

## MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA APÓS O ESTUDO THE AFRICAN-AMERICAN HEART FAILURE TRIAL (A-HeFT): INDIVÍDUOS DE RAÇA NEGRA ESTÃO EM VANTAGEM? LIMITE DA ERA NEURO-HORMONAL?

\*Antonio Carlos Pereira Barretto

\*\* Altamiro Reis Costa

\*Prof. Associado da USP, Vice-Coordenador da Divisão de Clínica do InCor e

Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do InCor.

\*\*Cardiologista / Intensivista do Instituto de Cardiologia do RS.

Responsável pelos Ambulatórios de Insuficiência Cardíaca do IC.

Endereço para Correspondência:

costa.altamiro@bol.com.br

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) vem sendo aperfeiçoado de modo progressivo e está sofrendo, com isto, inúmeras modificações com o passar dos anos. O tratamento moderno, fundamentado nos ensaios clínicos, documentou, de maneira irrefutável, a importância da politerapia para que se obtenha o resultado melhor (1). A maioria dos ensaios terapêuticos tem como desenho comparar o impacto de um novo esquema de tratamento com o melhor esquema medicamentoso até então. Em geral, nos estudos com pacientes com insuficiência cardíaca, o novo esquema tem sido constituído pela adição de um novo fármaco ao tratamento convencional de eficácia comprovada. Assim, passamos do tratamento com digital e diurético para digital, diurético e inibidor da enzima conversora (IECA), sendo depois adicionado o betabloqueador e o bloqueador da aldosterona (1). Neste início do século XXI, discute-se a adição do bloqueador do receptor AT 1 da angiotensina II (BRA), efetivo esquema com múltiplas drogas (2).

No momento atual, as evidências indicam que o bloqueio neuro-hormonal obtido com a prescrição de diferentes bloqueadores é a melhor forma de tratar a IC, por reduzir de maneira eficaz a morbimortalidade (1). Avançamos muito no entendimento da fisiopatologia e no tratamento da insuficiência cardíaca, entretanto, ainda estamos longe de ter equacionado em definitivo seu melhor tratamento, porque, apesar de a politerapia ter reduzido de modo importante a morbimortalidade da doença, ela ainda continua elevada nas formas avançadas. E ainda mais, crescem as evidências de que a resposta ao tratamento não é homogênea, parecendo diferir conforme a etnia, sexo e, em especial, quanto às características genéticas dos indivíduos.

A influência da etnia foi tema do estudo *The African-American Heart Failure Trial* (A-HeFT) (3). Este estudo randomizou 1.050 pacientes, homens e mulheres em classe funcional III-IV, da NYHA, com reduzida função do ventrículo esquerdo, que foram classificados como "Afro-Americanos" (*African-American*), para receberem uma dose fixa da combinação hidralazina e dinitrato de isossorbida (HDI) ou placebo. Ocorreu aumento de 43% na sobrevida, redução de risco de hospitalização de 33% e expressiva melhora da qualidade de vida no grupo randomizado para receber HDI. O estudo A-HeFT procurou verificar se realmente os pacientes de raça negra eram responsivos ao tratamento que associa hidralazina e dinitrato de

isossorbida (HDI). Isto ocorreu tendo como base para o estudo o resultado do estudo V-HeFT II, que havia mostrado, em análise de subgrupo, que os pacientes da raça negra apresentaram redução de mortalidade com a prescrição de HDI e que não tiveram esta redução com a prescrição do inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) (4). O inverso foi observado com pacientes de raça branca, que não responderam a contento à associação de HDI e apresentaram redução de mortalidade com o IECA (4).

