Espironolactona no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva – freqüência de sua utilização em hospital universitário de Caxias do Sul

Spironolactone in therapeutic management of congestive heart failure – pattern of use in a university hospital in southern Brazil

MAURO SÉRGIO BELLÓ BERTELLI – Professor da Disciplina de Farmacologia Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
CRISTIANO DETONI – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
DALTON PITTOL BRESCIANI – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
ELIAS KURY MOESCH – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
FELIPE KÖCHE – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
LEONARDO WEISSHEIMER – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
MICHEL GIOVANI VIGO – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
RODOLFO KÖCHE – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
VINÍCIUS CHISSINI PAGANELLA – Acadêmico do 7º Semestre do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

Trabalho realizado na disciplina de Farmacologia Médica, Departamento de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade de Caxias do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Vinícius Chissini Paganella
Rua Borges de Medeiros, 155
95200-000 – Vacaria – RS
Fone (54)232-1531 ou (54)214-5026

SINOPSE

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) constitui síndrome que acompanha a história natural da imensa maioria das cardiopatias e representa uma das causas mais freqüentes de incapacidade e morte na prática clínica de países industrializados.

Recentes estudos comprovaram a eficácia da espironolactona no tratamento de pacientes portadores de ICC, reduzindo significativamente sua morbidade e mortalidade.

Visando a avaliar a adequada utilização deste fármaco, foi realizado estudo retrospectivo envolvendo 63 prontuários de pacientes internados no Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul (HG-UCS), com diagnóstico de ICC à admissão, no período de março de 1998 a junho de 1999. Dos pacientes analisados, 14 (22,22%) fizeram uso de espironolactona associada a terapia convencional da ICC. Os 49 (77,78%) pacientes restantes utilizaram somente terapia baseada em inibidores da enzima de conversão (ECA), diuréticos e glicosídeos cardíacos.

Conclui-se que, frente aos benefícios apontados pela literatura médica corrente, a espironolactona vem sendo subutilizada no serviço analisado.

UNITERMOS: Insuficiência Cardíaca, Diuréticos, Vigilância Farmacológica.

ABSTRACT

Congestive heart failure (CHF) is one of the most common causes of death and morbidity on developed countries and represents a syndrome often observed in medical practice. Recently, major controlled studies had proved that spironolactone, an aldosterone antagonist diuretic, promote substancial reduction on morbidity and death of patients suffering of CHF.

In order to observe the rational use of spironolactone in a University Hospital in Southern Brazil, a retrospective study analysing patient's chart data of 69 patients admitted during the period from march 1998 to june, 1999. A total of 14 patients (22,22%) used spironolactone associated with standard treatment of CHF. The others 49 patients (77,78%) were treated with conventional therapy, in most cases envolving another diuretics, vasodilators and digitalis.

The authors conclude that, in face of the benefical effects obtained with this drug in such patients, a higher frequency of use should be expected.

KEY WORDS: *Heart Failure, Diuretics, Drug Surveillance.*

INTRODUÇÃO

A ICC representa uma das causas mais comuns de morte e incapacidade nos países industrializados, sendo síndrome comumente encontrada na prática clínica (1).

A despeito dos importantes avanços no tratamento farmacológico, a ICC representa, ainda hoje, uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50% em 5 anos após sua instalação (4).

Segundo BRAUNWALD (5) e AUMONT (6), o tratamento clássico baseia-se em associação de um diurético tiazídico ou de alça, um vasodilatador (normalmente um inibidor da ECA) e um glicosídeo cardíaco. Em relação a este último, SARTER e MARCHLINSKI consideram somente de utilidade em pacientes com disfunção ventricular sistólica predominante ou quando associada a arritmias supraventriculares como fibrilação atrial e *flutter* (7).

PITT e colaboradores (3) demonstraram que a espironolactona associada ao tratamento convencional diminui substancialmente a morbidade e mortalidade de pacientes com ICC classes III e IV, de acordo com os critérios da *New York Heart Association*

(NYHA). Em seu trabalho original foi observada uma redução de 30% de mortalidade, tanto pela progressão da ICC quanto em relação à ocorrência de morte súbita. Houve também uma redução de 35% na freqüência de hospitalizações destes pacientes. O estudo envolveu um total de 1.663 pacientes, com fração de ejeção inferior a 35%.

A espironolactona é um antagonista competitivo da aldosterona, atuando na porção final do túbulo contornado distal e ao nível do túbulo coletor renal. Sua absorção intestinal é da ordem de 60 a 70%, sofre extenso metabolismo de primeira passagem, mas apresenta recirculação êntero-hepática. Liga-se muito a proteínas plasmáticas e possui uma curta meia-vida (cerca de 1,4 horas). Até então os usos terapêuticos desta droga limitavam-se ao tratamento dos estados edematosos crônicos e o hiperaldosteronismo primário (8).

