



MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA USO DE NESIRITIDE

Nadine Clausell

Profa. Associada do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS;
Coordenadora do Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Doutora em Cardiologia pela Universidade de Toronto – Canadá.

Endereço para correspondência:

Dra. Nadine Clausell
Serviço de Cardiologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – sala 2060
Porto Alegre – CEP 90035-003 - Brasil
Fone/fax - + 55 51 2101 8657
e-mail – clausell@portoweb.com.br

Embora de maneira tradicional os objetivos no tratamento da insuficiência cardíaca sejam divididos entre aqueles buscando melhora dos sintomas e aqueles buscando melhora da sobrevida, o manejo de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) deve ter, como orientação geral, resolver o perfil hemodinâmico, no qual os pacientes se enquadram. Aproximadamente 2/3 ou mais dos pacientes apresentam congestão, seja acompanhada ou não de baixo débito cardíaco. Portanto, quase sempre o uso de diuréticos intravenosos é necessário. A questão que acompanha o debate no manejo destas situações é o emprego ou não de drogas vasoativas, sejam estas inotrópicas ou vasodilatadoras. Neste artigo, abordaremos, dentro da estratégia vasodilatadora, o uso do nesiritide, molécula recombinante do peptídeo natriurético atrial do tipo B.

A estratégia vasodilatadora parte do pressuposto de que na ICD há uma elevação da resistência vascular periférica muito importante contribuindo de forma significativa para piora do débito cardíaco. Além disto, vários estudos prévios demonstraram que na ICD há real benefício de incremento do débito cardíaco com redução progressiva das pressões de enchimento e da pós e pré-carga às custas da combinação de diuréticos e vasodilatadores (1, 2). De modo tradicional, o nitroprussiato de sódio foi e tem sido utilizado com esta finalidade (3). Em algumas ocasiões, nitroglicerina também pode ser empregada com resultados semelhantes (4). O mais novo vasodilatador, já disponível no mercado norte-americano e aprovado naquele país para o tratamento da ICD, é o nesiritide.

O nesiritide é a forma recombinante do peptídeo natriurético atrial humano do tipo B, este produzido pelos ventrículos em resposta à distensão das miofibrilas. Os efeitos decorrentes da liberação do BNP são de relaxamento da musculatura lisa vascular, causando vasodilatação, principalmente arterial, aumento da filtração glomerular, inibição da reabsorção tubular de sódio, inibição da liberação de noradrenalina e de endotelina-1 (5). O conjunto destes efeitos configura um potencial perfil benéfico no contexto do manejo de pacientes com ICD. As respostas clínicas ao uso de nesiritide, no entanto, ainda são objeto de estudos e algumas controvérsias.

O estudo que levou à aprovação do uso do nesiritide para o tratamento da ICD, nos Estados Unidos, foi o estudo VMAC, publicado no JAMA, em 2002. Pacientes com ICD, sob monitorização hemodinâmica com cateter de Swan Ganz foram randomizados para receberem nitroglicerina, nesiritide ou placebo, tendo como desfechos queda na pressão capilar e melhora da

dispnéia. Essencialmente, o que este estudo demonstrou foi que o nesiritide foi melhor do que a nitroglicerina para reduzir pressão capilar e melhorar a sensação de dispnéia em 3h. Embora estes dados tenham demonstrado a eficácia do nesiritide, estes não são desfechos duros, desejáveis para um padrão mais elevado de evidência científica (6).

Num modelo de ensaio comparando esta droga a um inotrópico clássico, a dobutamina, o estudo PRECEDENT, publicado no JACC em 2002, contribuiu com informações acerca do desempenho de duas classes de medicamentos com pressupostos diferenciados. Pacientes com ICD foram randomizados para receberem dobutamina ou duas doses diferentes de nesiritide, com a finalidade de comparar incidência de arritmias, dias de hospitalização, re-internações e morte. Os resultados foram favoráveis ao nesiritide, no que tange ao desenvolvimento de arritmias e demais desfechos (7). No entanto, há que se ressaltar que se esperariam efeitos pró-arrítmicos da dobutamina (já intensamente descritos) e, portanto, sempre associada a maior morbi-mortalidade (8). Neste sentido, o desempenho vantajoso do nesiritide, nesta comparação, apenas pontua diferenças entre estratégias antagônicas em relação ao manejo hemodinâmico dos pacientes com ICD.