Consideramos que a resposta do estudo A-HeFT foi parcial, pois, neste estudo, a HDI foi adicionada ao melhor esquema terapêutico do momento, que incluía IECA, betabloqueador e a espironolactona (3). O tema documentou que os pacientes que se identificaram como de raça negra que tiveram a adição de HDI ao esquema convencional, ob, tiveram redução de mortalidade em relação aos tratados somente com o esquema convencional (IECA, betabloqueador e espironolactona). Praticamente todos os pacientes estavam ou em uso do IECA (69,5%) ou dos BRA (17%), perfazendo um total de 96,5% dos pacientes com medicamentos que bloqueiam o sistema renina angiotensina (3). O betabloqueador foi prescrito para 74% dos pacientes e a espironolactona para 40% deles, igualmente entre os dois grupos (3). Desta forma o estudo A-HeFT documentou que a adição de HDI ao tratamento convencional, que incluía IECA, betabloqueador e espironolactona é eficaz nos pacientes de raça negra.

Porém, o estudo A-HeFT não respondeu à pergunta se HDI seria superior ao IECA no tratamento da IC nos pacientes de raça negra, como sugerido pelo estudo V-HeFT II (4). Continuamos não sabendo se o tratamento com HDI sem um IECA é eficaz para os pacientes de raça negra, pois esta hipótese não foi testada. Na verdade, sabemos que HDI, em associação ao tratamento convencional, promove resultados melhores que o tratamento convencional isolado.

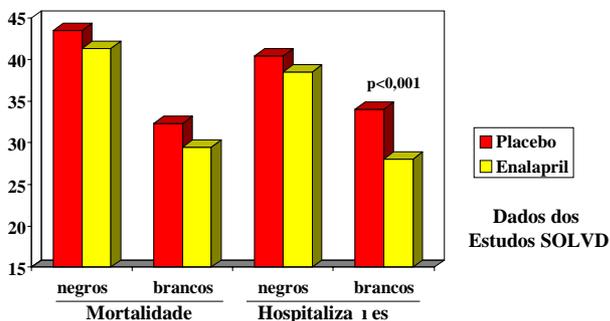
O resultado do estudo A-HeFT permite questionar se a adição de HDI não seria eficaz no tratamento dos pacientes de raça branca. O resultado do estudo V-HeFT II sugeriu que os pacientes de raça branca não apresentavam redução de mortalidade com o esquema HDI, mas não testou se, adicionado ao IECA, ele não melhoraria ainda mais a eficácia do tratamento (3; 4). No estudo A-HeFT, não foram estudados pacientes de raça branca, portanto este questionamento também permanece sem resposta.

Qual deve ser nossa postura frente a este resultado? Frente à evidência, para os pacientes de raça negra, devemos adicionar HDI ao esquema convencional, uma vez que o estudo A-HeFT comprovou que este esquema é mais eficaz do que o convencional com IECA, betabloqueador e espironolactona. Para os pacientes de raça branca não temos a mesma evidência, mas é interessante lembrar que, muitas vezes, em pacientes refratários, especialmente naqueles com dispnéia, associamos ao tratamento convencional o nitrato em busca de melhora sintomática, muitas vezes com sucesso. Fica, portanto, a dúvida se a adição da HDI ao tratamento convencional não será também eficaz para pacientes de raça branca.

Com este desenho, que adicionou ao IECA a HDI, o estudo A-HeFT não esclareceu a dúvida levantada pelo estudo V-HeFT, se os pacientes de raça negra são realmente menos responsivos aos inibidores da ECA.

Os estudos SOLVD prevenção e tratamento documentaram que os pacientes de raça negra primeiro evoluem pior do que os de raça branca, apresentando maior mortalidade, e, segundo, que os mesmos não responderiam ao tratamento com o IECA com a mesma intensidade de benefício que os de raça branca (Figura 1) (5; 6).

### Mortalidade e Hospitalizações ao final de 4 anos de seguimento



Exner DV et al N Engl J Med 2001; 344: 1351-57

Figura 1 - No estudo SOLVD os pacientes de raça negra apresentaram maior mortalidade e foram mais frequentemente hospitalizados do que os de raça branca. Com o tratamento com enalapril, somente os de raça branca apresentaram redução nas hospitalizações.