As bases fisiopatogênicas para a ação benéfica da espironolactona em pacientes portadoras de ICC classes III e IV da NYHA ainda é especulativa:

Para STRUTHERS e colaboradores (9,10), o aumento dos níveis séricos de aldosterona induzido pelo antagonismo da espironolactona promoveria natriurese, hipermagnesemia e hipercalemia relativas, aumento da noradrenalina em fibras miocárdicas e conseqüente redução da incidência de arritmias ventriculares e prevenção de fibrose miocárdica.

BARR (11) e MACFAYDEN (12) e seus colaboradores atribuem seu efeito ao contrapor-se a redução dos níveis séricos de aldosterona induzida pelo uso dos inibidores da ECA. Também provaram que as funções sistólica e diastólica ventricular esquerda permanecem inalteradas com a adição da espironolactona ao esquema terapêutico convencional.

CSERHALMI e colaboradores (13) não lograram evidenciar aumento de uréia, creatinina ou potássio sérico substanciais em pacientes com ICC em uso de espironolactona, não a relacionando, portanto, a eventual piora da função renal nestes pacientes. JACKSON e colaboradores (8) sugerem que possa ocorrer hiperpotassemia potencialmente fatal em alguns pacientes e os para-efeitos endócrinos relacionados ao uso crônico da espironolactona, como ginecomastia, impotência, redução da libido, hirsutismo, alterações da voz e irregularidades menstruais limitaria o seu uso.

KINUGAWA e colaboradores (14), no entanto, relacionam os efeitos da espironolactona a ativação neuro-hormonal por esta induzida.

Em editorial, WEBER (15) afirma que, baseado na evidência atual, é imperiosa a adição da espironolactona ao esquema terapêutico de pacientes portadores de ICC grave.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo conduzido foi retrospectivo, baseando-se nos dados coletados através da análise de prontuários de pacientes internados com diagnóstico de ICC no serviço de clínica médica do HG-UCS durante os meses de março de 1998 a junho do ano de 1999.

Convencionou-se como terapêutica convencional o uso de qualquer diurético além da espironolactona, qualquer inibidor da ECA e o uso eventual de glicosídeos cardíacos.

Considerou-se como tratamento com espironolactona o seu uso em pacientes portadores de ICC independente dos demais fármacos associados.

A gravidade da ICC, foi comprovada pela classificação da NYHA constante na história colhida à admissão do paciente e, na falta desta, pela evidência de fração de ejeção inferior a 35% naqueles pacientes submetidos à ecocardiografia. Prontuários que não identificassem uma das duas condições foram excluídos para fins de estudo. A etiologia da ICC não foi considerada como fator de estudo, devido à dificuldade no resgate desta informação na maioria dos prontuários analisados.

A seleção do total de prontuários a serem analisados foi realizada pelo sistema de informática do HG-UCS, pesquisando-se os códigos internacionais de doenças (CID) relacionados a ICC (I50) declarados à admissão dos pacientes ao hospital.

Os dados relativos a identificação dos pacientes entre os grupos (tratamento convencional X espironolactona) no tocante a idade foram comparados por análise de variância (ANOVA) de uma via.

RESULTADOS

Dos 63 pacientes analisados, 53,97% pertenciam ao sexo feminino e 46,03% ao sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 61,7 anos, sendo em sua maioria de origem caucasiana. Somente 9,53% dos pacientes possuíam outras raças. A comparação por ANOVA não logrou apresentar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$).

Dos 63 pacientes analisados somente 14 (representando 22,22% da amostra) apresentavam uso da espironolactona. Em relação aos glicosídeos cardíacos, 50 pacientes (79,36%) apresentavam seu uso. O uso de antagonistas da ECA foi observado em 57 pacientes (90,46%), exclusivamente o captopril (utilizado em 51 pacientes) e o enalapril (usado por 6 pacientes).

As associações terapêuticas nos pacientes analisados encontram-se assinaladas no quadro a seguir:

Quadro 1 – Identificação das associações de fármacos observadas nos pacientes alocados no estudo

Fármacos utilizados	n	%
Digoxina + Inibidor ECA + Diurético	30	47,62
Digoxina + Inibidor ECA + Diurético + Espironolactona	14	22,22
Outras*	23	30,15
Total	**63**	**100**

* Outras associações: vasodilatador + diurético / vasodilatador + digitálico / digitálico + diurético / uso isolado dos mesmos.

A dose de espironolactona utilizada variou de 25 a 100mg. Os demais diuréticos foram os fármacos mais largamente utilizados, presentes em 92,06% das prescrições, em sua maioria utilizando furosemide (53 pacientes). A hidroclorotiazida foi utilizada isoladamente em 5 pacientes. Glicosídeos cardíacos foram utilizados em 50 pacientes (79,36% dos casos), representados exclusivamente pela digoxina em 47 pacientes, eventualmente associada ao lanatosídeo C em 3 pacientes.