Uma estratégia que parece atrativa para o manejo de pacientes com ICD é a utilização de ambiente de hospital-dia. O nesiritide foi testado, neste cenário, num ensaio clínico chamado FUSION I para avaliação de eficácia e segurança. Pacientes foram selecionados, 3 a 5 dias após a alta hospitalar por descompensação da IC, e randomizados para duas doses diferentes de nesiritide ou placebo, com infusões semanais objetivando, em 90 dias, a análise de desfecho combinado de mortalidade e desenvolvimento de síndrome cardiorenal. Observou-se que, no braço que recebeu a dose mais baixa de nesiritide, houve redução significativa de eventos, comparada ao grupo placebo, com boa tolerância e baixa incidência de eventos adversos (9). Muito recente, em março de 2007, durante o Congresso do American College of Cardiology, o Dr. Clyde Yancy apresentou dados do estudo FUSION II, com desenho semelhante ao anterior, mas buscando análise de desfechos duros em 90 dias, que estudou 911 pacientes. O resultado principal do estudo foi neutro em relação à mortalidade, mas houve efeito de proteção da função renal favorecendo o uso de nesiritide (10, 11).

Enquanto estudos de maior porte, desenhados de modo específico para avaliar desfechos duros, como mortalidade total com o uso desta droga permaneciam (e permanecem) inexistentes, foram publicadas, em 2005, duas metanálises apontando

para potenciais riscos de piora da função renal e mortalidade associados ao uso do nesiritide (12, 13). Ambas as publicações avaliaram dados de uma dezena de estudos e também dados de arquivo do laboratório fabricante do nesiritide e levantaram sérios questionamentos sobre a segurança da droga. Embora ressaltando as limitações de compilar resultados provenientes de estudos com objetivos diversos, ficou clara a necessidade de que sejam conduzidos ensaios maiores com objetivos específicos de estudar mortalidade com uso do nesiritide em pacientes com ICD.

Na evolução temporal do conhecimento do manejo da ICD, dados fundamentais emergiram do Registro ADHERE publicado em 2005. Este, que foi o maior registro prospectivo contemporâneo do manejo da ICD nos Estados Unidos, mostrou o perfil de uso de medicações nesta condição. Assim, ficou muito claro o espaço predominante de diuréticos, queda progressiva do uso inotrópicos e aumento concomitante do uso de vasodilatadores, em especial do nesiritide (14). Esta última observação foi interpretada, em parte, como resultado de uso por vezes indiscriminado da droga, sem respeitar o perfil de recomendação baseada nos estudos até então disponíveis. Na comparação dos dados deste registro, a estratégia vasodilatadora com uso de nitroglicerina ou nesiritide foi superior ao uso de inotrópicos, em especial o milrinone, no que tange à mortalidade encontrada.

Algo que é ilustrativo do impacto da produção científica sobre a prática clínica foi o fenômeno observado com o perfil de uso do nesiritide, comparando-se os períodos pré e pós-publicações das duas metanálises que trouxeram dúvidas sobre sua segurança. Num estudo publicado no final de 2006, há demonstração muito clara do padrão de uso do nesiritide desde sua liberação no s Estados Unidos, no final de 2001 até meados de 2005. Houve, por um lado, possível uso indiscriminado, elevando muito sua taxa de emprego, possivelmente não respeitando suas indicações, uma vez que esta é uma droga de fácil administração, seguida de uma queda muito nítida nesta taxa, a partir das publicações negativas (15). Isto demonstra a importância da evidência científica para orientar tomada de decisões na prática clínica.

