada com doses baixas e, se for bem tolerada, a dose deve ser aumentada gradualmente, avaliando níveis séricos de potássio e função renal após 1 a 2 semanas e regularmente depois disso. Diuréticos adequados devem ser assegurados antes e durante a terapia com inibidor da ECA, pois a retenção de líquidos reduz os efeitos terapêuticos.
<b>Lisinopril</b> <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 2,5-5mg/dia. Dose máxima: 20mg/dia.	
<b>Ramipril</b> <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 1,25-2,5mg/dia. Dose máxima: 10mg/dia.	A resposta clínica aos inibidores da ECA pode levar várias semanas ou meses. A terapia deve ser continuada, mesmo se não for observada melhora sintomática, porque em longo prazo, o tratamento ainda pode reduzir o risco de hospitalização e morte.

Nota: O uso de inibidores da ECA em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) parece estar associado à redução na mortalidade cardiovascular e hospitalização, e deve ser especialmente considerada em pacientes com doença aterosclerótica sintomática cardiovascular ou diabetes e fator de risco cardiovascular adicional. Inibidores da ECA também são recomendados para todos os pacientes após um infarto do miocárdio (IM), independentemente do seu estatuto FEVE<sup>5</sup>.



Cont. - Review de tratamento para Insuficiência Cardíaca<sup>1,6-15</sup>.

## ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Ativo	Concentração de Uso e Posologia	Comentários
Losartana <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 12,5-25mg/dia. Dose máxima: 150mg/dia <sup>3</sup> .	Prescrever um bloqueador do receptor de angiotensina II para todos os pacientes com sintomas atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca e diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo, que são <b>intolerantes de inibidores da ECA</b> por outros motivos que hiperpotassemia ou insuficiência renal (ou seja, tosse, angioedema entre outros).  A terapêutica deve ser iniciada com dose baixa, e a dose geralmente deve ser duplicada sequencialmente ao longo do tempo. Betabloqueadores podem ser iniciados antes da dose alvo completa do ARA II seja alcançada. Tal como acontece com os inibidores da ECA, pressão arterial (incluindo alterações posturais), potássio sérico e função renal devem ser avaliadas dentro de 1 a 2 semanas iniciais e depois regularmente, especialmente após as alterações de dose.
Candesartana <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 4-8mg/dia. Dose máxima: 32mg/dia <sup>3</sup> .	
Valsartana <sup>6,8</sup>	Dose inicial: 40mg duas vezes/dia. Dose máxima: 160mg duas vezes/dia <sup>3</sup> .	

Nota: O uso rotineiro da combinação de antagonistas de receptor de angiotensina, inibidores da ECA e antagonistas da aldosterona deve ser evitada em pacientes com IC. Não há dados que indiquem uma melhora dos resultados clínicos com esta combinação, e os riscos de disfunção renal e hipercalemia são aumentados<sup>8</sup>.

## DIGITÁLICOS

Ativo	Concentração de Uso e Posologia	Comentários
Digoxina <sup>1,6,8</sup>	A dose inicial e de manutenção da digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca é menor do que a utilizada tradicionalmente.  Dose inicial: 0,125mg/dia. Dose de manutenção: 0,25mg/dia.  Doses maiores com o objetivo do controle do ritmo cardíaco não são recomendadas.	A digoxina tem efeito inotrópico positivo por meio da inibição da enzima sódio-potássio ATPase que fornece energia para a bomba de sódio, além disso, aumenta o tônus parassimpático, diminui a frequência sinusal, prolonga a condução atrioventricular e melhora a perfusão renal (favorece excreção de sódio e água).  Atualmente têm <b>*uso restrito na IC aguda</b> acompanhada de fibrilação atrial e com fração de ejeção inferior a 45%, pois, como os diuréticos, aliviam os sintomas e reduzem internação, mas não aumentam a sobrevida. Outro fator restritivo ao uso da digoxina é a necessidade de monitoria sérica do fármaco e de potássio, em razão de estreita margem terapêutica e risco de cardiotoxicidade.

Nota: A dose ideal está relacionada a um nível de digoxina sérica de 0,5 a 1 nanograma/mL, e a toxicidade da digoxina geralmente é observada com níveis séricos acima de 2 nanogramas/mL. A toxicidade também aparece devido à hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo. O nível sérico de digoxina deve ser avaliado no mínimo 6 horas após a administração da dose<sup>8</sup>.

## Diversas opções de terapia farmacológica são indicadas para reduzir os sinais e sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do pacientes com insuficiência cardíaca<sup>1,6-15</sup>.

## Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE ESPIRONOLACTONA<sup>6,7</sup>

Espironolactona	Dose inicial: 12,5-25mg Faixa de dose: 25-200mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula ao dia. Dose máxima de 400mg/dia.

CÁPSULAS DE HIDROCLOROTIAZIDA<sup>9</sup>

Hidroclorotiazida	Edema: 25-100mg Hipertensão: 12,5mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Edema: Administrar uma unidade ao dia.

Hipertensão: Administrar uma unidade ao dia. Titular até chegar a dose ideal.

CÁPSULAS DE INDAPAMIDA<sup>8,11</sup>

Indapamida	25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade ao dia. Dose máxima de 5mg/dia.

CÁPSULA DE FUROSEMIDA<sup>8</sup>

Furosemida	20-40mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade ao dia.

CÁPSULAS DE CLORTALIDONA<sup>8</sup>

Clortalidona	12,5-25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade ao dia. Dose máxima de 100mg/dia.

CÁPSULAS DE CARVEDILOL<sup>6</sup>

Carvedilol	3,125-25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade, duas vezes ao dia. \*A dose do carvedilol deve ser titulada, iniciando com a dosagem de 3,125mg, depois 6,25mg, 12,5mg e 25mg/duas vezes ao dia a cada 3 a 5 dias, caso a dose anterior tenha sido bem tolerada

CÁPSULA DE PROPRANOLOL<sup>14</sup>

Propranolol	30mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade ao dia.



CÁPSULAS INIBIDORES DA ECA<sup>6</sup>

Captopril	6,25-50mg
Enalapril	2,5-10mg
Lisinopril	2,5-20mg
Ramipril	1,25-10mg
Excipientes qsp	Uma unidade

Cápsulas captopril: Administrar uma unidade, três vezes ao dia ou;  
 Cápsulas enalapril: Administrar uma unidade, três vezes ao dia ou;  
 Cápsulas lisinopril: Administrar uma unidade ao dia ou ;  
 Cápsulas ramipril: Administrar uma unidade ao dia.

CÁPSULAS INIBIDORES DA ECA<sup>4</sup>

Captopril	50mg
Enalapril	10mg
Lisinopril	10mg
Ramipril	5mg
Excipientes qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula ao dia. Definir um dos inibidores da ECA, de acordo com cada paciente.

CÁPSULA DE LOSARTANA<sup>6</sup>

Losartana	12,5-25mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade ao dia. Dose máxima 150mg/dia.

CÁPSULA DE VALSARTANA<sup>6</sup>

Valsartana	40mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma unidade, duas vezes ao dia. Dose máxima 160mg, duas vezes ao dia.

## Literatura Consultada

Pesquisado em Junho de 2015.

- Silva MT. Medicamentos usados na insuficiência cardíaca. In: Medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular e renal. Formulário Terapêutico Nacional. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS. pág. 243-245.
- Seixas-Cambão M, Moreira AFL. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crônica. Artigo de Revisão. Rev Port Cardiol 2009; 28 (4):439-471.
- Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure. JAMA. 2012 Apr 11;307(14):1506-12.
- Mitrovic V, Appel KF, Proskynitopoulos N, Dereli S, Hamm CW. Effects of candesartan cilexetil "add-on" treatment in congestive heart failure outpatients in daily practice. Clin Res Cardiol. 2009 Jun;98(6):379-89.
- Fuchs FD, Wannmacher I, Ferreira, M. B. C. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WHW, Teerlink JR, Walsh MN. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2010;16:475e539.
- Spironolactone –Drugpoint®. MICROMEDEX®. Truven Health Analytics INC. Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
- Heart failure, acute and chronic – Diseasedex™ - MICROMEDEX®. Truven Health Analytics INC. Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
- Hidroclorothiazide – Drugpoint®. MICROMEDEX®. Truven Health Analytics INC. Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
- Chlorthalidone – Drugpoint®. MICROMEDEX®. Truven Health Analytics INC . Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
- Indapamide - Drugpoint®. MICROMEDEX®. Truven Health Analytics INC. Micromedex Healthcare Series. Ann Arbor, MI, USA 2013.
- Tratamento Farmacológico da insuficiência cardíaca In: Goodman, Louis Sanford; Gilman, Alfred; Brunton, Laurence L. Goodman & Gilman's Bases Farmacológicas da Terapêutica. Ed. 9. Nova York: McGraw Hill, 1999.
- Aronow WS, Ahn C, & Kronzon I: Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction greater than or equal to 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1997; 80:207-209.
- Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R, et al: Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. Congestive heart failure in infants treated with propanol. Int J Cardiol 2001; 79(2-3):167-173.
- Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Läer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD007037.