A aplicação deste resultado na prática clínica, entretanto, não é simples, pois estes estudos apontam a resposta do grupo e não a de cada indivíduo, e não sabemos se não haverá, dentre os pacientes de raça negra, aqueles que responderão ao tratamento com IECA. Provavelmente esta dúvida fez com que no estudo A-HeFT o IECA fosse mantido no esquema convencional (3).

Haverá realmente diferença na resposta ao bloqueio neuro-hormonal entre os pacientes de raça negra e branca? O estudo *The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST) acrescentou a este tema outras evidências, uma vez que, na análise de subgrupos, se constatou que os pacientes de raça negra não apresentavam redução de mortalidade quando tratados com bucindolol, fato observado nos pacientes de raça branca (7). Desta forma, os estudos SOLVD, V-HeFT e BEST, em conjunto, sinalizam que os pacientes de raça negra respondem menos ao bloqueio neuro-hormonal com IECA e betabloqueador (4; 7).

Esta resposta diferente aos medicamentos não tem uma explicação comprovada e única, mas existe consenso de que os indivíduos afro-americanos são mais propensos à hipertensão arterial e IC do que os de raça branca. As explicações para este achado são complexas e envolvem fatores psicológicos, biológicos, socioeconômicos, endócrinos e mesmo aqueles devidos à seleção relacionada à migração (8; 9).

Para mostrar como este tema é realmente controverso, temos estudos com carvedilol demonstrando que a resposta dos pacientes de raça negra foi semelhante à dos de raça branca, com ambos os grupos apresentando redução semelhante da morbi-mortalidade com o tratamento (10). A diferente resposta dos pacientes de raça negra ao carvedilol em relação ao observado com o bucindolol, poderia estar relacionada ao efeito vasodilatador que o carvedilol possui e que o bucindolol não tem. Existem, portanto, mais dúvidas do que certezas quanto ao tema etnia e resposta aos medicamentos para tratamento da IC, porque o conjunto de evidências sugere haver realmente diferenças na resposta a determinados fármacos. Não

há, portanto, consenso sobre sua aplicabilidade na hora do tratamento dos pacientes em geral.

É possível identificar quais pacientes responderão a determinados medicamentos e quais não responderão? Se isto for possível, teremos uma fantástica revolução no manejo do tratamento das diferentes doenças. Conforme vimos, a resposta aos medicamentos não é homogênea, e um dos fatores que parece modular de modo importante esta resposta é a característica genética (genótipo) do indivíduo. Crescem os estudos que documentam que a resposta a determinados medicamentos é influenciada pelo polimorfismo genético.

Quando se analisa o papel do polimorfismo do gene da enzima conversora e a resposta dos IECAs, passamos a entender melhor o tema. Os pacientes com deleção no gene (genótipo DD) apresentam maior atividade da enzima conversora e respondem de maneira mais intensa aos IECA (11; 12). Os pacientes com inserção no gene, quer na forma heterozigótica (ID) como homozigótica (II), respondem de modo menos intenso aos IECAs (Figura 2).

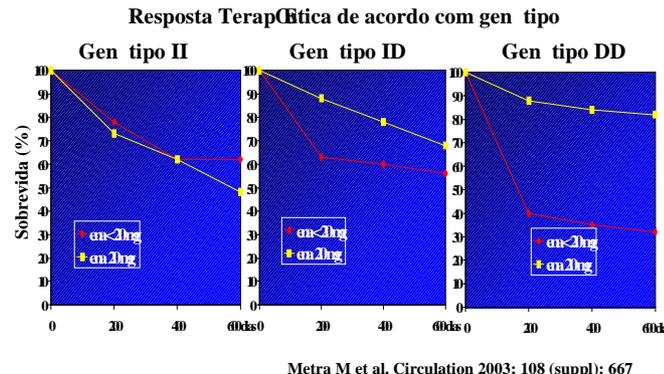
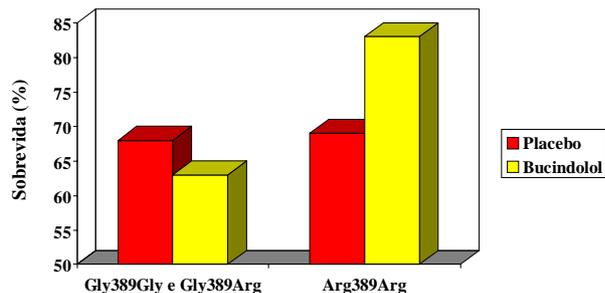