Dados recentes têm trazido novas informações sobre os efeitos do nesiritide, abordando alguns aspectos pontuais. O primeiro deles parece estar relacionado à dosagem empregada. É possível que os eventos deletérios sobre função renal possam estar relacionados à hipotensão sustentada e conseqüente má

perfusão renal. Coerente com esta linha, um estudo pequeno, retrospectivo demonstrou que, ao se compararem diferentes doses empregadas da droga, não houve piora da função renal na dose menor, inclusive mostrando algum grau de melhora dos níveis de creatinina (16). Ressaltando tratar-se de dados coletados de prontuário, talvez esta informação possa e deva ser confirmada por meio de estudos prospectivos e randomizados. O segundo aspecto, também relativamente inexplorado, é o papel do nesiritide em pós-operatório de cirurgia cardíaca envolvendo pacientes com disfunção ventricular. O estudo NAPA, publicado recentemente, randomizou pacientes submetidos à cirurgia de revascularização para uso da droga ou placebo e demonstrou efeito benéfico sobre a função renal e melhora de sobrevida em 90 dias (17). No entanto, este último não era desfecho primário do estudo, e novos dados são necessários para que esta informação seja confirmada (ou não) mediante estudos especialmente desenhados com esta finalidade. Estes dados, de certa forma, se contrapõem àqueles levantados pelas duas metanálises de 2005, uma vez que os indicativos são opostos.

Por fim, vale pontuar que a estratégia vasodilatadora vem progressivamente ganhando terreno no manejo da ICD, e que os vasodilatadores tradicionais, como nitroglicerina e nitroprussiato de sódio, são ainda ferramentas fundamentais no armamentário disponível. No entanto, a potencial disponibilização do nesiritide no Brasil, no futuro, trará nova opção nesta mesma linha de abordagem, embora dados provenientes de estudos buscando desfechos mais nobres, como morte total, mortalidade cardiovascular e re-hospitalizações ainda são inexistentes de forma decisiva com este fármaco. Neste sentido, e para responder a este questionamento fundamental, está em vias de iniciar-se o maior estudo já realizado com nesiritide envolvendo mais de 7000 pacientes com ICD – ASCEND-HF, quando serão avaliados efeitos de curto e médio prazo sobre mortalidade neste grupo de pacientes, onde a maior parte dos novos fármacos tem, de modo repetitivo, trazido resultados frustrantes. Portanto, o real papel do nesiritide no manejo da ICD ainda aguarda um conjunto de dados mais consistentes para compor um nível mais elevado e sólido de evidência científica.

Declaração de potencial conflito de interesse: a Dra. Nadine Clausell atuou como palestrante em Simpósios patrocinados pela Janssen-Cilag.

Referências Bibliográficas

1. Stevenson LW, Tillisch JH. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 1986;74:1303-8.
2. Rohde LE, Furian T, Campos C, et al. Implications of the hemodynamic optimization approach guided by right heart catheterization in patients with severe heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(3):261-6.
3. Stevenson LW. Tailored therapy before cardiac transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:468-76.
4. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
5. Silver, MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(1):14-21.
6. The VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart

failure. *JAMA* 2002;287:1531-1540.

7. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:798-803.
8. Capomolla S, Febo O, Opasich C, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3:601-610.
9. Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial). *Am J Cardiol* 2004;94:595-601.
10. Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. The Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure: study rationale and design. *Am Heart J* 2007;153:478-484.
11. Yancy CW. Late Breaking Clinical Trials – Results from the FUSION II trial. 56th Annual Scientific Session. American College of Cardiology 2007, New Orleans, USA.
12. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson K. Risk of

worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.

13. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-1905.

14. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005 Jul 5;46(1):57-64

15. Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, Burroughs

TE. Use of Nesiritide Before and After Publications Suggesting Drug-Related Risks in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA* 2006;296:1877-1884.

16. Riter HG, Redfield MM, Burnett JC, Chen HH. Nonhypotensive Low-Dose Nesiritide Has Differential Renal Effects Compared With Standard-Dose Nesiritide in Patients With Acute Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction. *JACC* 2006;47:2334-42.

17. Mentzer RM, Oz MC, Sladen RN, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. The NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:716-26.