DISCUSSÃO

A observação de uso restrito da espironolactona a somente 22% dos pacientes encontra-se em desacordo com os benefícios prováveis de seu uso em pacientes portadores de ICC classes III e IV da NYHA. A dose preconizada é de 25mg diários (15).

Cumpre salientar que não foram encontrados na literatura nacional estudos semelhantes de vigilância farmacológica que pudessem servir de comparação.

As associações dos demais fármacos, especialmente diuréticos e inibidores da ECA, encontra respaldo na literatura (5), no entanto, a alta taxa de prescrição de digitálicos pode não ser adequada (7). Infelizmente, não foi possível o resgate da informação acerca da freqüência de pacientes que não apresentavam ritmo cardíaco sinusal à admissão no hospital, fato que justificaria a prescrição do digitálico.

CONCLUSÃO

Considerando-se os benefícios constatados com o acréscimo de espironolactona à terapêutica de pacientes portadores de ICC grave infere-se que a freqüência de sua utilização em pacientes internados no HG-UCS não seja adequada. Além disso, a freqüência de uso de digitálicos parece ser por demais elevada, sugerindo que um processo de reavaliação do tratamento da ICC deva ser realizado no serviço analisado.

Possíveis viezes de aferição e seleção são passíveis de terem ocorrido no presente estudo, dado seu delineamento experimental basear-se em análise retrospectiva de prontuários médicos. Apesar disso, os dados levantados sugerem que programas de vigilância farmacológica devam ser implantados sistematicamente e, uma vez detectadas discrepâncias entre as condutas terapêuticas baseadas em evidência e as condutas realmente praticadas, sejam realizados programas de atualização terapêutica envolvendo os serviços pertinentes.

O fato do período em que a coleta de dados foi realizada ser superponível ao período em que a evidência dos efeitos da espironolactona foram amplamente debatidos na literatura médica pode também ter contribuído para os resultados. No entanto, os artigos iniciais sugerindo tal efeito foram publicados a partir do ano de 1995 (4, 6, 10, 11, 12, 17, 18) e dever-se-ia supor que um serviço acadêmico apresentasse alto índice de atualização. Cumpre salientar, entretanto, que o trabalho clássico de PITT e colaboradores (3), que, pela extensa casuística representou a confirmação das observações realizadas pelos autores que o precederam, tenha sido publicado somente no ano de 1999.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HALAWA B. Pharmacologic treatment of chronic congestive heart failure. Przegl Lek 1996; 55(3):119-123.
2. FREDERICK JS. O coração. In: ROBBINS SL, et al. Patologia Estrutural e Funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996;459-460.
3. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ et al. The effect of spironolactone on morbility and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709-717.
4. BRILLA CG, SCHENCKING M, SCHEER C, RUPP H. Spironolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? Schweiz Rundsch Med Prax 1997; 86(14):566-574.
5. BRAUNWALD E. Insuficiência cardíaca. In: FAUCI AS, BRAUNWALD E, KOURT J et al. Harrison Tratado de Medicina Interna. 14ª ed. México: McGraw Hill, 1998;1375-1386.
6. AUMONT MC, AGNOLA D, JULIARD JM, KARRILLON G. Classic treatment of chronic heart insufficiency. What if new! Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88(4):599-602.
7. SARTER BH, MARCHLINSKI FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1992; 69:71-81.
8. JACKSON EK. Diuréticos. In: HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB, RUDDON RW, GILMAN AG. Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9ª ed. México: McGraw Hill, 1996;517-518.
9. STRUTHERS AD. Aldosterone scape during angiotensin -converting enzyme inhibitor tjerapy in chronic heart failure. Journal Card Fail 1996; 2(1):47-54.
10. STRUTHERS AD. Aldosterone scape during angiotensin -converting enzyme inhibitor tjerapy in chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16 Suppl N:103-106.
11. BARR CS, LANG CC, HANSON J, ARNOTT M, KENNEDY N, STRUTHERS AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin -converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76(17):1259-1265.
12. MACFAYDEN RJ, BARR CS, STRUTHERS AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. Cardiovasc Res 1997; 35(1):30-34.
13. CSERHALMI L. Effect of combined captopril-spironolactone therapy of cardiac insufficiency on kidney function and serum electrolyte values. Orv Hetil 1998; 139(2)63-66.
14. KINUGAWA T, OGINO K, KATO M et al. Effects of spironolactone on exercice capacity and neurohormonal factors in patients with heart failure treated with loop diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitor. Gen Pharmacol 1998; 31(1):93-99.
15. WEBER KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. New Engl Journal of Med 1999; 341-10.
16. BERQUÓ ES, SOUZA JM, GOTLIEB S. Bioestatística. São Paulo: E.P.U., 1981.
17. BÖHM M. In the age of ACE inhibitors are there still indications for espironolactone in heart failure! Internist (Berl) 1995; 36(2):179-180.
18. RALES. Effectiveness of spironolactone added to na angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1996; 78(8):902-907.