Figura 2 - No grupo de pacientes tratados com doses baixas de enalapril, aqueles com genótipo DD apresentam maior mortalidade do que os com o gen inserido. Quando tratados com doses plenas dos inibidores da ECA, foram os com gen deletados aqueles que apresentaram maior redução de mortalidade.

Em relação aos betabloqueadores, também se documentou que a resposta ao medicamento é mediada pelo polimorfismo genético. Recentemente, Liggett et al apresentaram dados preliminares no Congresso do *Heart Failure Society of America* de análise do resultado do estudo BEST quanto à resposta ao tratamento, considerando o polimorfismo para os receptores adrenérgicos beta-1. A análise mostrou que a resposta dos pacientes ao bucindolol foi modulada pelo polimorfismo, com os pacientes homozigóticos com Arg na posição 389 apresentando redução de mortalidade com o fármaco, enquanto os que tinham Gly na posição 389, quer homozigóticos ou heterozigóticos, não apresentaram esta redução (Figura 3). O interessante é que esta modulação genética explica a razão pela qual os pacientes de raça negra apresentaram resultados menos expressivos com o fármaco. Na análise da frequência de cada um dos genótipos, os pacientes de raça negra ofereceram, com maior frequência, o genótipo menos responsivo ao medicamento (Figura 4). Assim, este estudo documenta que a resposta ao bucindolol é geneticamente modulada.

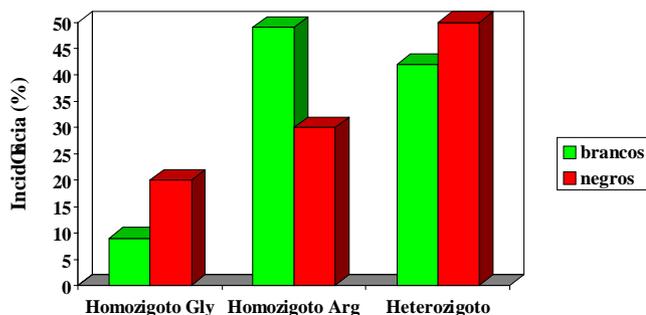
### Sobrevida após 4 anos de tratamento com placebo ou bucindolol



Liggett SB. HFSA Meeting. Toronto Canadá 2004

Figura 3 - Os pacientes com o padrão genético homozigótico Arg389Arg apresentaram maior sobrevivência quando tratados com bucindolol, fato não observado com os pacientes com Gly nesta posição 389.

## Polimorfismo para o Receptor Adrenérgico Beta-1 Relacionado a presença de Arg ou Gly na posição 389



Human Mutation 1999; 14: 271

Figura 4 - Os pacientes de raça negra apresentam com menor frequência o padrão genético homozigótico com Arg na posição 389.

Os dados sobre o polimorfismo genético são ainda iniciais, mas os resultados são consistentes e indicam que a característica genética do paciente identifica quais pacientes acometidos pela IC terão pior prognóstico. Por exemplo, quando se estudou a importância do genótipo quanto ao gene da ECA, identificou-se que os pacientes com o genótipo DD tinham pior evolução, provavelmente em decorrência da maior ativação do sistema renina angiotensina (13). O interessante é que o tratamento com os IECA modifica esta história natural, reduzindo a mortalidade dos seus portadores, e os pacientes com o genótipo DD são os que, de maneira mais intensa, respondem aos IECA (12). Nos pacientes com o genótipo II, o impacto do tratamento é menor e é possível que o IECA não seja o ideal para o cuidado destes pacientes (13). É importante ressaltar que a dose de prescrição dos inibidores da ECA tem papel fundamental nesta mudança da história natural. McNamara et al mostraram que doses baixas não modificam a evolução, fato obtido com a dose correta do medicamento (14).

O mesmo tem sido demonstrado quanto ao polimorfismo dos receptores adrenérgicos beta. Os portadores do genótipo Gln27Gln apresentam pior evolução do que os que apresentam Glu em vez de Gln na posição 27 (15). O polimorfismo na posição 27, além de estratificar o prognóstico, modula a resposta aos betabloqueadores. Recentemente, no Congresso do Europeu de IC (França 2003), Metra et al apresentaram dados preliminares que demonstram que pacientes com forma homozigótica Gln27Gln são menos responsivos aos betabloqueadores tanto quanto à reversão da remodelação ventricular, e que os homozigóticos Glu27Glu são os que apresentam maior reversão da dilatação cardíaca com o tratamento (16). Estes dados sugerem que a identificação do polimorfismo genético permitiria identificar quais pacientes seriam mais responsivos a determinados medicamentos.

Como vimos, o tema é bastante complexo e controverso e não temos respostas a todas as perguntas formuladas. O estudo A-HeFT nos acrescenta dados para o tratamento dos pacientes de raça negra, mas não modifica de modo substancial esse tratamento. Apesar de todos esses dados, não possuímos evidências de que haja tratamento melhor do que o bloqueio neuro-hormonal por meio de politerapia. Em conclusão, esperamos que, num futuro não muito distante, a característica genética de cada paciente seja identificada antes da prescrição dos medicamentos, e que o genótipo indicará qual será a melhor combinação terapêutica para cada paciente. Provavelmente não prescreveremos IECA para aquelas inserções no gene da ECA (genótipos DI ou II) e não receitaremos bucindolol para os com Gly na posição 389. Quem sabe amanhã passaremos a fazer uma prescrição orientada, fundamentada no genótipo dos pacientes, genótipo este que identificará quem é responsivo ou não a determinados medicamentos, conseguindo-se assim melhores resultados no tratamento da IC e em diferentes grupos étnicos.

## Referências Bibliográficas

1- II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 1999; 72: 1-30.

2- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.

3- Taylor AI, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 2049-57.

4- Carson P, Ziesche S, Johnson G et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: Analysis of the vasodilator heart failure trials. J Cardiac Fail 1999; 5: 178-87.

5- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ et al. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. N Engl J Med 1999; 340: 609-16.

6- Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2001; 344: 1351-57.

7- The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.

8- Freis ED. Age, race, sex and other indices of risk of hypertension. Am J Med 1973; 55: 275-80.

9- Falkner B. Differences in blacks and whites with essential hypertension. Biochemistry and endocrine. Hypertension 1990; 15: 681-86.

10- Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1358-65.

11- Danser AH, Schalekamp MADH, Bax WA et al. Angiotensin-converting enzyme in human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. Circulation 1995; 92: 1387-88.

12- Metra M, Nodari S, Pezzali N et al. High doses of ACE inhibitors are specially beneficial in the heart failure patients with angiotensin converting enzyme DD deletion. Circulation 2003; 108; 17 (suppl): 667.

13- Andersson B, Sylvén C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increase mortality in idiopathic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 167-67.

14- McNamara DM, Holubkov R, Postava L et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2019-26.

15- Forleo C, Resta N, Sorrentino S et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphism and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Med 2004; 117: 451-48.

16- Metra M, Nodari S, Pezzali N et al. Beta-2 adrenoceptor mediated gene polymorphism may influence the effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2003; 2 (suppl): 185.